

Přišel čas uvažovat o rozšíření funkčních testů koronární cirkulace?

Vladimír Rozsival

Kardiologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Koronární průtok je ovlivněn stenózami epikardiálních tepen, trombózou, mikrocirkulací a dynamickými změnami – dilatací a spasmu (1). Několik posledních let je kladen důraz na průtokové rezervy, které jsou v našich doporučeních již pevně zakotveny (2, 3). Opak vasodilatace – vasokonstrikce – je při hodnocení nálezů opomíjena. Zkoumání potenciálních spasmů je prováděno jen neinvazivně a zřídka. V našich doporučeních se setkáváme s provokací spasmů jen raritně (3). V kazuistice je uvedena provokace spasmu hyperventilací, která vyústila do dočasného uzávěru velké epikardiální tepny. V diskuzi jsou popsány možnosti a potenciální význam vyvolání spasmů. V závěru klademe otázky, zda provokace spasmů má klinický význam, jestli budeme uvažovat o zabudování těchto metod do doporučení.

Klíčová slova: koronární spasmus, provokace, kazuistika.

Has the time come to consider expanding functional assessment of coronary circulation?

Coronary flow is affected by epicardial arterial stenosis, thrombosis, microcirculation, and dynamic changes – dilatation and spasms (1). For several years, emphasis has been placed on flow reserves which are already firmly embedded in our recommendations (2, 3). The opposite of vasodilatation – vasoconstriction – is neglected in the assessment of circulation. Examination of potential spasms is performed only rarely and non-invasively in our catheterization laboratories. Our Guidelines deal with spasms only minimally and marginally (3). The case report mentions provocation of spasm by hyperventilation which resulted in the temporary closure of a large epicardial artery. The discussion section describes the possibilities and potential significance of spasm induction. Finally, we ask whether the provocation of spasms is of clinical significance and whether we will consider incorporating these methods into the Guidelines.

