

<https://doi.org/10.34883/Pl.2026.18.2.007>



Адзериho И.Э.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Микрососудистая стенокардия: патогенез, диагностика и лечение (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарности: автор выражает благодарность научному сотруднику лаборатории общей патологии Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины Белорусского государственного медицинского университета Жилкевич Алене Вячеславовне за техническую помощь.

Подана: 31.03.2026

Принята: 10.04.2026

Контакты: adzerikhoigor@mail.ru

Резюме

Коронарная микрососудистая дисфункция у пациентов без обструктивного поражения коронарных артерий играет ведущую роль в развитии стенокардии / ишемии миокарда (ANOCA/INOCA). Основным механизмом ее развития является нарушение вазомоторной функции коронарных артерий и/или артериол. Выделяют два ведущих эндотипа коронарной микрососудистой дисфункции: вазоспастическая и микрососудистая стенокардии, которые отличаются уровнем поражения коронарных артерий. Группой исследователей COVADIS установлены диагностические критерии микрососудистой стенокардии, в основе которых лежат данные клинического осмотра, а также результаты инструментального обследования коронарного русла. Для установления причины появления ангинозной боли разработан диагностический алгоритм, который позволяет пошагово провести обследование пациента с использованием неинвазивных и инвазивных методов исследования сердца и коронарных сосудов, в том числе фармакоинвазивных тестов с аденозином и ацетилхолином. Выполнение диагностического алгоритма в полном объеме позволяет провести диффдиагностику между эндотипами коронарной микрососудистой дисфункции, что определяет патогенетическую терапию в каждом конкретном случае. В настоящее время, согласно Европейским рекомендациям по хроническому коронарному синдрому, необходимо использовать для медикаментозной терапии микрососудистой стенокардии бета-блокаторы, желательнее с вазодилатирующим эффектом, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы ангиотензиновых рецепторов, статины. Первоначально препараты назначают в монотерапии, а при их неэффективности используют комбинированную терапию. В случае же отсутствия эффекта от последней переходят к назначению других групп антиангинальных препаратов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарная микрососудистая дисфункция, вазоспастическая стенокардия, микрососудистая стенокардия, алгоритм лечения

Adzerikho I.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Microvascular Angina: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment (a Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Acknowledgements: the author expresses gratitude to Aliona Zhilkevich, a researcher at the General Pathology Laboratory of the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine at the Belarusian State Medical University, for her technical assistance.

Submitted: 31.03.2026

Accepted: 10.04.2026

Contacts: adzerikhoigor@mail.ru

Abstract

Coronary microvascular dysfunction in patients with no obstructive coronary artery disease plays a leading role in angina/myocardial ischemia (ANOCA/INOCA). Its main mechanism is a violation of the vasomotor function of the coronary arteries and/or arterioles. There are two main endotypes of coronary microvascular dysfunction: vasospastic and microvascular angina, which differ by the level of coronary artery damage. The COVADIS research group has established diagnostic criteria for microvascular angina, which are based on clinical examination data and the results of instrumental examination of the coronary circulation. To establish the cause of anginal pain, a diagnostic algorithm has been elaborated allowing a step-by-step examination of the patient using non-invasive and invasive methods of heart and coronary vessel examination, including pharmacoinvasive tests with adenosine and acetylcholine. Completing the diagnostic algorithm in its entirety allows performing differential diagnosis between endotypes of coronary microvascular dysfunction, thus determining the pathogenetic therapy for each specific case. Currently, according to the European guidelines for chronic coronary syndrome, it is necessary to use beta-blockers, preferably with a vasodilating effect, calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, and statins for the medical treatment of microvascular angina. Initially, drugs are prescribed as monotherapy, and if they prove ineffective, combined therapy is used. If the latter is ineffective, other groups of antianginal drugs are prescribed.

Keywords: coronary artery disease, coronary microvascular dysfunction, vasospastic angina, microvascular angina, treatment algorithm

■ ВВЕДЕНИЕ

По результатам ангиографического исследования сосудов сердца более половины всех случаев ангинозных болей по типу стенокардии наблюдаются у пациентов без значимого ($\geq 50\%$) стенозирования коронарных артерий [1, 2]. При этом чаще страдают женщины в период постменопаузы, чем мужчины [3]. Так, по данным коронарографии у 50–70% женщин со стенокардией выявляют незначимый стеноз и только в 30–50% – у мужчин [4].

Основной причиной возникновения ишемии миокарда у пациентов с необструктивной (нестенозирующей) формой ишемической болезни сердца (НФ-ИБС) является коронарная микрососудистая дисфункция (КМД) [5]. Клинически КМД при НФ-ИБС может проявляться стенокардией или ишемией миокарда, что описывается англоязычными терминами ANOCA (Angina with Non-Obstructive Coronary Arteries) и INOCA (Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries). Кроме того, КМД выявляется при самых различных сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при обструктивной форме ИБС [6], синдроме такоцубо [7], сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [8].

ANOCA клинически проявляется дискомфортом в грудной клетке по типу стенокардии напряжения и/или покоя при доказанном по данным коронарографии нормальном кровотоке в эпикардиальных коронарных артериях, который обусловлен микрососудистой дисфункцией коронарных артерий, аномальной чувствительностью сердца к боли, дисфункцией эндотелия или сочетанием этих факторов [9].

INOCA, в свою очередь, указывает на ишемию сердца, вызванную КМД и/или спазмом эпикардиальных сосудов при отсутствии обструктивной ИБС, хотя обычно имеется необструктивное поражение атеросклерозом коронарных артерий. Термин INOCA часто используется как взаимозаменяемый с ANOCA, однако INOCA указывает на выраженную ишемию, в то время как ANOCA охватывает более широкую и разнородную группу пациентов, включая тех, у кого могут быть ложноотрицательные результаты неинвазивного стресс-тестирования на ишемию.

Несмотря на большую распространенность, ANOCA/INOCA диагностируются редко из-за недостаточного уровня знаний о данной патологии, что приводит к неправильной тактике ведения и лечения пациентов. Учитывая неблагоприятный характер течения НФ-ИБС, сопровождающийся длительными (до нескольких недель) ангинозными болями и требующий повторных госпитализаций с проведением коронарографии [10–12], возникает необходимость в оценке современных подходов к диагностике и лечению микрососудистого поражения коронарных артерий.

■ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В 1973 году Кетр впервые в литературе описал клинику микрососудистой стенокардии (МСС), которая характеризовалась наличием ангинозных приступов в отсутствие ангиографически значимого стенозирования коронарных артерий [13].

В 2007 году Samici и Crea предложили классификацию КМД, в которой авторы выделили 4 типа [14] (табл. 1).

К 1-му относится необструктивная форма ИБС, к 2-му – заболевания миокарда, к 3-му – обструктивная форма ИБС, к 4-му – ятрогенные состояния. Необструктивная форма ИБС клинически может протекать бессимптомно или проявляться МСС, критерии которой, однако, авторами не были обозначены, что существенно снижало практическое использование данной классификации.

В 2018 году Объединенная группа исследователей COVADIS (the Coronary Vasomotion Disorders International Study Group) разработала и опубликовала диагностические критерии МСС, которые используются до настоящего времени [15] (табл. 2).

Таблица 1
Клиническая классификация КМД
Table 1
Clinical Classification of CMD

Тип	Заболевания
При неструктивной ИБС или отсутствии заболеваний миокарда	– Факторы риска – Микрососудистая стенокардия
При заболеваниях миокарда	– Гипертрофическая кардиомиопатия – Дилатационная кардиомиопатия – Болезнь Андерсона – Фабри – Амилоидоз – Миокардит – Стеноз аорты
При обструктивной ИБС	– Стабильная стенокардия – Острый коронарный синдром
Ятрогенный	– Чрескожное коронарное вмешательство

Таблица 2
Критерии микрососудистой стенокардии (COVADIS)
Table 2
Criteria for microvascular angina (COVADIS)

Симптомы ишемии миокарда
– стенокардия напряжения и/или покоя; – эквиваленты стенокардии (одышка)
Отсутствие обструктивной ИБС (стенозирование <50%, FFR >0,80) по результатам компьютерной томографической ангиографии или инвазивной коронарографии
Объективные признаки ишемии миокарда
– ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) во время ангинозной боли; – стресс-индуцируемая ангинозная боль (стенокардия) и/или ишемические изменения на ЭКГ при наличии или отсутствии преходящего/обратимого нарушения перфузии миокарда и/или нарушения движения стенки сердца при проведении динамической визуализации. TIMI >25
Признаки коронарной микрососудистой дисфункции
– снижение CFR (в зависимости от используемого метода $\leq 2,0$ или $\leq 2,5$); – коронарный микрососудистый спазм, определяемый появлением ангинозной боли, ишемией на ЭКГ в отсутствие спазма эпикардиальной КА при проведении теста с ацетилхолином; – патологический индекс микрососудистого сопротивления (IMR) >25; – феномен замедленного коронарного кровотока, определяемый как количество кадров TIMI >25

Примечания: CFR – коронарный резерв кровотока; FFR – фракционный резерв кровотока; IMR – индекс микрососудистого сопротивления; TIMI – тромболитиз при инфаркте миокарда.

Выделяют четыре основных критерия МСС: 1) клиника ишемии миокарда, которая проявляется стенокардией при физнагрузке и/или в покое или является ее эквивалентом (одышкой); 2) отсутствие обструктивной формы ИБС; 3) объективные признаки ишемии миокарда; а также 4) признаки коронарной микрососудистой дисфункции. Окончательный диагноз устанавливается только при наличии всех 4 критериев. Если присутствуют критерии 1 и 2 совместно с критериями 3 или 4, говорят о предполагаемой МСС. Таким образом, для постановки диагноза МСС необходимо с помощью инструментальных методов выявить патологию микрососудистого русла коронарных артерий.



■ ПАТОГЕНЕЗ МИКРОСОСУДИСТОЙ СТЕНОКАРДИИ

В основе развития МСС лежат структурные (морфологические) и функциональные изменения микрососудистого русла сердца, а также их сочетание [5, 16]. Структурные изменения сосудов микроциркуляции возникают вследствие ремоделирования артериол, обеднения капиллярной сети, внутрисосудистого тромбообразования, периваскулярного фиброза или экстрамуральной компрессии коронарных сосудов при гипертрофии миокарда левого желудочка, а также кардиомиопатиях [17]. Общим итогом данных патологических изменений в артериолах является нарушение вазодилатации и усиление чувствительности к действию вазоконстрикторов. В результате наблюдается уменьшение доставки к миокарду кислорода. Интересно, что структурные изменения сосудов микроциркуляции можно выявить введением эндотелийнезависимого вазодилататора – аденозина. При этом уменьшается резерв коронарного кровотока и увеличивается индекс микрососудистого сопротивления [9].

Функциональные изменения сосудов микроциркуляции по типу нарушения механизма их вазодилатации наблюдаются в средних и крупных по размеру артериолах, тонус которых зависит от степени полноты кровотока в них [18]. В физиологических условиях увеличение потребности миокарда в кислороде приводит к эндотелийзависимой вазодилатации дистальных артериол, которая, соответственно, вызывает сосудорасширяющий эффект как более крупных по размеру артериол, так и эпикардиальных коронарных артерий [19]. В случае же эндотелиальной дисфункции в целом нарушается механизм вазодилатации коронарных сосудов. Более того, может наблюдаться парадоксальная сосудистая реакция в виде вазоконстрикции, которая является следствием гиперчувствительности к различным эндогенным вазоконстрикторам [20]. Гемодинамические изменения, которые наступают при эндотелиальной дисфункции, аналогичны при внутрикоронарном введении ацетилхолина. В этом случае наблюдается значительное снижение коронарного кровотока с развитием диффузного сужения дистальных эпикардиальных артерий, близкое к феномену no-reflow, но без вазоспазма коронарных артерий [21].

Вазоспазм эпикардиальных коронарных артерий возникает при повышении чувствительности сосудистого сегмента к действию эндогенных вазоконстрикторов, среди которых могут быть курение, медикаменты, гипертонический криз, стрессы, воздействие холодových температур, аллергические реакции. Развитие вазоспазма связано с нарушением функции как эндотелия, так и гладкомышечных клеток коронарных сосудов. Клинически вазоспазм коронарных артерий проявляется вариантной стенокардией [22].

■ МЕТОДЫ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ КОРОНАРНОЙ МИКРОСОСУДИСТОЙ ДИСФУНКЦИИ

В соответствии с последними европейскими рекомендациями по хроническому коронарному синдрому (ХКС) [21], пациентам с жалобами на боли в сердце по типу стенокардии необходимо провести первичную клиническую оценку, которая должна включать изучение анамнеза заболевания, факторов риска, наличия сопутствующих заболеваний, физикальный осмотр, а также запись ЭКГ в 12 отведениях (рис. 1).

