

УДК 616.132.2-073+085

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2026.1.2036>

Інвазивна діагностика INOCA/ANOCA, коронарний атеросклероз і вазоспастична стенокардія як поєднані причини ішемії міокарда, їх сучасна інвазивна діагностика та лікування

М.Ю. Соколов, М.В. Левчук, В.С. Шевела

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – оцінити безпечність та ефективність застосування інвазивної провокаційної проби з ацетилхоліном для ендотипування пацієнтів із INOCA/ANOCA та визначити механізми ішемії при поєднанні функціональних розладів із коронарним атеросклерозом, а також розробити персоналізовані підходи до лікування.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 61 пацієнта (досліджувана група А (n=42) та контрольна група Б (n=19)) із симптомами стенокардії та об'єктивними ознаками ішемії міокарда на ЕКГ (насамперед, депресія або елевация сегмента ST під час тесту з дозованим фізичним навантаженням) і за даними проведеної коронарної ангіографії. Сформовані групи є статистично порівнянними за демографічними показниками та факторами серцево-судинного ризику. Не виявлено значущої різниці між групами за віком (p=0,57), статтю (p=0,76), наявністю артеріальної гіпертензії (p=0,68), цукрового діабету (p>0,99) та дисліпідемії (p=0,37). Протокол проведення провокаційної проби передбачав ступінчасте внутрішньокоронарне введення ацетилхоліну під моніторингом ЕКГ та коронароангіографії.

Результати та обговорення. Переважно механізмом виникнення ішемії без обструкції коронарних артерій (INOCA) є епікардіальний вазоспазм, його було діагностовано у 59,5 % випадків. Ендотеліальна дисфункція виявлена у 26,2 % пацієнтів, а ізольований мікроvasкулярний спазм – у 14,3 %. Найчастіше маркером ішемії на ЕКГ була інверсія зубця T (59,5 %). Доведено високу безпечність методу: небезпечних для життя аритмій (шлуночкова тахікардія/фібриляція шлуночків) не зафіксовано. Виявлені ускладнення (атріовентрикулярні блокади II–III ступенів у 28,6 % пацієнтів досліджуваної групи) мали виключно транзиторний характер. Особливу увагу приділено феномену «подвійного удару» – поєднанню атеросклерозу й вазоспазму, що суттєво обтяжує прогноз пацієнтів.

Висновки. Провокаційна проба з ацетилхоліном дає змогу точно ендотипувати пацієнтів з INOCA та персоналізувати терапію: призначення блокаторів кальцієвих каналів при вазоспазмі та обов'язкову відміну неселективних бета-блокаторів, що запобігає небажаній вазоконстрикції.

Ключові слова: ішемія міокарда без обструкції коронарних артерій, INOCA/ANOCA, провокаційна проба з ацетилхоліном, вазоспастична стенокардія, мікроvasкулярна стенокардія

Соколов Максим Юрійович, д. мед. н., FESC, керівник відділу інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України; проф. кафедри кардіології НУОЗ імені П.Л. Шупика
ORCID ID: 0000-0002-8133-9318
E-mail: maksym.sokolov@gmail.com

Стаття надійшла: 10.12.2025

Прийнята після рецензування: 29.12.2025

Опублікована: 27.02.2026

Sokolov Maksym, D. Med. Sci., FESC, Head of the Department of Interventional Cardiology and Reperfusion Therapy at the National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine»; Prof. at the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-8133-9318
E-mail: maksym.sokolov@gmail.com

Received: 10.12.2025

Accepted after review: 29.12.2025

Published: 27.02.2026

Серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною смертності у світі, і в їх основі переважно лежить патологічний процес, відомий як атеросклероз [1]. Особливе клінічне значення має його локалізація в коронарних судинах, які забезпечують кровопостачання міокарда – коронарний атеросклероз. Однак, крім обструктивних змін, пов'язаних із формуванням атеросклеротичних бляшок, існують необструктивні порушення функції коронарних артерій. На думку авторів, поєднання атеросклеротичних змін та необструктивних дисфункцій коронарних артерій (INOCA/ANOCA) суттєво ускладнює діагностику і лікування цих пацієнтів.

INOCA (Ischemia with Non Obstructive Coronary Arteries) та ANOCA (Angina with Non Obstructive Coronary Arteries) – це «сіра зона», яка тривалий час ігнорувалася клінічною кардіологією, але зараз перебуває в центрі уваги фахівців Європейського товариства кардіологів (ESC), Європейської асоціації перкутанних коронарних втручань (EAPCI) та інших міжнародних товариств.

Стенокардія як симптом проявляється в більше ніж 112 мільйонів людей у всьому світі [2]. Ба більше, у 70 % пацієнтів, яким проводиться інвазивна ангіографія щодо стенокардії, не мають обструктивного ураження коронарних артерій. Значна частина цих пацієнтів страждає від INOCA/ANOCA [2].

INOCA/ANOCA не є доброякісним станом, як вважалося раніше. Порівняно з безсимптомними пацієнтами, зазначені стани асоціюються з підвищеною частотою серцево-судинних подій, повторних госпіталізацій, погіршенням якості життя і зростанням витрат на охорону здоров'я [2].

Пацієнти часто мають неправильний діагноз (некардіальний біль), що призводить до неправильної діагностики і, як результат, неадекватної терапії тих станів, які істотно погіршують якість життя пацієнтів.

Патофізіологія INOCA

У пацієнтів з хронічними коронарними синдромами невідповідність потреб міокарда в крові та можливостей коронарних артерій забезпечувати міокард кров'ю може призвести до транзиторної або рецидивної стенокардії внаслідок ішемії міокарда через недостатній об'єм у клітині аденозин-5-трифосфату. Хоча обструктивна ішемічна хвороба серця є частою і загально визнаною причиною ішемії міокарда, багато стенозів, що оцінюються як гемодинамічно значущі при візуальній оцінці, не є такими при більш детальному обстеженні спеціальними методиками, які використовуються в дослідженнях з коронарної фізіології. Помилка

функціональної значущості обструктивних уражень коронарних артерій часто стається при стенозі 40–80 %, особливо вона значна у пацієнтів із множинними і багатосудинними ураженнями коронарних судин [3, 4, 5]. Для визначення гемодинамічної значущості стенозу слід визначати фракційний резерв кровоплину (FFR) [6].

Ішемія міокарда також може бути викликана судинною дисфункцією без обструктивних проявів ішемічної хвороби серця (ІХС), станом, що нещодавно отримав назву INOCA. В INOCA невідповідність між кровопостачанням та потребою міокарда в кисні може бути викликана коронарною мікровазкулярною дисфункцією (КМД) та/або спазмом епікардіальних коронарних артерій, як правило, на тлі необструктивного коронарного атеросклерозу [7].

Виділяють два основні механізми (ендотипи) INOCA/ANOCA:

- мікровазкулярна стенокардія (МВС);
- вазоспастична стенокардія (ВСС).

МВС є клінічним проявом ішемії міокарда, спричиненої коронарною КМД. При цій клінічній формі ішемія міокарда може бути результатом структурного ремоделювання мікросудинного русла (призводить до стійкого зниження мікроциркуляторної активності) або вазомоторних розладів, які вражають коронарні артеріоли (викликає динамічну артеріолярну обструкцію) [8, 9]. Обидва механізми судинної дисфункції можуть співіснувати та сприяти розвитку МВС.

Вазоспастична стенокардія – це клінічний прояв ішемії міокарда, спричиненої динамічною епікардіальною коронарною обструкцією внаслідок вазомоторного розладу. У 1959 році Prinzmetal описав клінічні й електрокардіографічні прояви (транзиторний підйом сегмента ST) захворювання, ймовірно, обумовленого спазмом епікардіальних коронарних артерій. Стенокардія Принцметала (або варіантна стенокардія) – це клінічний синдром, який характеризується нападами болю в грудях, що виникають у стані спокою (а не при навантаженні) і супроводжуються миттєвим підйомом сегмента ST на ЕКГ [10]. Згодом були описані інші форми вазомоторних розладів, які викликають біль у грудях, з транзиторною депресією сегмента ST або інверсією зубця Т. Загалом ці клінічні стани, викликані спазмом епікардіальних судин, були об'єднані терміном – вазоспастична стенокардія [11].

КМД та епікардіальна ВСС можуть поєднуватися, що пов'язано з погіршенням прогнозу захворювання [12].

Епідеміологія. У більшості пацієнтів, скерованих на інвазивне обстеження з приводу стенокардії, немає обструктивних змін у коронарних артеріях. У рандомізованих групах пацієнтів, ске-

рованих на обстеження, обструктивна ІХС із гемодинамічними стенозами спостерігається менше ніж у 10 % пацієнтів [13, 14]. У всіх дослідженнях серед пацієнтів із INOCA/ANOCA значно переважають жінки. Велике багатоцентрове дослідження у США показало, що майже 39 % пацієнтів, відібраних для коронарної ангіографії, яких обстежили через підозру на стенокардію та/або позитивний результат стрес-тесту, є необструктивна ІХС [15]. Цю групу становили переважно жінки (приблизно 50–70 %). У ретроспективному реєстрі зі Східної Данії, що охоплював 11 223 пацієнтів зі стенокардією, яким проводили коронарну ангіографію в 1998–2009 роках, 65 % жінок і 33 % чоловіків мали необструктивну ІХС. Частота виявлення збільшилася за 10-річний період дослідження в обох статей, досягнувши 73 % у жінок у 2009 році [16].

Поширеність коронарної мікроциркуляторної дисфункції

У різних дослідженнях, в яких оцінювали КМД інвазивним шляхом або за допомогою позитронно-емісійної томографії з різними граничними значеннями, виявили 39–54 % пацієнтів з КМД [15, 17]. У великому дослідженні з інвазивною оцінкою КМД у 1439 чоловіків та жінок зі стенокардією та без обструктивних ознак ІХС, залучених у дослідження протягом 19 років, у 30 % спостерігався аномальний показник резерву швидкості коронарного кровоплину (CFVR) у відповідь на аденозин [18].