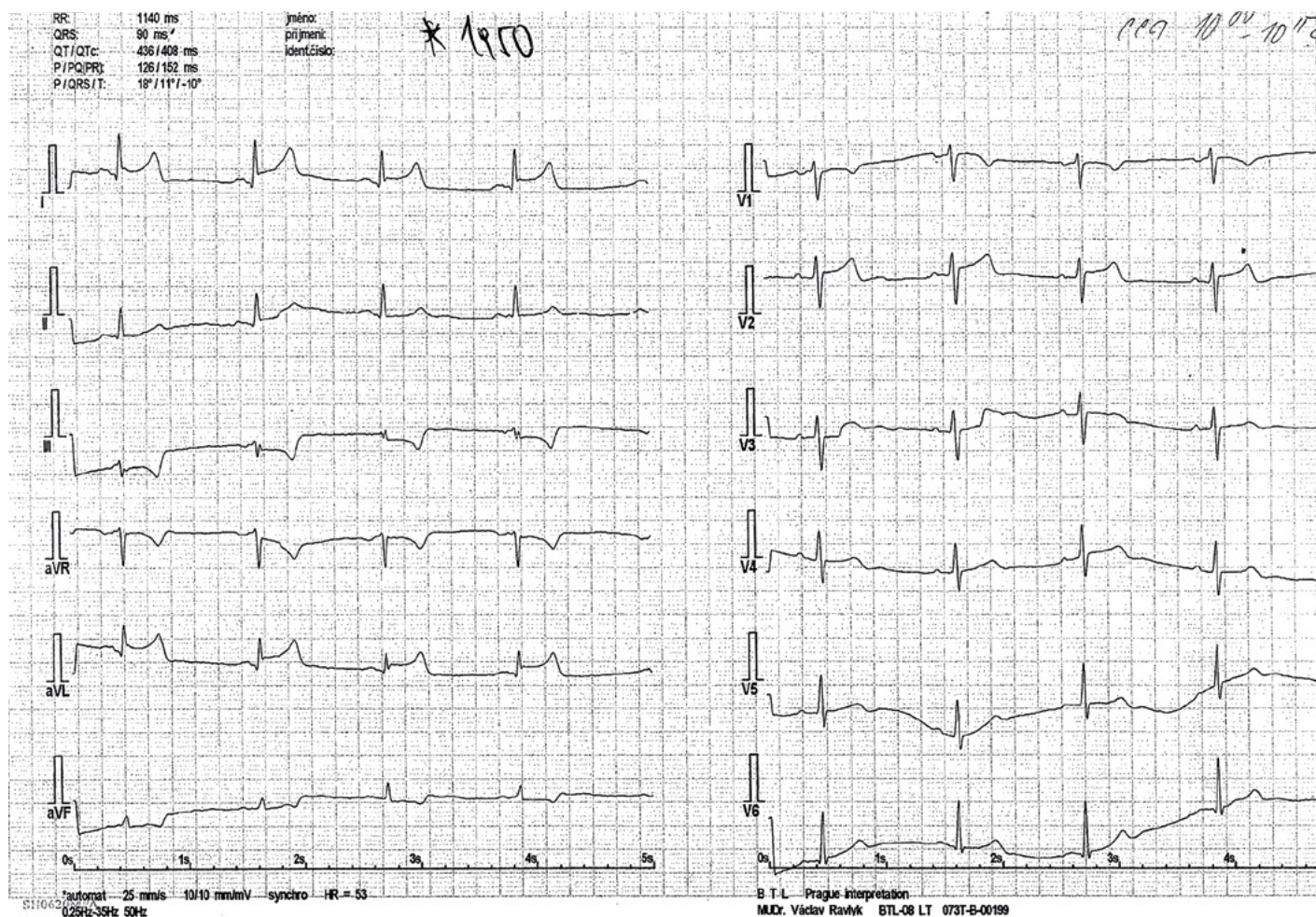
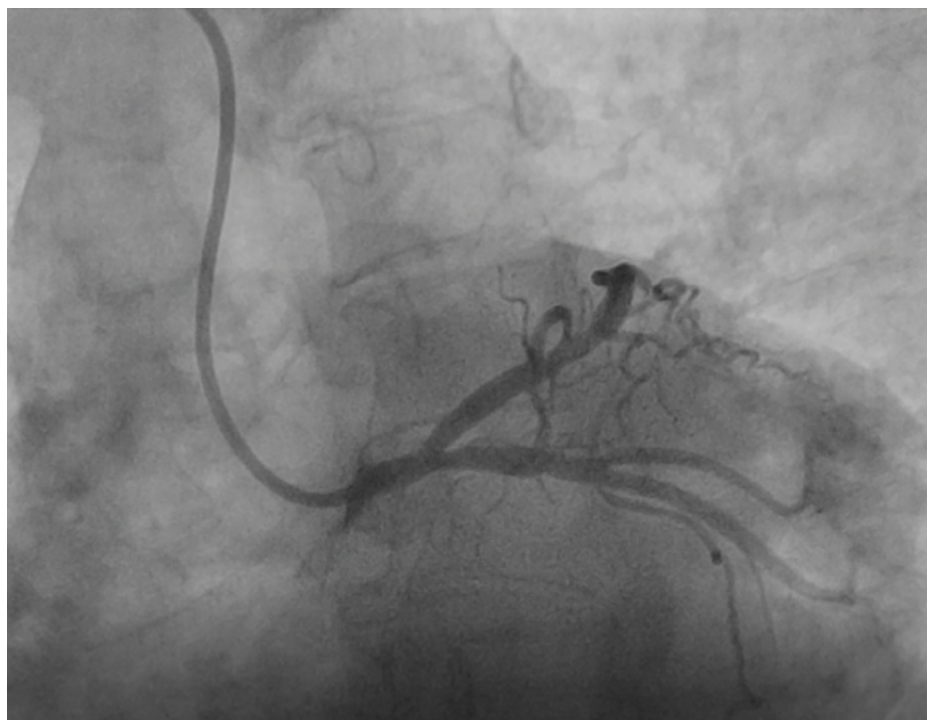
Key words: coronary spasm, induction of spasms, case report.

Úvod

Zásobení myokardu je rozdělováno do dvou základních kompartmentů – epikardiálních cév a mikrocirkulace. Někdy je samostatně hodnocen úsek extramyokardiálních prearteriol. Současné hodnocení epikardiálních cév se opírá o tři základní body – fixní stenózy, dynamické změny (vasodilatace a vasokonstrikce) a trombózy (1). Hodnocení mikrocirkulace je obtížnější. Významnost stenóz byla považována za základní kritérium závažnosti poškození věnčitých tepen – je stanovována již od počátků koronarografických vyšetření (4). Kvantifikace byla zpočátku prováděna odha-

dem (okulometricky), později kvantitativní angiografií, nyní i intravaskulárním ultrazvukem (IVUS), optickou koherenční tomografií (OCT), CT angiografií apod. V popředí zájmu je i zhodnocení kvality cévní stěny, stabilních či nestabilních plátů (2). Měření koronární rezervy je již plně zabudováno v doporučeních a stalo se součástí, potřebnou k „funkčnímu vedení revaskularizace“ (2, 4). Hodnocení funkční významnosti se vyskytuje v různých modifikacích stanovení frakční průtokové rezervy (FFR). Koronární průtok se adaptuje na zvýšené požadavky, např. při intenzivější fyzické činnosti zvýšením, které