Необходимо отметить, что ангинозные боли при МСС часто по характеру нельзя отличить от болей при обструктивной форме ИБС. При проведении диффдиагностики

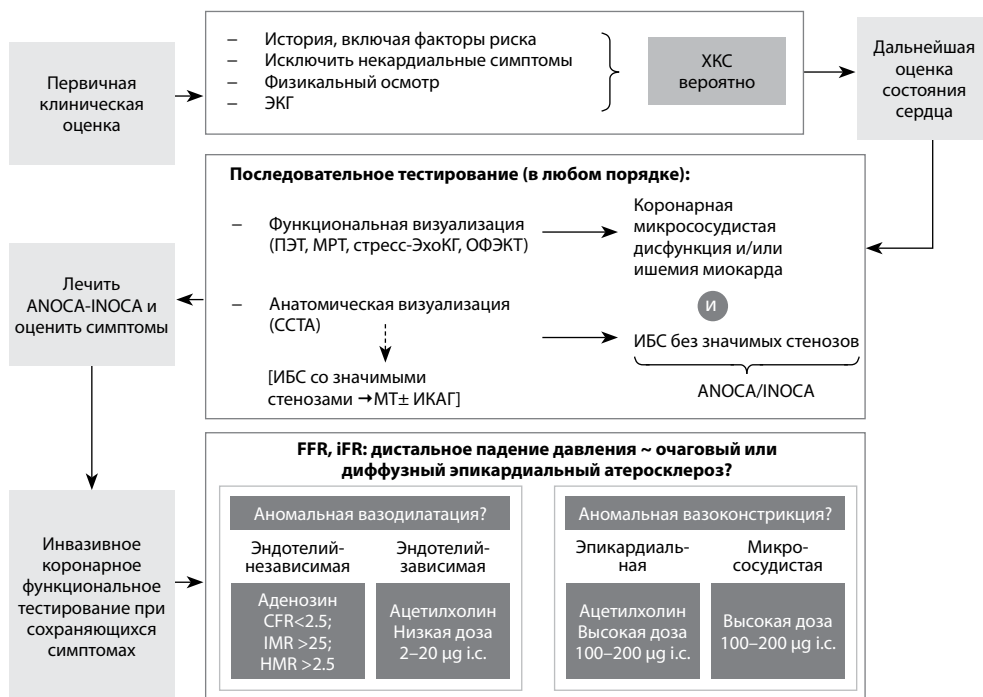


Рис. 1. Диагностический алгоритм ANOCA/INOCA

Примечания: ANOCA – стенокардия с необструктивными коронарными артериями; ИБС – ишемическая болезнь сердца; CCTA – коронарная компьютерная томография-ангиография; CFR – резерв коронарного кровотока; ЭКГ – электрокардиограмма; ЭхоКГ – эхокардиография; FFR – фракционный резерв кровотока; MT – медикаментозная терапия, направленная на выполнение клинических рекомендаций; HMR – гиперемическое сопротивление скорости миокарда; i.c. – внутривенно; ICAG – инвазивная коронарная ангиография; iFR – коэффициент мгновенной свободы волны; IMR – индекс микроциркуляторного сопротивления; INOCA – ишемия с необструктивными коронарными артериями; MPT – магнитно-резонансная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Fig. 1. ANOCA/INOCA diagnostic algorithm

между обструктивной и необструктивной формами ИБС необходимо учитывать данные эпидемиологических исследований о гендерных различиях между ними по частоте распространения. Если обструктивная форма ИБС (ОФ-ИБС) чаще встречается у мужчин, то НФ-ИБС – у женщин, в особенности в период после менопаузы. С другой стороны, при НФ-ИБС часто отмечают незначительную выраженность ангинозной боли. При этом имеется широкий спектр экстракардиальных симптомов, таких как одышка, слабость, тошнота, рвота, боль в левом плече, нарушение сна, что не позволяет своевременно диагностировать микрососудистое поражение коронарных артерий.

В случае исключения экстракардиальной патологии и указания в анамнезе длительной ишемии миокарда необходимо использовать неинвазивные методы исследования коронарного русла, которые условно можно разделить на функциональные



и анатомические. В случае высокой вероятности выявления ОФ-ИБС и необходимости проведения реваскуляризирующих процедур (стентирование / аортокоронарное шунтирование) отдается предпочтение функциональным методам визуализации коронарного кровотока. К ним относят велоэргометрическую пробу, стресс-эхокардиографию, сцинтиграфию миокарда, позитрон-эмиссионную томографию, а также магнитно-резонансную томографию сердца. Наоборот, при низкой вероятности выявления обструктивной формы ИБС, а также отсутствии в анамнезе ИБС рекомендуется использовать компьютерную ангиографию коронарных артерий, которая позволяет выполнить как анатомическую, так и функциональную визуализацию коронарного кровотока.

Необходимо учитывать, что ишемию миокарда с использованием современных неинвазивных методов исследования выявляют на основе определения локальных изменений в сократимости и/или перфузии левого желудочка. Как правило, такой тип поражения встречается при обструктивной форме поражения эпикардиальных артерий. В то же время при диффузном поражении левого желудочка, как это встречается при КМД, эти методы не имеют диагностической ценности [9, 23]. Более того, в настоящее время отсутствуют методы прямой визуализации микрососудистого русла коронарных артерий. В этой связи дисфункцию микроциркуляции можно выявить по изменению их функционального состояния [9, 21]. Для этой цели используются фармакологические пробы с вазореактивными веществами (аденозин и др.), позволяющие неинвазивно рассчитать такие показатели, как резерв коронарного кровотока (CFR) и миокардиальный кровоток.

Большую диагностическую значимость имеет CFR, который неинвазивно рассчитывается как отношение кровотоков до и после введения вазореактивного вещества [14, 15]. В целом CFR, отражая способность коронарных артерий увеличивать кровоснабжение сердца при нагрузке (состояние гиперемии) по сравнению с покоем, является интегральным показателем состояния микроциркуляции и значимости стенозов эпикардиальных артерий. Думается, в этой связи всем пациентам со стенокардией на начальном этапе обследования достаточно информативными будут неинвазивные методы исследования. По результатам их использования должно быть принято решение о необходимости проведения инвазивной диагностики [9, 21].

