

# Vazospastická angina pectoris – současné diagnostické možnosti a management pacientů

(Vasospastic angina pectoris – current diagnostic possibilities and management of patients)

Hana Moravcová<sup>a</sup>, Petr Kala<sup>b</sup>, Veronika Gašpárková<sup>b</sup>, Petr Hájek<sup>b</sup>,  
Michal Rezek<sup>c</sup>, Ota Hlinomaz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> I. interní kardiologická klinika, Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC), Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

<sup>b</sup> Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika

<sup>c</sup> I. interní kardiologická klinika, Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC), Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

## INFORMACE O ČLÁNKU

### Historie článku:

Vložen do systému: 28. 2. 2025

Připraveno: 15. 5. 2025

Přijat: 23. 5. 2025

Dostupný online: 2. 9. 2025

### Klíčová slova:

Acetylcholinové testování

Angina pectoris bez obstrukce

koronárních tepen (ANOCA)

Epikardiální vazospasmus

Mikrovaskulární vazospasmus

Vazospastická angina pectoris

### Keywords:

Acetylcholine testing

Angina with non-obstructive

coronary artery disease (ANOCA)

Epicardial vasospasm

Microvascular vasospasm

Vasospastic angina pectoris

## SOUHRN

Angina pectoris bez obstrukce koronárních tepen je častý nález u pacientů s bolestmi na hrudi, v jehož patofyziologii se uplatňují zejména dva mechanismy – strukturální nebo funkční poškození mikrocirkulace či funkční poškození epikardiálních tepen, případně jejich kombinace. Souhrnný článek se zabývá diagnostikou vazospastické anginy pectoris a shrnuje aktuální poznatky o péči o pacienty s touto nemocí.

© 2025, ČKS.

## ABSTRACT

Angina with non-obstructive coronary artery disease is a frequent finding in patients with chest pain. Its pathophysiology involves two main mechanisms: structural and functional dysfunction of microcirculation, functional dysfunction of epicardial arteries, and their combination. The review article focuses on diagnosis of vasospastic angina and management of patients with this disease.

## Úvod

Vazospastická angina pectoris (VSA), známá také jako Prinzmetalova, variantní angina pectoris (AP) či AP inverza, je jednou z možných příčin bolestí na hrudi. Vzniká na podkladě náhlého spasmu epikardiální koronární tepny, čímž dochází k poklesu krevního průtoku danou tepnou a rozvíjí se myokardiální ischemie. Ischemie může být pouze přechodného charakteru anebo spasmus perzistuje déle, a může tak vést k rozvoji infarktu myokardu. VSA se objevuje jak u pacientů bez obstrukce koronárních tepen, tak i u pacientů s obstrukcí na podkladě aterosklerózy.

Pacienti s VSA mají zhoršenou kvalitu života,<sup>1</sup> jsou častěji hospitalizováni a podstupují opakovaná invazivní i neinvazivní vyšetření.<sup>2</sup> Díky pokrokům v invazivní diagnostice, která je založena na komplexním koronárním funkčním vyšetření (CFT) se zhodnocením vazomotorických poruch a parametrů mikrocirkulace, je možné tyto stavy lépe objektivizovat a individualizovat terapii pro konkrétního pacienta dle dominantní patofyziologie. Terapeutický přístup se znalostí výsledku CFT vede k redukci závažnosti anginy a lepší kvalitě života oproti standardní péči.<sup>3</sup> Provádění CFT je proto podpořeno aktuálními doporučenými postupy.<sup>2,4</sup>

**Adresa pro korespondenci:** MUDr. Hana Moravcová, I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Pekařská 664/53, 602 00 Brno-střed, Česká republika, e-mail: Hana.Moravcova@fnusa.cz; MUDr. Petr Kala, Ph.D., Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika, e-mail: Petr.Kala@fnmotol.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.066

Tento článek prosím citujte takto: Moravcová H, Kala P, Gašpárková V, et al. Vazospastická angina pectoris – současné diagnostické možnosti a management pacientů. Cor Vasa 2025;67:483–492.

Cílem tohoto sdělení je shrnout aktuální poznatky v péči o pacienty s vazospastickou AP a současně představit metodu invazivního testování koronární vazoreaktivit pomocí acetylcholinu jako součást CFT.

Ischemická choroba srdeční (IHS) představuje v celosvětovém měřítku jednu z hlavních příčin morbidit a mortality.<sup>5</sup> Značná část pacientů podstupujících invazivní koronarografii má ale negativní nález na koronárních tepnách ve smyslu významné organické stenózy. Podle různých prací je obstrukční koronární nemoc vyloučena téměř u dvou třetin žen a jedné třetiny mužů, u nichž je indikována invazivní koronarografie pro stabilní AP.<sup>6</sup> Jedná se potom o takzvanou AP bez obstrukce koronárních tepen (ANOCA). U pacientů s prokázanou ischemií se podíl negativních koronarografií pohybuje mezi 10–30 % v závislosti na použité metodě neinvazivního testování,<sup>2</sup> tento nález potom označujeme jako INOCA – ischemie bez obstrukce koronárních tepen. Dále se můžeme setkat s pojmem infarkt myokardu bez obstrukce koronárních tepen (MINOCA). Pokud je tedy organická stenóza vyloučena, ischemie (nebo anginózní bolest) může být v tomto případě způsobena koronární mikrovaskulární dysfunkcí (CMD), mikrovaskulárním spasmem a/nebo spasmem epikardiální koronární tepny (**tabulka 1**). Kromě bolestí na hrudi mohou být pacienti s vazospastickou anginou také ohroženi vznikem závažných arytmií a náhlé srdeční smrti. Je prokázáno, že pacienti s ANOCA i INOCA mají zvýšené riziko výskytu závažných nežádoucích kardiiovaskulárních příhod (MACE) i vyšší celkovou mortalitu.<sup>6</sup>

