

Стенокардия Принцметала. Вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения

Б.Л. Шкловский, А.А. Прохорчик, А.Н. Пырьев, В.И. Бакшеев

ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» Минобороны России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре рассмотрены актуальные проблемы стенокардии Принцметала (вазоспастическая стенокардия, вариантная стенокардия). Обращается внимание на своевременную диагностику, которая должна быть комплексной с учетом возможного атипичного течения и развития осложнений.

Освещается важная роль электрокардиографического мониторинга (в том числе с использованием имплантируемых регистраторов). Подчеркивается, что больные с нарушением ритма сердца, синкопой находятся в группе высокого риска развития внезапной сердечной смерти. Данной категории больных рекомендуется своевременно определять показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Авторы анализируют перспективы применения новых методов лечения вариантной стенокардии.

Ключевые слова: вазоспастическая стенокардия, стенокардия Принцметала, вариантная стенокардия, коронарный вазоспазм, синкопе, нарушения ритма сердца, внезапная сердечная смерть.

Для цитирования: Шкловский Б.Л., Прохорчик А.А., Пырьев А.Н., Бакшеев В.И. Стенокардия Принцметала. Вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения. Терапевтический архив. 2019; 91 (11): 116–123. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000107

Prinzmetal angina. Questions of pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment

B.L. Shklovskiy, A.A. Prokhorchik, A.N. Pyr'ev, V.I. Baksheev

Vishnevsky 3 Central military clinical hospital, Moscow, Russia

Current problems of Prinzmetal angina (vasospastic angina, variant angina) considers in this review. Attention is drawn to early diagnosis, which should be comprehensive, taking into account possible atypical courses and the development of complications. The important role of electrocardiographic monitoring (including using implantable recorders) is highlighted. It is emphasized that patients with cardiac arrhythmias, syncope are at high risk of developing sudden cardiac death. In this category of patients, it is recommended to timely determine the indications for implantation of a cardioverter-defibrillator. Authors consider the prospects of using new methods of treatment of angina pectoris.

Keywords: vasospastic angina, Prinzmetal angina, variant angina, coronary spasm, syncope, cardiac arrhythmia, sudden cardiac arrest.

For citation: Shklovskiy B.L., Prokhorchik A.A., Pyr'ev A.N., Baksheev V.I. Prinzmetal angina. Questions of pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment. Therapeutic Archive. 2019; 91 (11): 116–123. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000107

БКК – блокаторы кальциевых каналов
ВССТ – вазоспастическая стенокардия
ИМ – инфаркт миокарда
КА – коронарная артерия
КА_{АТФ} – АТФ-зависимые калиевые каналы

КВС – коронарный вазоспазм
КГ – коронарография
ОКС – острый коронарный синдром
ЭКГ – электрокардиография

В 2019 г. исполняется 60 лет с момента описания Мурон Принцметал вазоспастической стенокардии (ВССТ), в основе которой лежит «коронарный вазоспазм» (КВС) – переходящий стеноз эпикардиальной коронарной артерии (артерий; КА) за счет повышения ее тонуса, приводящий к значительному ограничению коронарного кровотока и развитию ишемии миокарда [1]. ВССТ (стенокардия Принцметала, вариантная стенокардия) является формой нестабильной стенокардии, возникает спонтанно и характеризуется транзиторным подъемом сегмента *ST*, разрешается самопроизвольно или под воздействием нитроглицерина без прогрессирования и перехода в инфаркт миокарда (ИМ) [1]. Несмотря на определенность тактики терапевтического лечения, вопросы диагностики, патофизиологии, ведения больных и прогноза при данном заболевании остаются до конца не изученными.

Общие дефиниции

Доклад Мурон Принцметал основан на изучении 32 случаев вариантной стенокардии, когда боль ассоциировалась с временным повышением сегмента *ST* при повседневной на-

грузке или в покое (но не физическим напряжением) [1]. У 12 пациентов из 32 развился ИМ. Посмертное исследование подтвердило, что коронарный атеросклероз был общим для обеих форм стенокардии.

Случаи, подобные описанным Принцметалом и коллегами, были представлены и ранее [2, 3]. Эти авторы признали, что временные изменения *RS-T* во время стенокардии могут быть похожими на те, которые наблюдаются при остром ИМ, но могут быть также связаны и с другой клинической картиной. Проведенное Принцметалом экспериментальное исследование [25 собакам проводилась временная окклюзия крупной ветви КА] позволило предположить, что причиной возникновения местного нарушения миокарда во время приступа стенокардии является временное повышение тонуса крупных КА, пораженных атеросклеротическим процессом, вызывающим критическое сужение просвета сосуда вплоть до его временного закрытия [1].

Во многих исследованиях показано, что КВС играет важную роль в патогенезе различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая острый коронарный синдром (ОКС), синкопальные состояния, нарушения ритма сердца,

сердечную недостаточность, атипичный болевой синдром, внезапную сердечную смерть [1, 4–6].

Эпидемиология

Распространенность ВССТ точно не известна. Считается, что она встречается у 2–10% больных всего населения Европы и США [7]. В Японии распространенность ВССТ значительно выше, чем в Европе [8, 9]. Так, по данным японских исследователей, диагноз «вазоспастическая стенокардия» среди больных со стенокардией устанавливается у 40% всех пациентов, которым проводится коронарография (КГ) по поводу загрудинных болей [10]. При этом частота множественного спазма (двух и более КА) в результате провокационного теста в японской (24,3%) и тайванской популяциях (19,3%) значимо выше, чем в европейской популяции (7,5%) [6]. Показано, что КВС более распространен среди мужчин, однако влияние пола на долгосрочный прогноз полностью не выяснено [10–12].

Большинство пациентов с ВССТ находятся в возрасте от 40 до 70 лет [10, 11]. Описаны также случаи ВССТ у лиц 6, 11, 16, 17 лет [13–17].

Одновременный множественный коронарный спазм с развитием ИМ и злокачественной аритмии может возникнуть даже при отсутствии существенного стеноза и триггерных факторов [18]. ВССТ обуславливает в 5% случаев остановку сердца от желудочковой аритмии [19]. При этом частота внебольничных внезапных остановок сердца среди пациентов с ВССТ в 50 раз выше, чем в японской популяции в целом (2,4% против 0,05% соответственно), и такие пациенты находятся в группе высокого риска внезапной сердечной смерти [20].