je způsobeno redukcí mikrovaskulární rezistence. Maximum hyperemie je limitováno přítomností epikardiální stenózy a poškozenou mikrovaskulární funkcí (4, 5). Měření FFR spočívá ve stanovení poměru střední tlaku proximálně a distálně od stenózy v srdeční cévě. Měření je prováděno během farmakologicky navozené hyperemie – dosažené např. intrakoronárním podáním adenosinu. Za významné poškození vasodilatace je považováno snížení poměru tlaků o 20 % a více, což znamená FFR menší než 0,8 (6). Kromě FFR jsou i další možnosti stanovení vasodilatační rezervy v celém cyklu, nebo

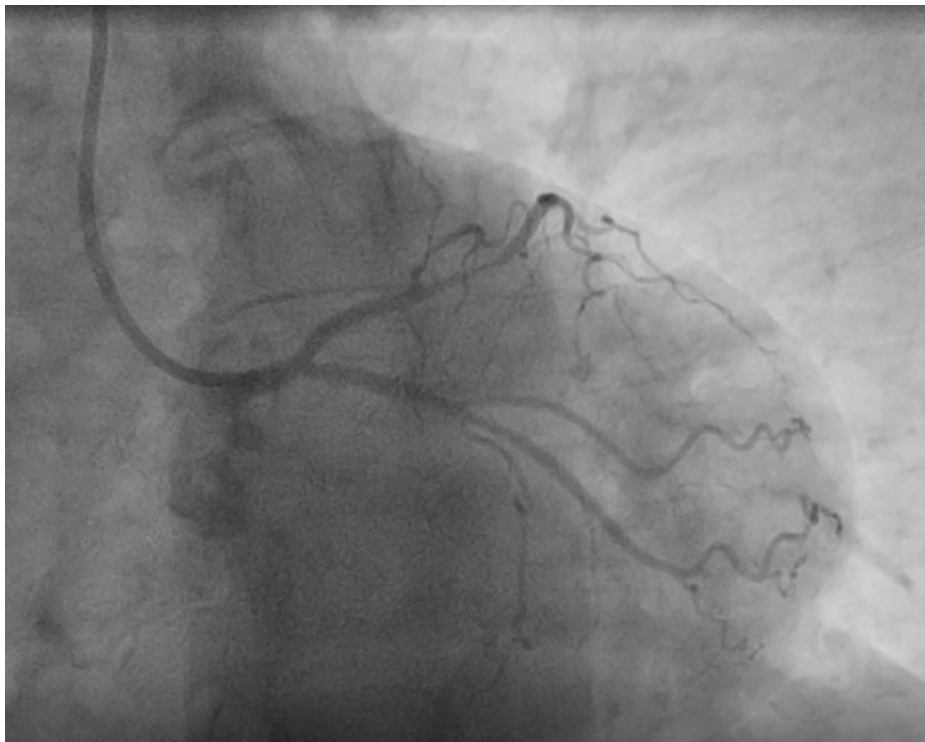
Obr. 1. Elevace ST-T ve svodu I a aVL**Obr. 2.** „Spider view“ ACS: normální nález

jen v diastole, i bez podání adenosinu (4). Uplatňuje se i perfuzní scintigrafie, magnetická rezonance, průtoková tomografie (2).

Opakem dynamických změn k vasodilataci je vasokonstrikce. Spasmy věnčitých tepen byly zkoumány a popsány již před více než

50 lety (7). Koronární spasmus je definován jako přechodné zúžení epikardiálních koronárních tepen, které vede k ischemii myokardu (8). Spasmy jsou fokální, nebo difúzní, proximální nebo distální. Vasokonstrikce může vést ke klidovému záchvatu anginy pectoris, (tzn. variantní – Prinzmetalovu anginu pectoris), ale vyskytuje se i při zátěži. Výsledkem může být i akutní koronární syndrom, infarkt myokardu, potenciálně i náhlá smrt (9). Mechanismus spasmu je vysvětlován abnormální odpovědí autonomního nervového systému, endoteliální dysfunkcí, hyperreakcí hladké svaloviny. Uplatňují se i jiné příčiny, jako deficit hořčíku, dědičnost. Spasmy jsou častější u alkoholiků, kuřáků, při zvýšených hladinách lipidů, při poruchách glukozové tolerance, ve stresu, při únavě, v chladu, při únavě, u mladších žen, při podávání betablokátorů, roli hraje i ethnicita (častější výskyt u Japonců) (10). Koronární spasmy se vyskytují u endoteliálních poruch, objevují se u ruptur fibrinózní čepičky, na téměř „normální koronarografii“ – zde