## Historický a současný pohled na vazospastickou anginu

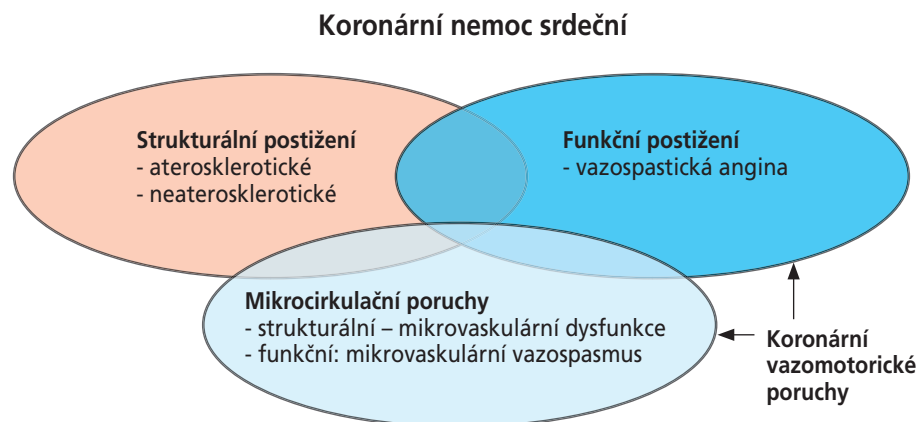
Variantní forma anginy pectoris byla poprvé popsána Myronem Prinzmetalem v roce 1959.<sup>7</sup> Ve své práci se zabývá rozdíly mezi klasickou anginou pectoris a její variantní formou: zatímco bolest u pacientů bývá podobná, u variantní anginy popisuje některé odlišné charakteristiky. Patří k nim např. nepravidelně vznikající bolest, která se objevuje v klidu, bez vazby na námahu nebo emoční rozrušení, typicky v noci nebo časně zrána, často se opakující každý den ve stejnou dobu. Naproti tomu u klasické anginy platí, že bývá vyvolána zvýšenou námahou nebo emočním rozrušením, v klidu ustává a neobjevuje se cyklicky. Na elektrokardiogramu (EKG) jsou během anginózních záchvatů přítomny tranzitorní elevace úseku ST (na rozdíl od depresí ST, které zaznamenáváme během bolestí u klasické AP). Elevace na EKG korespondují s povidím

velké epikardiální tepny. Předpokládal, že příčinou tohoto stavu je přechodný uzávěr velké koronární tepny, jež má výrazně zúžené lumen. V roce 1973 ale publikovali autoři Cheng a spol. práci,<sup>8</sup> ve které v katetrizační laboratoři vyšetřili pět pacientů sledovaných s variantní formou AP. U čtyř z nich překvapivě neprokázali významnou fokální stenózu koronární tepny a současně během angiografie u dvou z nich zachytili spasmus koronární tepny současně se vznikem anginózních potíží. Typické EKG změny byly u dvou pacientů patrné jak u anginózních záchvatů, tak i mimo ně. Vyslovil proto předpoklad, že výskyt a závažnost variantní anginy může být ve skutečnosti podhodnocena. S možností zobrazení spasmu během angiografie vzrostl zájem o tuto diagnózu. Ve snaze zlepšit diagnostiku se výzkum zaměřil na provokační testy – bylo využito např. intravenózního nebo subkutánního podání ergometrinu či metacholinu. Až v roce 1986 bylo publikováno intrakoronární využití acetylcholinu a rok poté intrakoronární aplikace ergonovinu,<sup>9</sup> které doznaly budoucího využití. Práce publikované o variantní angině pocházely zejména z Japonska a asijských zemí a mimo Asii nebylo testování široce využíváno. S rozvojem intervenční kardiologie a metod perkutánních koronárních intervencí se dostávalo do popředí zájmu zejména strukturální koronární postižení, které je na angiografii relativně snadno identifikovatelné a přístupné k revaskularizační léčbě. Funkční koronární choroba byla tak často přehlížena a její význam podceňován. Až později se dostává znovu do centra zájmu lékařů. V roce 2008 vznikly první doporučené postupy japonské odborné společnosti Japanese Circulation Society zaměřené na VSA. V roce 2013 byla založena mezinárodní skupina expertů zvaná COVADIS (Coronary Vasomotor Disorders International Study Group), která sdružuje odborníky z Evropy, Asie, Ameriky a Austrálie a dala si za cíl definovat standardy a univerzální terminologii k diagnostice koronárních vazomotorických chorob. Jak ilustruje **obrázek 1**,<sup>10</sup> koronární nemoc srdeční zahrnuje tři patofyziologické jednotky, které se mohou vzájemně překrývat. Patří k nim strukturální koronární postižení, funkční koronární postižení a poruchy mikrocirkulace, přičemž poslední dvě zmíněné představují právě koronární vazomotorické poruchy. Poslední doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti zaměřené na léčbu chronických koronárních syndromů<sup>2</sup> reflektují narůstající význam funkčních koronárních nemocí a komplexní vyšetření mikrocirkulace včetně provokačních testů k vyloučení vazospasmů patří u vybraných skupin pacientů k doporučeným postupům.

**Tabulka 1 – Klinické endotypy ANOCA, upraveno dle <sup>2</sup>**

|                               |                                                                   |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Mikrovaskulární angina</b> | FFR > 0,80, iFR > 0,89                                            |
| • mikrovaskulární dysfunkce   | CFR < 2,0 (2,5), IMR > 25, MRR < 2,1                              |
| • mikrovaskulární vazospasmus | angina + EKG změny + < 90% epikardiální spasmus při Ach testování |
| <b>Vazospastická angina</b>   |                                                                   |
| • epikardiální vazospasmus    | angina + EKG změny + > 90% epikardiální spasmus při Ach testování |

Ach – acetylcholin; CFR – koronární průtoková rezerva; EKG – elektrokardiogram; FFR – frakční průtoková rezerva; iFR – instant wave-free ratio; IMR – index mikrocirkulační rezistence; MRR – rezerva mikrovaskulární rezistence.



Obr. 1 – Koronární nemoc srdeční zahrnuje 3 patofyziologické jednotky, které se mohou vzájemně překrývat. Patří k nim strukturální koronární postižení, funkční koronární postižení a poruchy mikrocirkulace. Upraveno podle <sup>10</sup>.