Патогенез

Единого механизма, объясняющего процесс КВС, не существует. В исследованиях 1980–1990-х годов показана важная роль автономной нервной системы, оксидативного стресса, дефицита активности оксида азота (NO), респираторного алкалоза, дефицита магния, витамина E, инсулина в патофизиологии вазоспазма [21, 22]. Позднее (в начале 2000-х годов) было доказано, что мутации гена эндотелиальной синтазы и полиморфизм гена параоксоназы ассоциируются с развитием КВС, полиморфизм гена NADH/NADPH-oxidase p22 rhox – с возникновением спазма КА у мужчин, а полиморфизм генов стромелизин-1 и интерлейкина-6 – с развитием КВС у женщин [23–25]. Кроме того, в исследованиях показана роль нарушений в АТФ-зависимых калиевых каналах (K_{ATP}), повышения активности Rho-киназы в гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к провоспалительному ответу и ускоренному атерогенезу в коронарных сосудах, чрезмерному сокращению гладкомышечных клеток в них [26, 27].

Известно, что активность парасимпатической нервной системы увеличивается в покое и подавляется при физической нагрузке [28]. Исследования также показали, что КВС происходит чаще ночью во время фазы быстрого сна (дви-

жения глазных яблок), что связано с уменьшением вагусной и увеличением адренергической активности [29]. Результаты недавнего исследования французских ученых показали, что симпатическая нервная система напрямую участвует в патогенезе КВС, усиливая коронарный сосудистый тонус [30]. Вместе с тем замедленное восстановление частоты сердечных сокращений после нагрузки (эргоновином, тредмил-тест) было независимым предиктором наличия ВССТ, которая предполагает связь между спазмом КА и вегетативной дисрегуляцией [31].

Таким образом, в патогенез КВС важную роль играют воспаление, эндотелиальная дисфункция, гиперсократимость гладкомышечных клеток сосудов, окислительный стресс, генетические и многие другие факторы, которые нарушают баланс парасимпатический и симпатической нервной системы.

Факторы риска

К факторам риска развития ВССТ относятся курение, злоупотребление алкоголем, переохлаждение, прием кокаина, марихуаны, амфетамина, физический стресс с активацией вегетативной нервной системы, гипотермия, электролитные нарушения, дефицит магния [6]. Описано развитие ВССТ при лечении рака простаты 5-флюороурацилом [32]. КВС может также возникать после катетерной абляции при стойкой фибрилляции предсердий, чрескожных вмешательствах (в 1–5% случаев) и индуцироваться введением интродьюсера, что может приводить к развитию кардиогенного шока, жизнеугрожающих аритмий [33, 34]. Поэтому раннее выявление элевации сегмента ST как во время процедуры, так и в течение часа после нее необходимо для предотвращения гемодинамического коллапса [33].

Предрасполагающие факторы

Развитию КВС способствуют холодовой стресс, гипервентиляция, проба Вальсальвы, ремнантные липопroteиды, употребление симпатомиметиков (эпинефрин, норэпинефрин и др.), бета-блокаторов (пропранолол и др.), парасимпатомиметиков (метахолин, пилокарпин и др.), алкалоидов спорыньи (эргонолин, эрготамин и т.д.), особенно утром, когда спонтанный КВС легче всего развивается [22]. Активация тромбоцитов может быть триггером КВС за счет высвобождения тромбоксана и серотонина, обладающих вазоконстрикторным эффектом [6]. И наконец, возможно развитие КВС в периоперационном периоде некардиохирургических операций, а также у реципиентов при трансплантации сердца [35, 36].

Клиника ВССТ характеризуется развитием эпизодов стенокардии длительностью обычно до 15 мин, которые происходят между полуночью и 8:00 ч утра и могут быть как единичные, так и групповые (2–3 эпизода в пределах 30–60 мин) [37]. Симптомы обычно возникают спонтанно в покое, иногда во время обычной дневной активности, но не воспроизводятся при физических упражнениях или при эмоциональных нагрузках [1, 8, 22]. Боль может иррадиировать в шею, челюсти, левое плечо и другие области, сопровождаться онемением, слабостью в левой руке [10]. Имеются

Сведения об авторах:

Шкловский Борис Львович – к.м.н., зам. начальника по медицинской части ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, ORCID: 0000-0002-2085-4850

Прохорчик Александр Александрович – к.м.н., главный кардиолог ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, ORCID: 0000-0001-55 42-3527

Пырьев Андрей Николаевич – заслуженный врач РФ, д.м.н., начальник кардиологического отделения ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, ORCID: 0000-0002-6219-191X

Контактная информация:

Бакшеев Владимир Иванович – заслуженный врач РФ, член-корр. РАЕН, д.м.н., начальник отделения научно-методического отдела ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, тел.: 8(926)595-57-03, e-mail: baksheevld@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7036-4473

Критерии диагностики вазоспастической стенокардии

[J.F. Beltrame и соавт., 2017; 42]

Критерии ВССТ

1. *Ответ на терапию нитратами* – во время спонтанного эпизода, не менее одного следующего:
 - A. Стенокардия покоя – особенно между ночью и ранним утром
 - B. Отмеченное дневное изменение толерантности к физической нагрузке – уменьшение утром
 - C. Гипервентиляция может ускорить развитие эпизода стенокардии
 - D. Блокаторы медленных кальциевых каналов (но не β -блокаторы) подавляют эпизоды
2. *Транзиторные ишемические изменения ЭКГ* – во время спонтанного эпизода, включая любое следующее, по крайней мере в двух смежных отведениях:
 - A. ST сегмента элевация $\geq 0,1$ mV
 - B. ST сегмента депрессия $\geq 0,1$ mV
 - C. Появление новых отрицательных зубцов U
3. *Спазм коронарной артерии* – определяется как проходящая тотальная или субтотальная окклюзия ($>90\%$ сужение) со стенокардией и ишемическими изменениями на ЭКГ, которые изменяются спонтанно или в ответ на провокацию, как правило, ацетилхолином, спорыньей или гипервентиляцией

недельный, месячный и циркадный ритмы возникновения приступов ВССТ [22]. Исследования Н. Yasue и соавт. показали, что процент увеличения диаметра КА после введения нитроглицерина был значительно больше ранним утром, чем после полудня [38]. Это может быть одним из проявлений циркадных изменений в способности осуществления физической нагрузки большинства пациентов с вариантной стенокардией. Необходимо подчеркнуть, что клиническая картина ВССТ варьирует от классической до атипичной [39]. Весь трагизм данного заболевания состоит в том, что оно может протекать бессимптомно (до 67% случаев, с подъемом сегмента ST и наличием синкопальных состояний и летальной аритмии) [10]. Ввиду отсутствия четко очерченной клинической картины, диагностика заболевания нередко затягивается.