Obr. 3. Počínající spasmus RC i RIA



Obr. 4. Progrese spasmů



se při diagnostice uplatňuje OCT (optická koherenční tomografie), která detekuje jemné změny intimy lépe než klasická koronarografie. Pozornost byla obrácena i k perivaskulárním komponentám, jako například k adventicii vasa vasorum, či perivaskulární adipóze (8). Vyvolávajícím faktorem je i alkalóza, která ovlivňuje rovnováhu iontů na

buněčné membráně (10). Příčinou může být i abúzus amfetaminů nebo kokainu. Spasmy jsou provázeny hyperkoagulací, sníženou fibrinolytickou aktivitou, zvýšenou aktivací destiček. Často se objevují v noci, nad ránem. Mohou být provázeny až elevací ST-T úseku, obrazem transmuralní ischemie a mizí v ideálním případě po aplikaci

nitrátu. Pokud jsou spasmy zachyceny při koronarografii, je patrná až subtotální i totální okluze (10).

Kazuistika

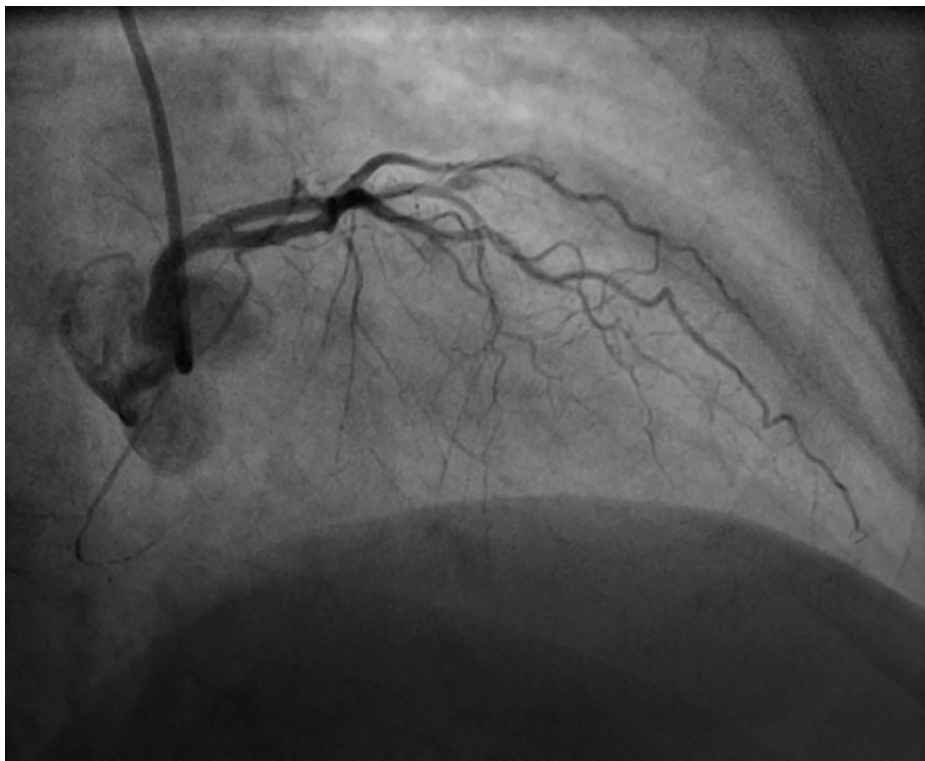
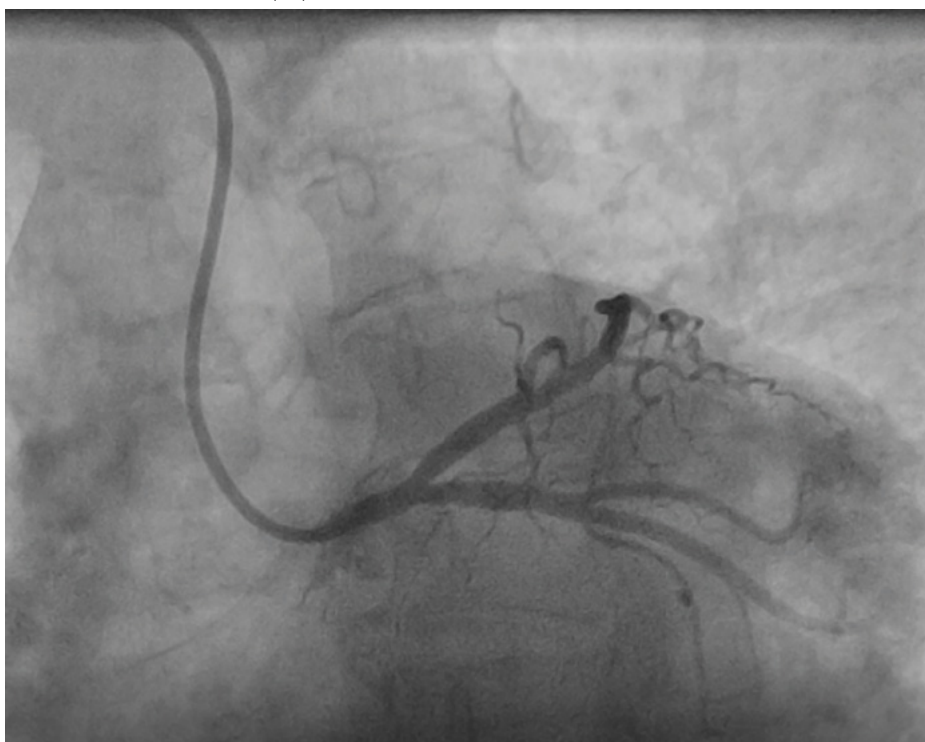
Žena, 58 let, byla referováno jako akutní koronární syndrom s 30 minut trvající bolestí a elevacemi ve svodech I a aVL (obr. 1). Při příjezdu na katetrizační sál byla již bez bolesti a bez elevací na EKG. Koronarografický nález na pravé (ACD) i na levé věnčité tepně (ACS) byl normální (obr. 2). Vzhledem k typické anamnéze a jasným elevacím na prvním EKG jsme zahájili hyperventilační test. Test spočíval v řízením hlubokém dýchání s usilovným nádechem a výdechem v trvání 3–4 sekundy. Po dvou minutách se začalo objevovat po vstřiku kontrastní látky zužování, překvapivě na ramus circumflexus (RC) (obr. 3). Při pokračování testu začala vaskokonstrikce i na ramus interventricularis anterior (RIA) (obr. 4). Na RIA pokračoval spasmus až do 100% uzávěru (obr. 5). Současně se na monitoru objevily elevace, které byly provázeny bolestí na hrudi. Po podání nitrátu sublinguálně došlo k úplné normalizaci lumina (obr. 6). Vzhledem k difúzním změnám průsvitu cév jsme se rozhodli k úpravě medikace – přidání blokátorů kalciového kanálu dihydropyridinového typu. Místo přechodného uzávěru jsme ponechali bez intervence – implantace stentu. Při dalším sledování a úpravě životosprávy (vynechání kouření tabáku), byla nemocná bez recidivy potíží.