Инвазивная ангиография и фармакоинвазивные пробы

Проведение ангиографического исследования коронарных сосудов служит прежде всего выявлению ОФ-ИБС. В то же время отсутствие значимого стенозирования ($\leq 50\%$) при наличии ангинозных болей является показанием для проведения инвазивной оценки вазомоторной функции коронарных артерий с целью выявления поражения микроциркуляции коронарного русла [9]. Для этого проводят инвазивное изучение аномальной вазодилатации и вазоконстрикции коронарных сосудов на введение вазоактивных веществ. Установлено, что аномальная вазодилатация может быть двух типов: эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая. Для выявления эндотелийнезависимой вазодилатации используется аденозин, а для эндотелийзависимой – ацетилхолин в малых дозах (2–20 мкг). В больших дозах (100–200 мкг) ацетилхолин вызывает аномальную вазоконстрикцию [21].

При этом фармакоинвазивная проба с аденозином служит для определения таких параметров коронарного кровотока, как фракционный резерв кровотока (FFR),

индекс микрососудистого сопротивления (IMR), а также CFR [24]. Все перечисленные выше параметры позволяют оценить функциональную значимость кровотока интегрально и на разных уровнях коронарного русла.

Так, для оценки функциональной значимости стеноза коронарных артерий используется расчетный показатель FFR, который определяется как соотношение артериального давления дистальнее стеноза к давлению проксимальнее него (в аорте). Значение показателя находится в диапазоне от 0 до 1. При FFR $\geq 0,8$ стеноз принято считать гемодинамически незначимым, а при значениях менее 0,8 – значимым. Значение FFR, равное 1, соответствует интактному сосуду (отсутствию стеноза).

Диагностический показатель, количественно оценивающий сопротивление кровотоку в мелких кровеносных коронарных сосудах, по типу артериол, называется IMR. Установлено, что при нормальном кровотоке IMR < 25 , а при микрососудистой дисфункции > 25 .

Интегральным показателем, который дает оценку способности коронарных артерий увеличивать приток крови к сердцу при повышенной метаболической потребности, например, во время физической нагрузки, является CFR. В норме CFR больше 2, что означает возможность увеличения коронарного кровотока при нагрузке как минимум в два раза по сравнению с состоянием покоя. CFR меньше 2 свидетельствует в целом о снижении коронарного кровотока.

При проведении фармакоинвазивной пробы с аденозином рассчитываются все три показателя: FFR, IMR, CFR, которые суммарно дают представление об аномальной эндотелийнезависимой вазодилатации, а следовательно, и о наличии микрососудистой дисфункции. При FFR $> 0,8$, IMR < 25 , CFR > 2 она отсутствует, а диагностируется при FFR $> 0,8$, IMR > 25 , CFR < 2 .

Следующим шагом, позволяющим провести дифференциацию между вазоспастической (ВСС) и МСС, является вазореактивная проба с ацетилхолином [21, 24]. В соответствии с протоколом интракоронарной инфузии ацетилхолина препарат последовательно вводится в низких (2–20 мкг) и высоких (100–200 мкг) концентрациях до визуального подтверждения на ангиограмме вазоспазма коронарных артерий. МСС отличается от ВСС меньшей степенью выраженности вазоспазма. Несмотря на высокие диагностические возможности пробы с ацетилхолином, перед ее проведением необходимо взвесить все риски за и против, с учетом состояния коронарного русла и сопутствующих заболеваний.

Выполнение двух фармакоинвазивных проб (с аденозином и ацетилхолином) позволяет в настоящее время дифференцировать МСС от других эндотипов микрососудистой дисфункции: ВСС, смешанной формы (МСС и ВСС), кардиалгии, а также ИБС без ограничения кровотока (табл. 3) [9].

В других исследованиях предлагается выделять два эндотипа КМД [5, 25]. Первый – структурный или функциональный, второй – микроспастический. В этом случае, по данным фармакоинвазивного теста, при структурном типе наблюдается высокий уровень IMR и низкий CFR, а при функциональном – нормальный IMR и низкий CFR. Структурный тип имеет высокий риск развития инфаркта миокарда и смерти, функциональный – более благоприятный, клинически проявляется частыми ангинозными приступами, которые служат основной причиной госпитализации. По мнению Montone с соавт. [33], разделение КМД на два эндотипа позволяет у каждого пациента проводить дифференцированную терапию.

Таблица 3
Критерии инвазивной диагностики эндотипов INOCA
Table 3
Criteria for invasive diagnosis of INOCA endotypes

Эндотипы INOCA	Патофизиологические механизмы	Диагностические критерии		
		Коронарный кровоток и тест на аденозин		Вазореактивность (ацетилхолиновый тест)
Микрососудистая стенокардия ^a	КМД	FFR >0,8 CFR <2,0	IMR ≥25 ^b HMR ≥1,9 ^b	Нет или <90% уменьшения диаметра артерии + стенокардия + ишемические изменения на ЭКГ
Вазоспастическая стенокардия	Вазоспазм коронарных артерий	FFR >0,8 CFR ≥2,0	IMR <25 HMR <1,9	≥90% уменьшения диаметра артерии + стенокардия + ишемические изменения на ЭКГ
Смешанная (микрососудистая и вазоспастическая) стенокардия	КМД и вазоспазм коронарных артерий	FFR >0,8 CFR <2,0	IMR ≥25 HMR ≥1,9	Нет или <90% или >90% уменьшения диаметра + стенокардия + ишемические изменения ЭКГ
Кардиалгия	Нет	FFR >0,8 CFR ≥2,0	IMR <25 HMR <1,9	Нет или <90% уменьшения диаметра артерии. Нет стенокардии. Нет ишемических изменений ЭКГ
ИБС без ограничения кровотока ^c	Диффузный атеросклероз коронарных артерий	FFR >0,8 CFR ≥2,0	IMR <25 HMR <1,9	Нет или <90% уменьшения диаметра артерии. Нет стенокардии. Нет ишемических изменений ЭКГ

Примечания: HMR – гиперемированное скоростное сопротивление миокарда; ^a не эндотелиально-зависимая микрососудистая стенокардия может быть диагностирована неинвазивно с помощью описанных методов; ^b значения IMR и HMR приведены в таблице в качестве альтернативных показателей микроциркуляторного сопротивления (на основе термодилуции или доплерографии соответственно); ^c тяжесть стеноза по визуальной оценке <50%.