Диагностика

Сложность постановки диагноза при болях в грудной клетке при ВССТ обусловлена схожестью таковых при ИМ, расслоении аорты, стабильной и нестабильной стенокардии [1, 40].

Важность своевременной диагностики ВССТ связана с риском развития внезапной сердечной смерти, острого ИМ, обморока, тяжелых, часто жизнеопасных нарушений ритма и проводимости (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, атриовентрикулярная блокада высокой степени), которые могут произойти еще до того, как будет диагностирована ВССТ [22, 41, 42].

При обследовании больного с ВССТ следует учитывать возможность дебюта клиники с эпилептиформных припадков, эзофагоспазма, наличия тиреотоксикоза (до 20% таких больных страдают ВССТ) [43–45]. При этом у пациентов с ВССТ, особенно при ее резистентности к медикаментозной терапии, советуют определять уровень тиреоидных гормонов [45]. Необходимо тщательно изучать неспецифические жалобы, которые могут быть расценены как психическое рас-

стройство (особенно у женщин) [46]. Важным считается дифференцировать ВССТ, особенно рефрактерного течения, с синдромом Коуниса, который встречается не так редко, но редко диагностируется, по клинике напоминает ОКС, но ассоциирован с активацией тучных клеток и тромбоцитов в развитии гиперсенситивности и аллергических реакций [47, 48].

Жизнеугрожающие аритмии являются серьезным проявлением ишемической атаки вследствие КВС и ассоциируются с синкопой или внезапной смертью [1, 49]. Следует учитывать, что индуцируемость полиморфной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, увеличенная дисперсия QT, альтерация волны T и ранняя реполяризация в течение бессимптомного периода считаются маркерами риска развития желудочковых аритмий во время спазма КА [49].

Исследования показали, что во время приступа ВССТ желудочковые аритмии отмечались в 90% случаев, 2/3 из них – кратковременные эпизоды желудочковой тахикардии [50]. Частота и значимость желудочковых аритмий связана с длительностью вазоспастического эпизода ($p < 0,005$), степени элевации сегмента ST ($p < 0,006$), наличия альтерации волны ST-T ($p < 0,005$), увеличением высоты зубца R более чем на 25% ($p < 0,025$). Во время приступа стенокардии Принцметала нередко отмечались и другие нарушения ритма и проводимости сердца, которые играют важную роль в «аритмогенной настроенности сердца»: а) суправентрикулярная тахикардия, АВ-блокада II степени и полная АВ-блокада во время спазма правой КА, АВ-диссоциация, дисфункция синусового узла [51].

Результаты мультицентрового национального регистра Японской ассоциации по изучению коронарного спазма [из 1429 пациентов с ВССТ 35 (2,8%) выжили после внебольничной остановки сердца] показали, что пациенты с ВССТ, перенесшие остановку сердца, представляют собой группу высокого риска, и у них необходимо своевременно рассматривать вопрос о возможности имплантации кардиовертера-дефибриллятора для вторичной профилактики остановки сердца [19, 20, 52].

Кроме того, у пациентов с ВССТ с подозрением на аритмию, обусловленную вазоспазмом, должны проводиться мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ; с возможным использованием имплантируемого рекордера), электрофизиологическое исследование и коронарная ангиография (включая провоцирование ацетилхолином) [49].

Приступ ВССТ может имитировать ОКС с поражением трех коронарных сосудов [53]. Необходимо также учитывать, что желудочковая тахикардия, ассоциированная только с синкопой, может быть вариантом ВССТ без болей в сердце, что требует проведения провокационного внутрикоронарного теста с эргоновином [54].

При ЭКГ выявляются характерные изменения в виде элевации сегмента ST (класс I, C¹), но на практике регистрация ЭКГ во время приступа не всегда возможна [55].

Амбулаторное мониторирование ЭКГ в течение 24–48 ч (IIa, C) и более у пациентов с ВССТ, у которых это состояние подозревается, позволяет определить эпизоды нетипичных болей в грудной клетке и оценить масштабы нагрузки ишемией, степени тяжести ишемии в ходе повседневной активности пациента [7, 9, 56]. Рекомендуют также использование имплантируемых регистраторов (loop-recorder) на длительное время, что позволяет более четко выявлять редко возникающие, жизнеугрожающие аритмии [7].

Коронарная ангиография с провокационным тестированием (IIa, C) эргоновином и ацетилхолином является золотым стандартом для диагностики ВССТ [42, 57]. При этом

¹ Здесь и далее указаны класс и уровень рекомендаций по ESC 2013 [66].

положительный провокационный тест должен включать ответ на провокационные стимулы: а) воспроизводство обычной боли в груди; б) возникновение ишемических изменений на ЭКГ; г) вазоконстрикция >90% (по данным ангиографии) [42]. При отсутствии хотя бы одного из компонентов тест считают сомнительным.

Необходимо отметить, что спазм может возникать как в пораженных атеросклерозом КА, так и в интактных сосудах [58, 59].

Так, согласно данным немецкого исследования CASPAR (Coronary Artery Spasmin Patients with Acute Coronary Syndrome), каждый четвертый пациент с ОКС не имеет гемодинамически значимых поражений КА. Среди этих больных спазм КА, документированный при интракоронарном введении ацетилхолина, отмечается в половине случаев [60].

Вместе с тем показано, что даже нормальные по данным ЭКГ КА при более тщательном рассмотрении [по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования (УЗИ)] могут иметь минимальные признаки атеросклероза [61].

Следует подчеркнуть, что отрицательный ангиографический провокационный тест **не позволяет (!)** окончательно исключить коронарный вазоспазм, как причину самой ВССТ, подтверждая золотое правило отечественных клиницистов: **«положительный симптом подтверждает диагноз, отрицательный – его не отвергает»** [62].

Исследовательская группа по изучению нарушений коронарной вазомоторики (Coronary Vasomotion Disorders International Study Group [COVADIS]) разработала международные стандарты диагностических критериев коронарных вазомоторных расстройств (см. таблицу) [42].

«Безусловная ВССТ» диагностируется, если отзывчивая к нитратам стенокардия очевидна во время непосредственных эпизодов, и также переходные ишемические изменения кардиограммы во время непосредственных эпизодов или критерии спазма КА присутствуют.

«Подозреваемая ВССТ» диагностируется, если отзывчивая к нитратам стенокардия очевидна во время непосредственных эпизодов, но переходные ишемические изменения кардиограммы сомнительны или недоступны и критерии спазма КА сомнительны.