Pozn. Mimo medikaci je možnost implantace stentu, pokud se spasmus vyskytne fokálně, na stejném místě vaskulatury, role chirurgické revaskularizace je dubiozní (21).

Diskuze

Asi 40 % pacientů, kteří podstupují koronarografické vyšetření, má normální nález nebo neobstruktivní onemocnění koronárních tepen (NOCAD). Navzdory poměrně vysoké prevalenci, tato skupina jen zřídka obdrží definitivní správu diagnózu a je diagnostikována a léčena nesprávně, i když většinou zůstává symptomatická (11).

Asi polovina nemocných z této skupiny může mít mikrovaskulární dysfunkci. Tak jako „pressure wire“ zlepšil stanovení funkční

Obr. 5. Úplný uzávěr RIA (1. šikmá projekce)**Obr. 6.** Normalizace nálezu po podání nitrátu

významnosti postižení epikardiálních cév (FFR), měření průtoku (CFR) zlepšilo podezření na NOCAD během koronarografie (11). Nicméně diagnóza NOCAD zahrnuje široké spektrum patofyziologických abnormalit, včetně endoteliální dysfunkce, mikrovaskulární remodelace, mikrovaskulárních a epikardiálních spasmů, vasomotorických abnormalit a zvýšené citlivosti, „vnímání sr-

dečních cév“ ve spojení s nekardiální bolestí na hrudi (12). V tomto sdělení se zabýváme jen spasmy na epikardiálních tepnách a nebudeme se dále věnovat mikrovaskulárnímu řečišti. Průkaz spasmu věnčité cévy nemusí být jednoduchý. Přechodné elevace můžeme nalézt při 24hodinovém monitorování dle Holtera, někdy náhodně během monitorování na jednotkách intenzivní

