

Влияние постоянного приема нитратов на прогноз заболевания у пациентов с вазоспастической стенокардией по данным длительного амбулаторного наблюдения

Рязанов А. С.¹, Капитонов К. И.², Макаровская М. В.², Кудрявцев А. А.¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва;

²ГБУЗ Клинико-диагностический центр № 4 Департамента здравоохранения Москвы. Москва, Россия

Цель. Хотя нитраты широко используются в качестве дополнительной терапии к блокаторам кальциевых каналов (БКК) при вазоспастической стенокардии (ВС), их влияние на прогноз заболевания остается неясным. Настоящее исследование направлено на изучение прогностического влияния постоянной терапии нитратами у пациентов с ВС.

Материал и методы. В клинико-диагностическом центре 4 (КДЦ 4) всего было зарегистрировано 129 пациентов с ВС (медиана 66 лет, мужчины/женщины, 90/39). Первичная конечная точка была определена как серьезные неблагоприятные сердечные события (СНСС). Для корректировки смещения выбора лечения и потенциальных факторов смещения использовались сопоставление оценки склонности и многомерная модель пропорциональной опасности Кокса. Среди пациентов 65 человек (51%) были пролечены нитратами, включая обычные нитраты (например, нитроглицерин, изосорбид моно- и динитрат). Никорандил получали 36 человек. БКК использовали у >90% пациентов.

Результаты. В течение промежуточного периода наблюдения — 19 мес — 21 пациент (19%) достиг первичной конечной точки. Анализ соответствия методом скрининга показал, что совокупная заболеваемость СНСС сопоставима между пациентами с и без нитратов (11% vs 8% через 1 год; коэффициент риска (КР): 1,28; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,72-2,28, P=0,40). Хотя сам никорандил имеет нейтральный прогностический эффект на ВС (КР: 0,80, 95%

ДИ: 0,28-2,27, P=0,67), многопараметрическая модель Кокса выявила потенциальный вред от совместного использования обычных нитратов и никорандила (КР: 2,14, 95% ДИ: 1,02-4,47, P=0,044), особенно при одновременном лечении нитроглицерином и никорандилом.

Заключение. Назначение постоянной нитратной терапии в сочетании с БКК не улучшала долгосрочный прогноз у пациентов с ВС, в то время как дополнительное назначение никорандила имело нейтральный прогностический эффект.

Ключевые слова: коронарный вазоспазм, нитраты, никорандил, прогноз.

Конфликт интересов: не заявлен.

ID исследования: The Universal Trial Number (UTN) U1111-1231-9269.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):19–24
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-19-24>

Поступила 25/05-2019

Рецензия получена 31/05-2019

Принята к публикации 06/06-2019



The effect of continuous nitrate intake on the disease prognosis in patients with vasospastic angina pectoris according to prolonged outpatient monitoring

Ryazanov A. S.¹, Kapitonov K. I.², Makarovskaya M. V.², Kudryavtsev A. A.¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²Clinical Diagnostic Center № 4, Moscow, Russia

Aim. Although nitrates are widely used as a concomitant therapy with calcium channel blockers (CCBs) for vasospastic angina (VSA), their prognostic contribution remains unclear. The present study aimed to examine the prognostic impact of chronic nitrate therapy in patients with VSA.

Material and methods. 129 patients with VSA, registered in clinical diagnostic center, were enrolled in the study (median 66 years, male/female, 90/39). The primary endpoint was defined as major adverse cardiac events (MACE). The propensity score matching and multivariable Cox proportional hazard model were used to adjust for selection bias for treatment and potential confounding factors. Among the patients, 65 people (49%) were treated with nitrates, including conventional nitrates (for example, nitroglycerin, isosorbide mono- and dinitrate). 36 people received nicorandil. CCBs were used in >90% of patients.