## Epidemiologie

Přesná prevalence vazospastické anginy je pravděpodobně neznámá. Je to dáno tím, že její diagnostika pomocí provokačních testů není v klinické praxi rutinně rozšířena, testování se může lišit mezi jednotlivými katetizačními laboratořemi, a výskyt se tak zdá být podhodnocen. Záchyt VSA závisí na snaze tuto chorobu vyšetřovat a na studované populaci. Dle některých prací se prevalence liší mezi rasami a také dle socioekonomického postavení (západní × východní země), Japonsko je považováno za zemi s častějším výskytem VSA ve srovnání se západními zeměmi.<sup>11</sup> Vyšší prevalence byla pozorována u pacientů mezi 40 a 70 lety. Prevalence se podle většiny prací neliší mezi pohlavími, naproti tomu v Japonsku je publikován vyšší výskyt u mužů než u žen.<sup>11</sup> Recentní metaanalýza 24 studií (přibližně 6 500 pacientů)<sup>12</sup> hodnotila prevalenci VSA u pacientů s ANOCA, kdy epikardiální spasmus byl přítomen u 40 % pacientů (95% CI 0,33–0,47) a mikrovaskulární spasmus u 24 % (95% CI 0,21–0,28). Z evropských prací zmiňme např. studii ACOVA,<sup>13</sup> kdy pacienti s AP a normálním koronarografickým nálezem podstoupili acetylcholinový test. Koronární spasmus zde byl prokázán u 62 % pacientů. Udává se, že VSA je zodpovědná za 2 % hospitalizací pro nestabilní AP.<sup>14</sup>

## Patofyziologie

VSA je dána fokálním nebo difúzním spasmem koronární tepny v reakci na různé stimuly. Vede tak k dynamickému omezení krevního průtoku v daném povodí a rozvoji ischemie. Spasmus se může objevit jak v morfologicky normálních tepnách, tak v místech s aterosklerotickým postižením.<sup>11</sup> Přesný patofyziologický mechanismus nebyl zatím zcela objasněn a bude pravděpodobně multifaktoriální, přičemž klíčovou roli hraje zvýšená odpověď na vazokonstrikční stimuly. Uplatňuje se hyperreaktivita hladkých svalových buněk v cévní stěně koronárních tepen, endoteliální dysfunkce, poruchy koronární vazomotoriky nebo koronární průtokové rezervy. Z dalších faktorů se na tendenci ke spasmům může podílet deficiencie

magnezia, dysregulace autonomního nervového systému, zánětlivé změny nebo oxidační stres.<sup>15</sup> Je-li přítomna endotelová dysfunkce, je uvolňování vazodilatačních látek značně omezeno. Při nadbytku vazokonstrikčních faktorů (jako např. endotelin-1) nebo nedostatku relaxačních faktorů (např. prostaglandin I<sub>2</sub> nebo oxid dusnatý [NO]) může i mírný stimul vyvolat vazospasmus.<sup>11</sup> V souvislosti s koronární fyziologií je nejvíce zkoumána rho-kináza. Hraje klíčovou roli v lokalizované i difúzní hyperreaktivitě hladkých svalů v cévní stěně.<sup>11</sup> Rho-kináza inhibuje myozinovou fosfatázu (myosin light chain phosphatase, MLCP) a její inhibicí dochází ke zvýšení fosforylace myozinových lehkých řetězců a také k zvýšení senzitivity na kalcium jako odpověď na vazokonstrikční stimuly.<sup>15</sup> Proto zvýšení intracelulárního kalcia může přispívat k hyperreaktivitě hladkých svalových buněk koronárních cév. Další patofyziologický mechanismus, který se uplatňuje při vzniku VSA, je chronický zánět mírného stupně. Bylo prokázáno, že u pacientů s VSA jsou přítomny vyšší koncentrace zánětlivých biomarkerů (např. C-reaktivní protein [CRP], interleukin 6 [IL-6]).<sup>16</sup> Další studie ukázala, že koronární spasmy jsou spojeny s přítomností zánětu v adventicii koronárních tepen a perivaskulární tukové tkáni.<sup>17</sup> Zánět také přispívá k upregulaci rho-kinázy.<sup>11</sup> Z rizikových faktorů predisponujících k VSA se ukazuje být nejdůležitějším rizikovým faktorem kouření, které je s chronickým zánětem nízkého stupně spojeno. Další klasické rizikové faktory, jako diabetes nebo hypertenze, nezvyšují riziko VSA na rozdíl od aterosklerotické koronární nemoci. Dyslipidemie hraje nejasnou roli, většina studií neprokázala vztah celkového cholesterolu a VSA.<sup>18</sup>

## Klinická prezentace

Vazospastická angina se projevuje bolestí, která má základní společné charakteristiky s klasickou námahovou AP. Patří k nim tlaková nebo svíravá bolest na hrudi (případně mezi lopatkami), může vyzařovat do spodní čelisti, zubů, ramene nebo rukou. Současně se však v některých aspektech liší. Vykazuje cirkadiánní variabilitu s maximem vzniku v noci nebo v brzkých ranních hodinách. Často se



Obr. 2 – Příklad 24h monitorace EKG u pacienta s vazospastickou anginou pectoris: Záznam němé ischemie u pacienta s vazospastickou anginou. Postupný rozvoj elevací ST s přechodem do polymorfní komorové tachykardie (A–D).

opakuje ve stejnou denní dobu. Ve srovnání s námahovou anginou není vyprovokována fyzickou námahou a neustává v klidu po omezení aktivity. Může být spouštěna hyperventilací. Jejím typickým znakem je, že velmi dobře reaguje na krátkodobě působící nitrát, po jehož požití promptně odeznívá. Někdy bývá doprovázena studeným pocením, nauzeou, dušností nebo také synkopou. Angina na podkladě spasmu může být velmi intenzivní a často trvá poněkud déle (udává se obvykle 5–15 min),<sup>11</sup> přičemž při prolongovaném průběhu dochází k rozvoji infarktu myokardu. V některých případech se objevují závažné komorové arytmie, a dokonce se může manifestovat i náhlou srdeční smrtí.<sup>19</sup> Setkáváme se také s tím, že pacienti uvádějí horší období s nakupením záchvatů, která se potom střídají s obdobími relativního klidu. Záchvaty anginy mohou probíhat také asymptomaticky, jsou potom označovány jako němá ischemie a diagnostika v těchto případech je možná pouze pomocí monitorace EKG (obr. 2).

## Diagnostika

Mezinárodní diagnostická kritéria pro VSA postulovala skupina expertů COVADIS.<sup>20</sup> K diagnostice můžeme využít buď spontánní epizody anginy, nebo máme možnost tuto nemoc diagnostikovat pomocí provokačních testů. Diagnostika spočívá na třech základních pilířích (viz také tabulku 2):

1. typická klinická manifestace,
2. dokumentace ischemie během spontánních epizod,
3. průkaz koronárního spasmu.

Ad 1) **Angina reagující na nitráty** během spontánní epizody splňující navíc nejméně jednu z následujících možností:

- a) klidová angina – objevující se zvláště v noci do časných ranních hodin,
- b) diurnální variabilita v námahové toleranci – omezena po ránu,
- c) epizoda může být spouštěna hyperventilací,

d) blokátory kalciových kanálů (ale ne betablokátory) mohou epizodám zabránit.

