

Koronární mikrovaskulární dysfunkce

(Coronary microvascular dysfunction)

Martin Pumprla^a, Radka Hazuková^a, Milan Kamínek^b, Petr Heinc^a

^a I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

^b Klinika nukleární medicíny, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:
Vložen do systému: 15. 3. 2025
Přijat: 6. 4. 2025
Dostupný online: 3. 7. 2025

Klíčová slova:
ANOCA
Dynamická CZT SPECT
INOCA
Koronární hemodynamika
Koronární mikrovaskulární
dysfunkce
Vazospastická angina

Keywords:
ANOCA
Coronary hemodynamics
Coronary microvascular dysfunction
Dynamic CZT SPECT
INOCA
Vasospastic angina

SOUHRN

Recentní doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2024 týkající se chronických koronárních syndromů (chronic coronary syndromes, CCS) zahrnují vedle standardní problematiky CCS na podkladě obstrukтивní formy koronární nemoci (nejčastěji ischemická choroba srdeční [ICHS], vzácně vrozené anomálie koronárních tepen a svalové můstky) také problematiku CCS na podkladě neobstrukтивní formy koronárních arterií/neobstrukтивní formy koronární nemoci (non-obstructive coronary arteries/non-obstructive coronary artery diseases [NOCA/NOCAD]). Hlavním důvodem aktuálně zvýšeného zájmu o CCS s NOCA/NOCAD jsou patrně nedávná data dokumentující jejich relativně častý výskyt i jejich relativně nepříznivou prognózu, které kontrastují s původními předpoklady odborné veřejnosti. Typickým znakem CCS při NOCA/NOCAD je normální, nebo téměř normální koronarogram. Autoři se v dalším textu zaměřili na koronární mikrovaskulární dysfunkci (coronary microvascular dysfunction [CMD]), která reprezentuje NOCA/NOCAD na mikrovaskulární úrovni koronárního řečiště. Příčina CMD může být strukturální, funkční nebo smíšená (remodelace, endoteliální dysfunkce, abnormální vazodilatace, mikrovaskulární vazospasmus). Přes současné pokroky zůstává problematika CMD obtížně uchopitelná. Proto jsou další výzkumy v této oblasti žádoucí. Slibnou metodou pro diagnostiku CMD se zdá být dynamická jednofotonová pozitronová emisní výpočetní tomografie (SPECT) myokardu (D-SPECT) s CZT (kadmium-zinek-tellurid) kamerami.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

The recent 2024 European Society of Cardiology (ESC) guidelines on chronic coronary syndromes (CCS) include, in addition to the standard issue of CCS on the basis of obstructive coronary disease (most commonly coronary artery disease, rarely congenital anomalies of the coronary arteries, and muscle bridges), also the issue of CCS on the basis of the non-obstructive coronary arteries/non-obstructive coronary artery diseases (NOCA/NOCAD).

The main reason for the currently increased interest in CCS with NOCA/NOCAD is probably the recent data documenting their relatively frequent occurrence and their relatively unfavourable prognosis, which contrast with the original assumptions of the professional public. A typical sign of CCS in NOCA/NOCAD is a normal or near-normal coronary angiography.

In the following text, the authors focused on coronary microvascular dysfunction (CMD), which represents NOCA/NOCAD at the microvascular level of the coronary artery. The cause of CMD can be structural, functional, or mixed (remodelling, endothelial dysfunction, abnormal vasodilation, microvascular vasospasm). Despite current advances, the issue of CMD remains difficult to grasp. Therefore, further research in this area is desirable. A promising method for diagnosing CMD seems to be dynamic myocardial SPECT (D-SPECT) with CZT cameras.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Radka Hazuková, Ph.D., I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc, Česká republika, e-mail: radka.hazukova01@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.062

Tento článek prosím citujte takto: Pumprla M, Hazuková R, Kamínek M, Heinc P. Koronární mikrovaskulární dysfunkce. Cor Vasa 2025;67:465–468.