Зв'язок між традиційними факторами ризику серцево-судинних захворювань та INOCA не до кінця вивчений. Куріння, вік, цукровий діабет корелюють з розвитком КМД [19], а артеріальна гіпертензія та дисліпідемія були пов'язані з порушеннями КМД як у дослідженні iPower, так і в дослідженні WISE [15, 20]. Інші дослідження показали, що цукровий діабет був рідкістю в пацієнтів зі стенокардією та необструктивною ІХС, тоді як гіпертензія та дисліпідемія були досить поширені [18, 21].

КМД пов'язана з прозапальними маркерами в жінок з INOCA [22, 23]. У когорті WISE нові змінні ризику, як ті, що пов'язані із запаленням, можливо, відіграють роль у КМД [24]. Наприклад, системний червоний вовчак та ревматоїдний артрит пов'язані з КМД і часто трапляються в пацієнтів зі стенокардією та КМД [25, 26]. Після менопаузи запальні захворювання виникають частіше в жінок порівняно з чоловіками, що може визначати статеві відмінності щодо розвитку КМД [27]. Однак для остаточних висновків потрібно проводити більше великих досліджень.

Поширеність вазоспастичної стенокардії

В японців стенокардія, пов'язана з коронарними вазомоторними розладами [28], більш поширена порівняно із західними популяціями. Крім того, при провокаційному тестуванні частота множинного коронарного спазму (2 спастичні артерії) в японців (24,3 %) [29] і тайванців (19,3 %) [30] помітно вища, ніж в європейців (7,5 %) [31]. В азієцькій популяції ВСС частіше трапляється в чоловіків, ніж у жінок [30]. Більшість пацієнтів із ВСС перебувають у віці від 40 до 70 років, і поширеність має тенденцію до зниження після 70 років [30]. Попередні азієцькі дослідження пацієнтів із необструктивною ІХС показали, що поширеність коронарних вазомоторних розладів становить близько 50 % у пацієнтів зі стенокардією [32, 33]. Європейські дослідження також показали високу поширеність епікардіального вазоспазму при систематичному тестуванні [34, 35]. Однак через відмінності в протоколах стрес-тесту та застосовуваних визначеннях ці дослідження не можна порівнювати безпосередньо. Пацієнти жіночої статі були більш чутливі до ацетилхоліну.

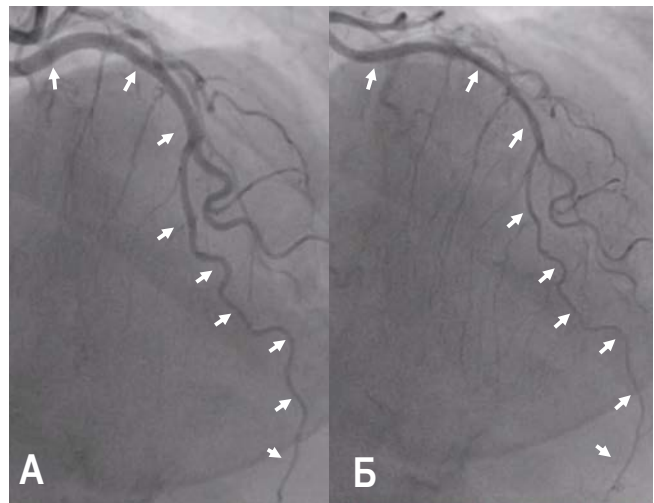


Рис. 1. Ангіограма пацієнтки У, 50 років: А – у правій косій проекції виявлено на фоні відсутності ангіографічних ознак коронарного атеросклерозу повністю прохідну артерію (передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії – ПМШГ ЛКА) з помірною звивистістю дистальної частини судини до внутрішньокоронарного введення ацетилхоліну; Б – у тій же проекції визначається ізольований (тобто без морфологічних змін коронарної артерії) спазм ПМШГ ЛКА у формі критичного звуження (90 %) після внутрішньокоронарного введення 100 мкг ацетилхоліну.

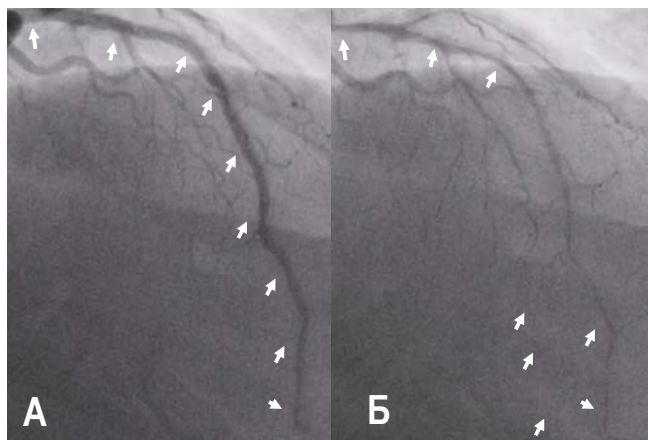


Рис. 2. Ангіограма пацієнта W, 48 років: А – у правій косій проекції виявлено на фоні відсутності ангіографічних ознак коронарного атеросклерозу повністю прохідну артерію (передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії – ПМШГ ЛКА) до внутрішньокоронарного введення ацетилхоліну; Б – у тій же проекції визначається ізольований (тобто без морфологічних змін коронарної артерії) спазм ПМШГ ЛКА, великих діагональних та гирла септальних гілок ЛКА у формі критичного звуження (90 %) після внутрішньовенного введення 50 мкг ацетилхоліну.

Перший тест з ацетилхоліном у нашій клініці справді був позитивним у жінки (рис. 1). Клініка вазомоторної дисфункції виникала при нижчих дозах ацетилхоліну, порівняно з пацієнтами чоловічої статі. Однак другий пацієнт у нашій клініці був чоловіком (рис. 2). Тому треба зазначити, що всупереч думці, що ВСС – це особливість коронарних артерій у жінок, чоловіки також можуть мати позитивний тест з ацетилхоліном (див. рис. 2). Куріння є фактором ризику розвитку ВСС, на відміну від діабету та гіпертензії, а його зв'язок з дисліпідемією незрозумілий [36, 37].

Провокаційне тестування коронарних артерій є золотим стандартом діагностики ВСС та мікросудинного спазму.

Протокол інвазивного провокаційного тесту на вазоспазм з ацетилхоліном (Acetylcholine Provocation Test)

Тест виконується після відкидання припущення про значущий обструктивний атеросклероз і, зазвичай, після оцінки індексів мікроциркуляторного опору (CFR/IMR), щоб уникнути впливу вазодилататорів на судинний тонус.

Підготовка пацієнта та умови проведення: для забезпечення значущості результатів критично

Таблиця 1

Схема дозування ацетилхоліну при внутрішньокоронарному введенні в процесі проведення провокаційної проби на вазоспазм

Етап	Доза ацетилхоліну для ЛКА, мкг	Доза ацетилхоліну для ПКА, мкг	Швидкість введення
Ступінь 1	20	20	2–3 хв
Ступінь 2	20	50	2–3 хв
Ступінь 3	100	макс. 80	2–3 хв
Ступінь 4	макс. 200		2–3 хв

ЛКА – ліва коронарна артерія; ПКА – права коронарна артерія.

важливим є дотримання періоду «відмивання» (washout period) вазоактивних препаратів: антагоністи кальцію та нітрати тривалої дії – скасування за 24–48 год до процедури; нітрати короткої дії – скасування за 4 год; кофеїн – утримання від вживання за 12–24 год.

Безпечність методу: необхідна наявність венозного доступу та готових до введення розчинів атропіну (для усунення вираженої брадикардії) та нітроглицерину (для усунення спазму). Рекомендується монітування у 12 відведеннях ЕКГ в реальному часі.

Приготування розчину та дозування: ацетилхолін вводиться внутрішньокоронарно через діагностичний катетер. Використовується ступінчастий підхід із підвищенням дози (step-up protocol) для оцінки реакції коронарного русла. Введення здійснюється вручну повільним болюсом (протягом 2–3 хв) або за допомогою інфузійного насоса, щоб уникнути механічного подразнення гирла артерії. Починається введення з найменшої дози ацетилхоліну, далі дозу збільшують внутрішньовенно до 50 мкг, а згодом і до 100 мкг. Якщо є сумніви в адекватній відповіді або ми хочемо отримати максимально точні показники, то можна і безпечно внутрішньокоронарно вводити 200 мкг в ліву (ЛКА) або 80 мкг у праву (ПКА) коронарну артерію. Стандартна схема дозування для ЛКА та ПКА представлена у табл. 1.

Ендотипи INOCA/ANOCA

За відсутності гемодинамічно значущих звужень у коронарних артеріях, ішемія міокарда може бути результатом специфічних мікроциркуляторних дисфункцій [9]. Два ендотипи мікроциркуляторної дисфункції обумовлюють більшість випадків МВС (табл. 2):

Таблиця 2

Ендотипи порушень у пацієнтів із симптомами ішемії міокарда при необструктивних ураженнях коронарних артерій

Фенотип (ендотип)	Критерії діагностики
Мікросудинна стенокардія	1. Симптоми ішемії 2. Відсутність обструкції 3. CFR < 2,0 і/або IMR ≥ 25 (або HMR ≥ 2,5)
Вазоспастична стенокардія	1. Відтворення болю під час тесту з ацетилхоліном 2. Ішемічні зміни на ЕКГ 3. Спазм епікардіальної артерії > 90 %
Мікросудинний спазм	1. Відтворення болю під час тесту з ацетилхоліном 2. Ішемічні зміни на ЕКГ 3. Немає епікардіального спазму (< 90 %)
Змішаний тип	Поєднання патологічного IMR/CFR і позитивного тесту на спазм
Біль у грудях несерцевого походження	Нормальні IMR, CFR і негативний тест на спазм

CFR – резерв коронарного кровоплину; IMR – індекс мікроциркуляторного опору; HMR – індекс резерву міокарда.