Ad 2) **Přechodné ischemické EKG změny** nejméně ve dvou souvisejících svodech během spontánních epizod – zahrnující jakoukoli z následujících možností (obr. 3):

- a) elevace segmentu ST  $\geq 0,1$  mV,
- b) deprese segmentu ST  $\geq 0,1$  mV,
- c) nové negativní vlny U.

Ad 3) **Spasmus koronární tepny** – definovaný jako přechodná totální nebo subtotální okluze koronární tepny (> 90% stenóza) objevující se buď spontánně, nebo v odpovědi na provokační stimuly (typicky acetylcholin, ergometrin nebo hyperventilace), a to současně s bolestmi na hrudi a ischemickými EKG změnami.

Za *definitivní potvrzení diagnózy* je považováno, pokud je přítomna angina reagující na nitráty (viz výše ad 1) během spontánní epizody a současně jsou přítomny přechodné ischemické EKG změny nebo jsou naplněna kritéria koronárního spasmu. V případě jasných EKG změn během spontánní anginózní bolesti, které nejsou vysvětleny jinou příčinou, může být VSA diagnostikována i bez průkazu koronárního spasmu. Diagnóza VSA je považována za *suspektní*, pokud je přítomna nitrát-responzivní angina během spontánní epizody, ale EKG změny nejsou jednoznačné nebo EKG není k dispozici nebo pokud jsou nejednoznačná kritéria koronárního spasmu.

Protože EKG změny během spontánních epizod anginy pectoris se nemusí podařit zaznamenat, je k diagnostice často zapotřebí provedení **diagnostického provokačního testu**.

Zlatým standardem mezi provokačními testy je intrakoronární podání acetylcholinu (alternativně ergonovinu) během invazivní koronarografie. Acetylcholin se váže na muskarinové cholinergní receptory, které jsou důležité k regulaci vaskulárního tonu. Jejich aktivace na úrovni

**Tabulka 2 – Diagnostická kritéria vazospastické anginy, upraveno podle <sup>20</sup>**

Ad 1) **Angina reagující na nitráty** během spontánní epizody splňující navíc nejméně jednu z následujících možností:

- a) Klidová angina – objevující se zvláště v noci do časných ranních hodin
- b) Diurnální variabilita v námahové toleranci – omezena poránem
- c) Epizoda může být spouštěna hyperventilací
- d) Blokátory kalciových kanálů (ale ne betablokátory) mohou epizodám zabránit

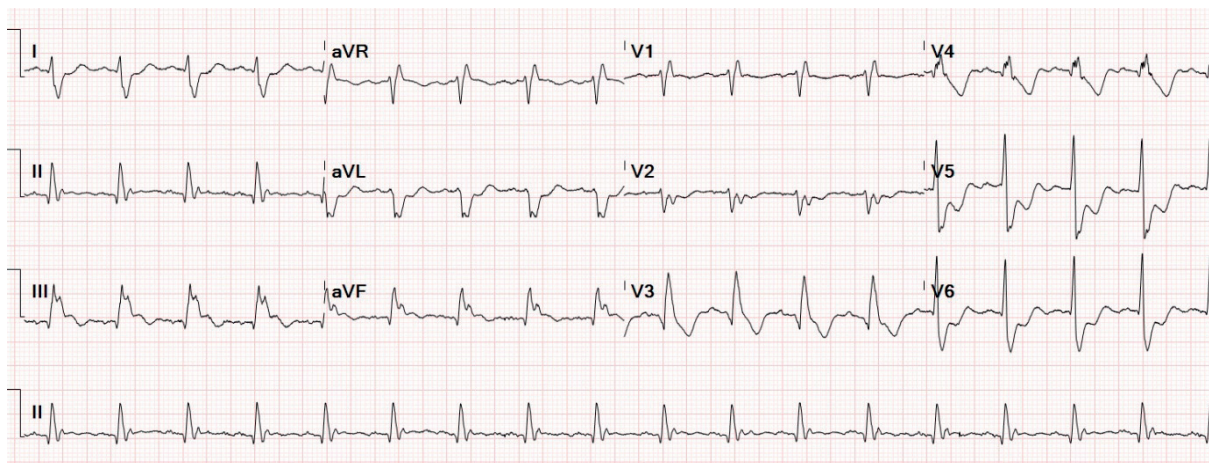
Ad 2) **Přechodné ischemické EKG změny** nejméně ve 2 souvisejících svodech během spontánních epizod zahrnující jakoukoli z následujících možností:

- a) Elevace segmentu ST  $\geq 0,1$  mV
- b) Deprese segmentu ST  $\geq 0,1$  mV
- c) Nové negativní vlny U

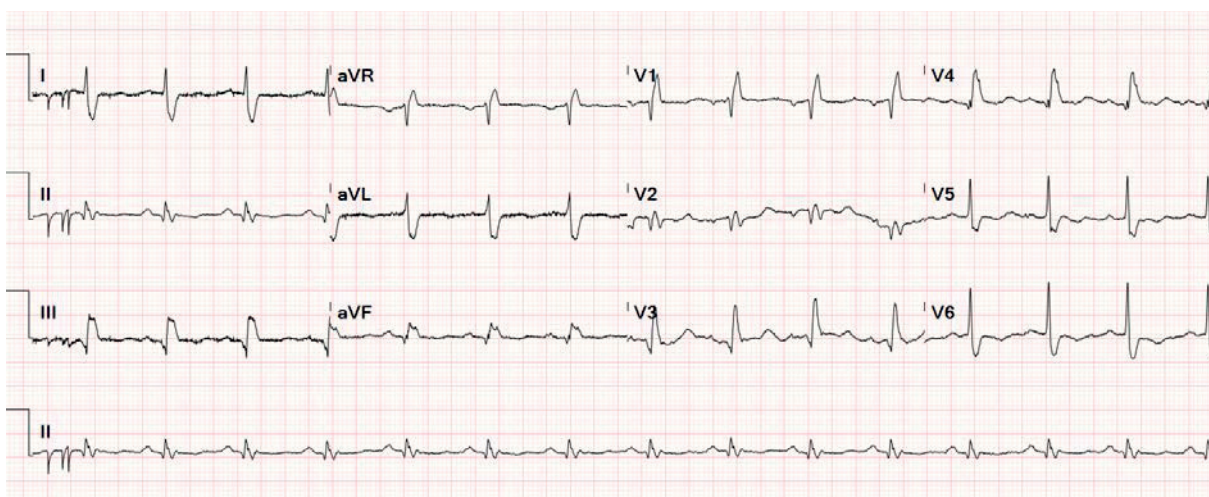
Ad 3) **Spasmus koronární tepny** – definovaný jako přechodná totální nebo subtotální okluze koronární tepny (> 90% stenóza) objevující se buď spontánně, nebo v odpovědi na provokační stimuly (typicky acetylcholin, ergometrin nebo hyperventilace), a to současně s bolestmi na hrudi a ischemickými EKG změnami.