И наконец, связь с рисками и осложнениями провокационного тестирования в случае переходящих изменений ЭКГ во время отзывчивого к нитратам эпизода стенокардии, согласно определению COVADIS, от проведения которого можно воздержаться [9, 42].

Для диагностики ВССТ изучается возможность применения и других методик (в скобках указывается класс рекомендаций, по данным Японской ассоциации кровообращения): тест с **физической нагрузкой** (класс IIb); с **гипервентиляцией** у больных с низкой (класс IIa) и высокой (класс IIb) частотой стенокардитических атак; тест на **выявление эндотелиальной дисфункции** (класс IIb); **мультидетекторная компьютерная томография** (класс IIb); **холодовой тест** или **психическая нагрузка** при стабильном состоянии пациента и подозрении на ВССТ (класс IIb); **исследование коронарного кровотока** (IIb); **измерение уровней лактата коронарного синуса** во время индуцированного коронарного спазма (класс IIb); **коронарная ангиоскопия**; **внутрисосудистое УЗИ** [10, 22]. Изучается возможность применения в диагностике ВССТ **когерентной оптической томографии**, а также **однофотонной компьютерной эмиссионной томографии** с ^{123}I -β-метил-разветвленной жирной кислотой для дифференциальной диагностики ВССТ и кардиомиопатии такоубо [63, 64].

Лечение

Лечение пациентов с ВССТ должно быть комплексным с обязательным сочетанием немедикаментозных, медикаментозных методов воздействия и своевременным определением показаний к хирургическому лечению.

1. Коррекция факторов риска включает в себя (все классы I):

а) отказ от курения; б) контроль артериального давления; в) поддержание идеального веса; г) коррекцию нарушенной толерантности к глюкозе; д) коррекцию нарушения липидного обмена; е) избежание чрезмерной усталости и психического стресса; ж) отказ от употребления алкоголя; з) исключение триггерных факторов [10].

2. Лекарственная терапия проводится следующими препаратами:

1. **Нитраты** – сублингвальный прием, внутривенное введение во время приступа (класс I), длительное для профилактики коронарного спазма (IIa) [10]. Вместе с тем возникновение толерантности к нитратам может ограничить их использование в качестве терапии первой линии [6, 22].

2. **Никорандил** (класс IIa) – активатор K_{ATP} , оказывает нитратоподобный эффект и также подавляет атаки ВССТ [65].

3. **Блокаторы кальциевых каналов (БКК)** – считаются лекарственными препаратами первого выбора для лечения ВССТ. Они хорошо контролируют состояние больных и обеспечивают в целом благоприятный долгосрочный прогноз (класс I) [10, 66]. Важно, чтобы БКК длительного действия принимались до сна с таким расчетом, чтобы время их максимальной активности приходилось на период возможного приступа (полночь–раннее утро) [22]. Начиная с использования высоких доз БКК длительного действия (нифедипин 80 мг/сут, амлодипин 20 мг/сут, дилтиазем 360 мг/сут или верапамил 480 мг/сут). При рефрактерном КВС рекомендуют назначение комбинации БКК из двух различных классов (дигидро- и недигидропиридиновых) в сочетании с приемом нитратов [22]. Сопутствующее комбинированное применение β-блокаторов возможно только при ВССТ со значительным стенозом КА (IIa). Монотерапия β-блокаторами может принести вред (класс III) за счет потенциального увеличения частоты приступов и их продолжительности вследствие вазоспазма, обусловленного преобладанием стимуляции α-адренорецепторов при блокаде β-адренорецепторов [10, 67]. Более того, β-блокаторы третьей генерации (например, небиволол), несмотря на их вазодилатационные свойства, также могут индуцировать КВС с развитием ВССТ [68].

У пациентов с многососудистым спазмом БКК не должны отменяться даже при уменьшении числа приступов и их отсутствии на фоне лечения в виду того, что немая ишемия, часто возникающая у таких больных, является триггером развития летальных аритмий и внезапной сердечной смерти [22].

Возможно использование других медикаментозных средств, считающихся эффективными в подавлении КВС: витамин E (IIb), эстрогены у постменопаузальных женщин с ВССТ (IIb), кортикостероиды (IIb), статины (IIb), ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (IIb), прямого ингибитора Rho-киназы² – фасудила при рефрактерной ВССТ [10, 69]. Также показано, что внутривенная

²Rho = Rasm homologous (гомологичный Ras); Ras – Rat sarcoma (саркома крыс). Белки Ras распространены повсеместно, регулируют различные аспекты клеточной пролиферации, дифференцировки и морфологии. Они являются протоонкогенами, постоянная активация которых ведет к злокачественному перерождению клеток.

инфузия сульфата магния, являющегося антагонистом Ca^{2+} , позволяет быстро купировать приступ, приводя к вазодилатации всех КА [70].

Тем не менее, даже несмотря на правильно подобранное лечение, около 20% пациентов, страдающих ВССТ, не отвечают на терапию двумя БКК в сочетании с нитратами длительного действия [6]. Поэтому при лечении рефрактерной вазоспастической стенокардии возможно применение следующих стратегий, которые могут оказаться эффективными: а) высокие дозы БКК (верапамил или дилтиазем 960 мг/сут и/или нифедипин 100 мг/сут); б) антиадренергические препараты, включая гуанетедин или клонидин; в) кортикостероиды; г) блокада левого звездчатого ганглия; д) селективное чрескожное вмешательство [71–76].

К сожалению, даже оптимальное лечение не в состоянии устранить весь риск повторения ВССТ вследствие развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма [19].

Интервенционные вмешательства. Данные по применению у больных ВССТ интервенционных вмешательств противоречивы [77]. Основными проблемами стентирования КА при ВССТ являются рецидив спазма проксимальнее или дистальнее установленного стента, а также его рестеноз [10, 78]. В ряде работ показано, что стенты с лекарственным покрытием в некоторых случаях могут вызывать эндотелиальную дисфункцию, способствуя развитию диффузного коронарного спазма [79].

Согласно рекомендациям по ВССТ чрескожное вмешательство может быть выполнено у пациентов с адекватной терапией при сочетании вазоспастической стенокардии с тяжёлым органическим стенозом (класс Па) [10, 66].

