

Coronary microvascular dysfunction and vasoprovocative test examination in clinical practice

Vyšetrenie koronárnej mikrovaskulatúry a vazoprovokačný test v klinickej praxi

Studenčan M, Kirsch P, Novotný R, Čurilla E

Oddelenie intervenčnej kardiológie, I. kardiologická klinika, VÚSCH, a. s. a LF UPJŠ, Košice, Slovenská republika

Studenčan M, Kirsch P, Novotný R, Čurilla E. **Coronary microvascular dysfunction and vasoprovocative test examination in clinical practice.** Cardiology Lett. 2023;32(5):313–317

Abstract. Microvascular dysfunction is a common cause of myocardial ischemia, which can manifest as angina pectoris, heart failure, or even ACS (acute coronary syndrome). Classic invasive coronary angiography cannot detect this form of CAD (coronary artery disease). Microvascular dysfunction can be detected with a high probability using some non-invasive tests, but today in Slovakia we already have the first experience with an objective invasive examination of microvascular dysfunction, and it is possible to distinguish its functional or structural etiology. Patients with microvascular dysfunction have a worse prognosis than other patients. Diagnosis of microvascular dysfunction is important, as the disease is often overlooked, but patients can have significant difficulties and can even lead to their disability.

Medical treatment options are based on classical anti-ischemic drugs, there is also a promising invasive treatment of these patients in the experimental stage. Fig. 3, Ref. 12, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: coronary microvascular dysfunction – coronary flow reserve – index of microcirculatory resistance – thermodilution – treatment of microvascular dysfunction

Studenčan M, Kirsch P, Novotný R, Čurilla E. **Vyšetrenie koronárnej mikrovaskulatúry a vazoprovokačný test v klinickej praxi.** Cardiology Lett. 2023;32(5):313–317

Abstrakt. Mikrovaskulárna dysfunkcia je častou príčinou ischemie myokardu, ktorá sa môže prejaviť ako angína pectoris, diastolická dysfunkcia, srdcové zlyhávanie alebo dokonca ako AKS (akútny koronárny syndróm). Klasické koronarografické vyšetrenie nedokáže odhaliť túto formu ICHS. Mikrovaskulárnu dysfunkciu možno s veľkou pravdepodobnosťou odhaliť pomocou niektorých neinvazívnych testov, ale dnes už máme na Slovensku prvé skúsenosti aj s objektívnym invazívnym vyšetrením mikrovaskulárnej dysfunkcie, pričom je možné odlíšiť jej funkčnú alebo štrukturálnu etiológiu. Pacienti s mikrovaskulárnou dysfunkciou majú horšiu prognózu ako ostatní

pacienti. Diagnostika mikrovaskulárnej dysfunkcie je dôležitá, keďže ochorenie sa často prehliada, avšak pacienti môžu mať závažné ťažkosti a môžu viesť až k ich invalidizácii.

Medikamentózne možnosti liečby využívajú klasické antiischemické lieky. V experimentálnom štádiu jestvuje aj nádejná invazívna liečba týchto pacientov. Obr. 3, Lit. 12, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: mikrovaskulárna forma ICHS – koronárna prietoková rezerva – periférna vaskulárna rezistencia – termodilúcia – liečba mikrovaskulárnej dysfunkcie

Čo znamenajú pojmy INOCA, ANOCA, MINOCA

V minulosti sa u pacientov s pozitívnym ergometrickým testom, typickou symptomatológiou a negatívnou koronarografiou používal termín kardiálny syndróm X. Je zrejmé, že táto klinická jednotka zahŕňala široké spektrum pacientov, u ktorých mohla byť etiopatogenéza myokardiálnej ischémie heterogénna a s veľkou pravdepodobnosťou časť týchto pacientov ani nemala skutočnú ischémiu myokardu, ale išlo o nekardiálnu etiológiu ťažkostí (1).

Moderná kardiológia upúšťa od pojmu „kardiálny syndróm X“, keďže lepšie poznanie koronárnej patofyziológie a nové diagnostické techniky umožňujú podrobnejšiu klasifikáciu týchto stavov. Odporúčania ESC a moderná kardiológia stále častejšie používajú klinické termíny INOCA (ischémia myokardu u pacientov bez obštrukcie koronárnych tepien), ANOCA (angína pectoris u pacientov bez obštrukcie koronárnych tepien) a MINOCA (infarkt myokardu u pacientov bez obštrukcie koronárnych tepien) (2).