■ ЛЕЧЕНИЕ

Стратегия лечения МСС предполагает борьбу с факторами риска и медикаментозную терапию [21].

Пациенты с МСС, как правило, имеют традиционные для атеросклеротического поражения коронарных артерий факторы риска, такие как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет (СД), ожирение и курение, что определяет долговременную программу как по профилактике, так и по лечению КМД [26].

АГ является одним из важных факторов развития КМД, что подтверждается эффективностью использования антигипертензивных препаратов в лечении МСС [27]. Целесообразность их использования определяется влиянием АГ на ремоделирование коронарных артериол. Соответственно, достижение целевого уровня артериального давления будет способствовать улучшению вазомоторной функции микроциркуляторного русла и уменьшению выраженности и частоты ангинозных приступов.

Хорошо известно, что дислипидемия способствует развитию КМД. Установлено влияние липопротеидов низкой плотности на уменьшение коронарного кровотока и развитие атеросклероза в коронарных крупных и мелких сосудах [28]. В этой связи использование статинов при МСС является патогенетически обоснованным.

В последние годы установлено, что курение вызывает табак-индуцированную КМД, которая проявляется увеличением миокардиального кровотока

и значительным снижением CFR [29]. Отсюда следует усиление борьбы с курением у пациентов с МСС как недорогой, но высокоэффективный способ лечения КМД.

Влияние СД на риск развития коронарного атеросклероза и его осложнений убедительно показано в многочисленных клинических исследованиях [30, 31]. Гипергликемия и инсулинорезистентность приводят к подавлению репаративных процессов в микроциркуляторном русле, усилению воспаления и накоплению конечных продуктов гликирования. Последнее обусловлено повышенной продукцией активных форм кислорода, свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов. В связи с этим пациентам с СД и МСС показан тщательный контроль массы тела и гликемии на фоне соблюдения диеты и регулярной физической нагрузки [31, 32].

Кроме традиционных факторов риска, в последние годы уделяется большое внимание влиянию стресса на риск развития МСС [33]. Дело в том, что в условиях стрессовой ситуации уменьшение способности резистивных сосудов к вазодилатации на фоне КМД будет способствовать вазоспазму коронарных артериол и, соответственно, развитию ишемии миокарда. В условиях слабой стрессоустойчивости пациентов с МСС оптимальным подходом в лечении будет использование антидепрессантов, а также аутогенных тренировок и занятий йогой [34].

Основной целью медикаментозной терапии МСС является достижение антиангинального эффекта и улучшение качества жизни пациента. Оптимальных схем для выбора антиангинальных препаратов в настоящее время не существует из-за сложности патогенеза МСС, а также отсутствия результатов больших клинических исследований по изучению эффективности их применения. Вместе с тем одним из условий эффективности проведения антиангинальной терапии у пациентов с НФ-ИБС является ее индивидуальность, которая основана на неинвазивной и/или инвазивной оценке параметров коронарной гемодинамики [35]. Кроме того, выбор препаратов для лечения МСС предлагается осуществлять в зависимости от фенотипа КМД [5]. При первом фенотипе наблюдается спазм сосудов микроциркуляции, вследствие которого развивается микроспастическая стенокардия, при втором – снижается CFR и повышается IMR, что вызывает МСС. В первом случае будут использоваться блокаторы кальциевых каналов (БКК), в том числе недигидропиридиновые производные, такие как верапамил или дилтиазем. Могут также применяться никорандил или фасудил. При втором фенотипе рекомендуется использовать нитраты, бета-блокаторы (ББ), БКК, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР), статины. Также могут быть эффективны ранолазин, ивабрадин и фасудил. У пациентов с «функциональной» КМД предпочтительнее использовать бета-блокаторы, а со «структурной» – БКК, ивабрадин, никорандил и ранолазин.

Несмотря на попытки систематизировать подход к медикаментозной терапии МСС, достижение стабильного антиангинального эффекта на фоне применения указанных выше препаратов остается сложной задачей. Это связано прежде всего с трудностью определения ведущего патогенетического механизма заболевания у конкретного пациента. В связи с этим выбор препарата часто носит эмпирический характер и основывается на представлениях о его влиянии на микроциркуляцию и коронарную гемодинамику.

ББ принято считать препаратами первой линии у пациентов с МСС [21]. Вызывая блокаду бета-рецепторов, эта группа препаратов уменьшает ишемию миокарда



путем снижения частоты сердечных сокращений, артериального давления, а также потребления миокардом кислорода. При этом наблюдается увеличение коронарного кровотока за счет удлинения диастолы. Установлено, что все ББ эффективны в снижении частоты ангинозных приступов у пациентов с МСС [36]. Однако наиболее значимый антиангинальный эффект выявлен у ББ третьего поколения, таких как небивалол и карведилол. Механизм эндотелийзависимого вазодилатирующего действия препаратов разный. Если небивалол вызывает мощную индукцию NO [37], то карведилол стимулирует альфа-рецепторы артериальных сосудов [38]. Несмотря на различия в механизме вазодилатации, результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой антиангинальной эффективности двух препаратов. Установлено, что внутривенное введение небивалола увеличивает резерв коронарного кровотока [39]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было выявлено, что при назначении карведилола пациентам с МСС у двух третей из них отсутствовали ангинозные боли при физнагрузке [40]. Имеется несколько гипотез относительно механизма вазодилатирующего действия карведилола и небивалола на мелкие сосуды сердца. Среди них предположение об активации оттока АТФ, который стимулирует опосредованное P2Y-пуринорецепторами высвобождение NO из эндотелиальных клеток, индуцированная бета-3-рецепторами активация гиперпродукции NO-синтазы [41] и уменьшение выработки продуктов активных форм кислорода в эндотелиальных клетках [42, 43]. Таким образом, положительное влияние ББ преимущественно третьего поколения на кардиогемодинамику и одновременно кардиопротекторный эффект позволяет рекомендовать эту группу препаратов для широкого использования в лечении МСС.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о вазодилатирующем эффекте БКК на уровне как эпикардиальных артерий, так и мелких сосудов. Кроме того, БКК вызывают отрицательный инотропный эффект и уменьшение постнагрузки, что приводит к снижению потребности миокарда в кислороде [44]. Положительное влияние БКК на сердце и коронарные сосуды определяет место БКК среди препаратов первой линии в лечении стенокардии. При этом мощный вазодилатирующий эффект, в особенности производных дигидропиридинов, делает их незаменимыми в лечении вазоспастической стенокардии [45] и тем самым позволяет считать обоснованным их назначение при МСС.