В настоящее время продолжаются поиски новых методов лечения и диагностики ВССТ. Так, активно изучаются возможности почечной денервации для снижения тонуса симпатической нервной системы, у лиц с артериальной гипертензией, с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца [80]. Перспективными считаются применение Холтер-смартфона, Ioorecoders, смартфонов с обеспечением исследования функции сердечно-сосудистой системы и возможностью проведения дистанционного анализа, который позволит определить дальнейшую тактику ведения больного [56, 81, 82]. Наконец, изучается вопрос о применении внутрисосудистой брахитерапии при рестенозе стента с лекарственным покрытием [83].

Прогноз

У пациентов с ВССТ и болевым синдромом без летальных аритмий при адекватной медикаментозной терапии прогноз благоприятный (98% выживаемость и 92% выживаемость после значимых сердечно-сосудистых событий [сердечная

смерть, нефатальный ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии и сердечной недостаточности]) в течение 5-летнего наблюдения [57]. Вместе с тем уровень выживаемости пациентов после остановки сердца на догоспитальном этапе по сравнению с пациентами, выжившими в госпитальных условиях, значительно ниже (72% против 92% через 5 лет, $p < 0,001$) [20]. Более того, потенциальный риск повторения приступов ВССТ (от 3,9 до 18,6% случаев) существует в течение длительного времени после постановки диагноза и зачастую недооценивается [6, 84, 85]. Так, корейские ученые Е.М. Lee и соавт. провели оценку состояния болевого синдрома в грудной клетке в течение 5 лет у 4644 пациентов с КВС (с ангиографическим стенозом КА $< 50\%$, прошедших тест с ацетилхолином) и показали, что длительное использование БКК, нитратов и статинов является важным предиктором рецидивирования болей в области грудной клетки [86].

В настоящее время продолжаются поиски прогностических маркеров. Так, японские ученые Т. Nihei и соавт. предлагают использовать определение активности Rho-киназы в циркулирующих лейкоцитах для стратификации прогноза у пациентов с ВССТ [87].

Таким образом, несмотря на прогресс в изучении патогенеза и в разработке методов диагностики, относительно благоприятный прогноз на фоне проводимой терапии, симптомы стенокардии сохраняются у 1/3 больных ВССТ, что ухудшает качество жизни пациентов и требует разработки новых подходов к лечению и тщательного диспансерно-динамического наблюдения.

Заключение

Стенокардия Принцметала является одним из злокачественных функциональных нарушений КА с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, внезапной коронарной смерти, в том числе от тяжелой жизнеугрожающей желудочковой аритмии. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ВССТ является многофакторным заболеванием. Кроме того, поскольку гладкомышечные клетки сосудов неспецифичны, потенциальные триггеры коронарного вазоспазма могут вызывать приступы стенокардии при различных условиях. Следовательно, идентификация КВС важна для определения стратегии лечения поражения КА. Поэтому потребность в дальнейших исследованиях стенокардии Принцметала имеет важное значение как для понимания патофизиологии этого расстройства, так и для разработки новых эффективных методов лечения и профилактики с целью улучшения прогноза, качества и сроков жизни пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris I A variant form of angina pectoris: preliminary report. *Am J Med.* 1959;27:375-88. doi: 10.1016/0002-9343(59)90003-8
2. Parkinson J, Bedford DE. Electrocardiographic Changes During Brief Attacks of Angina Pectoris. *The Lancet.* 1931;217(5601):15-9. doi:10.1016/S0140-6736(00)40634-3
3. Brown GR, Holman DV. Electrocardiographic study during a paroxysm of angina pectoris. *Amer Heart J.* 1933;9(2):259-64. doi:10.1016/S0002-8703(33)90720-6
4. Nakamura M, Takeshita A, Nose Y. Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation.* 1987;75(6):1110-66. doi: 10.1161/01.cir.75.6.1110
5. Shimokawa H, Nagasawa K, Irie T, Egashira S, Egashira K, Sagara T, Kikuchi Y, Nakamura M. Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with variant angina: A comparative study between western and Japanese populations. *Int J Cardiol.* 1988;18(3):331-49. doi: 10.1016/0167-5273(88)90052-6
6. Hung MJ, Hu P, Hung MY. Coronary artery spasm: review and update. *Int J Med Sci.* 2014 Aug 28;11(11):1161-71. doi: 10.7150/ijms.9623
7. Akhtar MM, Akhtar R, Akhtar A, Akhtar J. An unusual cause of blackout with transient loss of consciousness: Prinzmetal angina. *BMJ Case Rep.* 2012;2012. pii: bcr0120125539. doi: 10.1136/bcr.01.2012.5539
8. Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M. Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis. A review. *Circ*