Results. During the median follow-up period — 19 months — 21 patients (19%) reached the primary endpoint. Conformity analysis by screening showed that the total incidence of MACE is comparable between patients with and without nitrates (11 vs. 8% at 1 year; risk ratio (RR): 1,28; 95% confidence interval (CI): 0,72-2,28, P=0,40). Although nicorandil has a neutral prognostic effect on VSA (RR: 0,80, 95% CI: 0,28-2,27, P=0,67), the Cox multivariate model has identified potential harm from co-use of conventional nitrates and nicorandil (RR: 2,14, 95% CI: 1,02-4,47, P=0,044), especially with simultaneous treatment with nitroglycerin and nicorandil.

Conclusion. Permanent nitrate therapy in combination with CCBs did not improve long-term prognosis in patients with VSA. The additional use of nicorandil has a neutral prognostic effect.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: marja.makarovska@mail.ru

Тел.: +7 (916) 903-49-36

[Рязанов А. С. — профессор кафедры общей врачебной практики ИПО, ORCID: 0000-0003-2823-7774, Капитонов К. И. — к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-2750-0852, Макаровская М. В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-2313-2159, Кудрявцев А. А. — ассистент кафедры общей врачебной практики ИПО, ORCID: 0000-0001-8294-5136].

Key words: coronary vasospasm, nitrates, nicorandil, prognosis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Study ID: The Universal Trial Number (UTN) U1111-1231-9269.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(4):19–24
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-19-24>

Ryazanov A. S. ORCID: 0000-0003-2823-7774, Kapitonov K. I. ORCID: 0000-0002-2750-0852, Makarovskaya M. V. ORCID: 0000-002-2313-2159, Kudryavtsev A. A. ORCID: 0000-0001-8294-5136.

Received: 25/05-2019 **Revision Received:** 31/05-2019 **Accepted:** 06/06-2019

АТФ-каналы — аденозинтрифосфорные каналы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ВС — вазоспастическая стенокардия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДЦ — клинико-диагностический центр, КР — коэффициент риска, Нк — никорандил, СН — сердечная недостаточность, СНСС — серьезные неблагоприятные сердечные события, ФК — функциональный класс.

Введение

Нитраты — один из классических видов препаратов, широко применяемых для лечения кардиоваскулярных заболеваний. Нитраты оказывают влияние через сигнальные пути с участием оксида нитрата и вызывают эндотелий-независимую вазодилатацию, ведущую к возрастанию коронарной перфузии и уменьшению сердечной пред- и постнагрузки [1, 2]. Благодаря этим фармакологическим особенностям нитраты предотвращают такие коронарные события, как приступы стенокардии и острую сердечную недостаточность (СН). Но длительность подобного эффекта спорна. Постоянное применение нитратов приводит к быстрому развитию толерантности, снижающей их антиишемический и гемодинамический эффекты [1, 2]. Более того, при их применении существует такая потенциальная угроза для кардиологических пациентов, как образование кислородных радикалов с последующей эндотелиальной дисфункцией, активация симпатической нервной системы и возрастающая чувствительность к вазоконстрикции. Несмотря на это нитраты часто назначаются для длительного применения у пациентов с СН, ишемической болезнью сердца (ИБС) и вазоспастической стенокардией (ВС), хотя их прогнозируемые отдаленные эффекты остаются неясными [3].

ВС — важное функциональное коронарное расстройство, характеризующееся преходящей миокардиальной ишемией, ведущей к эпикардиальному коронарному артериальному спазму, и является синонимом стенокардии Принцметала, или преходящей ишемии. Блокаторы кальциевых каналов (БКК) являются препаратами первой линии в терапии ВС, а нитраты часто используются в качестве дополнительной терапии [4]. Кроме того, добавление никорандила (Нк), имеющего сродство с нитратами и являющегося агонистом калиевых АТФ (аденозинтрифосфорных) — каналов, улучшает эффект дополнительной терапии при ВС [5]. Согласно рекомендациям Европейской организации по качеству 2013г использование Н при лечении коронарных спазмов подтверждается классом II а доказательности [6]. Однако, несмотря на свое широкое использование, вклад нитратов и Нк в длительное лечение ВС требует дальнейшего изучения. В насто-

ящее время при рефрактерной ВС не существует точного алгоритма совместного использования нитратов с Нк или без него в дополнение к БКК.