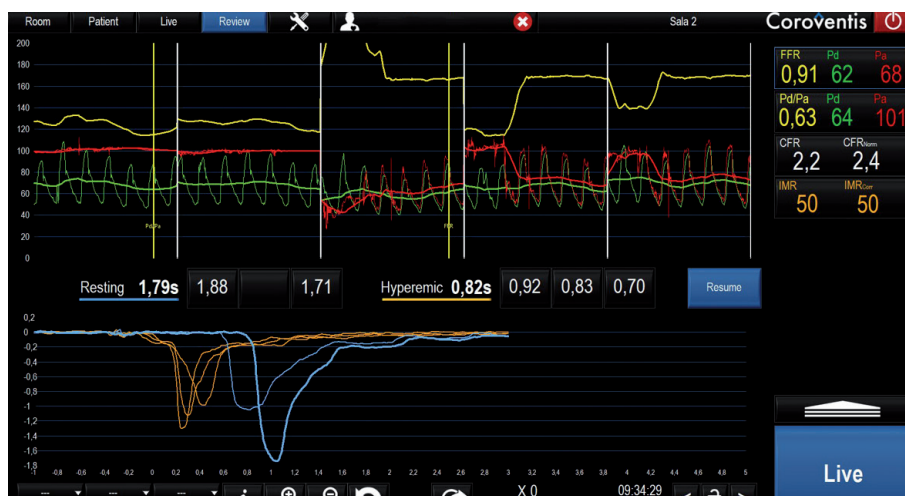
Čo je mikrovaskulárna dysfunkcia (CMD, coronary microvascular disease)

Pri selektívnej invazívnej koronarografii možno vizualizovať a hodnotiť iba koronárny strom na úrovni artérií a arteriol od lúmenu asi 100 μm . V klinickej praxi sa teda často stáva, že pri koronarografii je označený ako „negatívny“ aj pacient, u ktorého ale môže byť závažné narušenie koronárneho prietoku na mikrovaskulárnej úrovni. Takto je možné vysvetliť, že časť pacientov s anamnestickými príznakmi ischémie myokardu, prípadne s neinvazívnym dôkazom ischémie myokardu (záťažové EKG, SPECT, PET-CT a podobne)

má negatívnu klasickú koronarografiu. O mikrovaskulárnej dysfunkcii uvažuje invazívny kardiológ väčšinou iba v prípadoch spomaleného periférneho prietoku (tzv. „slow flow fenomén“). V skutočnosti však je možné dokázať CMD iba u časti pacientov so „slow flow fenoménom“ a naopak, existujú pacienti s CMD, ktorí „slow flow fenomén“ nemajú. Problém na mikrovaskulárnej úrovni je spôsobený endotelovou dysfunkciou a môže byť funkčný (anomálna vazomotorická reaktivita), čo sa prejaví zníženou koronárnou prietokovou rezervou (CFR, coronary flow reserve), alebo štrukturálny, kedy ja navyše zvýšená periférna vaskulárna rezistencia (IMR, index of microcirculatory resistance) alebo znížená RRR (resistive reserve ratio) (obrázok 1). CMD sa klinicky môže prejavovať ako angína pectoris, diastolická dysfunkcia, CHSZ (chronické srdcové zlyhávajúce), alebo vzácnejšie aj ako AKS. Osobitne u pacientov s HFpEF (srdcové zlyhávajúce so zachovanou funkciou ľavej komory) možno vysvetliť príznaky srdcového zlyhávania prítomnosťou CMD. Podľa dostupnej literatúry až 59 % pacientov s negatívnym koronárnym nálezom má príznaky ICHS (ischemickej choroby srdca) a mnohí sú skutočne chorí a majú CMD (3, 4). U 20 – 30 % pacientov po kompletnej revaskularizácii pomocou PKI (perkutánnej koronárnej intervencie) pretrvávajú symptómy angíny pectoris, čo je u mnohých z nich spôsobené najmä CMD (5).

Ako môžeme dokázať mikrovaskulárnu dysfunkciu

Ischémiu myokardu u pacientov s negatívnou klasickou koronarografiou možno dokázať neinvazívne pomocou zobrazovacích metód (napríklad SPECT, perfúzna CT koronarografia, PET-CT, MRI a podobne) alebo nepriamo pomocou dynamických ischemických EKG zmien pri fyzickej, alebo medikamentmi simulo-



Obrázok 1 Výsledok vyšetrenia 82-ročného pacienta s negatívnou koronarografiou a typickou námahovou AP, ktorý potvrdzuje prítomnosť štrukturálnej formy CMD (nízka hodnota CFR a vysoká hodnota IMR). Hodnotenie CMD bolo vykonané termodilučnou metódou pomocou systému Coroventis.