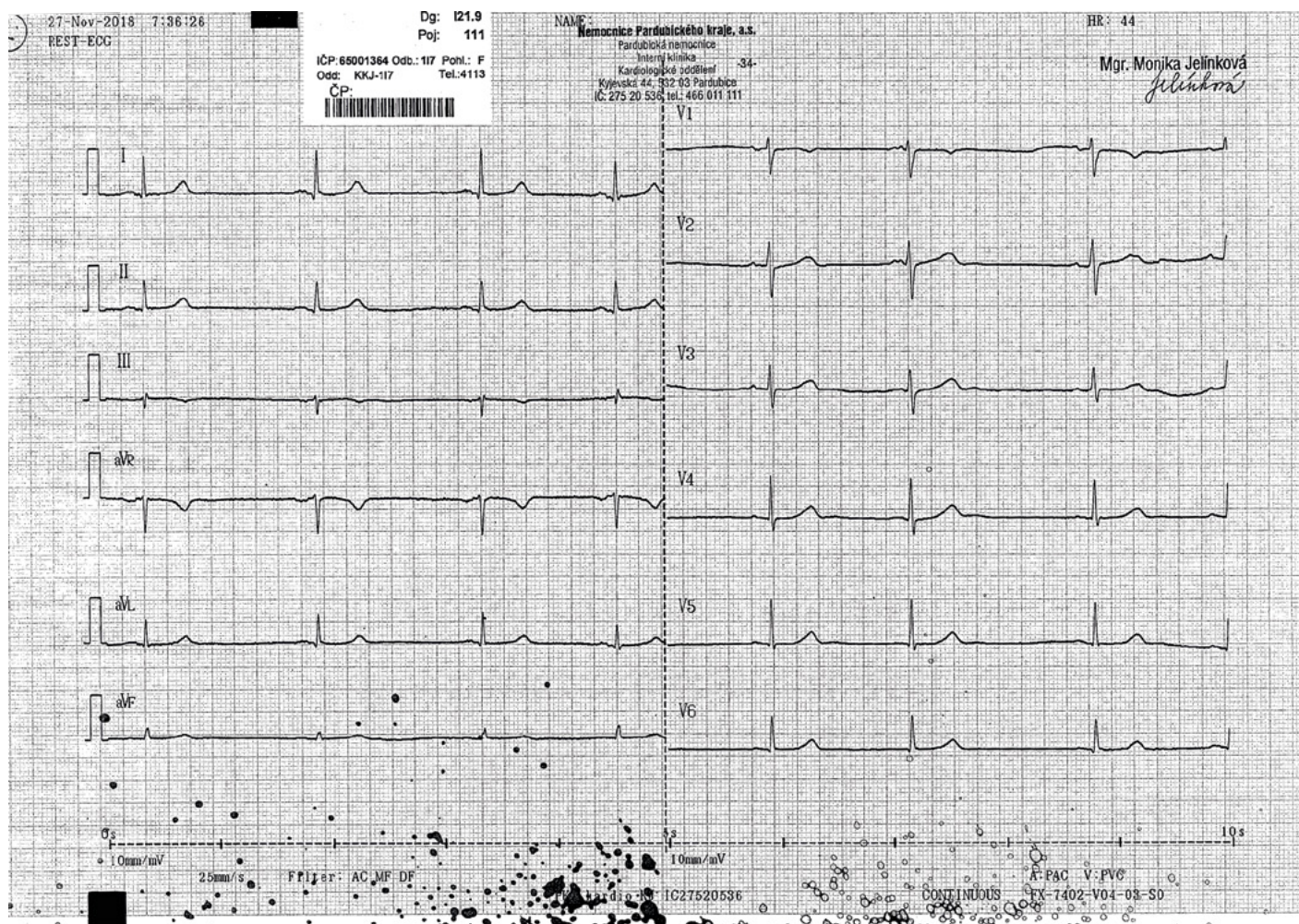
péče (JIP). Nalézáme je i během koronarografie např. při dotyku katétru odstupu věnčité cévy, zvláště ACD (obecně známý fakt i vlastní pozorování). Setkáváme se s nemocnými s vcelku typickými potížemi ve smyslu anginy pectoris, u kterých nacházíme normální nález při koronarografii. Zpravidla doporučíme obrátit pozornost na vyšetření jiných potenciálních příčin bolestí na hrudi, kterých je celá řada. Zkusit efekt podání nitrátu při obtížích, případně některý ze zátěžových testů, či jiné neinvazivní vyšetření cirkulace. V českých doporučeních (ESC) pro diagnózu léčbu chronických koronárních syndromů z roku 2020 jsou farmakologické testy k vyvolání spasmů zvažovány jen sporadicky, podání acetylcholinu při podezření na mikrovaskulární anginu jako třída IIa, b. Podobně tomu je v doporučeních ESC pro léčbu akutních koronárních syndromů (13). V Japonsku, kde je vyšší výskyt spasmů, jsou farmakologické testy ve třídě „I“ u nemocných s podezřením na vasospastickou anginu, pokud byly neinvazivní testy negativní (14).