– структурне мікроциркуляторне ремоделювання та

– функціональна дисрегуляція артеріол. Іншими словами, мікросудинна дисфункція може бути структурною, функціональною або і тією, й іншою одночасно в одного і того ж пацієнта [9, 38].

Структурне ремоделювання коронарного мікросудинного русла пов'язане зі зниженням мікроциркуляторної прохідності та порушенням здатності доставлення кисню [39]. Зазвичай це викликано внутрішнім ремоделюванням коронарних артеріол зі збільшенням співвідношення товщини стінки до просвіту судини, втратою щільності капілярів міокарда (капілярне розрідження) або обома цими факторами [40]. Ремодельовання може відбуватися внаслідок серцево-судинних факторів ризику, атеросклерозу, гіпертрофії лівого шлуночка або кардіоміопатії [40]. Прямим наслідком цих патологічних змін є зменшення вазодилататорного діапазону коронарного мікроциркуляторного русла, що обмежує максимальне кровопостачання та надходження кисню до міокарда. Крім того, ремодельовані артеріоли гіперчутливі до вазоконстрикторних стимулів [41]. Гемодинамічними проявами структурного мікроциркуляторного ремоделювання у відповідь на ендотелійнезалежний вазодилататор, такий як аденозин, є зниження загального резерву коронарного кровоплину (CFR) та збіль-

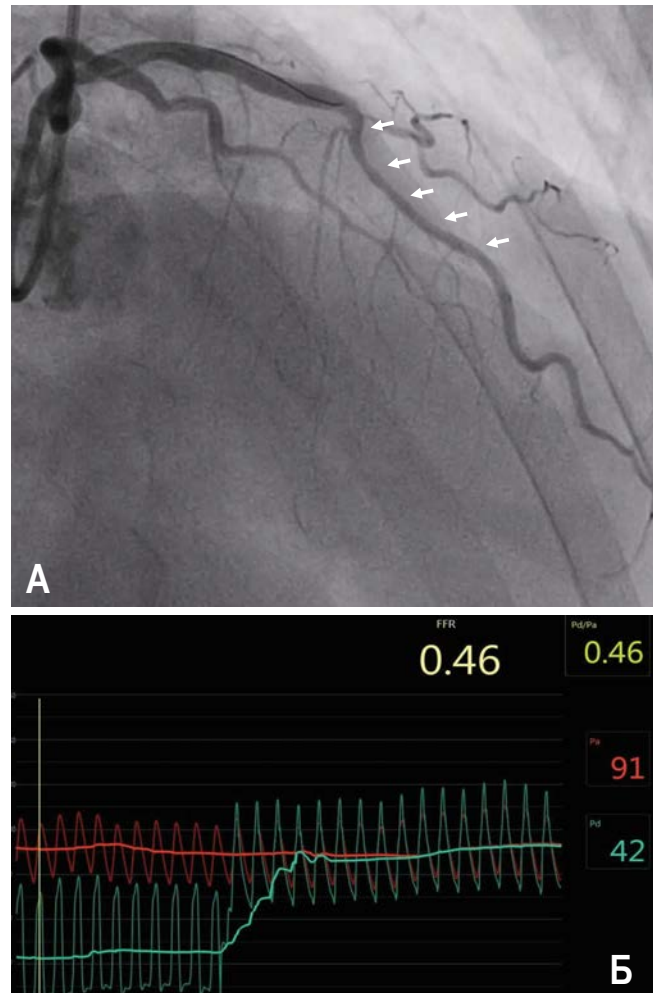


Рис. 3. А – на ангіограмі у правій косій проєкції візуалізується тунельований сегмент («м'язовий місток») у середньому сегменті передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії. Стрілками показано це анатомічне утворення перед проведенням дослідження щодо визначення фракційного коронарного резерву (FFR); Б – графічні та цифрові показники тесту з аденозином для визначення FFR у пацієнта з тунельованою коронарною артерією (див. рис. 3А).

шення мінімального (гіперемічного) мікроциркуляторного опору (IMR) (див. табл. 2).

Функціональна дисрегуляція артеріол зазвичай спостерігається в артеріолах середнього та великого діаметра, де переважає вазодилатація, опосередкована потоком крові [9]. У фізіологічних умовах збільшення споживання кисню міокардом запускає каскад вазодилатації в коронарних резистивних судинах. Цей каскад ініціюється метаболічно стимульованою вазодилатацією дистальних артеріол, особливо чутливих до певних метаболітів, а потім відбувається опосередкована

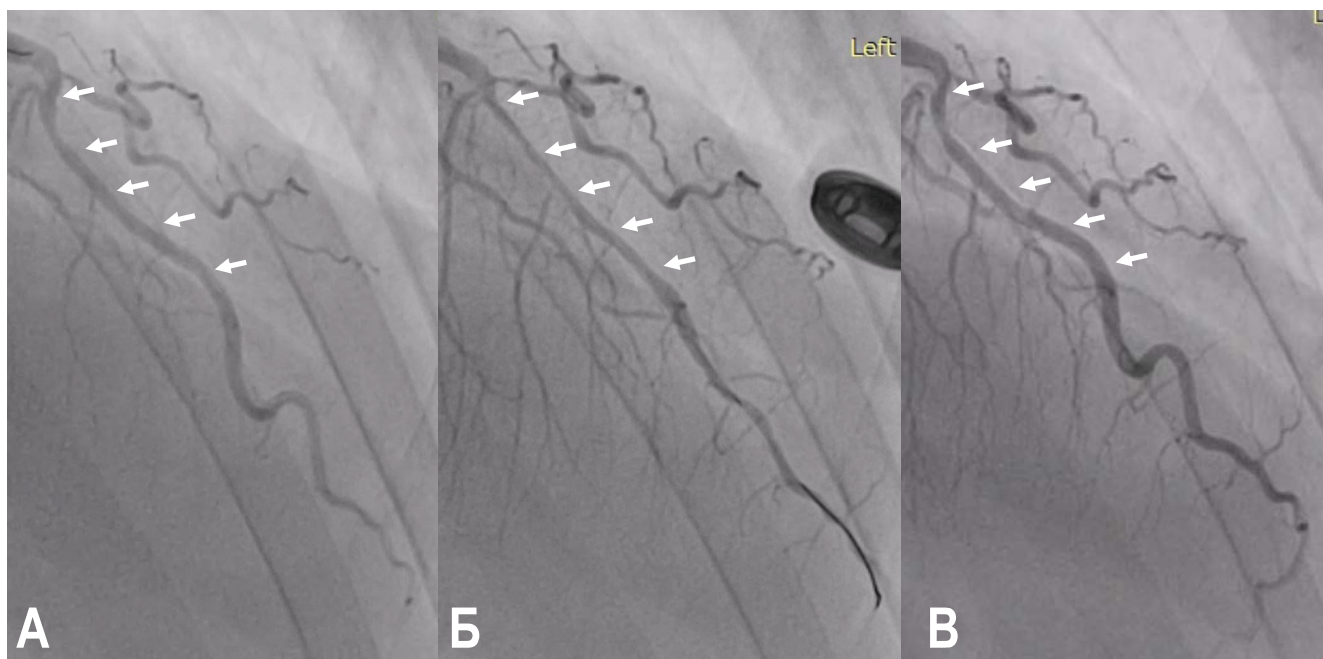


Рис. 4. А – ангиографічні ознаки тунельованого сегмента коронарної артерії («м'язовий місток») з ознаками компресії систоли; Б – результати тесту з ацетилхоліном (доза 100 мкг) з вираженим спазмом усього тунельованого сегмента коронарної артерії та дистальної частини коронарної артерії; В – коронарна артерія після внутрішньокоронарного введення нітрогліцерину в дозі 200 мкг.

плином крові (ендотелійзалежна) вазодилатація великих артерій, розташованих у більш проксимальних частинах коронарного русла, а згодом і епікарді.

За наявності ендотеліальної дисфункції порушується регулювання описаного каскаду вазодилатації. Таким чином, ендотеліальна дисфункція пов'язана з порушенням вазодилатації та навіть парадоксальною вазоконстрикцією артерій та артерійол, у більш проксимальних частинах коронарного русла, при підвищенні потреби міокарда в кисні, що може бути результатом гіперчутливості до вазоконстрикторних стимулів [42]. Деякі гемодинамічні прояви артеріолярної дисрегуляції, що спостерігаються при внутрішньокоронарному введенні ацетилхоліну, охоплюють: обмежену вазодилатаційну відповідь на препарат (менше ніж у 1,5 раза перевищує кровоплин у стані спокою), виражене зниження кровоплину, еквівалентне феномену *no-reflow*, без дифузного звуження дистальних епікардіальних судин без осередкового, напруженого коронарного спазму. Ці зміни часто поєднуються з розвитком симптомів стенокардії та ішемічних змін на електрокардіограмі, що підтверджує ішемічний потенціал цього ендотипу мікроциркуляторної дисфункції. Вплив коливань рівня естрогену на вазомоцію епікардіальних судин та артеріол був постульований як пояснення щодо вищої

частоти симптомів у жінок у перименопаузі без обструктивної ІХС [43].

Спазм епікардіальних судин зазвичай виникає в гіперреактивному епікардіальному коронарному сегменті, який зазнає максимального скорочення при впливі вазоконстрикторного стимулу [44]. Серед таких провокативних стимулів – куріння, наркотики, піки артеріального тиску (АТ), вплив холоду, емоційний стрес та гіпервентиляція. Тяжкий коронарний вазоспазм може також виникати в контексті алергійних реакцій (синдром Коуніса).