Материал и методы

В амбулаторное исследование были последовательно включены пациенты, наблюдаемые в Клинико-диагностическом центре № 4 (КДЦ 4), с поставленным между 1 мая 2015г и 31 декабря 2017г диагнозом “вазоспастическая стенокардия”. Выбор медицинского лечения ВС был сделан по усмотрению каждого из лечащих врачей. Из обычных нитратов использовались нитроглицерин, изосорбида моонитрат и изосорбида динитрат. К группе нитратов был добавлен Нк.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом участвующего клинического центра.

До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии исключения. Первичная конечная точка была определена как серьезные неблагоприятные сердечные события (СНСС), включающие сердечную смерть, нефатальный инфаркт миокарда, госпитализацию в связи с нестабильной стенокардией, СН. Вторичным критерием была общая летальность.

Статистический анализ. Количественные переменные представлены медианами и диапазонами, выраженными в числах и процентах. Групповые сравнения были сделаны с использованием теста Манна-Уитни для независимой выборки, точного критерия Фишера для качественных переменных и логарифмического теста для кривых выживаемости. Чтобы уменьшить эффект от ошибки выборки, скорректировали базовый уровень характеристики популяции исследования, используя шкалу баллов соответствия. Для подтверждения степени соответствия был использован метод обратной вероятности значимости величины каждого медицинского показателя в совокупном итоге, основанный на шкале предрасположенности, также используемой для определения прогноза постоянного лечения нитратами. Для сопоставления более чем двух методов лечения была использована шкала многочленной оценки. По методу Каплана-Мейера были проанализированы данные пациентов без критериев исключения. Одно- и многопараметрическая модель Кокса была применена для подсчета степени риска и 95%-ного доверительного интервала (ДИ), определяющего вероятность СНСС у пациентов,

Таблица 1

Демографические, ангиографические характеристики и лечение пациентов с ВС до и после

	Целевая популяция			
	С нитратами	Без нитратов	p	ДИ
Демографические характеристики:				
Количество пациентов, n (%)	65 (51)	64 (49)	0,3	
Возраст, медиана (годы)	67 (59,73)	65 (58,72)	0,011	0,14
Мужской пол, n (%)	49 (75)	41 (64)	0,13	0,08
Коронарные факторы риска, n (%)				
— АГ	32 (49)	29 (45)	0,11	0,08
— Дислипидемия	29 (44)	29 (46)	0,55	0,03
— СД	10 (16)	10 (16)	0,85	0,01
— Курение	39 (60)	38 (59)	0,7	0,02
— Наследственность по ИБС	10 (15)	6 (9)	0,002	0,17
ПИКС, n (%)	3 (5)	5 (8)	0,008	0,14
Характеристика приступов ВС, n (%)				
— Ночные, утренние	55 (84)	51 (80)	0,2	0,1
— Дневные	17 (26)	18 (28)	0,66	0,03
Характеристика ST-сегмента, n (%)				
— ST элевация	16 (25)	11 (17)	0,001	0,21
— ST депрессия	6 (9)	6 (9)	0,93	0,005
Аритмические события, n (%)				
— ЖЭС	1 (1)	1 (1)	0,24	0,06
— ЖТ	2 (3)	2 (3)	0,74	0,018
— АВ блокада	1 (2)	1 (1)	0,035	0,11
— Брадикардия	1 (2)	1 (2)	0,6	0,03
Ангиографические характеристики				
Органический стеноз КА, n (%)				
— Без стеноза	41 (63)	38 (60)	0,15	0,012
— Незначимый стеноз	16 (25)	15 (24)		
— Значимый стеноз	8 (12)	10 (16)		
Лечение, n (%)				
— БКК	60 (92)	60 (94)	0,08	0,09
— Антиагреганты	33 (51)	28 (43)	0,002	0,17
— Статины	20 (31)	22 (35)	0,13	0,08
— иАПФ	16 (25)	15 (23)	0,41	0,04
— ББ	2 (3)	4 (6)	0,002	0,16

Примечание: p — коэффициент достоверности различий, ДИ — доверительный интервал, n — число пациентов, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ВС — вариантная стенокардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистола, ЖТ — желудочковая тахикардия, АВ — атриовентрикулярная, КА — коронарная артерия, БКК — блокаторы кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ББ — бета-блокаторы.