Kromě farmakologických testů, k nimž se vrátíme ještě později, jsou k dispozici i neinvazivní testy. Pokud není jasná diagnóza, nemocný má typické příznaky anginy pectoris a změny EKG nebyly zachyceny na 24hodinovém monitorování ani na zátěžovém testu, měli bychom uvažovat o provokačním testu. V zásadě máme k dispozici testy neinvazivní – hyperventilace, chladový test, psychickou zátěž – a invazivní farmakologické – ergonovin maleát a acetylcholin (16, 17, 18).

Hyperventilace: vede k alkalóze. Snížení vodíkových iontů (H^+) způsobuje změnu balance s ionty vápníku (Ca^{++}) a vede ke spasmu. Provádí se usilovným dýcháním o frekvenci cca 20/min po dobu nejméně 6 min. Tento test je náročný na dobrou spolupráci nemocného. Optimálně se tento test provádí do pocitu závratí (17). Senzitivita hyperventilace je 62 % a specifita 100 % (17).

Chladový test: provádí se v různých modifikacích, např. ponořením obou předloktí do ledové vody na 1 minutu, někdy se s úspěchem kombinuje s hyperventilací. Také se tento test může provádět na katetrizačním sále, se současnou registrací EKG, tlaků a zobraze-

Obr. 7. Normalizace EKG po příhodě



ní koronárních tepen, někdy v součinnosti s dvourozměrným UZ vyšetřením (15).

Farmakologické provokační testy

První pokusy s intravenózním ergonovinem (ER) byly prováděny již v roce 1949 (14). Při katetrizaci byl test s ER proveden v roce 1972 v Clevelandu (14).

Byl používán i metacholin, podávaný subkutánně (9). V současné době se užívá ER intrakoronárně a acetylcholin (ACH) také intrakoronárně. ER působí přes serotogenní receptory, zatímco ACH účinkuje přes muskarinové cholinergní receptory. Odpověď koronární cirkulace je odlišná. ACH je supersenzitivní u žen, provokovaný spasmus je spíše distální a difúzní. Angiograficky pozitivní test je až 99 % (14). Spasmy při podání ER bývají proximálně a jsou fokální. Pozitivně provokovaný test se při ER vyskytuje až ve 100 % (14). Údaje o senzitivitě i specifitě se u různých autorů liší, vysvětlení může být i tím, že způ-

soby podání, maximální dávky a hodnocení výsledků jsou na různých pracovištích odlišné (14).

V Japonsku je test pozitivní při spasmu nad 90 % průměru cévy, při současné bolesti na hrudi a změnách EKG a ústupu nálezu po podání nitrátů (14).

Farmakologické testy jsou považovány za „zlatý standard“. Jsou účinnější než testy neinvazivní. Byla srovnávána senzitivita průkazu ischemické nemoci srdeční (ICHS) u ER a neinvazivních testů. U ER byla specifita i senzitivita 93 % (bolest na hrudi a elevace ST-T), při zátěžovém testu bolest v 50 % a elevace ve 29 %. Bolest vyvolaná chladem se vyskytla v 15 %, elevace v 9 %. Senzitivita samotné hyperventilace je 62 %, ale specifita až 100 % (17).

Naproti tomu senzitivita stoupla na 93 % při hyperventilaci, spojené se zátěžovou scintigrafií a ultrazvukem (14, 20, 19). V současné době pravděpodobně nejsou v České republice ER ani ACH k dispozici.

Obecně jsou diskutovány obavy z bezpečnosti provokačních spasmů. Intravenózní test s ER byl provázen komplikacemi, byla popsána tři úmrtí (20). Současné intrakoronární testy s ER a ACH jsou považovány za bezpečné, při dodržování správných postupů při provádění trénovaným týmem (14, 20). Vyprovokovaný spasmus může vést až k dočasnému uzavěru cévy, tím k ischemii myokardu a provokaci závažných arytmií, až fibrilaci komor a smrti. Při použití ACH se objevují bradykardie, vyžadující dočasnou srdeční stimulaci. V současné době je množství komplikací při intrakoronárním podání ER 0,31 % (26 nemocných z 8 419 testovaných) a při použití ACH 0,51 % (26 z 2 173 testovaných) (20). Z těchto údajů můžeme považovat farmakologické testy za bezpečné. Nutno podotknout, že i neinvazivní testování může mít podobné komplikace jako invazivní testování (20). Pokud bychom se na základě výše uvedeného pokusili o ná-

vrh postupu při podezření na spasmus, bylo by vhodné tento návrh zahájit koronarografií (modifikováno dle Zaya) (6):