Za *definitivní potvrzení diagnózy* je považováno, pokud je přítomna angina reagující na nitráty (viz výše ad 1) během spontánní epizody a současně jsou přítomny přechodné ischemické EKG změny nebo jsou naplněna kritéria koronárního spasmu. V případě jasných EKG změn během spontánní anginózní bolesti, které nejsou vysvětleny jinou příčinou, může být VSA diagnostikována i bez průkazu koronárního spasmu.

Diagnóza VSA je považována za *suspektní*, pokud je přítomna nitrát-responzivní angina během spontánní epizody, ale EKG změny nejsou jednoznačné nebo EKG není k dispozici nebo pokud jsou nejednoznačná kritéria koronárního spasmu.



Pro srovnání klidové EKG téhož pacienta:



Obr. 3 – Ischemické změny na EKG zachycené během spontánního vazospasmu: Elevace úseku ST ve svodech III, aVF a deprese ve  $V_3$ – $V_6$  v terénu blokády pravého Tawarova raménka.

endotelu vyvolává vazodilataci zprostředkovanou pomocí NO, zatímco jejich aktivace v buňkách hladkých svalů vyvolává vazokonstrikci. Pokud je endotel intaktní, vyvolává acetylcholin u zdravých jedinců vazodilataci a zvýšení koronárního průtoku. Naopak pacienti s endoteliální dysfunkcí (například již od časných stadií aterosklerózy), vaskulární hyperreaktivitou nebo jejich kombinací reagují vazospasmem. Acetylcholin tedy vyvolává na endotelu závislou cévní odpověď. Působí na epikardiální cévy i na mikrovaskulaturu.

K testování koronární vazoreaktivity pomocí provokačního testu jsou podle skupiny COVADIS indikováni především následující pacienti (třída I, silná indikace): viz také **tabulku 3**.

1. pacienti s ANOCA suspektní z VSA, zejména při pozitivní odpovědi na nitrát, významné diurnální variabilitě obtíží a variabilní vazbě na námahu, neodpovídající na standardní antiischemickou léčbu;
2. pacienti s MINOCA;

3. pacienti po srdeční zástavě nejasné etiologie;
4. pacienti po nevysvětlitelné synkopě, zejména s předcházejícími bolestmi na hrudi;
5. pacienti s rekurentní/reziduální anginou pectoris po úspěšné perkutánní koronární intervenci.

Dále se mohou testovat (třída IIa, dobrá indikace):

1. pacienti diagnostikovaní na základě neinvazivních testů, kteří neodpovídají na medikamentózní terapii;
2. pacienti s dokumentovanou spontánní atakou VSA k určení lokalizace a rozsahu spasmu.

V kategorii kontroverzních indikací (třída IIb) jsou zmíněni pacienti:

1. s neinvazivním průkazem VSA reagující na medikamentózní léčbu.

Testování je kontraindikováno (třída III) u:

1. pacientů s emergentním akutním koronárním syndromem,

**Tabulka 3 – Indikace k provedení provokačního testu, upraveno podle <sup>20</sup>****Třída I (silné indikace)**

- Pacienti s ANOCA suspektní z VSA, zejména při pozitivní odpovědi na nitrát, významné diurnální variabilitě obtíží a variabilní vazbě na námahu, neodpovídající na standardní antiischemickou léčbu
- Pacienti s MINOCA
- Pacienti po srdeční zástavě nejasné etiologie
- Pacienti po nevysvětlitelné synkopě, zejména s předcházejícími bolestmi na hrudi
- Pacienti s rekurentní/reziduální AP po úspěšné perkutánní koronární intervenci

**Třída IIa (dobrá indikace)**

- Pacienti diagnostikováni na základě neinvazivních testů, kteří neodpovídají na medikamentózní terapii
- Pacienti s dokumentovanou spontánní atakou VSA k určení lokalizace a rozsahu spasmu

**Třída IIb (kontroverzní indikace)**

- Pacienti s neinvazivním průkazem VSA reagující na medikamentózní léčbu

**Třída III (kontraindikace)**

- Pacienti s emergentním akutním koronárním syndromem
- Závažná fixovaná koronární nemoc srdeční s mnohočetným nálezem na věnčitých tepnách včetně stenózy kmene levé věnčité tepny
- Závažná myokardiální dysfunkce (jsou-li symptomy podezřelé z vazospasmu, pak platí třída IIb)
- Pacienti bez jakýchkoli symptomů, které by evokovaly VSA

ANOCA – angina pectoris bez obstrukce koronárních tepen; AP – angina pectoris; MINOCA – infarkt myokardu bez obstrukce koronárních tepen; VSA – vazospastická angina pectoris.

2. pacientů se závažnou fixovanou koronární nemocí srdeční s mnohočetným nálezem na věnčitých tepnách včetně stenózy kmene levé věnčité tepny,
3. pacientů se závažnou myokardiální dysfunkcí (jsou-li symptomy podezřelé z vazospasmu, pak platí třída IIb),
4. pacientů bez jakýchkoli symptomů, které by evokovaly VSA.