- Res.1983;52(2 Pt 2):1147-52. Accessed September 10, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6339104>
9. Sanjeeva NC, Shetty R, Agarwal S. An atypical case of vasospastic angina: demonstrating the usefulness of Holter monitoring. *BMJ Case Rep.* 2015;2015. pii: bcr2015210939. doi: 10.1136/bcr-2015-210939
 10. Ogawa H, Akasaka T, Hattori R, Inoue T, Kawashima S, Kawasuji M, Kimura K, Miwa K, Mizuno K, Mohri M, Murohara T, Node K, Okumura K, Shimokawa H, Sueda S, Takeyama Y, Tanabe Y, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Yasuda S, Yoshimura M, Abe S, Ibuki C, Ishibashi K, Kaikita K, Kawano H, Kawashiri MA, Kojima S, Kosuge M, Nakayama M, Noguchi T, Ogawa T, Soejima H, Suzuki H, Takahashi J, Haze K, Hirayama A, Miyazaki S, Tomoike H, Yokoyama M. Collaborators (40) 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
 11. Hung MY, Hsu KH, Hung MJ, Cheng CW, Cherng WJ. Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(12):1094-103. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02360.x
 12. Lee DH, Park TK, Seong CS, Gwang HB, Lim AY, Oh MS, Cho SW, Yang JH, Song YB, Hahn JY, Choi JH, Lee SH, Gwon HC, Choi SH. Gender differences in long-term clinical outcomes and prognostic factors in patients with vasospastic angina. *Int J Cardiol.* 2017;249:6-11. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.094
 13. Wilkes D, Donner R, Black I, Carabello BA. Variant angina in an 11-year-old boy. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(3):761-4. doi: 10.1016/S0735-1097(85)80409-5
 14. Sumi T, Tanaka A, Ishii H, Suzuki S, Oguri M, Murohara T. Vasospastic angina in a 16-year-old female. *Cardiovasc Interv Ther.* 2017. doi: 10.1016/s12928-017-0489-2
 15. Kobayashi K, Kouzuma R, Tsutsui M, Okazaki M, Tasaki H, Nakashima Y. Vasospastic angina in a 16-year-old female. *Circ J.* 2003;67(5):467-9. doi: 10.1253/circj.67.467
 16. Lim CW, Hia CP, Chia BL, Quek SC. Variant angina in a 6-year-old boy. *Int J Cardiol.* 2007;115(1):e24-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.07.083
 17. Li JJ, Chu JM, Zang CE. Variant angina in a 17-year-old male. *Acta Cardiol.* 2005;60(1):69-71. doi: 10.2143/AC.60.1.2005054
 18. Iranirad L, Sadeghi MS. A rare case of spontaneous and simultaneous multivessel coronary artery spasm leading to multisite myocardial infarction and ventricular fibrillation. *ARYA Atheroscler.* 2018;14(1):41-3. doi: 10.22122/arya.v14i1.1683
 19. Eschalier R, Souteyrand G, Jean F, Roux A, Combaret N, Saludas Y, Clerfond G, Barber-Chamoux N, Citron B, Lusson JR, Brugada P, Motreff P. Should an implanted defibrillator be considered in patients with vasospastic angina? *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(1):42-7. doi: 10.1016/j.acvd.2013.10.006
 20. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Japanese Coronary Spasm Association. 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(3):295-302. doi: 10.1161/CIRCEP.110.959809
 21. Miwa K, Miyagi Y, Igawa A, Nakagawa K, Inoue H. Vitamin E deficiency in variant angina. *Circulation.* 1996;94(1):14-8. doi: 10.1161/01.cir.94.1.14
 22. Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, Harada E, Mizuno Y. Coronary artery spasm-clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol.* 2008;51(1):2-17. doi:10.1016/j.jcc.2008.01.001
 23. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H, Motoyama T, Saito Y, Ogawa Y, Miyamoto Y, Nakao K. AT-786->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation.* 1999;99(22):2864-70.
 24. Ito T, Yasue H, Yoshimura M, Nakamura S, Nakayama M, Shimasaki Y, Harada E, Mizuno Y, Kawano H, Ogawa H. Paraoxonase gene Gln192Arg (Q192R) polymorphism is associated with coronary artery spasm. *Hum Genet.* 2002;110(1):89-94. doi: 10.1007/s00439-001-0654-6
 25. Murase Y, Yamada Y, Hirashiki A, Ichihara S, Kanda H, Watarai M, Takatsu F, Murohara T, Yokota M. Genetic risk and gene-environment interaction in coronary artery spasm in Japanese men and women. *Eur Heart J.* 2004;25(11):970-7. doi:10.1016/j.ehj.2004.02.020
 26. Kakkar R, Ye B, Stoller DA, Smelley M, Shi NQ, Galles K, Hadhazy M, Makielski JC, McNally EM. Spontaneous coronary vasospasm in KATP mutant mice arises from a smooth muscle-extrinsic process. *Circ Res.* 2006;98(5):682-9. doi: 10.1161/01.RES.0000207498.40005.e7
 27. Hung MJ, Cherng WJ, Hung MY, Kuo LT, Cheng CW, Wang CH, Yang NI, Liao JK. Increased leukocyte Rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity predicts the presence and severity of coronary vasospastic angina. *Atherosclerosis.* 2012;221(2):521-26. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.001
 28. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, Kugiyama K, Obata K, Morikami Y, Kimura T. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation.* 1986;74(5):955-63. doi: 10.1161/01.cir.74.5.955
 29. Otsuka K, Yanaga T, Watanabe H. Variant angina and REM sleep. *Am Heart J.* 1988;115(6):1343-6. doi: 10.1016/0002-8703(88)90053-1
 30. Boudou N, Despas F, Rothem JV, Lairez O, Elbaz M, Vaccaro A, Lebrin M, Pathak A, Carrié D. Direct evidence of sympathetic hyperactivity in patients with vasospastic angina. *Am J Cardiovasc Dis.* 2017;7(3):83-8. Accessed September 10, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5498819>
 31. Kim H, Cho SH, Cho KI, Kim BJ, Im SI, Heo JH. Blunted heart rate recovery is associated with coronary artery spasm in patients with suspected vasospastic angina. *Clin Hypertens.* 2017;23:24. doi: 10.1186/s40885-017-0080-2
 32. Ben-Yakov M, Mattu A, Brady W, Dubbs SB. Prinzmetal angina (Coronary vasospasm) associated with 5-fluorouracil chemotherapy. *Am J Emerg Med.* 2017;35(7):1038.e3-1038.e5. doi: 10.1016/j.ajem.2017.02.046
 33. Kagawa Y, Fujii E, Fujita S, Yamada N, Ito M. Three cases of vasospastic angina following catheter ablation of atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2017;33(5):511-3. doi: 10.1016/j.joa.2017.07.003
 34. Wong A, Cheng A, Chan C, Lim YL. Cardiogenic shock caused by severe coronary artery spasm immediately after coronary stenting. *Tex Heart Inst J.* 2005;32(1):78-80. Accessed September 10, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15902828>
 35. Nagayoshi Y, Kawano H, Kojima S, Soejima H, Kaikita K, Nakayama M, Sumida H, Sugiyama S, Ogawa H. Significance of coronary vasospasm in the perioperative management of non-cardiac surgery. *Circ J.* 2012;76(8):1965-71. doi: 10.1253/circj.cj-11-1278
 36. Akgün NA, Çiftçi O, Yılmaz KC, Karaçığlar E, Aydınalp A, Sezgin A, Müderrisoğlu IH, Haberal M. Prevalence and Angiographic Characteristics of Coronary Vasospasm Detected at Surveillance Coronary Angiograms Among Patients With Heart Transplants. *Exp Clin Transplant.* 2018;16(Suppl 1):85-8. doi: 10.6002/ect.TOND-TDTD2017.O34
 37. Kawano H, Motoyama T, Yasue H, Hirai N, Waly HM, Kugiyama K, Ogawa H. Endothelial function fluctuates with diurnal variation in the frequency of ischemic episodes in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(2):266-70. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01956-3
 38. Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka S. Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: role of exercise-induced coronary arteriolar spasm. *Circulation.* 1979 May; 59(5):938-48. doi: 10.1161/01.cir.59.5.938
 39. Postorino C, Gallagher MM, Santini L, Magliano G, Chiricolo G, Bindo M, Postorino A, Romeo F. Coronary spasm: a case of transient ST-elevation and syncopal ventricular tachycardia without angina. *Europace.* 2007 Aug;9(8):568-70. doi:10.1093/europace/eum087
 40. Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Трудности дифференциальной диагностики стенокардии Принцметала. *Российский кардиологический журнал.* 2010;85(5):64-7. Ссылка активна на 10.09.2018 [Драпкина ОМ, Дуболазова ЮВ. Trudnosti differentsial'noy diagnostiki stenokardii Printsmetal. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2010;85(5):64-7 (In Russ.)]. http://scardio.ru/content/education/articles/Drapkina_5_rk_j_2010.pdf
 41. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, Grubb BP, Hamdan MH, Krahn AD, Link MS, Olshansky B, Raj SR, Sandhu RK, Sorajja D, Sun BC, Yancy CW. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients with Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2017;136(5):e60-e122. doi: 10.1161/CIR.0000000000000499

42. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2017;38(33):2565-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv351
43. Гурьева П.В., Севрюкова О.В., Егорова Л.С., Михайлова А.Х., Кротова Т.М., Быков Ю.Н. Клинический случай дифференциальной диагностики эпилептиформного синдрома при кардиальной патологии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015;132(1):115-8. Ссылка активна на 10.09.2018 [Gurjeva PV, Sevrukova OV, Egorova LS, Mihailova AH, Krotova TM, Bykov YN. Clinical case of differentiated diagnosis of epileptiform syndrome in cardiac pathology. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2015;132(1):115-8 (In Russ.)]. http://www.ismu.baikal.ru/src/downloads/254a23c9_2015-1.pdf
44. Болдуева С.А., Кухарчик Г.А., Морозова А.М., Константинова И.В., Швец Н.С., Ярмош И.В. Внезапная кардиальная смерть при вазоспастической стенокардии, протекающей на фоне эзофагоспазма. *Трудный пациент*. 2016;14(6-7):25-8. Ссылка активна на 10.09.2018 [Boldueva SA, Kukharchik GA, Morozova AM, Konstantinova IV, Shvets NS, Yarmosh IV. Sudden Cardiac Death in Case of Vasospastic Angina Occurring on the Background of Esophageal Spasm. *Trudnyy patient*. 2016;14(6-7):25-8 (In Russ.)]. <http://tr-patient.ru/articles/9295>
45. Дедов И.И., Калашников В.Ю., Терехин С.А., Головенко Е.Н., Свириденко Н.Ю., Мелкозеров К.В., Парфененкова А.А., Копылов Ф.Ю., Грибанова А.В. Фатальный спазм коронарной артерии у пациента с тиреотоксикозом. *Кардиология*. 2012;52(11):92-6. Ссылка активна на 10.09.2018 [Dedov II, Kalashnikov VYu, Terexhin SA, Golovenko EN, Sviridenko NYu, Melkozerov KV, Parfenenkova AA, Kopylov FYu, Gribanova AV. Fatal Coronary Artery Spasm in a Patient With Thyrotoxicosis. *Kardiologiya*. 2012;52(11):92-6 (In Russ.)]. <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=272689>
46. Okabe T, Kitakata H, Iwahori H, Kurita Y, Ohashi N, Ogawa S. Vasospastic angina resulting in sudden cardiac arrest, initially misdiagnosed as a psychiatric disorder. *J Cardiology Cases*. 2015;11(5):150-4. doi: 10.1016/j.jccase.2015.02.006
47. Kounis NG. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol*. 2006;110(1):7-14. doi:10.1016/j.ijcard.2005.08.007
48. Li J, Zheng J, Zhou Y, Liu X, Peng W. Acute coronary syndrome secondary to allergic coronary vasospasm (Kounis Syndrome): a case series, follow-up and literature review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):42. doi: 10.1186/s12872-018-0781-9
49. Nishizaki M. Life-threatening arrhythmias leading to syncope in patients with vasospastic angina. *J Arrhythm*. 2017;33(6):553-61. doi: 10.1016/j.joa.2017.04.006
50. de Luna AB, Carreras F, Cladellas M, Oca F, Sagues F, Garcia Moll M. Holter ECG study of the electrocardiographic phenomena in Prinzmetal angina attacks with emphasis on the study of ventricular arrhythmias. *J Electrocardiol*. 1985;18(3):267-75. doi:10.1016/s0022-0736(85)800
51. de Luna AB, Cygankiewicz I, Baranchuk A, Fiol M, Birnbaum Y, Nikus K, Goldwasser D, Garcia-Niebla J, Sclarovsky S, Wellens H, Breithardt G. Prinzmetal angina: ECG changes and clinical considerations: a consensus paper. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19(5):442-53. doi: 10.1111/anec.12194
52. Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, Miyata S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Japanese Coronary Spasm Association. Prognostic stratification of patients with vasospastic angina: a comprehensive clinical risk score developed by the Japanese Coronary Spasm Association. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(13):1144-53. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.018
53. Marmelo B, Abreu L, Gil J, Ferreira P, Cabral J. Exuberant Vasospastic Angina Simulating Severe Three-Vessel Disease [Article in English, Portuguese]. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(6):576-7. doi:10.5935/abc.20170071
54. Kim SJ, Juong JY, Park TH. Ventricular Tachycardia Associated Syncope in a Patient of Variant Angina without Chest Pain. *Korean Circ J*. 2016;46(1):102-6. doi: 10.4070/kcj.2016.46.1.102
55. Hillis LD, Braunwald E. Coronary artery spasm. *N Engl J Med*. 1978; 229(13):695-702. doi:10.1056/NEJM197809282991305
56. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A, Cantillon DJ, Dilaveris P, Dubner SJ, El-Sherif N, Krol J, Kurpesa M, La Rovere MT, Lobodzinski SS, Locati ET, Mittal S, Olshansky B, Piotrowicz E, Saxon L, Stone PH, Tereshchenko L, Turitto G, Wimmer NJ, Verrier RL, Zareba W, Piotrowicz R. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):e55-e96. doi: 10.1016/j.hrthm
57. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Japanese Coronary Spasm Association. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multi-centre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J*. 2013;34(4):258-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehs199
58. Kaski JC, Crea F, Meran D, Rodriguez L, Araujo L, Chierchia S, Davies G, Maseri A. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation*. 1986;74(6):1255-65. doi: 10.1161/01.cir.74.6.1255
59. Franzen D, Benzing T. Exercised-induced coronary spasm in near normal coronary arteries. *Int J Vasc Med*. 2010;2010:207479. doi: 10.1155/2010/207479
60. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M, Sechtem U. 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(7):523-7. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.050
61. Hong MK, Park SW, Lee CW, Ko JY, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Mintz GS, Park SJ. Intravascular ultrasound findings of negative arterial remodeling at sites of focal coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Am Heart J*. 2000;140(3):395-401. doi:10.1067/mhj.2000.108829
62. Parikh A, Vacek TP. Spontaneous Left Main and Right Coronary Artery Spasm in a Patient With Vasospastic Angina. *J Invest Med High Impact Case Rep*. 2017;5(3):2324709617732796. doi: 10.1177/2324709617732796
63. Ong P, Aziz A, Hansen HS, Prescott E, Athanasiadis A, Sechtem U. Structural and Functional Coronary Artery Abnormalities in Patients With Vasospastic Angina Pectoris. *Circ J*. 2015;79(7):1431-8. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0520.
64. Seko Y, Sasaki K, Kato T, Inoko M. 123I-BMIPP single-photon emission computed tomography for diagnosing chest pain in patients with non-obstructive coronary angiograms: Takotsubo or vasospasm? *Clin Case Rep*. 2017;5(10):1716-7. doi: 10.1002/ccr3.1134
65. Kishida H, Murao S. Effect of a new coronary vasodilator, nicorandil, on variant angina pectoris. *Clin Pharmacol Ther*. 1987;42(2):166-74. doi: 10.1038/clpt.1987.127
66. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehs296
67. Chierchia S, Davies G, Berkenboom G, Crea F, Crean P, Maseri A. Alpha-adrenergic receptors and coronary spasm: An elusive link. *Circulation*. 1984;69(1):8-14. doi:10.1161/01.cir.69.1.8
68. Akkus NI, Rajpal S, Peter E. Resolution of nebivolol-induced coronary vasospasm by intracoronary nitroglycerin during a coronary angiogram. *Rev Port Cardiol*. 2012;31(12):825-8. doi: 10.1016/j.repc.2012.04.016
69. Ooshiro D, Yamaguchi S, Kakazu M, Arasaki O. Effectiveness of continuous low-dose fasudil on refractory coronary vasospasm subsequent to cardiopulmonary arrest. *Clin Case Rep*. 2017;5(8):1207-9. doi: 10.1002/ccr3.830
70. Teragawa H, Kato M, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G. The preventive effect of magnesium on coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Chest*. 2000;118(6):1690-5. doi:10.1378/chest.118.6.1690
71. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). The Who, What, Why, When, How and Where of Vasospastic Angina. *Circ J*. 2016;80(2):289-98. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1202.
72. Phaneuf DC, Waters DD, Dauwe F, Theroux P, Pelletier G, Mizgala HF. Refractory variant angina controlled with combined drug therapy in a patient with a single coronary artery. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1980;6(4): 413-21. doi:10.1002/ccd.1810060410
73. Frenneaux M, Kaski JC, Brown M, Maseri A. Refractory variant angina relieved by guanethidine and clonidine. *Am J Cardiol*. 1988;62(10 Pt 1):832-3. doi: 10.1016/0002-9149(88)91238-6