Úvod

Recentní doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2024 týkající se chronických koronárních syndromů (CCS) zahrnují také diagnostiku ischemie a anginy pectoris u pacientů bez obstrukce koronárních tepen.¹ Problematice neobstrukční koronární nemoci (CAD) se věnuje rovněž americký dokument z roku 2023.² Tato klinická jednotka rozlišuje dvě zásadně odlišné formy: anginózní variantu (angina pectoris bez obstrukčního postižení koronárních tepen, angina with non-obstructive coronary arteries – ANOCA) a ischemickou variantu (ischemie bez obstrukce koronárních tepen, ischemia with non-obstructive coronary artery – INOCA).³ V tomto dokumentu se budeme věnovat koronární mikrovaskulární dysfunkci (CMD) u pacientů s normálním koronarogramem či s diskretním nevýznamným aterosklerotickým postižením na epikardiálních koronárních tepnách, respektive neobstrukční CAD. Charakteristikou ANOCA je absence srdeční ischemie. Pacienti s ANOCA mohou vykazovat anginózní symptomy nebo jejich ekvivalenty, jako je dušnost, avšak dostupné testy (zátěžová ergometrie, echokardiografie, nukleární zátěžové testy) jsou negativní.^{1,2} Naopak INOCA označuje již přítomnost myokardiální ischemie, v terénu neobstrukční CAD. Pacient může mít pozitivní zátěžovou ergometrii, změny na EKG či elevované hodnoty troponinu. V minulosti byl tento stav označován jako syndrom X, avšak vzhledem k pokroku v porozumění patogenezi je dnes preferován termín ischemie bez obstrukce koronárních tepen.³

Patofyziologie

Dle charakteru postižení, funkční či strukturální, a postižené oblasti, mikro- nebo makrovaskulární systém, můžeme přesněji definovat nozologickou jednotku (**tabulka**

Tabulka 1 – Neobstruktivní koronární nemoc / nemoc mikrovaskulatury – základní klinické manifestace

1. ANOCA	Angina pectoris with non-obstructive coronary artery disease (<i>angina pectoris s neobstrukční koronární nemocí</i>)
2. INOCA	Ischemia with non-obstructive coronary artery disease (<i>ischemie myokardu s neobstrukční koronární nemocí</i>)
3. MINOCA	Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease (<i>infarkt myokardu s neobstrukční koronární nemocí</i>)
4. HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction (<i>srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí</i>)

ANOCA – angina pectoris bez obstrukčního postižení koronárních tepen (angina with non-obstructive coronary arteries); INOCA – ischemie bez obstrukce koronárních tepen (ischemia with non-obstructive coronary arteries); MINOCA – infarkt myokardu bez obstrukce věnčitých tepen (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries); HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction). ANOCA je pracovní diagnóza, přičemž jsou symptomy sugestivní z koronární etiologie, ale vlastní podstata potíží může být extrakoronární, nebo dokonce extrakardiální.

1), kdy CMD definuje funkční i strukturální poruchy mikrovaskulatury.⁴

Na makrovaskulární úrovni se ischemie vyskytuje nejčastěji při hemodynamicky signifikantní stenóze. Patofyziologickým mechanismem této ischemie je nerovnováha mezi dodávkou a spotřebou kyslíku v myokardu. Na mikrovaskulární úrovni se budeme věnovat mikrovaskulární remodelaci, mikrovaskulárním vazospazmům a jejich kombinaci.^{1,2,4}

Za patofyziologií vazospasmů stojí zvýšená kontraktilita hladkého svalstva z důvodu snížené dostupnosti až úplného deficitu oxidu NO při endoteliální dysfunkci či hypersenzitivita na vazokonstrikční stimuly.⁵ Etiologií mikrovaskulární remodelace jsou strukturální změny jako obstrukce či útlak mikrocirkulace, jež vedou ke snížené vazodilatační rezervě.^{3,6}

Tyto patologické mechanismy mohou být způsobeny v důsledku rizikových faktorů. Pro vazokonstrikci to jsou kouření, emoční stres, hyperventilace, náhlý chlad, raní fyzická zátěž, drogy. Vazokonstrikci sledujeme spíše u mladších pacientů a u žen.^{4,6} Pro mikrovaskulární remodelaci jsou nejčastějšími rizikovými faktory diabetes mellitus, kouření, hypertenze, dyslipidemie či ateroskleróza a sledujeme ji spíše u starších pacientů. CMD se vyskytuje i u řady dalších stavů, včetně revmatologických onemocnění (systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida), hypertrofické kardiomyopatie a srdeční amyloidózy.^{3,7,8}