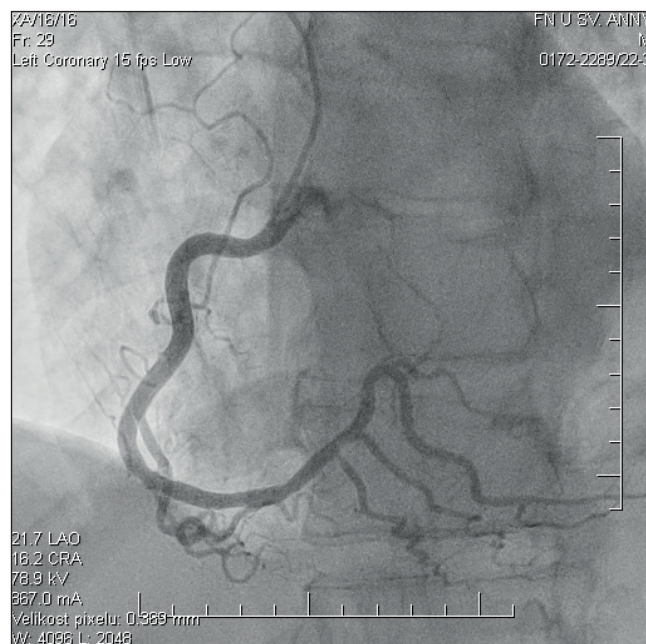
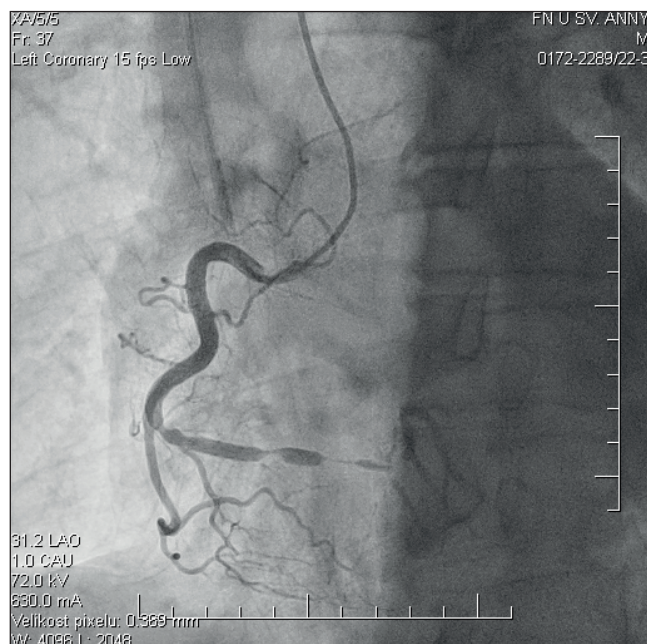
Pozitivní provokační test musí zahrnovat vše z následujícího:

1. vznik anginózních bolestí na hrudi,
2. ischemické změny na EKG,
3. spasmus koronární tepny (fokální nebo difúzní) nejméně o 90 % (**obr. 4**).

Pokud nejsou přítomny všechny tři body, potom je test považován za nejednoznačný.

Kromě epikardiálního vazospasmu nám podání acetylcholinu umožňuje také posoudit eventuální mikrovaskulární spasmus, který je definován přítomností bolesti na hrudi spolu s ischemickými změnami na EKG, ale bez průkazu epikardiálního spasmu při angiografii. Mikrovaskulární spasmus považují někteří autoři za jeden ze subtypů vazospastické anginy a je podkladem mikrovaskulární AP.<sup>10</sup>

Acetylcholinový test patří mezi bezpečné metody. Neměl by se provádět u pacientů se závažnou formou bronchiálního astmatu. Komplikace jsou pouze přechodného charakteru vzhledem k velmi krátkému poločas acetylcholinu. Na rozdíl od dříve prováděných neinvazivních testů nejsou během nově užívaných invazivních testů uváděny žádné fatální komplikace nebo úmrtí. K nejčastějším komplikacím patří arytmiické příhody – přechodné bradykardie (kolem 6 %), fibrilace síní nebo jiné supraventri-



**Obr. 4 – Příklad koronárního spasmu pravé věnčité tepny během diagnostického testu. Vlevo multifokální spasmus po podání 80 µg acetylcholinu a vpravo potom po podání nitrátu. Z archivu autora.**

kulární arytmie (2,5 %). Výjimečně se objevuje komorová tachykardie nebo fibrilace komor (0,03 %).<sup>21</sup> Mezi predisponující faktory možných komplikací patří anamnéza fibrilace síní, střední až těžká diastolická dysfunkce levé komory a prodloužení klidového intervalu QT.

## Terapie

Cílem léčby vazospastické anginy je redukce počtu a závažnosti anginózních záchvatů, zlepšení kvality života a také prognózy pacientů. Základem terapie VSA jsou v první řadě nefarmakologická režimová opatření. Patří k nim zejména zanechání nikotinu a eventuální eliminace dalších spouštěcích faktorů (např. sympatomimetika, betablokátory). Můžeme doporučit fyzickou aktivitu, práci se stresem, zdravou stravu a samozřejmě i kontrolu konvenčních rizikových faktorů.

Co se týká farmakoterapie, dominantně jsou doporučovány blokátory kalciových kanálů (BKK) a nitráty. M. Aschermann et al. jako jedni z prvních autorů prokázali ve své práci jak zlepšení klinické symptomatologie, tak i redukci ischemických epizod (dokumentovaných pomocí změn úseku ST při ambulantní monitoraci EKG) u pacientů s variantní anginou, kteří užívali izosorbid-dinitrát (ISDN) a nifedipin ve srovnání s placebem.<sup>22</sup> Mezi alternativní léky patří cilostazol, molsidomin, ranolazin nebo nicorandil.<sup>11,15,23,24</sup>

Farmakoterapie VSA je extrémně individualizována a vyžaduje zejména v úvodní fázi časté kontroly s titrací dávek a volbou vhodného léku k optimalizaci efektu s monitorací potenciálních nežádoucích účinků. Přelomovou randomizovanou studii u pacientů s INOCA je CorMica trial.<sup>3</sup> Randomizovala 151 pacientů s INOCA k angiografickému funkčnímu vyšetření nebo standardní konzervativní léčbě. Prokázala, že léčba zvolená na základě výsledku intrakoronárního testování (které zahrnovalo selektivní koronarografii, testování koronární vazoreaktivity a bolusovou termodiluci) vedla k významnému poklesu anginózní symptomatologie a zlepšení kvality života ve srovnání s léčbou konvenční.