74. Dominguez Franco AJ, Gomez Doblas JJ, Garcia Pinilla JM, Hernandez Garcia JM, Jimenez Navarro M, Alonso Briales JH, de Teresa Galvan E. Treatment of refractory vasospastic angina with corticosteroids: A case report. *Int J Cardiol.* 2007;118(2):e51-e53. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.12.058
75. Abbate A, Hamza M, Cassano AD, Melchior R, Roberts C, Grizzard J, Shah K, Hastillo A, Kasirajan V, Crea F, Lanza GA, Vetrovec GW. Sympathectomy as a treatment for refractory coronary artery spasm. *Int J Cardiol.* 2012 Nov 1;161(1):e7-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.006
76. Chu G, Zhang G, Zhang Z, Liu S, Wen Q, Sun B. Clinical outcome of coronary stenting in patients with variant angina refractory to medical treatment: A consecutive single-center analysis. *Med Princ Pract.* 2013; 22:583-7. doi: 10.1159/000354290
77. Фомина И.Г., Матвеев В.В., Галанина Н.А., Перская Е.Л. Стенокардия Принцметала. Новый взгляд на патогенез и подходы к лечению. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006;5(6):116-22. Ссылка активна на 10.09.2018 [Fomina IG, Matveev VV, Galanina NA, Perskaya EL. Prinzmetal angina: new approaches to pathogenesis and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2006;5(6):116-22 (In Russ.)]. <http://roscardio.ru/flash/ktpi/2006/FominalGCVTP6-2006.pdf>
78. Slavich M, Patel RS. Coronary artery spasm: Current knowledge and residual uncertainties. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2016;10:47-53. doi: 10.1016/j.ijcha.2016.01.003
79. Hata R, Oka N, Kubo S, Kuwayama A, Ohya M, Shimada T, Miura K, Amano H, Hyodo Y, Otsuru S, Habara S, Tada T, Tanaka H, Fuku Y, Goto T, Kadota K. Impact of Stent Type and Presence of Vasospastic Angina on Long-Term Prognosis. *Circ J.* 2018;82(2):469-76. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0298
80. Feyz L, Wijchers S, Daemen J. Renal denervation as a treatment strategy for vasospastic angina induced ventricular tachycardia. *Neth Heart J.* 2017;25(10):596-7. doi: 10.1007/s12471-017-1012-1
81. Kennedy HL. The evolution of ambulatory ECG monitoring. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;56(2):127-32. doi: 10.1016/j.pcad.2013.08.005
82. Walsh JA, Topol EJ, Steinhubl SR. Novel wireless devices for cardiac monitoring. *Circulation.* 2014;130(7):573-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009024. Review
83. Negi SI, Torguson R, Gai J, Kiramijyan S, Koifman E, Chan R, Randolph P, Pichard A, Satler LF, Waksman R. Intracoronary Brachytherapy for Recurrent Drug-Eluting Stent Failure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(12):1259-65. doi: 10.1016/j.jcin.2016.03.018
84. Bory M, Pierron F, Panagides D, Bonnet JL, Yvorra S, Desfossez L. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J.* 1996;17(7):1015-21. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014996
85. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Voehringer M, Sechtem U. 3-year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome) study follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(2):147-52. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.626
86. Lee EM, Choi MH, Seo HS, Kim HK, Kim NH, Choi CU, Kim JW, Lim HE, Kim EJ, Rha SW, Park CG, Oh DJ. 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
87. Nihei T, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Odaka Y, Tsuburaya R, Nishimiya K, Matsumoto Y, Ito K, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Prognostic impacts of Rho-kinase activity in circulating leucocytes in patients with vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2018;39(11):952-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehx657

Поступила 01.10.2018