принимающих и не принимающих нитраты. Статистически значимым считалось значение коэффициента достоверности различий, $p > 0,05$.

Результаты

Характеристики пациентов и особенности лечения. Среди зарегистрированных 149 пациентов 20 были исключены, т.к. не соответствовали критериям. Таким образом, в исследовании были проанализированы данные 129 пациентов с ВС. Критериями верификации диагноза были: наличие в анамнезе утренних, и, особенно, ночных приступов вариантной стенокардии, иногда по 2-3 приступа в течение 30-60 мин. Одними из провоцирующих

причин были физическая нагрузка (хотя толерантность к физической нагрузке у пациентов с ВС, как правило, хорошая), психоэмоциональный стресс. Приступы часто сопровождалась вегетативными симптомами — потливостью, слабостью, тошнотой, колебаниями артериального давления. Ключом к диагностике ВС являлась регистрация эпизодических подъемов сегмента ST, сочетающихся с болью в груди. Надо отметить большое количество эпизодов бессимптомного подъема сегмента ST (так называемая безболевая ишемия), — подобные эпизоды выявлены при холтеровском мониторировании ЭКГ. Подавляющее большинство пациентов имели такой классический фактор коронарного

Таблица 2

Первичные критерии исключения и общая смертность у пациентов с ВС с и без нитратной терапии

	Целевая популяция		CP (95%)	p
	С нитратами n=65	Без нитратов n=64		
НСП, n (%)	3 (7)	2 (5)	1,35	0,17
— Сердечная смерть	1 (0,4)	0 (0)		
— Нефатальный ИМ	1 (1)	1 (1)		
— НС	4 (6)	3 (4)		
— СН	1 (1)	1 (0,8)		
Общая смертность, n (%)	1 (1)	1 (1)	0,88	0,78

Примечание: НСП — неблагоприятные сердечные события, CP — степень риска, p — коэффициент достоверности различий, ВС — вазоспастическая стенокардия, ИМ — инфаркт миокарда, НС — нестабильная стенокардия, СН — сердечная недостаточность.

риска, как курение. Части пациентов проведена коронарная ангиография: выявлен спазм проксимальных отделов коронарных артерий с результирующей трансмуральной ишемией и нарушением функции левого желудочка. Наиболее частой областью поражения является бассейн правой коронарной артерии, менее часто — бассейн левой передней нисходящей артерии.

Пациенты были разделены на 2 группы: 65 (51%) пациентов с ВС получали нитраты длительного действия, а 64 (49%) — нет. Демографические, ангиографические характеристики этих двух групп, а также проводимое лечение показаны в таблице 1. В обеих группах 100%-ная распространенность вариантной стенокардии; пациенты имели по 2-3 приступа стенокардии в сут; в первой группе 3 пациента перенесли реваскуляризацию в анамнезе, а во второй — 5. Изначально из 129 человек I функциональный класс (ФК) стенокардии имели 30 пациентов, 80 — II ФК и 19 — III ФК. Пациенты, принимающие нитраты и антиагреганты, были старше по возрасту и имели более высокую степень элевации ST сегмента во время приступов стенокардии, коронарного спазма левой передней нисходящей коронарной артерии, мультисосудистого спазма. Те, кто не получал нитраты, имели более высокую частоту перенесенного инфаркта миокарда и значительного органического коронарного стеноза. БКК получали в 90% обе группы.

Долгосрочные результаты. Первичные и вторичные результаты пациентов с использованием нитратов и без показаны в таблице 2. В течение медианного периода наблюдения 15 мес. (межквартильный размах: 7-19 мес.), 21 пациент (19%) в популяции без применения нитратов достигли первичной конечной точкой — в основном, нестабильной стенокардии. Общая смертность от всех причин в качестве вторичной конечной точки отмечена у 2 пациентов (2,3%). Кривая Каплана-Мейера и многомерная модель пропорциональной опасности Кокса продемонстрировали, что пациенты с нитратной терапией имели более высокий уровень СНСС по срав-

нению с теми, кто не использовал нитраты (10% vs 8% за 1 год, P=0,17). За промежуточный период наблюдения в 15 мес. (диапазон: от 7 до 19 мес.) были отмечены 7 (5,6%) первичных и 1 (1,1%) вторичные коронарные события после выполнения сопоставления оценки шкалы предрасположенности. У пациентов, принимавших нитраты, отмечалась несколько более высокая частота СНСС.