**Blokátory kalciových kanálů** jsou lékem první volby. Bylo prokázáno, že redukují počet anginózních epizod, potlačují koronární spasmus a dokážou zabránit výskytu MACE.<sup>18</sup> Způsobují vazodilataci, a zvětšují tak krevní průtok koronární tepnou tím, že zabírají vstup kalciových iontů do hladkých svalových buněk během depolarizace myokardu.<sup>25</sup> Na výběr máme jak non-dihydropyridinové BKK (NDHP-BKK) – verapamil, diltiazem, tak i dihydropyridinové BKK (DHP-BKK – nifedipin, felodipin, amlodipin, lerkandipin). Lékem volby je podávání dlouhodobě působícího amlodipinu, který ve srovnání s placebem snižuje výskyt anginózních epizod. Současně jeho podávání bylo prokázáno jako bezpečné.<sup>26</sup> Ze skupiny NDHP-BKK existují krátkodobě působící varianty, které je nutno podávat několikrát denně, jsou ale vhodnější k počáteční individuální titraci s přihlédnutím k efektu a jejich toleranci. Retardované formy mají pak výhodu v podávání jedenkrát denně, což zvyšuje adherenci, a tedy i účinek léčby, mohou být ale hůře tolerovány pacienty se sklonem k hypotenzii či bradykardií. Ve srovnání s jinými indikacemi u VSA častěji podáváme výrazně vyšší dávky (např. 480

až 960 mg verapamilu denně, nifedipin 100 mg denně, diltiazem 360 mg denně).<sup>4,18,27</sup>

Další lékovou skupinou užívanou v terapii VSA jsou **nitráty**. Svoje nenahraditelné místo mají zejména k akutní symptomatice úlevě při záchvatu AP, kdy využíváme krátkodobé sublingvální formy – glycerol-trinitrát (NTG) nebo izosorbid-dinitrát. Jejich efekt nastupuje velmi rychle, obvykle do 1–3 minut. Při silnějších záchvatech je někdy zapotřebí jejich opakovaného užití. K udržovací léčbě jsou v kombinaci s BKK doporučovány dlouhodobě působící nitráty – izosorbid-dinitrát nebo izosorbid-mononitrát (ISMN). Přestože jsou účinné k potlačení symptomů, jejich dlouhodobý prognostický benefit není podle posledních prací jednoznačný.<sup>28</sup> Touto problematikou se zabývá např. práce korejských autorů Variant Angina-Korea (VA-KOREA) registry. Jedná se o prospektivní multicentrický registr analyzující data téměř od 1 900 pacientů. Studijní populace byla rozdělena do čtyř skupin podle předepisované terapie: žádná vazodilatační terapie, vazodilatační terapie bez nitrátu, konvenční nitráty a kombinace nitrátu s jiným vazodilatantem. Ve výskytu primárního cílového ukazatele se skupiny nelišily (složený cílový ukazatel zahrnující úmrtí z kardiálních příčin, akutní koronární syndrom a nově vzniklé arytmie ve dvou letech). Riziko akutního koronárního syndromu bylo ale signifikantně vyšší v konvenční nitrátové skupině (poměr rizik [hazard ratio, HR] 2,49; 95% CI 1,01–6,14;  $p = 0,047$ ) a v kombinované skupině (HR 3,34; 95% CI 1,15–9,75;  $p = 0,027$ ), obzvláště u pacientů s nízkým rizikem.<sup>29</sup>

Nitráty jsou známy rozvojem tachyfyaxe (vymizení účinnosti léku při jeho opakovaném podání v krátkých intervalech), při jejich předepisování je tedy třeba zachovat přibližně 12h interval bez léčby, abychom tomu předešli. Dlouhodobě působící nitráty používáme zejména jako léky druhé linie v kombinaci s BKK, pokud BKK samy o sobě nedostačují k potlačení symptomů. Častým nežádoucím účinkem dlouhodobých nitrátů limitující jejich užívání jsou bolesti hlavy a symptomatická hypotenze.

Mezi alternativní lékové skupiny s prokázaným efektem u VSA patří cilostazol (selektivní inhibitor fosfodiesterázy 3 – PDE3i), který v randomizované studii snížil oproti placebu závažnost a frekvenci záchvatů AP u pacientů s prokázanou VSA na základní léčbě amlodipinem.<sup>24</sup>

Molsidomin, perorálně podávaný dlouhodobě působící donor NO, způsobuje vazodilataci koronárních tepen. Je používán v léčbě stabilní anginy pectoris a v jedné studii byl prokázán i jeho efekt v zabránění vzniku koronárního spasmu.<sup>30</sup>

K dalším léčebným možnostem, které ovšem nejsou v České republice běžně dostupné, patří ranolazin a nicorandil. Nicorandil má efekt podobný nitrátu, funguje jako donor NO přes adenosintrifosfát (ATP) senzitivní draslíkové kanály a nevzniká na něj tolerance. Je využíván zejména v Japonsku u pacientů s refrakterní VSA. Ranolazin bývá obvykle předepisován spíše u mikrovaskulární anginy, zlepšuje relaxaci myocytů a compliance levé komory.<sup>31</sup>

Velmi slibnou lékovou skupinou by mohly být inhibitory rho-kinázy. Z nich jako jediný je zatím dostupný fasudil – a to pouze v Japonsku a v parenterální formě. Signální cesta rho-kinázy hraje důležitou roli v patofyziologii spasmů a její inhibice vede k snížení reaktivity na vazokonstrikční stimuly a snížení frekvence vazospasmů.<sup>32</sup>

Přestože jsou statiny klasickými léky využívanými k ovlivnění endotelu a stabilizaci aterosklerotických plátů, není doložen přínos jejich využití u pacientů s VSA, pokud tito pacienti nemají dyslipidemii nebo prokázanou aterosklerózu. Pokud je zcela nezbytné využívat betablokátory, upřednostňují se molekuly se současnou alpha-1 a beta-adrenergní aktivitou (labetalol, carvedilol). Obecně se doporučuje se betablokátorům u VSA vyhnout. Rovněž nebyl prokázán příznivý efekt nižších dávek acetylsalicylové kyseliny (ASA) na VSA.<sup>15</sup>

Pacienti s VSA, kteří mají život ohrožující komorové arytmie nebo prodělali oběhovou zástavu s úspěšnou resuscitací, by měli být zvažováni jako kandidáti terapie pomocí implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD). Tito pacienti jsou ve vysokém riziku rekurence příhody, obzvláště pokud jejich medikamentózní léčba není dostačující.<sup>19</sup> Tento postup je podpořen platnými doporučenými postupy ESC.<sup>33</sup> U vybraných skupin pacientů s refrakterní VSA, která nereaguje na medikamentózní terapii, lze z dalších invazivních léčebných možností zvažovat např. endoskopickou hrudní sympatektomii. Princip spočívá v potlačení zvýšené aktivity sympatiku, která se může podílet na spouštění záchvatů VSA. Jedná se o bilaterální torakoskopickou laserovou nebo chirurgickou denervaci sympatických ganglií v rozsahu 2. až 4. hrudního obrátle. Zatím je tato metoda ale publikována spíše na úrovni jednotlivých kazuistických sdělení.<sup>34–36</sup> Jako dočasné řešení lze využít blokádu levého ganglion stellatum pomocí lokálních anestetik.<sup>35,36</sup>