Результаты большого количества исследований свидетельствуют об эффективности использования БКК при МСС. Вместе с тем имеются противоречивые данные. Так, Lanza с соавт. [46] выявили отсутствие антиангинального эффекта у амлодипина и дилтиазема, хотя в более раннем исследовании [47] данный вывод в отношении дилтиазема не подтвердился. С другой стороны, установлен благоприятный эффект комбинации дилтиазема со статинами (флувастатин) на коронарный кровоток и переносимость физической нагрузки по данным тредмил-теста [48]. Существует мнение, что пролонгированные формы БКК оказывают более выраженное влияние на микроциркуляцию коронарных артерий по сравнению с короткодействующими [49].

Статины относятся к группе препаратов первой линии, используемых у пациентов с ИБС с дислипидемиями. В то же время известно, что статины улучшают функцию эндотелия путем увеличения биодоступности NO, подавляя воспаление, в том числе за счет антиоксидантных свойств [50]. В этой связи статины рассматриваются как основная группа препаратов в лечении МСС. Результаты нескольких исследований

подтверждают данный вывод. Так, Fabian с соавт. [51] установили, что назначение симвастатина в дозе 20 мг/сут пациентам с МСС вызывает вазодилатацию и усиливает кровоток в плечевой артерии на 52%. В другом исследовании прием правастатина в дозе 40 мг/сут в течение 3 месяцев существенно улучшил переносимость физической нагрузки и вазодилатацию коронарных артерий [52]. Наиболее существенное увеличение CFR наблюдается при комбинации статинов с БКК [49].

Таким образом, учитывая положительное действие статинов на эндотелий, эта группа препаратов должна занимать важное место в лечении МСС, в особенности при использовании комбинации с БКК, а также бета-блокаторами.

Основной механизм вазодилатирующего действия иАПФ/БАР связан с блокадой ангиотензина II, который является мощным вазоконстриктором. Кроме того, ангиотензин II участвует в окислительно-восстановительных реакциях путем прямого действия на никотинамидадениндинуклеотидфосфат и никотинамидадениндинуклеотид [53]. В свою очередь, иАПФ/БАР, действуя на супероксиддисмутазу, подавляют продукцию свободных радикалов и тем самым улучшают микрососудистую дисфункцию [54]. Также эти группы препаратов увеличивают продукцию NO путем подавления деградации брадикинина. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии таких иАПФ, как эналаприл, квинаприл, цилазаприл, на коронарный кровоток, вазодилатацию, улучшение переносимости физической нагрузки и снижение выраженности ангинозных приступов у пациентов с МСС [55, 56]. Установлен положительный эффект применения темокаприла у пациентов с МСС на фоне диабета [57]. Результаты применения БАР при МСС не имеют такой однозначной оценки, как иАПФ, в связи с отсутствием благоприятного эффекта в некоторых исследованиях [58].

Большой интерес вызвали результаты исследования Higashi и соавт. [59], в котором была проведена сравнительная оценка действия иАПФ, ББ, БКК и диуретиков на эндотелийзависимую вазодилатацию и коронарный кровоток у пациентов с МСС. Установлено, что среди перечисленных препаратов наилучшие результаты продемонстрировали иАПФ. С учетом результатов клинических исследований можно заключить, что иАПФ занимают важное место в лечении МСС, особенно у пациентов с коморбидной патологией (СД, АГ и др.).

Предполагается, что с учетом преимущественно атеросклеротического поражения мелких сосудов при МСС [60] большим потенциалом в плане лечения могут обладать ацетилсалициловая кислота в малой дозе и ингибиторы АДФ-рецепторов тромбоцитов. Основной целью использования антиагрегантов должна быть профилактика вазоконстрикции, тромбообразования и сосудистых повреждений. Установлено усиление их эффекта при комбинации с иАПФ и статинами [61].

С учетом сложности и многообразия патогенеза МСС возможно использование других групп препаратов, среди которых модуляторы оксида азота (нитраты, L-аргинин, силденафил, цилостазол, альфа-блокаторы, тетрагидробиоптерин), гормоны (эстроген), новые антиангинальные препараты (ранолазин, ивабрадин, фасудил), а также триметазидин, ингибиторы протонной помпы, тиазолидиндион, метформин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ингибиторы эндотелиновых рецепторов, производные ксантинов, аллопуринол, активаторы калиевых каналов, а также имипрамин, омега-3 и глюкагоноподобный пептид-1 [62]. Однако недостаточно высокая клиническая эффективность данных групп препаратов или

небольшой опыт их использования не позволяет рекомендовать их на постоянной основе для лечения МСС.

Таким образом, лечение МСС представляет большие сложности. Во многих случаях подбор антиангинальной терапии осуществляется эмпирически и часто – в отсутствие долгосрочного положительного результата от проводимой терапии. Вместе с тем необходимо помнить, что в соответствии с рекомендациями ESC 2024 [21] начинать терапию МСС необходимо с использования препаратов первой линии: ББ, желательно с вазодилатирующим эффектом, БКК, иАПФ/БКК, статинов (рис. 2).

Остальные группы препаратов используются при неэффективности монотерапии или комбинации последних. При отсутствии антиангинального эффекта от монотерапии одним из перечисленных препаратов используют комбинированную терапию бета-блокаторами или статинами с БКК. Также комбинированную терапию используют исходно при вариабельности порога нагрузки, вызывающей ангинозный приступ. Достаточно важно провести дифдиагностику между МСС и ВСС. Кроме того, что имеется существенное различие между ними в выборе препарата первой линии (при МСС это бета-блокаторы, а при ВСС – БКК), они также отличаются по использованию нитратов. При МСС, в отличие от ВСС, нитраты использовать нельзя, так как их прием может приводить к синдрому обкрадывания, тем самым вызывая ишемию миокарда.



Рис. 2. Алгоритм фармакологического ведения пациентов с микрососудистой стенокардией
Fig. 2. Algorithm for pharmacological management of patients with microvascular angina

При отсутствии эффективности комбинированной терапии с использованием антиангинальных препаратов первой линии рекомендовано применять дополнительные препараты, с учетом клинической характеристики пациентов с МСС: никорандил, имипрамин, ингибиторы протонной помпы, эстроген у женщин, фасудил. При рефрактерном к лечению ангинозном приступе можно использовать группу новых антиангинальных препаратов: ранолазин или ивабрадин, а также производные ксантинов. Ожидается большой клинический эффект в лечении МСС от приема витамина D и омега-3.