Основываясь на оценке степени вероятности, методе обратной вероятности значимости величины каждого медицинского показателя в совокупном итоге, также, можно получить аналогичный результат: пациенты с нитратной терапией имеют более высокий, но неопределенный риск СНСС (P 1/4 0,12) (таблица 2).

Чтобы выяснить, оказала ли длительная терапия нитратами какое-либо конкретное благоприятное воздействие, к клиническим данным подгрупп, идентифицированных по характеристикам пациентов и лечению, была применена одномерная модель Кокса для СНСС. Вместо того, чтобы указывать на положительный эффект нитратов у пациентов с ВС, модель Кокса последовательно продемонстрировала тенденцию к ухудшению результатов.

Виды и дозы нитратов. Среди 129 пациентов с длительной нитратной терапией 65 (51%) лечились обычными нитратами (нитроглицерин 14, изосорбида мононитрат 25 и изосорбида динитрат 26). Нк использовали 36 пациентов (28%) и 26 из них, также, лечились обычными нитратами. Связь между видами и дозами нитратов и результатами лечения пациентов также оценивались одно- и многомерной моделью пропорциональной опасности Кокса для всей популяции. Важно отметить, что хотя статистическая корреляция не была найдена в одномерном анализе, многовариантная модель Кокса, где переменные были скорректированы для семи установленных прогностических факторов ВС, выявила корреляцию между комбинированной терапией нитратами, в том числе сочетания обычных нитратов и Нк и СНСС [7, 8]. Аналогичный результат был получен с помощью метода обратной

вероятности значимости величины каждого медицинского показателя в совокупном итоге, основанного на степени взвешенности значений, определяемой полиномиальной склонностью. Кроме того, при установленной комбинации традиционных нитратов и Нк, дополнительное использование нитроглицерина было связано с более высокой частотой СНСС. Напротив, сам Нк имел нейтральное влияние на прогноз пациента, и, также, не обнаружили разницы в прогностических последствиях между нитроглицерином, изосорбида моно- и динитратом, когда используется только нитратная терапия.

Обсуждение

Основными результатами настоящего исследования было то, что: 1) >90% пациентов с ВС лечились БКК, где длительная нитратная терапия не улучшала их долгосрочный прогноз; 2) использование нескольких нитратов коррелировало с СНСС; и 3) сам Нк имел нейтральный прогностический эффект на пациентов с ВС. Данное исследование демонстрирует прогностическое воздействие длительной нитратной терапии на пациентов с ВС.

Хроническая нитратная терапия при вазоспастической стенокардии. Когда Prinzmetal et al. впервые определил ВС как “вариантную стенокардию” в 1959г, пациенты с этим заболеванием лечились обычными антиишемическими препаратами, такими как нитраты и β -блокаторы [9]. Однако эти препараты сами по себе неэффективны против ВС, что привело к использованию БКК. Ранее проведенные исследования в 1970-е годы продемонстрировали, что нифедипин снижает частоту приступов стенокардии у пациентов с ВС, резистентных к изосорбиду динитрату (при хорошей переносимости). Впоследствии несколько рандомизированных исследований с большим количеством пациентов подтвердили превосходство БКК (нифедипин и дилтиазем) над изосорбидом динитратом. Это явилось доказательством использования БКК в качестве терапии первой линии для ВС, а нитраты в настоящее время используются главным образом в качестве дополнительной терапии. Хотя нитратная терапия избавляет от вазоспастических симптомов, ее прогностические эффекты остаются спорными.

Некоторые исследования указали на нейтральные эффекты нитратов, но другие исследования показали ухудшающий эффект нитратов на органическую коронарную болезнь и ВС при долгосрочном прогнозе [10]. Возможными ухудшающими моментами являются быстрое развитие толерантности, образование поколений активных форм кислорода с последующей эндотелиальной дисфункцией, активация симпатической нервной системы и повышение чувствительности к вазоконстрикции.