Porozumění těmto faktorům je klíčové pro identifikaci pacientů s CMD a umožňuje včasnou terapii zaměřenou na zmírnění symptomů a snížení kardiiovaskulárního rizika.^{1,9}

Klinická prezentace a epidemiologie

Mikrovaskulární dysfunkce je časté onemocnění. Metaanalýza 56 studií zahrnujících více než 14 400 pacientů prokázala u pacientů, u nichž je indikována koronarografie, prevalenci CMD až 41 % (95% interval spolehlivosti [CI] 36–47 %).⁹

U většiny pacientů s ANOCA/INOCA se symptomy objevují v souvislosti s fyzickou námahou a/nebo emočním stresem a typicky ustupují v klidu. U některých pacientů se však může vyskytovat epizodicky i v klidu nebo se manifestovat anginózním ekvivalentem, například dušností.² Symptomy mohou být výrazné a významně limitovat každodenní aktivity.⁷ Během epizody mohou být přítomny tachykardie, akcelerace hypertenze či vegetativní doprovod.¹¹ CMD je významným prediktorem k výskytu diastolické dysfunkce a srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF). Může se manifestovat i jako infarkt myokardu bez obstrukce koronárních tepen (MINOCA) (**tabulka 2**).¹²

Diagnostika

Diagnóza INOCA je stanovena na základě kritérií mezinárodní pracovní skupiny COVADIS, která zahrnují přítomnost anginózních symptomů, objektivní průkaz ischemie, koronarograficky verifikovanou absenci obstrukční CAD a důkaz koronární mikrovaskulární dysfunkce.³

Tabulka 2 – Klinická manifestace koronární mikrovaskulární dysfunkce

Klinické jednotky	Subjektivní (symptomy)	Objektivní změny
ANOCA	Bolest na hrudi/ekvivalent	Normální koronarogram
INOCA	Bolest na hrudi/ekvivalent	Tranzitorní změny ischemie myokardu Pozitivní provokační/zátěžové testy ischemie myokardu Normální koronarogram
MINOCA	Bolest na hrudi/ekvivalent	Perzistentní změny ischemie myokardu Pozitivní humorální myokardiální odpověď Normální koronarogram
HFpEF	Dušnost, únava	Elevace NT-proBNP Normální systolická funkce levé komory Diastolická dysfunkce

ANOCA – angina pectoris bez obstrukčního poškození koronárních tepen (angina with non-obstructive coronary arteries); INOCA – ischemie bez obstrukce koronárních tepen (ischemia with non-obstructive coronary arteries); MINOCA – infarkt myokardu bez obstrukce věnčitých tepen (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries); HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction); NTproBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.

U pacientů bez obstrukční CAD s recidivujícími symptomy je vhodné podrobné vyšetření zaměřené na hodnocení koronární průtokové rezervy (CFR), která je klíčovým parametrem remodelace mikrocirkulace. CFR představuje relativní poměr mezi maximálním hyperemickým koronárním průtokem (stress myocardial blood flow, sMBF), který indukujeme adenosinem, a bazálním koronárním průtokem myokardu (myocardial blood flow MBF).¹⁴ Normální hodnoty CFR se pohybují v rozmezí 2,5–5, přičemž hodnoty $\leq 2,5$ při absenci obstrukční CAD svědčí pro CMD.² Tento parametr si můžeme představit jako míru restrikce vazodilatace mikrocirkulace. Druhým parametrem pro zhodnocení remodelace je index mikrovaskulární rezistence (IMR [U]), kdy patologická hodnota svědčí pro CMD je > 25 .^{4,9,10} K vyloučení mikrovaskulárních vazospasmů využíváme invazivní test aplikací acetylcholinem. Test je považován za pozitivní pro vazospastickou anginu, pokud dojde k rozvoji příznaků doprovázených ischemickými změnami na EKG a angiograficky prokazatelnou $\geq 90\%$ redukcí lumen koronární tepny. Pokud je redukce lumen $< 90\%$ a jsou přítomné příznaky a ischemické změny na EKG, stanovuje se diagnóza mikrovaskulárního vazospasmu.