1. Bolest na hrudi – nález obstrukčních změn (stenózy) – provokace spasmů není indikována
2. Bolest na hrudi – normální koronarografie – při malém nebo mírném podezření na spasmus:
 - a. žádné testy, zkusit efekt nitrátů a blokátoru kalciového kanálu
 - b. eventuálně 24hodinové nebo delší monitorování EKG, zátěžový test

3. Případně neinvazivní test, například hyperventilace
4. Při vysoké suspekci nebo náhlé srdeční zástavě s normální koronarografií:
 - a. zahájit terapii, invazivně testovat
 - b. titrovat terapii do dosažení negativního testu
 - c. eventuálně zvážit implantaci ICD

Závěr

Testování provokovatelnosti koronárních spasmů není v České republice dosud běžné. Přispívá k tomu i nedostupnost

ACH a ER. Proveditelné jsou testy neinvazivní – hyperventilace a chladové testy, dlouhodobé monitorování. Testování dispozice ke spasmům je důležité pro odlišení nemocných ohrožených akutním koronárním syndromem. Znalost výsledků ovlivní terapii a potenciálně i osud nemocných. Vyloučeny nejsou ani právní důsledky znalosti výsledku testů. Otázkou je, zda bychom měli usilovat o dostupnost ER, ACH. Naději na úspěch by toto snažení mělo jen při častějším používání a začlenění invazivních testů do Doporučení (Guidelines).

LITERATURA

1. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol.* 1974;33:87-94.
2. Kovárník T, Jeřábek Š, Kala P. Funkčně vedená revaskularizace myokardu. *Interv Akut Kardiol.* 2020;19(1):39-46.
3. Mates M, Kala P, Paleček T, et al. Doporučené postupy ESC pro diagnózu a léčbu chronických koronárních syndromů, 2019. Souhrn dokumentů vypracovaných Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa.* 2020;62:199-233.
4. Díez-Delhoyo F, Gutiérrez-Ibañez E, Loughlin G, et al. Coronary physiology assessment in the catheterization laboratory. *World J Cardiol.* 2015;7(9):525-38.
5. Cannon RO, Epstein SE. „Microvascular angina“ as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 1988;61:1338-43.
6. Zaya M, Mehta PK, Merz CN. Provocative testing for coronary reactivity and spasm. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:103-109.
7. Spritzler R, Corday E, Bergman HC, et al. Studies on the coronary circulation. VIII. Demonstration of spasm of the major coronary arteries. *Cardiologia.* 1952;21:255-258.
8. Teragawa H, Oshita CH, Ueda T. Coronary spasm: It's common, but it's still unsolved. *World J Cardiol.* 2018;10(11):201-209.
9. Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, et al. Coronary artery spasm-clinical features, diagnosis, pathogenesis and treatment. *J Cardiol.* 2008;51:2-17.
10. Slavich M, Patel RS. Controversies between diagnosis, pathology, management, prognosis of coronary artery spasms. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2016;10:47-53.
11. Rahman H, Corcoran D, Aetesam-ur-Rahman M, et al. *Heart.* 2019;105:1536-1542.
12. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, et al. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation.* 2017;135:1075-1092.
13. Moťovská Z, Kala P, Hutýra M, et al. Doporučení ESC pro léčbu akutních koronárních syndromů u pacientů, prezentujících se bez přetrvávající elevací úseku ST. *Cor Vasa.* 2021;63(2):197-234.
14. Sueda S, Kohno H, Ochi T, et al. Overview of the pharmacological spasm provocation test: Comparisons between acetylcholine and ergonovine. *Journal of Cardiology.* 2017;69:57-65.
15. Hirano Y, Ozasa Y, Yamamoto T, et al. Hyperventilation and cold pressor stress echocardiography for noninvasive diagnosis of coronary artery spasm. *Journal of Cardiology.* 2001;14:626-633.
16. Beltrame JF, Crea F, Kski JC, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2017;38:2565-2568.
17. Nakao K, Ohgushi M, Yoshimura M, et al. Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm. *Am J Cardiol.* 1997;80(5):545-549.
18. Raizner AE, Chahine RA, Ishimori T, et al. Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test. *Circulation.* 1980;62:925-930.
19. Waters DD, Szlachet J, Bonan R, et al. Comparative sensitivity of exercise, cold pressor, and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease. *Circulation.* 1983;67:310-315.
20. Kaski JC. Testing for coronary artery spasm noninvasively: potentially ideal, but safe? *J Am Coll Cardiol.* 2020;13(9):1888-1890.
21. Serrador A, Roman JM, Duran F, et al. Successful treatment of vasospastic angina with a coronary stent. *J Invasive Cardiol.* 2000;12:586-588.