Субстрат коронарного спазму може бути пов'язаний з аномальною функцією як судинних гладеньких м'язів, так і ендотеліальних клітин. Первинна і неспецифічна гіперреактивність гладеньком'язових клітин коронарних артерій постійно виявлялася в пацієнтів з варіантною стенокардією і, мабуть, є ключовим компонентом спазму епікардіальних судин.

Ще один результат провокаційного тесту з ацетилхоліном – діагностика симптоматичних тунельованих сегментів коронарних артерій («м'язових містків»). Коли на тлі внутрішньовенного введення препарату спостерігається або виражена систолічна компресія тунельованої судини, або тривалий спазм коронарної артерії (рис. 3, 4). У нашій клініці це досить помітна група

пацієнтів. Якщо раніше на цю вроджену анатомічну особливість коронарних артерій практично не звертали увагу при діагностиці ішемії в пацієнтів з ІХС, то сьогодні більша частина цих пацієнтів потребує проведення тесту з ацетилхоліном для виявлення «симптоматичних містків» (див. рис. 3, 4), що часто може пояснити симптоматику в пацієнтів з INOCA.

Прогноз пацієнтів з INOCA

Прогноз у пацієнтів з INOCA дуже несприятливий. Стенокардія без обструктивних змін у коронарних артеріях пов'язана з погіршенням якості життя пацієнтів [45, 46], вищим ризиком інвалідації [68], а також з вищою частотою MACE (несприятливих кардіоваскулярних подій) [16], включно зі зростанням смертності, захворюваності та видатків на здоров'я високими показниками проведення повторних коронарографій (кожен із пацієнтів намагається виявити причину стенокардії у різних клініках і щоразу «нова» ангіографія) [48–53]. У метааналізі [53] показник смертності від усіх причин та кількість нефатальних інфарктів міокарда у пацієнтів з необструктивним атеросклерозом були статистично значущо вищими (1,32/100 людино-років), ніж у тих, у кого не було діагностовано INOCA (0,52/100 людино-років). Підтвердження ішемія міокарда за допомогою неінвазивних методів візуалізації (стрес-ехокардіографія, сцинтиграфія, позитронно-емісійна томографія) була пов'язана з вищою частотою подій (1,52/100 людино-років) порівняно з ішемією, виявленою за допомогою тестів з дозованим фізичним навантаженням (0,56/100 людино-років).

Слід зазначити, що стан INOCA неоднорідний, і не у всіх пацієнтів зі стенокардією та без обструктивної ІХС причиною їх симптомів є ішемія. Однак коли ішемія документується з підтвердженням КМД або ендотеліальною дисфункцією, прогноз суттєво погіршується. Метааналізи показали, що ризик несприятливого серцево-судинного результату в два-чотири рази вищий у пацієнтів з КМД, діагностованою за допомогою позитронно-емісійної томографії, та вдвічі вищий у пацієнтів з епікардіальною ендотеліалезалежною дисфункцією [46]. Вазоспастична стенокардія пов'язана з MACE, включно з раптовою серцевою смертю, гострим інфарктом міокарда [54–56].

Якщо лікар, який не зважає на можливість необструктивних причин ішемії, не виявляє значних стенозів на коронарній ангіографії та не визначає INOCA, то це може призвести до неправильної інтерпретації симптомів пацієнта, відмови від подальшого діагностичного обстеження та адекватного лікування. Дійсно, в пацієнтів з

INOCA при коронарній ангіографії коронарні артерії часто не виглядають обструктивними, що може призвести до необґрунтованого припинення медикаментозної терапії, парадоксальних запевнень лікаря («всезагальний остеохондроз») і, таке буває, навіть спростування основних симптомів. Такий підхід не орієнтований на пацієнта, оскільки в багатьох пацієнтів зберуться симптоми, які призведуть до повторної госпіталізації, повторних діагностичних досліджень та неадекватної терапії.

Одним із найбільш важливих клінічних питань INOCA/ANOCA, на думку авторів статті, є поєднання необструктивних дисфункцій коронарних артерій та/або коронарних мікроvasкулярних дисфункцій з коронарним атеросклерозом. Цей змішаний ендотип може бути діагностований у пацієнтів як з гемодинамічно незначущими стенозами, так і зі значущими звуженнями коронарних артерій, що поєднуються, наприклад, із вазоспастичною дисфункцією епікардіальних артерій (причому в одній і тій же артерії).

Наявність морфологічних змін (атеросклероз) і водночас функціональних дисфункцій фундаментально змінює прогноз і значно підвищує ризик ускладнень.

У пацієнтів з INOCA/ANOCA та наявністю атеросклеротичних бляшок ризик розвитку інфаркту міокарда статистично значущо вищий, ніж у пацієнтів з незміненими коронарними артеріями [2], та вищий, ніж у пацієнтів, у яких не вдалося діагностувати (спровокувати під час тесту з ацетилхоліном) функціональні порушення коронарних артерій, проте атеросклероз є субстратом для тромбозу, а вазоспастичні дисфункції епікардіальних артерій стимулюють деструктивні процеси в атеросклеротичній бляшці.

Ефект «подвійного удару» (double hit): атеросклероз створює постійне обмеження резерву або ендотеліальну дисфункцію, а вазоспазм/КМД додають динамічний компонент. Це означає, що ішемія настає швидше і за менших навантажень.

Наявність коронарного атеросклерозу при клінічному вазоспазмі епікардіальних судин – це патогенетично найбільш небезпечна комбінація. Клінічна ситуація може ускладнитися з кількох причин.

– **спазм на бляшці:** спазм, що виникає в місці розташування атеросклеротичної бляшки (навіть невеликий), з більшою ймовірністю призведе до повної оклюзії судини, ніж спазм в інтактній судині, що посилює клінічну картину захворювання та підвищує ризик ускладнень;

– **ушкодження бляшки:** інтенсивний вазоспазм може спровокувати надрив покришки атеросклеротичної бляшки (plaque rupture) або ерозію

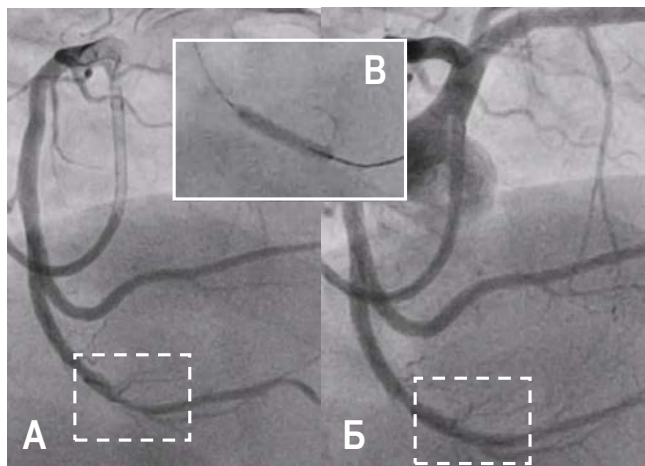


Рис. 5. Ангіограма пацієнта А, чоловік 48 років: А – у правій косій проекції 5 років тому до останнього обстеження було виявлено стеноз у дистальній частині обвідної гілки лівої коронарної артерії (виділено пунктиром); Б – стан безпосередньо після стентування (виділено пунктиром); В – процес імплантації стента.

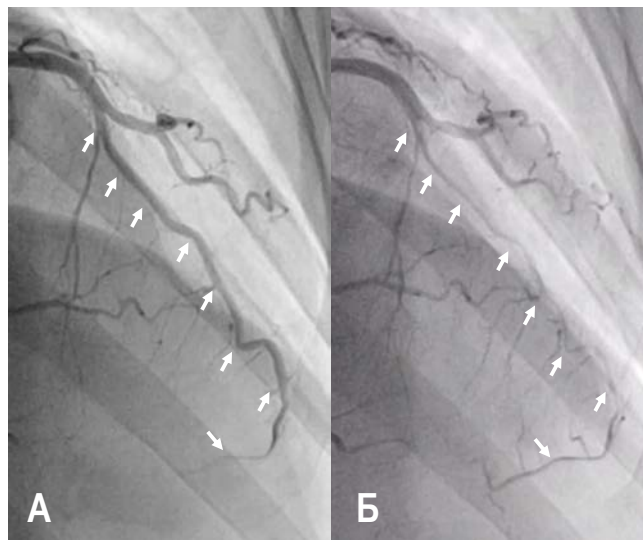


Рис. 6. Ангіограма пацієнта А, чоловік 48 років: А – у правій косій проекції на фоні відсутності ангіографічних ознак коронарного атеросклерозу виявлено повністю прохідну артерію (передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії – ПМШГ ЛКА) до внутрішньокоронарного введення ацетилхоліну; Б – у тій же проекції виявлено спазм ПМШГ ЛКА, великих діагональних та гирла септальних гілок ЛКА у формі критичного звуження (90 %) після внутрішньовенного введення 50 мкг ацетилхоліну.