AP – angína pectoris, CFR – koronárna prietoková rezerva (*coronary flow reserve*), CMD – mikrovaskulárna dysfunkcia (*coronary microvascular disease*), IMR – periférna vaskulárna rezistencia (*index of microcirculatory resistance*)

vanej záťaži, ale taktiež nepriamo, pri dokumentovaní dysfunkcie ľavej komory pri fyzickej, alebo medikamentmi simulovanej záťaži (napríklad DZE – dobutamínová záťažová echokardiografia). Tieto neinvazívne testy však majú relatívne limitovanú dostupnosť a ich výsledky nie sú vždy jednoznačné.

V ostatných rokoch technologický vývoj umožnil aj objektívne, invazívne vyšetrenie mikrovaskulárnej dysfunkcie a vďaka stanoveniu hodnôt CFR, IMR a RRR dokonca odlišenie funkčných a štrukturálnych porúch mikrocirkulácie. Toto vyšetrenie sa v minulosti vykonávalo na dopplerovskom princípe pomocou špeciálneho mikrovodiča zavedeného do periférie koronárnej tepny, avšak reproduktibilita týchto vyšetrení bola veľmi nespohľadá. V súčasnosti sa do popredia dostáva vyšetrenie CMD na termodilučnom princípe, ktoré sme od 15. 5. 2023 zaviedli aj na našom pracovisku. Vyšetrenie sa robí v sterilných podmienkach, kedy sa do periférie koronárnej tepny zavedie špeciálny vodič s dvoma tepelnými a jedným tlakovým senzorom.

Po aplikácii fyziologického roztoku do koronárnej tepny tepelné senzory postupne zaregistrujú ochladenie krvi. Čas prietoku medzi dvoma tepelnými senzormi (tzv. „mean transit time“) je nepriamo úmerný veľkosti prietoku. Takže keď porovnáme nameraný čas v pokojových podmienkach a pri maximálnej hyperémii,

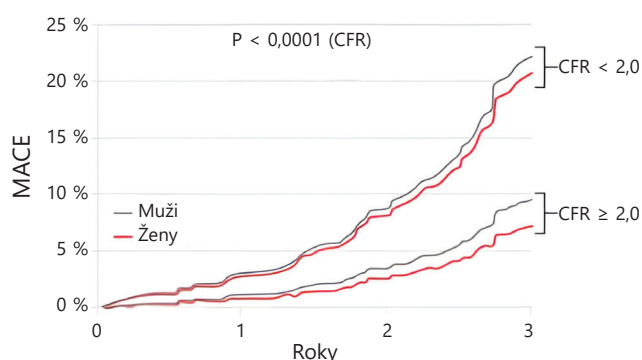
ktorú dosiahneme pomocou infúzie adenosínu, zistíme koronárnu prietokovú rezervu (CFR), ktorá odráža prietok v epikardiálnom aj mikrokapilárnom riečisku. Pomocou tlakového senzora je možné získať tlak v periférii koronárnej tepny. Ak od tohto tlaku odpočítame venózný tlak a vydělíme to hodnotou prietoku, získame IMR (mikrovaskulárna rezistencia), ktorá nám poskytne informáciu o mikrokapilárnom riečisku. Hodnoty CFR aj IMR príslušný softvér vypočítava automaticky.

Ovplyvňuje mikrovaskulárna dysfunkcia prognózu pacientov?

Nové možnosti vyšetrenia CMD umožnili sledovanie prognózy týchto pacientov a ukazuje sa, že pacienti s nízkou koronárnou prietokovou rezervou (nízka CFR) majú významne horšiu prognózu (6 – 9) (obrázok 2).

Čo je porucha vazoreaktivity a význam medikamentózneho vazoprovočného testu

U pacientov s typickou angínou pectoris bez prítomnosti signifikantnej koronárnej stenózy (ANOCA), osobitne ak nedokážeme prítomnosť CMD, je vhodné