В настоящем исследовании длительная нитратная терапия не улучшает прогноз пациентов с ВС. Эти пациенты изначально лечились БКК, отсутствовал благоприятный эффект от дополнительного включения в терапию нитратов. Скорее, пациенты с нитратами имели тенденцию к увеличению возникновения СНСС. Мультивариантная модель Кокса, где переменные были скорректированы для установленных прогностических факторов, показала, что комбинированная терапия нитратами значительно коррелировала с худшими результатами. В данном исследовании пациенты с одновременным использованием обычных нитратов и Нк — большинство из дополнительной терапии. Поскольку в предыдущих документах говорилось, что обычные нитраты могут оказывать различное влияние друг на друга (в комбинации), рассмотрена взаимосвязь между использованием обычных нитратов и СНСС у пациентов с Нк [11].

Действительно, была отмечена значительная корреляция между сопутствующим использованием нитроглицерина (агента с высокой активностью) и Нк и вероятностью СНСС, тогда как одновременное назначение изосорбида моно- или динитрата (агенты с низкой активностью) с Нк не были связаны с плохим прогнозом. Продемонстрирована возросшая чувствительность к вазоконстрикции в ответ на длительную терапию нитроглицерином, что может быть связано с ухудшением течения ВС при сочетанном использовании нитроглицерина и Нк. Все же возможно, что нитраты необходимы для пациентов с более серьезным течением заболевания, и что нынешние показатели вероятности и совпадения, а также многопараметрического анализа, не поддавались корректировке для неучтенных переменных, также, определяющих такое серьезное течение. Однако такие результаты не защищают агрессивное использование нитратов, особенно в случае длительного применения, для долгосрочного прогноза пациентов с ВС [12].

Нк для пациентов с вазоспастической стенокардией. В клинической практике иногда встречается резистентность ВС к терапии БКК. Для контроля симптомов стенокардии ~60% пациентов с ВС требуют новых лекарств в дополнение к исходному лечению. У 14% пациентов с ВС была обнаружена резистентность к двум или более БКК по данным рандомизированных исследований. Существует, также, обеспокоенность относительно переносимости комбинированной терапии или высоких доз БКК при осложнениях, включающих чрезмерное снижение артериального давления и периферические отеки. Ожидается, что Нк будет полезным препаратом для таких пациентов с ВС (резистентных к БКК). Нк обладает как свойствами нитратов, так и агонистов калиевых АТФ-каналов. Он обладает сердечно-сосудистыми защитными эффектами без

развития толерантности. Фактически, он может вызывать сосудистую релаксацию без внутриклеточного накопления циклического гуанозин-монофосфата через открытие калиевых каналов в плазматической мембране с последующей гиперполяризацией сосудистых гладкомышечных клеток. Надо отметить, что функциональная роль для калиевых АТФ-каналов в ответ на Нк становится более очевидной при подавлении циклического образования гуанозин-монофосфата (как в случае толерантности к нитратам). Однако недостаточно информации об ожидаемом воздействии Нк на ВС. Настоящее исследование впервые указывает на нейтральный прогностический эффект Нк для пациентов с ВС, что не исключает возможность его использования. Напротив, комбинация Нк с обычными нитратами показала значительную корреляцию с неблагоприятными сердечными событиями. Таким образом, клиницистам рекомендуется избегать совместного использования Нк и нитроглицерина, хотя допустимы их назначения по отдельности. Точные механизмы неблагоприятного совместного воздействия Нк и нитратов еще предстоит выяснить. Использование нескольких сосудорасширяющих средств одновременно может приводить к таким пагубным реакциям, как нейрогормональные нарушения, включающие повышенную чувствительность к вазоконстрикции и активацию симпатической нервной системы. В будущем должен быть разработан новый подход для пациентов с рефрактерным коронарным вазоспазмом в дополнение к существующей терапии БКК. Например, фасудил, ингибитор реус-киназы, может быть перспективным препаратом для рефрактерной ВС, если его оральная форма станет доступной.