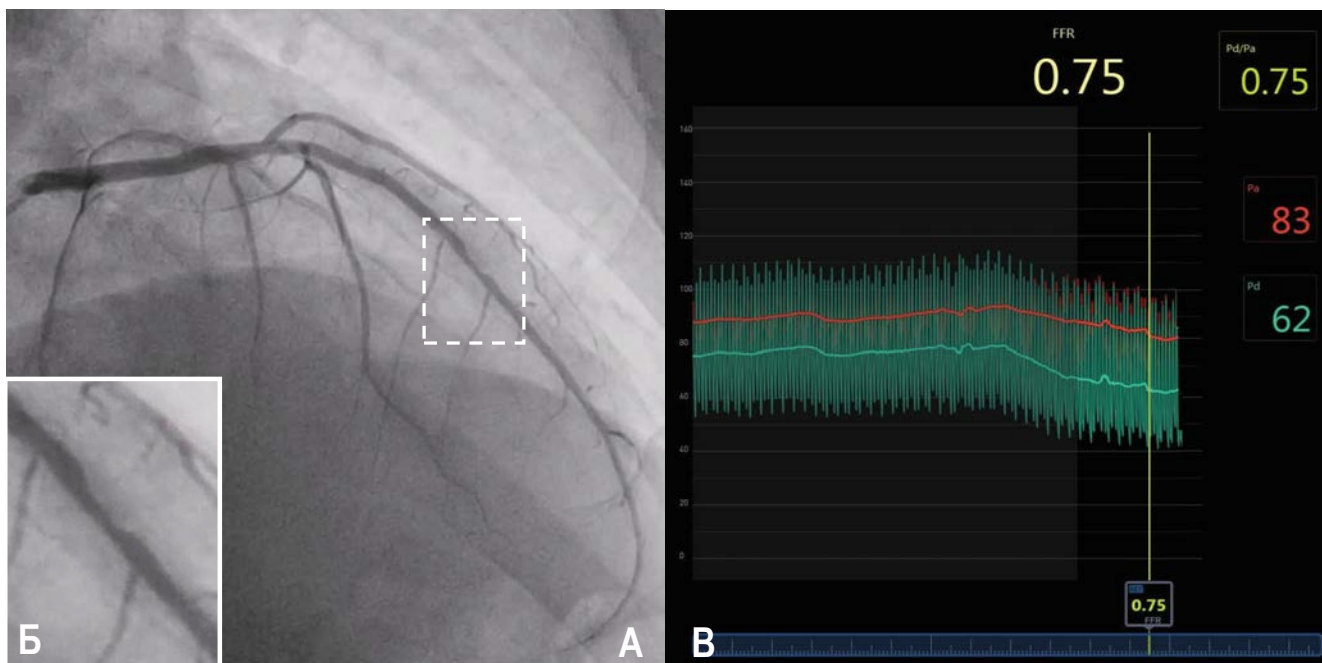


Рис. 7. Ангіограма пацієнта Х: А – у правій косій проекції виявлено помірний стеноз на межі середньої та дистальної третини передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА); Б – великим планом візуалізується атеросклеротична бляшка, розташована між двома септальними гілками; В – результати проведення дослідження з метою визначення фракційного коронарного резерву (FFR) у пацієнта до проведення перкутаних втручань, FFR – 0,75.

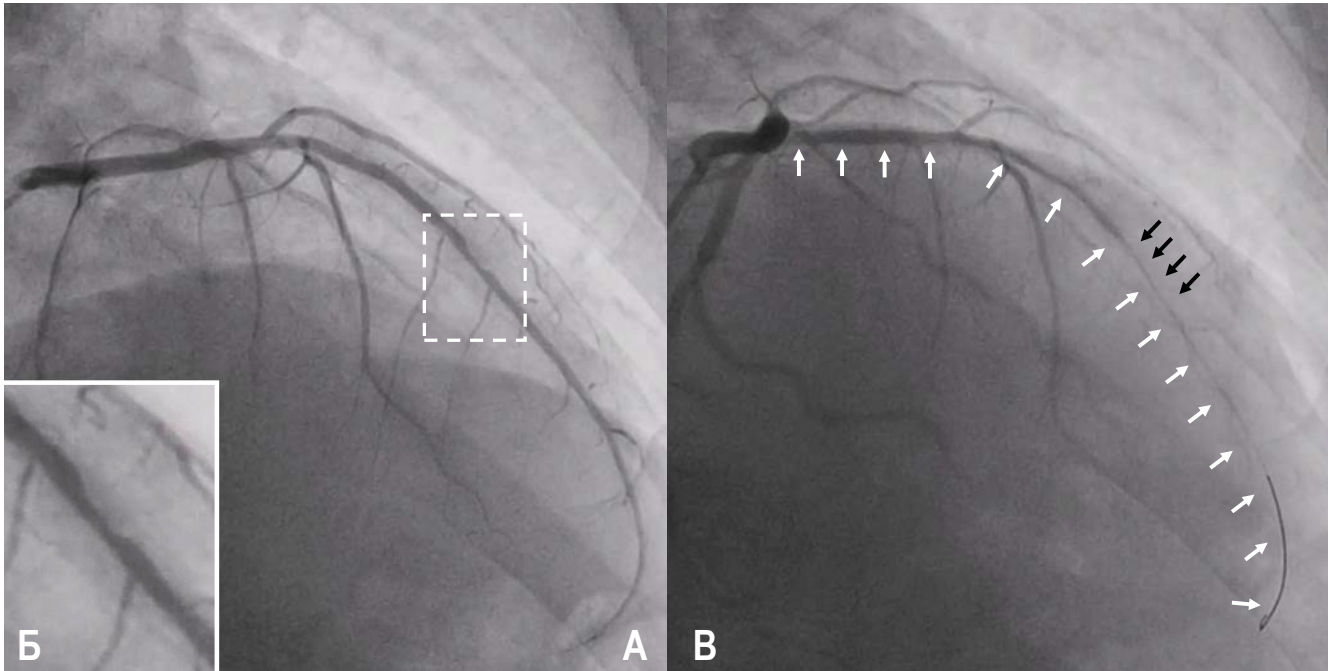


Рис. 8. Ангіограма пацієнта X: А – у правій косій проекції виявлено помірний стеноз на межі середньої та дистальної третини передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА); Б – великим планом візуалізується атеросклеротична бляшка, розташована між двома септальними гілками; В – після проведення тесту з ацетилхоліном (реакція зафіксована після введення дози ацетилхоліну 100 мкг) виявлено спазм ПМШГ ЛКА, септальних (тобто інтрамуральних) гілок (білі стрілки), спазм у зоні раніше розташованого стенозу (чорні стрілки).

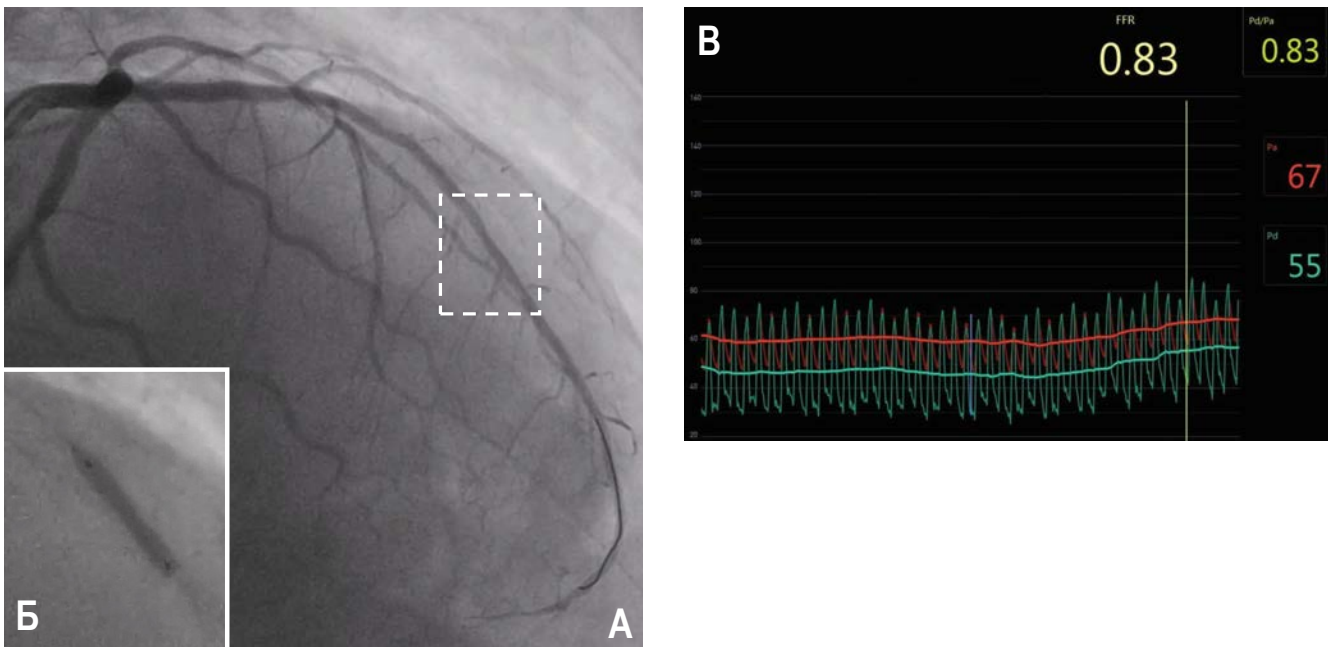


Рис. 9. Ангіограма пацієнта X: А – у правій косій проекції зафіксовано результат проведення балонної ангіопластики з подальшим використанням балона з лікарським покриттям (DCB); Б – великим планом візуалізується результат проведення балонної ангіопластики з використанням DCB; В – результат проведення дослідження з метою визначення фракційного коронарного резерву (FFR) у пацієнта після балонної ангіопластики з використанням DCB, FFR – 0,83.

ендотелію над нею, що запускає каскад тромбоутворення;

– **резистентність до терапії:** судини з атеросклерозом (особливо з кальцинозом) жорсткіші (stiff vessels). Вони гірше реагують на вазодилататори (нітрати, блокатори кальцієвих каналів), оскільки структурні зміни стінки обмежують здатність до розслаблення.