Neinvazivní hodnocení myokardiální průtokové rezervy (MFR) se provádí magnetickou rezonancí srdce (CMR), pozitronovou emisní tomografií (PET) či dynamickou CZT (kadmium-zinek-tellurid) SPECT se zátěží. Přestože vyšetření CMD pomocí PET opakovaně platilo za zlatý standard, dle recentních studií má srovnatelné výsledky dynamický CZT SPECT, který pro svou dostupnost a menší náročnost může PET vyšetření v budoucnu ve využitelnosti překonat (tabulka 3).^{8,15,16,17}

Prognóza a léčba

CMD je chronické onemocnění. Ačkoli je možné symptomy zmírnit prostřednictvím režimových opatření a farmakoterapie, úplné vymizení obtíží je vzácné.³ Proto je klíčová edukace pacientů ohledně možných klinických důsledků a rizik progresu kardiovaskulárních onemocnění.¹

Na rozdíl od dřívějších předpokladů CMD nepředstavuje benigní stav, ale je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje CCS a závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) s nepříznivou prognózou.⁴ Snížená CFR byla ve studiích nezávisle spojena i s vyšší incidencí diastolické

Tabulka 3 – Diagnostika koronární mikrovaskulární dysfunkce u neobstrukčních forem koronárních arterií/koronárních nemocí

Vyšetřovací metody	Sledované parametry	Normální hodnoty
INVAZIVNÍ		
Invazivní měření hemodynamiky	CFR a IMR	CFR $> 2,5$; IMR < 25 U
Acetylcholinový test	EKG a redukce koronárního lumen	Nesignifikantní změny ST a $< 90\%$
NEINVAZIVNÍ		
CZT dynamický SPECT se zátěží	MBF; sMBF; MFR	MFR $> 2,5$
PET	MBF; sMBF; MFR	MFR $> 2,5$
Magnetická rezonance srdce	MBF; sMBF; MFR	MFR $> 2,5$

CFR – koronární průtoková rezerva; CZT – kadmium-zinek-tellurid; IMR – index mikrovaskulární rezistence; MBF – myokardiální průtok krve; MFR – myokardiální průtoková rezerva; PET – pozitronová emisní tomografie; SPECT – jednofotonová pozitronová emisní výpočetní tomografie; sMBF – myokardiální průtok krve při stresu/zátěži; U – jednotka (unit).

dysfunkce s hospitalizací pro srdeční selhání se zachovávají ejekční frakcí.¹²

Léčba CMD se zaměřuje na zmírnění anginózních symptomů, zlepšení tolerance fyzické zátěže a redukci kardiovaskulárního rizika.¹⁸ Základem je úprava životního stylu, která zahrnuje pravidelnou fyzickou aktivitu, redukci hmotnosti, zanechání kouření, zvládání stresu a kardiorehabilitaci.¹ Farmakoterapie mikrovaskulární remodelace zahrnuje betablokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a statiny jako léčbu první volby. Mezi léky druhé linie patří blokátoři kalciových kanálů (BKK), dlouhodobě působící nitráty a ivabradin, avšak jejich účinnost v terapii CMD je dosud omezeně podložena klinickými daty. U vazospastických forem jsou léky první volby BKK, případně kombinace s nitráty a statiny.^{4,5} U pacientů se symptomatickými myokardiálními mŕstky refrakterními na farmakoterapii lze zvážit chirurgickou revaskularizaci.¹ Léčba tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, dyslipidemie, diabetes, kouření) by měla vycházet z aktuálních klinických doporučení.² Mezi nové terapeutické přístupy patří intervence s cílem redukce koronárního sinu.¹⁹

Studie CorMicA (Coronary Microvascular Angina) hodnotila symptomatické pacienty bez obstrukční CAD s pozitivním invazivním testem na koronární reaktivitu. Do intervenční skupiny bylo zařazeno 76 pacientů (74 % žen) a 75 pacientů tvořilo kontrolní zaslepenou skupinu. Intervenční skupina byla léčena antiischemickou farmakoterapií zahrnující betablokátory a ACEI, doplněnou o léčbu statiny a režimová opatření, včetně odvykání kouření. Tento terapeutický přístup vedl k významnému zlepšení anginózních obtíží a kvality života během šesti měsíců ($p = 0,001$), čímž potvrzuje význam cílené léčby u pacientů s CMD.⁹