Ограничения исследования. Для представленного исследования следует упомянуть несколько ограничений. Во-первых, настоящее исследование было проведено как наблюдательный проект. Считаем, что необходимо провести проспективное рандомизированное исследование на основе дополнительной (адьювантной) терапии нитратами для

пациентов с ВС, резистентных к БКК. Также, информация о лечении не была достаточно точна. Хотя настоящее исследование было основано на рекомендациях в начале наблюдения, взаимосвязь между соблюдением или изменением доз лекарств в течение периода наблюдения и результаты лечения пациентов не оценивались. Учитывалась только назначенная, но не реально принимаемая пациентами терапия. Не указана информация о дозах нитратов, приведших к развитию толерантности. Не смогли оценить взаимосвязь между краткосрочной клинической эффективностью нитратов и длительным прогнозом для пациентов с ВС. Однако, несмотря на данные недостатки, сделанные ниже выводы должны заслуживать внимания для лучшего понимания лечения и прогноза у пациентов с ВС.

Заключение

Настоящее длительное амбулаторное исследование демонстрирует прогностическое последствие влияния использования длительной нитратной терапии на пациентов с ВС (в основном, I-II ФК стенокардии; с частотой приступов, в среднем, 2-3 в сут). Результаты показали, что длительная нитратная терапия в сочетании с БКК не улучшала долгосрочный прогноз таких пациентов. Длительное использование сочетаний нитратов скорее может быть связано с плохим результатом, в то время как Нк может быть приемлемым в качестве дополнительной терапии. Эти выводы могут иметь важное значение для пациентов с ВС.

Назначение постоянной нитратной терапии в сочетании с БКК не улучшала долгосрочный прогноз у пациентов с ВС, в то время как дополнительное назначение Нк имело нейтральный прогностический эффект.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ID исследования: The Universal Trial Number (UTN) U1111-1231-9269.

Литература/References

- Munzel T, Daiber A, Gori T. More answers to the still unresolved question of nitrate tolerance. *Eur Heart J*. 2013;34:2666-73.
- Daiber A, Wenzel P, Oelze M, et al. New insights into bioactivation of organic nitrates, nitrate tolerance and cross-tolerance. *Clin Res Cardiol*. 2008;97:12-20.
- Heart disease after Braunwald, volume 3. Moscow, Logosfera, 2013. (In Russ.) *Болезни сердца по Браунвальду, том 3. Москва, Логосфера, 2013. ISBN 978-5-98657-034-1.*
- Maseri A, Beltrame JF, Shimokawa H. Role of coronary vasoconstriction in ischemic heart disease and search for novel therapeutic targets. *Circ J*. 2009;73:394-403.
- JCS joint working group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008). *Circ J*. 2010;74:1745-62.
- VNOC. Scardio Rational formotherapy for CVD patients. Russian recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(6); Appendix 4: 12. (In Russ.) *ВНОК. Рациональная фармакотерапия больных ССЗ. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(6); Прил.4: 12. doi:10.15829/1728-8800-2009-6.*
- Gori T, Floras JS, Parker JD. Effects of nitroglycerin treatment on baroreflex sensitivity and short-term heart rate variability in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2000-5.
- Heitzer T, Just H, Brockhoff C, et al. Long-term nitroglycerin treatment is associated with supersensitivity to vasoconstrictors in men with stable coronary artery disease: prevention by concomitant treatment with captopril. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:83-8.
- Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris: preliminary report. *Am J Med*. 1959;27:375-88.
- Vertkin FL, Knorrin GYu. Outside invasive cardiology. *Consilium Medicum*. 2016;18(10):43-8. (In Russ.) *Верткин Ф.Л., Кнорринг Г.Ю. За рамками инвазивной кардиологии. Consilium Medicum. 2016;18(10):43-8.*
- Thomas GR, DiFabio JM, Gori T, et al. Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans: evidence of a free-radical-mediated mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1289-95.
- Takahashi J, Nihel T, Takagi Y, et al. Prognostic impact of chronic nitrate therapy in patients with vasospastic angina: multicentre registry study of Japanese coronary spasm association. *European Heart Journal*. 2015;36:228-37.