Окремого пояснення потребує поєднання інвазивно підтвердженого вазоспазму та ангіографічної ознаки атеросклерозу в пацієнтів, стосовно яких обговорюється стентування гемодинамічно значущих стенозів. Можлива ситуація, коли стеноз у менш значущій артерії може поєднуватися з клінічною спастичною активністю у передній міжшлуночкової гілці лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА) (рис. 5, 6). У таких ситуаціях стентування не розв'язує клінічну проблему (або розв'язує її частково), а значна залишкова стенокардія знижує ефективність перкутанної терапії. В іншій ситуації стеноз і спазм можуть виникати в одній і тій же артерії. Таке поєднання може змінити тактику лікування атеросклеротичних стенозів, наприклад, заміни стента на балон з лікарським покриттям (DCB) (рис. 7, 8, 9). У представленій клінічній ситуації нам довелося проводити тест на FFR з метою визначення функціональної значущості стенозу перед проведенням ацетилхолінової проби (див. рис. 7B). У результаті ми отримали дані про гемодинамічно значуще звуження (норма FFR $\geq 0,8$), а після проведення провокаційної проби стало очевидним, що спазм поширюється на всю артерію із залученням стенозованого сегмента судини (див. рис. 8). У результаті ми скористалися технологією DCB (див. рис. 9 A, B), щоб уникнути імплантації стента в артерію зі змінною вазоспастичною активністю. Ефективність балонної ангіопластики за допомогою DCB, була підтверджена повторним визначенням FFR після проведення ангіопластики (див. рис. 9B), фракційний коронарний резерв був відновлений у межах фізіологічної норми.

Атеросклероз епікардіальних артерій та дисфункція мікроциркуляції тісно пов'язані патогенетично, що пояснюється такими тезами:

– **дифузний атеросклероз:** найчастіше видимий локальний стеноз – це лише верхівка «айсберга». Наявність бляшок у великих артеріях корелює з дифузним потовщенням інтими та дисфункцією ендотелію у дрібних судинах;

– **гемодинамічний феномен:** навіть помірний стеноз (40–50 %) разом із КМД може бути гемодинамічно значущим. Мікроциркуляторне русло не може адекватно розширитися (низький CFR), щоб компенсувати падіння тиску за ділянкою стенозу при фізичному навантаженні;

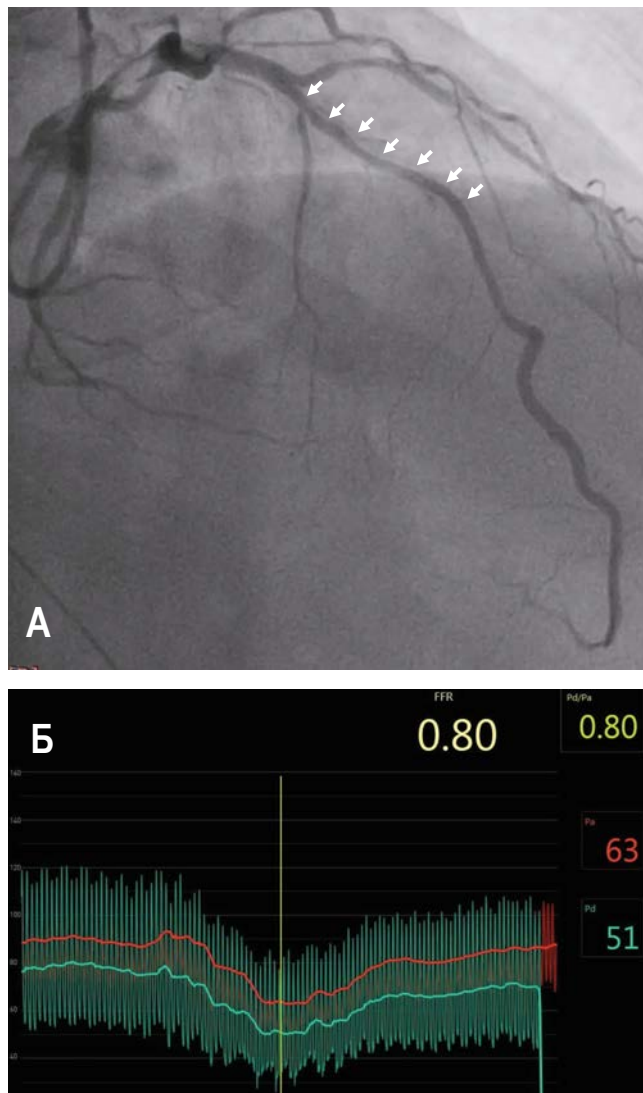


Рис. 10. Ангіограма пацієнта К: А – у правій косій проекції виявлено помірний стеноз на межі середньої та дистальної третини передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії; Б – результати проведення дослідження з метою визначення фракційного коронарного резерву (FFR), FFR – 0,80.

– **погіршення перфузії:** КМД підвищує опір мікросудин, що уповільнює кровоплин в епікардіальній артерії. Це сприяє прогресу атеросклерозу через низьку напругу зсуву (low shear stress) на стінку судини.

Дослідження (субаналізи WISE, CorMicA, CONFIRM registry) показують таку ієрархію ризику (від низького до високого) [15, 24, 50, 57]:

INOCA (судини без ангіографічних ознак атеросклерозу): низький ризик смерті / інфаркту міокарда, високий ризик госпіталізації через клінічні прояви стенокардії [2] (див. рис. 1, 2).

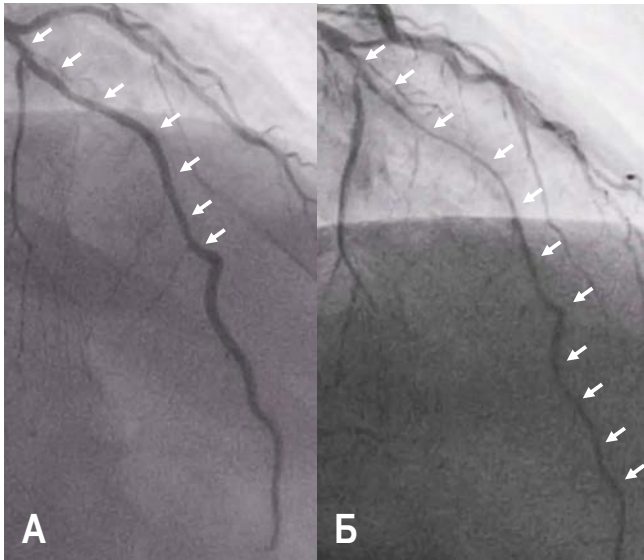


Рис. 11. Ангіограма пацієнта К: А – у правій косій проекції візуалізується помірний стеноз на межі проксимальної та середньої третини передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА), стрілками показана локалізація помірному стенозу; Б – у правій косій проекції після внутрішньовенного введення 100 мкг ацетилхоліну виявлено (позначено стрілками) тотальний спазм усієї ПМШГ ЛКА до 90 %.

INOCA + необструктивний атеросклероз (стенози < 50 %): ризик МАСЕ зростає у двачотири рази порівняно з групою INOCA без ангіографічних ознак атеросклерозу. Наявність атеросклеротичної бляшки, само собою, є маркером системного ризику [2] (рис. 10, 11). У нашій клінічній ситуації було виявлено продовжений стеноз на межі проксимальної та середньої частин ПМШГ ЛКА близько 50 % (див. рис. 10А). З погляду послідовності обстеження, то доцільно починати з визначення FFR, щоб оцінити гемодинамічну значущість звуження (див. рис. 10Б). У нашому випадку стеноз виявився межовим, але гемодинамічно незначущим (норма FFR $\geq 0,8$). Цей факт дає змогу нам не проводити процедури стентування чи ангіопластики. Тому далі ми провели провокаційний тест з ацетилхоліном (див. рис. 11 А, Б). У результаті було діагностовано спазм усієї ПМШГ ЛКА (див. рис. 11Б). Це пацієнт з вищим ризиком, ніж пацієнт з INOCA, проте основна стратегія – оптимальна медикаментозна терапія.

INOCA + обструктивний атеросклероз (гемодинамічно значущий стеноз): найвищий ризик [58]. Клінічний випадок такого ураження коронарної артерії вже було представлено у статті (див. рис. 7, 8, 9). Однак клінічна ситуація може ускладнити-

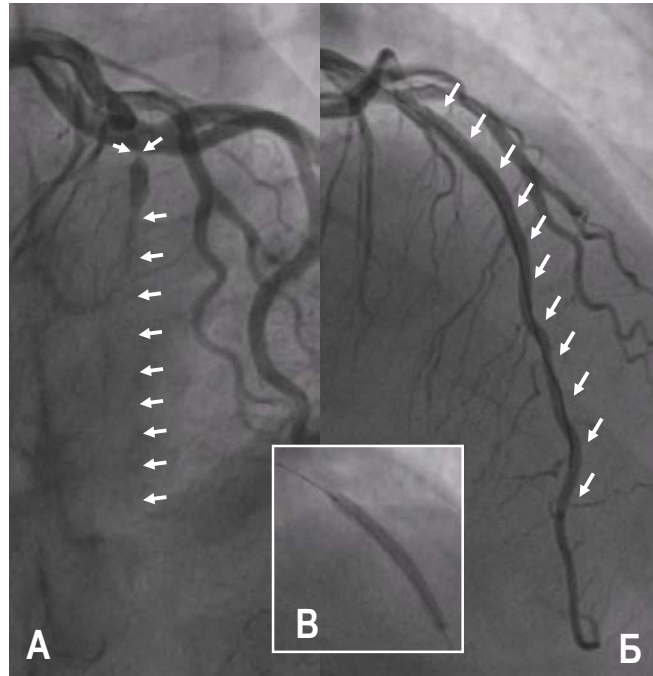


Рис. 12. Ангіограма пацієнта Р: А – у лівій косій проекції визначається тромботична оклюзія проксимального сегмента передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА). Стрілками показано місце тромботичної оклюзії та приблизне розташування артерії, яка не заповнюється контрастом у результаті оклюзії її проксимального відділу; Б – у правій косій проекції показано відновлений кровоплин після проведеного стентування з прохідністю інфарктозалежної артерії ТІМІ-3; В – момент імплантації стента в оклюзію проксимального сегмента ПМШГ ЛКА.