Возможно, проведение в ближайшее время клинических исследований по эффективности применения различных, в том числе и новых, антиангинальных препаратов позволит оптимизировать медикаментозную терапию при МСС.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патология коронарного микроциркуляторного русла играет важную роль в развитии ишемии миокарда, клиническим проявлением которой является МСС. Использование данных клинического осмотра в сочетании с результатами неинвазивных и инвазивных методов исследования, направленных на выявление структурных и функциональных изменений коронарных сосудов, позволяет поставить правильный диагноз. Для лечения МСС рекомендуется прежде всего использовать препараты первой линии: бета-блокаторы, желателно с вазодилатирующим эффектом, блокаторы кальциевых каналов, иАПФ/БАР, статины в монотерапии или в их комбинации. При неэффективности комбинированной терапии применяются другие группы антиангинальных препаратов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Reis S.E., Holubkov R., Conrad Smith A.J., et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *American Heart Journal*. 2001;141(5):735–741. doi: 10.1067/mhj.2001.114198
2. Patel M.R., Peterson E.D., Dai D., et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *NEJM*. 2010;362(10):886–895. doi: 10.1056/NEJMoa0907272
3. Aribas E., van Lenner J.E.R., Elias-Smale S.E., et al. Prevalence of microvascular angina among patients with stable symptoms in the absence of obstructive coronary artery disease: A systemic review. *Cardiovasc. Res*. 2021;118(3):763–771. doi: 10.1093/cvr/cvab061
4. Aziz A., Hansen H.S., Sechtem U., et al. Sex-related difference in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries. *JACC*. 2017;70:2349–2358. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.016
5. Scarica V., Rinaldi R., Animati F.M. Coronary microvascular dysfunction: pathophysiology, diagnosis, and therapeutic strategies across cardiovascular diseases. *EXCLI Journal*. 2025;24:454–478. doi: 10.17179/excli2025-8285
6. Gupta A., Taqueti V.R., van de Hoef T., et al. Integrated noninvasive physiological assessment of coronary circulatory function and impact on cardiovascular mortality in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2017;136:2325–2336. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029992
7. Redfors B., Shao Y., Ali A., et al. Current hypotheses regarding the pathophysiology behind the takotsubo syndrome. *Int. J. Cardiol*. 2014;177:771–779. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.156
8. Shah S.J., Lam C.S.P., Svedlund S., et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMISE-HFpEF. *Eur Heart J*. 2018;39:3439–3450. doi: 10.1093/eurheartj/ehy804
9. Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G., et al. EAPSI Expert Consensus Document on Ischemia 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. *Eur. Heart J*. 2020;41:3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503
10. Jespersen I., Hvelplund A., Abildstrom S.Z., 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;33:734–744. doi: 10.1093/eurheartj/ehr331
11. Taqueti V.R., Solomon S.D., Shah A.M., et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39:840–849. doi: 10.1093/eurheartj/ehx721
12. Jespersen I., Abildstrom S.Z., 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;102:571–581. doi: 10.1007/s00392-013-0568-z
13. Kemp H.J. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *The American J Cardiology*. 1973;32(3):375–376. doi: 10.1016/s0002-9149(73)80150-x
14. Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *NEJM*. 2007;356:830–840. doi: 10.1056/NEJMra061889