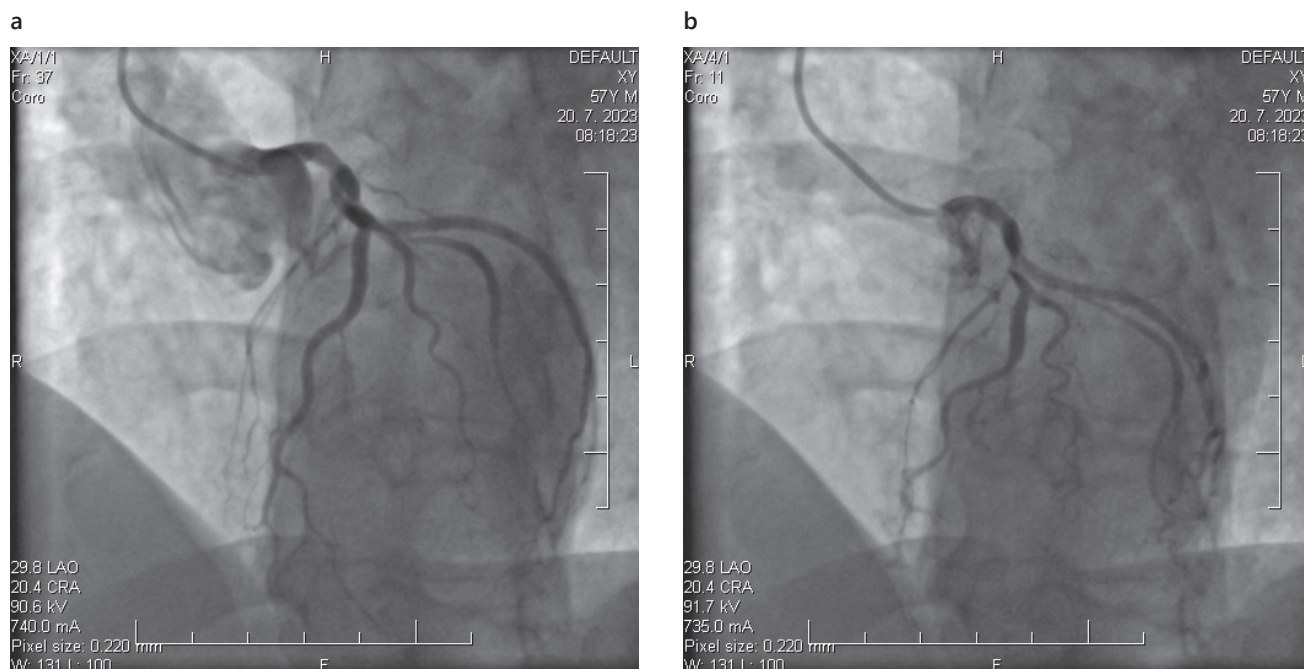
Obrázok 2 Zhoršená prognóza (MACE) pacientov s nízkou koronárnou prietokovou rezervou (CFR). Modifikované podľa 8

CFR – koronárna prietoková rezerva (*coronary flow reserve*), MACE – major adverse cardiovascular events

vykonať koronárny vazoprovokačný test. Klasický ergonovínový test na provokáciu koronárnych spazmov sa ukazuje ako rizikový a málo špecifický. Do popredia v ostatných rokoch sa dostáva tzv. acetylcholínový test, ktorý sa využíva v niektorých krajinách EU, ale relatívne častejšie v ázijských krajinách a takmer rutinne v Japonsku. Normálna odpoveď na acetylcholín je dilatácia

koronárneho riečiska, ale u pacientov s vazospastickou formou ICHS je možné dokázať spazmy koronárnych tepien, a to na makroúrovni (**obrázky 3a, 3b**), ale aj mikroúrovni. Vykonanie acetylcholínového testu teda patrí do scenára komplexného vyšetrenia koronárnej patofyziológie (10).

Na našom pracovisku štandardne podávame acetylcholín do RIA (ramus interventricularis anterior) vo vzostupnej dávke, každý bolus 2, 20 a 100 ug počas 0,3 – 1,5 minúty. Za pozitívny test sa považuje vyprovokovanie koronárneho spazmu s dynamickou koronárnou stenózou aspoň 75 %. Ak pri dávke 100 ug i. c. nedôjde k vyprovokovaniu spazmu, bolus 100 ug i. c. opakujeme počas nahrávania 12-zvodového EKG. Pri pozitívite dynamických ST-T zmien predpokladáme prítomnosť mikrovaskulárnych spazmov. Pri vyprovokovaní silného spazmu, prípadne pretrvávajúcich stenokardií je nevyhnutné okamžite intrakoronárne podať nitráty. Výnimočne, z jasných dôvodov, možno acetylcholín podávať aj do pravej koronárnej tepny. Pre riziko vývoja AV blokády je v tomto prípade vhodné pacienta zaistiť dočasnou kardiostimuláciou. Test sa považuje vo všeobecnosti za bezpečný.