ся, коли пацієнт надходить до клініки з діагнозом гострий коронарний синдром. У такому випадку проведення реперфузійних процедур виходить на перше місце, зокрема, коли діагностується тромботична оклюзія епікардіальної артерії, тобто пацієнт зі STEMI (рис. 12 А, Б, В). Основна мета перкутанної процедури – проведення реперфузії, відновлення епікардіального кровоплину та міокардіальної перфузії.

Однак на етапах реабілітації або у віддалений період пацієнт може звернутися зі скаргами на залишкову стенокардію, як це сталося в нашому клінічному випадку. У деяких пацієнтів причиною залишкової стенокардії може бути не рестеноз (рис. 13 А), а наявність вазоспастичної дисфункції у тій самій артерії, де раніше було проведено ургентне стентування з метою реперфузії. Після стандартної коронарної ангіографії, коли

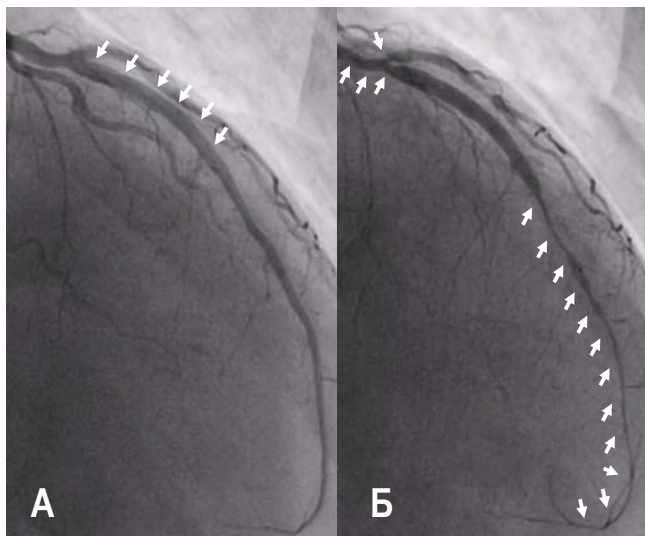


Рис. 13. Ангіограма пацієнта Р: А – у лівій косій проекції визначається раніше встановлений стент у проксимальному сегменті передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА), без ознак гіперплазії, контрольна ангіограма. Стрілками показано місця імплантації стента; Б – у правій косій проекції ПМШГ ЛКА після внутрішньокоронарного введення ацетилхоліну в дозі 100 мкг стрілками показано спазм коронарної артерії проксимальніше і дистальніше раніше встановленого стента.

було підтверджено повну прохідність раніше встановленого стента, в катетерній лабораторії зроблено провокаційну пробу ацетилхоліном (див. рис. 13 А, Б) під час проведення контрольної коронарографії.

Аналіз та обговорення результатів

19 лютого 2025 року вперше в Україні на базі відділення інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» була проведена інвазивна (внутрішньокоронарне введення препарату) провокаційна проба з ацетилхоліном, з метою виявлення пацієнтів з різними ендотипами необструктивної форми ішемічної хвороби серця (INOCA/ANOCA). Перед нами постало завдання оцінити застосування ацетилхолінової проби для діагностики таких ендотипів, як ендотеліальна дисфункція, епікардіальний та мікросудинний вазоспазм або їх комбінації, а також поєднання цих станів з атеросклерозом коронарних артерій. Крім того, нашою метою було визначення частоти позитивних відповідей у

пацієнтів із підозрою на INOCA/ANOCA та визначення механізму ішемії в пацієнтів з тунельованим ходом ПМШГ ЛКА.

У дослідження було залучено 61 пацієнта (досліджувана група А (n=42) та контрольна група Б (n=19)) із симптомами стенокардії та об'єктивними ознаками ішемії міокарда на ЕКГ (насамперед депресія або елевація сегмента ST під час тесту з дозованим фізичним навантаженням) та за даними проведеної коронарної ангіографії. Досліджувану групу становили пацієнти без ангіографічних ознак коронарного атеросклерозу або з гемодинамічно незначущим звуженням (INOCA) на ангіограмі.

Середній вік пацієнтів у групах становив (56,4±10,8) та (54,7±11,5) року відповідно. Чоловіки становили 64,3 та 68,4 % відповідно. Серед факторів серцево-судинного ризику превалювала артеріальна гіпертензія, що спостерігалася у 90,5 та 94,7 % пацієнтів відповідно. Іншими факторами ризику були цукровий діабет, дисліпідемія та куріння, які статистично не відрізнялися в групах (табл. 3).

Сформовані групи є статистично порівнянними за демографічними показниками та факторами серцево-судинного ризику. Не виявлено значущої різниці між групами за віком (p=0,57), статтю (p=0,76), наявністю артеріальної гіпертензії (p=0,68), цукрового діабету (p>0,99) та дисліпідемії (p=0,37). Це підтверджує, що отримані результати обумовлені функціональним станом коронарних судин, а не супутніми факторами ризику (див. табл. 3).

У пацієнтів з ішемією без обструкції коронарних артерій (INOCA) найчастішим механізмом є епікардіальний вазоспазм, який було діагностовано у 59,5 % випадків. Ендотеліальна дисфункція виявлена у 26,2 % пацієнтів, а ізольований мікровазкулярний спазм – у 14,3 % (див. табл. 3).

Серед зафіксованих ішемічних змін на ЕКГ найчутливішим маркером ішемії міокарда виявилася інверсія зубця Т (59,5 % пацієнтів) (див. табл. 3).

У групі А реакція на введення ацетилхоліну розподілилася рівномірно між різними дозами: 31,0 % пацієнтів зреагували на 50 мкг, 33,3 % – на 100 мкг, та 35,7 % – на максимальну дозу 200 мкг. Це обґрунтовує необхідність використання ступінчастого протоколу зі збільшенням дози для точної діагностики всіх ендотипів (див. табл. 3).

Провокаційний тест з ацетилхоліном продемонстрував високий профіль безпечності щодо загрозливих аритмій. У жодній із груп (0 % випадків) не було зафіксовано шлуночкової тахікардії або фібриляції шлуночків (p=1,0). Усі зафіксовані ускладнення мали транзиторний характер. Частота

Таблиця 3

Аналіз результатів провокаційних проб з ацетилхоліном у пацієнтів з різними формами ішемічної хвороби серця

Показник	Досліджувана група, n=42	Контрольна група, n=19	p
Вік, роки	56,4±10,8	54,7±11,5	0,57
Чоловіча стать	27 (64,3 %)	13 (68,4 %)	0,76
Фактори серцево-судинного ризику			
Артеріальна гіпертензія	38 (90,5 %)	18 (94,7 %)	0,68
Цукровий діабет	5 (11,9 %)	2 (10,5 %)	>0,99
Дисліпідемія	17 (40,5 %)	10 (52,6 %)	0,37
Куріння	13 (31,0 %)	2 (10,5 %)	0,09
Позитивний тест з ацетилхоліном	42 (100 %)	0 (0 %)	<0,001*
Ендотипи INOCA (досліджувана група)			
Епікардіальний вазоспазм	25 (59,5 %)	–	–
Ендотеліальна дисфункція	11 (26,2 %)	–	–
Мікрovasкулярний спазм	6 (14,3 %)	–	–
Ішемічні зміни на ЕКГ			
Елевація сегмента ST	13 (30,9 %)	–	–
Депресія сегмента ST	18 (42,9 %)	–	–
Інверсія зубця T	25 (59,5 %)	–	–
Доза ацетилхоліну, що викликала реакцію			
50 мкг	13 (31,0 %)	–	–
100 мкг	14 (33,3 %)	–	–
200 мкг	15 (35,7 %)	–	–
Транзиторні аритмічні ускладнення	18 (42,9 %)	2 (10,5 %)	0,012*
Співвідношення шансів (95 % ДІ)		6,37	
АВ-блокада II–III ступеня	12 (28,6 %)	1 (5,3 %)	0,046*
Фібриляція/тріпотіння передсердь	3 (7,1 %)	0 (0 %)	0,54
Шлуночкова екстрасистолія (СВЕ/ШЕС)	4 (9,5 %)	1 (5,3 %)	0,67
Фібриляція шлуночків / шлуночкова тахікардія	0 (0 %)	(0 %)	1

ДІ – довірчий інтервал; АВ-блокада – атріовентрикулярна блокада; СВЕ – суправентрикулярна екстрасистолія; ШЕС – шлуночкова екстрасистолія.

транзиторних ускладнень у групі А, пацієнтів із вазоспастичними розладами, була статистично значущо вищою (42,9 %), ніж у контрольній групі Б (10,5 %, $p=0,012$). Відношення шансів свідчить, що наявність позитивної реакції на ацетилхолін підвищує ризик виникнення транзиторних порушень ритму або провідності у 6,37 разів. Найчастіше

побічним явищем під час тестування були брадикардія та атріовентрикулярні блокади II–III ступенів, які спостерігалися у 28,6 % пацієнтів групи А і 5,3 % у групі Б ($p=0,046$).

Лікування. Отримані результати провокаційного тестування стали фундаментом для персоналіфікації медикаментозної терапії, що відповідає

сучасним рекомендаціям. Лікування кардинально змінювалося залежно від реакції коронарного русла на ацетилхолін.

У групі з підтвердженим епікардіальним вазоспазмом терапією першої лінії було призначення блокаторів кальцієвих каналів у максимально переносимих дозах та/або нітратів пролонгованої дії. Принциповим моментом стала відміна неселективних β -адреноблокаторів, які здатні провокувати вазоконстрикцію внаслідок блокади β_2 -адренорецепторів.

У пацієнтів з мікросудинним вазоспазмом лікування також базувалося на блокаторах кальцієвих каналів, проте з додатковим фокусом на корекцію ендотеліальної дисфункції (статири, інгібітори ангіотензинперетворювального фермента, ранолазин).