15. Ong P, Camici P.G., Beltrame J.F., et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int.J.Cardiol.* 2018;250:16–20. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068
16. Crea F, Montone R.A., Rinaldi R. Pathophysiology of coronary microvascular dysfunction. *Circ J.* 2022;86:1319–1328. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0848
17. Taqueti V.R., Di Carli M.F. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art. *JACC.* 2018;72:2625–2641. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.042
18. Mejia-Renteria H., van der Hoeven N., et al. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33:1041–1059. doi: 10.1007/s10554-017-1136-9
19. Kuo L., Davis M.J., Chilian W.M. Longitudinal gradients for endothelium-dependent and -independent vascular responses in the coronary microcirculation. *Circulation.* 1995;92:518–525. doi: 10.1161/01.cir.92.3.518
20. Sorop O., van den Heuvel M., van Ditzhuijzen N.S., et al. Coronary microvascular dysfunction after long-term diabetes and hypercholesterolemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;311:H1339-H1351. doi: 10.1152/ajpheart.00458.2015
21. Vrints C., Andreotti F., Koskinas K.C., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2024;45:3415–3537. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf079
22. Kaski J.C., Crea F., Gresh B.J., Camici P.G. Reappraisal of ischemic heart disease. *Circulation.* 2018;138:1463–1460. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373
23. Panting J.R., Gatehouse P.D., Yang Grothues G.Z., et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med.* 2002;346:1948–1953. doi: 10.1056/NEJMoa012369
24. Vancheri F., Longo G., Vancheri S., et al. Coronary microvascular dysfunction. *J. Clin. Med.* 2020;9:2880. doi: 10.3390/jcm9002880
25. Montone R.A., Rinaldi R., Niccoli G., et al. Optimizing management of stable angina: a patient-centered approach integrating revascularization, medical therapy, and lifestyle interventions. *JACC.* 2024a;84:744–760. doi: 10.1016/j.jacc.2024.06.015e
26. Montone R.A., Ford T.J., Galii M., et al. Stratified medicine for acute and chronic coronary syndromes: A patient-tailored approach. *Prog Cardiovasc Dis.* 2024b;85:2–13. doi: 10.1016/j.pcad.2024.06.003
27. Zdravkovic M., Popadic V., Klasanja S., et al. Coronary microvascular dysfunction and hypertension: a bond more important than we think. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(12):2149. doi: 10.3390/medicina59122149
28. Kaufmann P.A., Gnessi-Ruscone T., Schäfers K.P., et al. Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *JACC.* 200;36(1):103–109. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00697-5
29. Rooks C., Faber T., Votaw J., et al. Effects of smoking on coronary microcirculatory function: a twin study. *Atherosclerosis.* 2011;215:500–506. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.012
30. Tritto I., Zuchi C., Ambrosio G. Microvascular angina in different clinical conditions: diabetes and the metabolic syndrome. In *Chest Pain and Normal Coronary Arteries.* Springer. 2013:137–148. doi: 10.1007/978-1-4471-4838-8_13
31. Salvatore T., Galiero R., Caturano A., et al. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and potential therapeutic options. *Biomedicine.* 2022;10(9):2274. doi: 10.3390/biomedicine10092274
32. Khan S.S., Ning H., Wilkins J.T., et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol.* 2018;3:280–287. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0022
33. Montone R.A., Camili M., Calvieri C., et al. Exposome in ischemic heart disease: beyond traditional risk factors. *Eur Heart J.* 2024;45:419–438. doi: 10.1093/eurheartj/ehae001
34. Van der Meer R.E., Maas A.H. The role of mental stress in ischemia with no obstructive coronary artery disease and coronary vasomotor disorders. *Eur Cardiol.* 2021;16:e37. doi: 15420/ecr.2021.20
35. Ford T.J., Stanley B., Sidik N., et al. 1-Year outcomes of angina management guided by invasive coronary function testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:33–45. doi: 10.1016/j.jcin.2019.11.001
36. Frishman W.H. β -Adrenergic blockade in cardiovascular disease. *J. Cardiovasc. Pharmacology and Therapeutics.* 2013;18(4):310–319. doi: 10.1177/1074248413484986
37. Erbil M.K., Poytaz F., Okyay K., et al. Nibivolol therapy improves endothelial function and increases exercise tolerance in patients with cardiac syndrome X. *Anatolian J. Cardiology.* 2009;9(5):371–379.
38. Frishman W.H. Carvedilol. *NEJM.* 1998;339:1759–1765. doi: 10.1056/NEJM199812103392407
39. Togni M., Vigorito F., Windecker S., et al. Does the beta-blocker nebivolol increase coronary flow reserve? *Cardiovascular drugs and therapy.* 2007;21(2):99–108. doi: 10.1007/s10557-006-0494-7
40. Kaski J.C., Rodriguez-Plaza L., Brown J., et al. Efficacy of carvedilol (BM14, 190), a new beta-blocking drug with vasodilating properties, in exercise-induced ischemia. *The American J. Cardiology.* 1985;56(1):35–40. doi: 10.1016/0002-9149(85)90562-4
41. Kalinowski L., Dobrucki L.W., Szczepanska-Kokel M., et al. Third-generation β -blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux. *Circulation.* 2003;107(21):2747–2752. doi: 10.1161/01.CIR.0000066912.58385.DE
42. Neglia D., De Maria R., Masi S., et al. Effects of long-term treatment with carvedilol on myocardial blood flow in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2005;93(7):808–813. doi: 10.1136/hrt.2006.095208
43. Mason R.P., Kalinowski L., Jacob R.F., et al. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation.* 2005;112(24):3795–3801. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556233
44. Parker J.D., Parker J.O. Stable angina pectoris: the medical management of symptomatic myocardial ischemia. *The Canadian J. Cardiology.* 2012;28(2):S70–S80. doi: 10.1016/j.cjca.2011.11.002
45. Nishigaki K., Inoue Y., Yamanouchi Y., et al. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina—a meta-analysis. *Circ J.* 2010;74:1943–50. doi: 10.1253/circj.cj-10-0292
46. Lanza G.A., Colonna G., Pasceri V., et al. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *The American J. Cardiology.* 1999;84(7):854–856. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00450-6
47. Süttsch G., Oechslin E., Mayer I., et al. Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina. *International J. Cardiology.* 1995;52(2):135–143. doi: 10.1016/0167-5273(95)02458-9
48. Held C., Iqbal R., Lear S.A., et al. Physical activity levels, ownership of goods promoting sedentary behaviour and risk of myocardial infarction: results of the INTERHEART study. *Eur Heart J.* 2012;33(4):452–466. doi: 10.1093/eurheartj/ehr432
49. Zhang X., Li Q., Zhao J., et al. Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X. *Coronary Artery Disease.* 2014;25(1):40–44. doi: 10.1097/MCA.0000000000000054
50. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III39–43. doi: 10.1161/01.CIR.0000131517.20177.5a

51. Fabian E, Varga A, Picano E, et al. Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients. *The American J. Cardiology.* 2003;94(5):652–655. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.05.035
52. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, et al. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X. *Eur. Heart J.* 2003;24(22):1999–2005. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00478-0
53. Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerenshove J.D., et al. Angiotensin II stimulates NAPH and NADPH oxidase activity in cultered vascular smooth muscle cells. *Circulation Research.* 1994;74(6):1141–1148. doi: 10.1161/01.res.74.6.1141
54. Rajagopalan S., Kurz S., Münzel T., et al. Angiotensin II mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J. Clinical Investigation.* 1996;97(8):1916–1923. doi: 10.1172/JCI118623
55. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilatation in essential hypertensive patients. *J Hypertension.* 1998;16(4):447–456. doi: 10.1097/00004872-199816040-00006
56. Chen J-W, Hsu N-W, Wu T.C., et al. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *The American J. Cardiology.* 2002;90(9):974–982. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02664-4
57. Kawata T, Daimon M., Hasegawa R., et al. Effect on coronary flow velocity reserve in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II type 1 receptor antagonist. *American Heart J.* 2006;151(4):798.e9-798.e15. doi: 10.1016/j.ahj.2005.09.014
58. Russel S.J., DiStefano E.M., Naffati M.T., et al. The effect of the angiotensin II receptor (Type I) antagonist irbesartan in patients with cardiac syndrome Z. *Heart.* 2007;93(2):253–254. doi: 10.1136/hrt.2006.089904
59. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K., et al. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension:a multicenter study. *JACC.* 2000;35(2):284–291. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00561-6
60. Khuddis M.A., Pepine C.J., Handlberg E.M., 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 Interventional Cardiology.* 2010;23(6):511–519. doi: 10.1111/j.1540-8183.2010.00598.x
61. Handlberg E.M., Merz C.N., Cooper-Dehoff R.M., et al. Rationale and design of the Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Nonobstructive CAD (WARRIOR) trial. *American Heart J.* 2021;237:90–103. doi: 10.1016/j.ahj.2021.03.011
62. Soleymani M., Masoudkibir F., Shabani M., et al. Updates on pharmacologic management if microvascular angina. *Cardiovascular Therapeutics.* 2022;6080258. doi: 10.1155/2022/6080258