Terapie symptomatických pacientů s ANOCA/INOCA je náročná, protože se jedná o heterogenní skupinu a randomizované klinické studie v této oblasti zatím chybějí.²

Závěr

U pacientů s ANOCA/INOCA je diagnostika často opožděná nebo nedostatečná, což vede k absenci cílené terapie. Důsledkem jsou rekurentní symptomy s anginou, snížení kvality života, časté hospitalizace a opakované koronografie, které jsou mnohdy zbytečné. Tento stav je spojen nejen s negativními psychologickými a sociálními dopady, ale také se zvýšeným rizikem rozvoje srdečního selhání, chronického koronárního syndromu, rozvojem invalidity a vyšší incidencí MACE, včetně vyšší morbidita a mortalita. Nedostatečná diagnostika a léčba zároveň zvyšují náklady na zdravotní péči a vedou k častějším invazivním vyšetřením.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Článek byl podpořen grantem pro koncepční rozvoj výzkumné organizace Ministerstva zdravotnictví ČR FNOL, 00098892.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Charakter článku je nevyžaduje.

Literatura

1. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024;45:3415–3537.
2. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2023;148:e9–e119.
3. Samuels BA, Shah SM, Widmer RJ, et al. Comprehensive Management of ANOCA, Part 1 – Definition, Patient Population, and Diagnosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:1245–1263.
4. Kopeva K, Grakova E, Maltseva A, et al. Coronary Microvascular Dysfunction: Features and Prognostic Value. *J Clin Med* 2023;12:2964.
5. Jenkins K, Pompei G, Ganzorig N, et al. Vasospastic angina: a review on diagnostic approach and management. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2024;18:17539447241230400.
6. Feuer DS, Handberg EM, Mehrad B, et al. Microvascular Dysfunction as a Systemic Disease: A Review of the Evidence. *Am J Med* 2022;135:1059–1068.
7. Hosadurg N, Watts K, Wang S, et al. Emerging Pathway to a Precision Medicine Approach for Angina With Nonobstructive Coronary Arteries in Women. *JACC Adv* 2024;3:101074.
8. Hillier E, Elharram M, White JA, et al. Heterogeneity of coronary vascular function and myocardial oxygenation in women with angina and non-obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2024;25:1136–1143.
9. Ford TJ, Stanley B, Good R, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(23 Pt A):2841–2855.
10. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018;250:16–20.
11. Trimarchi G, Teresi L, Licordari R, et al. Transient Left Ventricular Dysfunction from Cardiomyopathies to Myocardial Viability: When and Why Cardiac Function Recovers. *Biomedicines* 2024;12:1051.
12. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2018;39:840–849.
13. Sinha A, Dutta U, Demir OM, et al. Rethinking False Positive Exercise Electrocardiographic Stress Tests by Assessing Coronary Microvascular Function. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:291–299.
14. Ghizzoni G, Botti G, Russo F, et al. Ischemia With No Obstructive Coronary Artery Disease: Are Misdiagnosis and Undertreatment Always Behind the Corner? *JACC Case Rep* 2023;22:101978.
15. Li L, Pang Z, Wang J, et al. Prognostic value of myocardial flow reserve measured with CZT cardiac-dedicated SPECT low-dose dynamic myocardial perfusion imaging in patients with INOCA. *J Nucl Cardiol* 2023;30:2578–2592.
16. Liu L, Dai N, Yin G, et al. Prognostic value of combined coronary angiography-derived IMR and myocardial perfusion imaging by CZT SPECT in INOCA. *J Nucl Cardiol* 2023;30:684–701.
17. Zhang H, Caobelli F, Che W, et al. The prognostic value of CZT SPECT myocardial blood flow (MBF) quantification in patients with ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50:1940–1953.
18. Rehan R, Yong A, Ng M, et al. Coronary microvascular dysfunction: A review of recent progress and clinical implications. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:111721.
19. Morrow AJ, McFarlane R, Berry C. Novel therapy for ischaemia with no obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2023;44:2829–2832.