Obrázok 3 a/ Selektívna koronarografia ACS u pacienta po implantácii koronárneho stentu v minulosti do proximálneho segmentu RIA s pretrvávajúcou typickou námahovou AP. b/ Dôkaz vazospastickej AP u toho istého pacienta. Spazmus pod spodným okrajom stentu RIA po intrakoronárnom podaní strednej dávky acetylcholínu.

Napriek skutočnosti, že v EÚ sa vo viacerých krajinách i. v. acetylcholín pre intrakoronárne podanie využíva, na Slovensku nie je oficiálne dostupný. Preparát Miochol, ktorý má indikáciu v očnom lekárstve, sa dováža na základe schválenia MZSR ako mimoriadny dovoz. Na našom pracovisku ho podávame len ako experimentálny liek, v každom individuálnom prípade odsúhlasený a podpísaný pacientom na informovanom súhlase.

Aké sú možnosti liečby týchto pacientov

Diagnostika CMD na niektorých pracoviskách sa teda stáva súčasťou invazívneho vyšetrenia u pacientov s negatívnou koronarografiou a s podozrením na mikrovaskulárnu formu ICHS. Otázkou ale ostáva, či vieme takýmto pacientom pomôcť. K dispozícii máme údaje, že zmena životosprávy (predovšetkým zákaz fajčenia, úprava stravy a dostatok pohybu) a niektoré medikamenty (statíny, betablokátory, nitráty) môžu priniesť úľavu u časti pacientov. Pri dôkaze funkčnej vazospastickej zložky (či na makro-, alebo na mikrovaskulárnej úrovni) do popredia vystupuje liečba Ca-blokátormi. Vo všeobecnosti je však možné považovať aktuálne liečebné možnosti za veľmi limitované a fungujúce len u menšej časti pacientov (11). Existujú však veľmi sľubné experimentálne dáta, ktoré predbežne u týchto pacientov ukazujú veľmi dobré výsledky. Ide o invazívny zákrok, tzv. implantáciu „coronary sinus flow reducer device“, kedy invazívny kardiológ implantuje špeciálny stent do koronárneho sinu a zníži žilový odtok z mikrovaskulárneho riečiska (12). Táto experimentálna metodika na Slovensku zatiaľ nie je dostupná.

Literatúra

1. Kaski JC, Aldama G, Cosin-Sales J. Cardiac syndrome X. Diagnosis, pathogenesis and management. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4:179-194. doi:10.2165/00129784-200404030-00005
2. Pepine CJ. ANOCA/INOCA/MINOCA: Open artery ischemia. *Am Heart J Plus*. Feb 2023;26:100260. doi:10.1016/j.ahjo.2023.100260
3. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362:886-895. doi:10.1056/NEJMoa0907272
4. Marinescu MA, Loffler AI, Ouellette M, Smith L, Kramer CM, Bourque JM. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:210-220. doi:10.1016/j.jcmg.2014.12.008
5. Jeremias A, Davies JE, Maehara A, Matsumura M, Schneider J, Tang K, et al. Blinded Physiological Assessment of Residual Ischemia After Successful Angiographic Percutaneous Coronary Intervention: The DEFINE PCI Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1991-2001. doi:10.1016/j.jcin.2019.05.054
6. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia: results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2825-2832. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.054
7. AlBadri A, Bairey Merz CN, Johnson BD, Wei J, Mehta PK, Cook-Wiens G, et al. Impact of Abnormal Coronary Reactivity on Long-Term Clinical Outcomes in Women. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:684-693. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.040
8. Taqueti VR, Marcelo F. Di Carli. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2625-2641.
9. Boerhout CKM, de Waard GA, Lee JM, Mejia-Renteria H, Lee SH, Jung JH, et al. Prognostic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILIAS registry. *EuroIntervention*. 2022;18:719-728. doi:10.4244/EIJ-D-22-00043
10. Sueda S, Kohno H, Ochi T, Uraoka T. Overview of the Acetylcholine Spasm Provocation Test. *Clin Cardiol*. 2015;38:430-438. doi:10.1002/clc.22403
11. Saraste A, Knuuti J. ESC 2019 guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: Recommendations for cardiovascular imaging. *Herz*. 2020;45:409-420.
12. Giannini F, Baldetti L, Ielasi A, Ruparelina N, Ponticelli F, Latib A, et al. First Experience With the Coronary Sinus Reducer System for the Management of Refractory Angina in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1901-1903. doi:10.1016/j.jcin.2017.06.062