Висновки

Насамперед провокаційна проба з ацетилхоліном є безпечним та ефективним методом селекції хворих із вазоспастичною стенокардією, мікроваскулярною дисфункцією та ендотеліальними функціональними порушеннями коронарних артерій, у пацієнтів з ішемією та необструктивними змінами коронарних артерій (INOCA). Методика дає змогу ефективно ендотипувати пацієнтів з INOCA, що не тільки визначає патогенетичну терапію для цієї

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція статті, огляд літератури, підготовка тексту статті, формулювання висновків – М.С.; збір матеріалів власного дослідження, аналіз результатів – М.Л.; участь у проведенні тестів з ацетилхоліном у клініці, статистична обробка даних – М.С., М.Л., В.Ш.

Література

1. Lindstrom M, DeCleene N, Dorsey H, Fuster V, Johnson CO, LeGrand KE, Mensah GA, Razo C, Stark B, Varieur Turco J, Roth GA. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990-2021. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Dec 20;80(25):2372-425. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.001>
2. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, Prescott E, Karam N, Appelman Y, Fraccaro C, Buchanan GL, Manzo-Silberman S, Al-Lamee R, Regar E, Lansky A, Abbott JD, Badimon L, Duncker DJ, Mehran R, Capodanno D, Baumbach A. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *EuroIntervention.* 2021;16:1049-69. https://doi.org/10.4244/EIJY20M07_01
3. Ciccarelli G, Barbato E, Toth GG, et al. Angiography versus hemodynamics to predict the natural history of coronary stenoses: fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation 2 substudy. *Circulation.* 2018;137:1475-85. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028782>
4. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain: the RIPCORDER study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:248-55. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000978>
5. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al. Clinical outcomes and cost-effectiveness of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: three-year follow-up of the FAME 2 trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation.* 2018;137:480-7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031907>
6. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo MA, Ainslie J, Banning AP, Budaj A, Buechel RR, Chiariello GA, Chieffo A, Christodorescu RM, Deaton C, Doenst T, Jones HW, Kunadian V, Mehilli J, Milojevic M, Piek JJ, Pugliese F, Rubboli A, Semb AG, Senior R, Ten Berg JM, Van Belle E, Van Craenenbroeck EM, Vidal-Perez R, Winther S; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the

- management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3415-537. <https://doi.org/10.1093/eurh>.
7. Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol*. 2010;23:511-19. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2010.00598.x>
 8. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, et al. International standardization of diagnostic criteria for micro-vascular angina. *Int J Cardiol*. 2018;250:16-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>
 9. Mejia-Renteria H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, et al. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33:1041-59. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1136-9>
 10. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, et al. Angina pectoris. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med*. 1959;27:375-88. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(59\)90003-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(59)90003-8)
 11. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2015;38:2565-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>
 12. Suda A, Takahashi J, Hao K, et al. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2350-60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1056>
 13. Reeh J, Therming CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2019;40:1426-35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy806>
 14. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-300. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415516>
 15. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2825-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.054>
 16. 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>
 17. 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>
 18. 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>
 19. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation*. 1995;92:1094-100. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.5.1094>
 20. 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:e003064. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003064>
 21. Chhabra L, Kowligi NG. Low incidence of diabetes mellitus in coronary micro-vascular dysfunction: an intriguing association. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:395-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.11.017>
 22. Schroder J, Mygind ND, Frestad D, et al. Pro-inflammatory biomarkers in women with non-obstructive angina pectoris and coronary microvascular dysfunction. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;24:100370. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100370>
 23. Quarta R, Martino G, Romano LR, et al. The Role of Circulating Biomarkers in Patients with Coronary Microvascular Disease. *Biomolecules*. 2025;15(2):177. <https://doi.org/10.3390/biom15020177>
 24. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, et al. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:660-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.12.011>
 25. Ishimori ML, Martin R, Berman DS, et al. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:27-33. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.09.019>
 26. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, et al. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30:1837-43. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp205>
 27. Fairweather D. Sex differences in inflammation during atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8s3:49-59. <https://doi.org/10.4137/CMC.S17068>
 28. Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1442-52. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00073-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00073-x)
 29. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, et al. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. *Angiology*. 2004;55:403-11. <https://doi.org/10.1177/000331970405500407>
 30. Hung MY, Hsu KH, Hung MJ, et al. Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. *Eur J Clin Invest*. 2010;40:1094-103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02360.x>
 31. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*. 1982;65:1299-306. <https://doi.org/10.1161/01.cir.65.7.1299>
 32. Hung MJ, Cheng WJ, Cheng CW, et al. Comparison of serum levels of inflammatory markers in patients with coronary vasospasm without significant fixed coronary artery disease versus patients with stable angina pectoris and acute

- coronary syndromes with significant fixed coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006;97:1429-34. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.035>
33. Hung MJ, Cheng CW, Yang NI, et al. Coronary vasospasm-induced acute coronary syndrome complicated by life-threatening cardiac arrhythmias in patients without hemodynamically significant coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2007;117:37-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.03.055>
34. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, et al. Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2349-58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.016>
35. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:655-62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.015>
36. Sato K, Kaikita K, Nakayama N, et al. Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000227. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000227>
37. Nobuyoshi M, Abe M, Nosaka H, et al. Statistical analysis of clinical risk factors for coronary artery spasm: identification of the most important determinant. *Am Heart J.* 1992;124:32-8. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(92\)90917-k](https://doi.org/10.1016/0002-8703(92)90917-k)
38. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(1):48-62. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.160>
39. Escaned J, Flores A, Garcha-Pavía P, et al. Assessment of microcirculatory remodeling with intracoronary flow velocity and pressure measurements: validation with endomyocardial sampling in cardiac allografts. *Circulation.* 2009;120:1561-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.834739>
40. Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, et al. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J.* 2015;36:3134-46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv100>
41. Sorop O, Merkus D, de Beer VJ, et al. Functional and structural adaptations of coronary microvessels distal to a chronic coronary artery stenosis. *Circ Res.* 2008;102:795-803. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.172528>
42. Sorop O, van den Heuvel M, van Ditzhuijzen NS, et al. Coronary microvascular dysfunction after long-term diabetes and hypercholesterolemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;311:H1339-51. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00458.2015>
43. Morise AP, Beto R. The specificity of exercise electrocardiography in women grouped by estrogen status. *Int J Cardiol.* 1997;60:55-65. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(97\)02953-7](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(97)02953-7)
44. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2017;38:2565-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>
45. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, et al. Persistent angina: highly prevalent and associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris. *Clin Res Cardiol.* 2013;102:571-81. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0568-z>
46. Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;254:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.052>
47. Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ, et al. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation.* 2006;114:894-904. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.609990>
48. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, et al. Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study. *PLoS One.* 2014;9:e93170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093170>
49. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation.* 2008;117:1787-801. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726562>
50. Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings: results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:849-60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.074>
51. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med.* 2009;169:843-50. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.50>
52. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:S21-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.084>
53. Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018;39:2135-46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy185>
54. Igarashi Y, Tamura Y, Tanabe Y, et al. Angina-linked syncope and lack of calcium antagonist therapy predict cardiac arrest before definitive diagnosis of vasospastic angina. *Coron Artery Dis.* 1994;5:881-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7719520/>

55. Igarashi Y, Tamura Y, Suzuki K, et al. Coronary artery spasm is a major cause of sudden cardiac arrest in survivors without underlying heart disease. *Coron Artery Dis.* 1993;4:177-85. <https://doi.org/10.1097/00019501-199302000-00008>
56. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol.* 2007;118:41-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.06.016>
57. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, Eteiba H, Shaukat A, Lindsay M, Robertson K, Hood S, McGeoch R, McDade R, Yii E, Sidik N, McCartney P, Corcoran D, Collison D, Rush C, McConnachie A, Touyz RM, Oldroyd KG, Berry C. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Dec 11;72(23 Pt A):2841-55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006>
58. 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>

Invasive diagnosis of INOCA/ANOCA: coronary atherosclerosis and vasospastic angina as combined causes of myocardial ischemia, contemporary invasive diagnostics and treatment

M.Yu. Sokolov, M.V. Levchuk, V.S. Shevela

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the safety and efficacy of the invasive acetylcholine provocation test for endotyping patients with INOCA/ANOCA, to determine the mechanisms of ischemia in cases where functional disorders coexist with coronary atherosclerosis, and to develop personalized treatment approaches.

Materials and methods. The study included 61 patients: experimental group A (n=42) and control group B (n=19) with symptoms of angina and objective signs of myocardial ischemia on ECG (primarily ST-segment depression or elevation during an exercise stress test) and coronary angiography findings. The groups were statistically comparable regarding demographic characteristics and cardiovascular risk factors. No significant differences were found between the groups in terms of age (p=0.57), sex (p=0.76), presence of arterial hypertension (p=0.68), diabetes mellitus (p>0.99), or dyslipidemia (p=0.37). The provocation test protocol involved a step-up intracoronary administration of acetylcholine under continuous ECG and coronary angiography monitoring.

Results and discussion. In patients with ischemia with non-obstructive coronary arteries (INOCA), the predominant mechanism was epicardial vasospasm, diagnosed in 59.5 % of cases. Endothelial dysfunction was detected in 26.2 % of patients, and isolated microvascular spasm in 14.3 %. The most frequent ECG marker of ischemia was T-wave inversion (59.5 %). The method proved to have a high safety profile: no life-threatening arrhythmias (VT/VF) were recorded. The observed complications (grade II–III AV blocks in 28.6 % of group A patients) were exclusively transient. Particular attention was paid to the «double hit» phenomenon – the combination of atherosclerosis and vasospasm, which significantly worsens the patient's prognosis.

Conclusions. The acetylcholine provocation test allows for precise endotyping of INOCA patients and personalization of therapy, including the prescription of calcium channel blockers for vasospasm and the mandatory discontinuation of non-selective beta-blockers to prevent undesirable vasoconstriction.

Key words: ischemia with non-obstructive coronary arteries, INOCA/ANOCA, acetylcholine provocation test, vasospastic angina, microvascular angina