## Závěr

Přestože vazospastická angina není novou diagnózou, její patofyziologie není stále do detailu objasněna a spolu s optimálním managementem je předmětem intenzivního výzkumu. Na jejím vzniku se může podílet celá řada faktorů. Mezi nejdůležitější patří hyperreaktivita koronárních tepen k vazokonstrikčním stimulům a endoteliální dysfunkce. I když máme k dispozici účinné a bezpečné diagnostické provokační testy, jejich provádění není rutinní a VSA tak zůstává pravděpodobně poddiagnostikována a pacienti nedostatečně léčeni. Efektivní léčba indikovaná na základě výsledků komplexního funkčního vyšetření koronárních tepen může pacientům s VSA zlepšit nejen kvalitu života a zabránit dalším epizodám AP, ale u pacientů s MINOCA také zlepšit jejich prognózu.<sup>21</sup> Je zapotřebí zvyšovat povědomí o vazospastické angině, dále zlepšit dostupnost diagnostických testů a díky tomu zavést individualizovaný přístup k péči o pacienty. Tím by dále mohl být facilitován výzkum, který by směřoval k lepšímu pochopení patofyziologie této nemoci a také k vývoji nových léčebných možností.

### Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

### Financování

Žádné.

### Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Zpracování článku bylo provedeno v souladu s etickými standardy. Schválení etickou komisí nebylo nutné.

## Literatura

1. Gulati M, Khan N, George M, et al. Ischemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA): A patient self-report quality of life survey from INOCA international. *Int J Cardiol* 2023;371:28–39.
2. 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.
3. Ford TJ, Stanley B, Good R, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2841–2855.
4. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia 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.
5. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* 2020;12:e9349.
6. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, 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.
7. Prinzmetal M, Goldman A, Shubin H, et al. Angina pectoris. II. Observations on the classic form of angina pectoris (preliminary report). *Am Heart J* 1959;57:530–543.
8. Cheng TO, Bashour T, Kelser GA, et al. Variant Angina of Prinzmetal with Normal Coronary Arteriograms: A Variant of the Variant. *Circulation* 1973;47:476–485.
9. Sueda S, Kohno H, Ochi T, et al. Overview of the pharmacological spasm provocation test: Comparisons between acetylcholine and ergonovine. *J Cardiol* 2017;69:57–65.
10. Beltrame JF. Management of vasospastic angina. *Heart* 2023;109:70–77.
11. He Z, Xu X, Zhao Q, et al. Vasospastic angina: Past, present, and future. *Pharmacol Ther* 2023;249:108500.
12. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, et al. Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vasospasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023207.
13. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. High Prevalence of a Pathological Response to Acetylcholine Testing in Patients With Stable Angina Pectoris and Unobstructed Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655–662.
14. Lanza GA, Crea F. Vasospastic angina. An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice 2003(2):N°9-11 Nov 2003.
15. Picard F, Sayah N, Spagnoli V, et al. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis* 2019;112:44–55.
16. Hung MJ, Cherng WJ, Cheng CW, Li LF. Comparison of Serum Levels of Inflammatory Markers in Patients With Coronary Vasospasm Without Significant Fixed Coronary Artery Disease Versus Patients With Stable Angina Pectoris and Acute Coronary Syndromes With Significant Fixed Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2006;97:1429–1434.
17. Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, et al. Coronary Adventitial and Perivascular Adipose Tissue Inflammation in Patients With Vasospastic Angina. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:414–425.
18. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. The Who, What, Why, When, How and Where of Vasospastic Angina. *Circ J* 2016;80:289–298.
19. Rodríguez-Mañero M, Oloriz T, Le Polain De Waroux JB, et al. Long-term prognosis of patients with life-threatening ventricular arrhythmias induced by coronary artery spasm. *Europace* 2018;20:851–858.
20. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017;38:2565–2568.
21. Montone RM, Rinaldi R, Del Buono MG, et al. Safety and prognostic relevance of acetylcholine testing in patients with

- stable myocardial ischaemia or myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries. *EuroIntervention* 2022;18:e666–e676.
22. Aschermann M, Bultas J, Karetová D, et al. Randomized double-blind comparison of isosorbide dinitrate and nifedipine in variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990;65:J46–J49.
  23. Beltrame JF, Tavella R, Jones D, Zeitz C. Management of ischaemia with non-obstructive coronary arteries (INOCA). *BMJ* 2021;375:e060602.
  24. Shin ES, Lee JH, Yoo SY, et al. A randomised, multicentre, double blind, placebo controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cilostazol in patients with vasospastic angina. *Heart* 2014;100:1531–1536.
  25. Jenkins K, Pompei G, Ganzorig N, et al. Vasospastic angina: a review on diagnostic approach and management. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2024;18:17539447241230400.
  26. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1365–1370.
  27. Lanza GA, Shimokawa H. Management of Coronary Artery Spasm. *Eur Cardiol* 2023;18:e38.
  28. Kim CH, Park TK, Cho SW, et al. Impact of different nitrate therapies on long-term clinical outcomes of patients with vasospastic angina: A propensity score-matched analysis. *Int J Cardiol* 2018;252:1–5.
  29. Lim Y, Kim MC, Ahn Y, et al. Prognostic Impact of Chronic Vasodilator Therapy in Patients With Vasospastic Angina. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023776.
  30. Weber S, Kahan A, Pailleret JJ, et al. Prevention with molsidomine of coronary artery spasm caused by alkalosis. *Am Heart J* 1985;109:703–707.
  31. Cattaneo M, Porretta AP, Gallino A. Ranolazine: Drug overview and possible role in primary microvascular angina management. *Int J Cardiol* 2015;181:376–381.
  32. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, et al. Suppression of Coronary Artery Spasm by the Rho-Kinase Inhibitor Fasudil in Patients With Vasospastic Angina. *Circulation* 2002;105:1545–1547.
  33. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997–4126.
  34. Sungur MA. Endoscopic Thoracic Sympathectomy in the Treatment of Vasospastic Angina Resistant to Medical Therapy. *Anatol J Cardiol* 2024;28:29–34.
  35. Yoshida K, Inoue T, Hirakawa N, Node K. Endoscopic thoracic sympathectomy as a novel strategy for vasospastic angina refractory to medical treatments. *J Cardiol* 2008;52:49–52.
  36. Abbate A, Hamza M, Cassano AD, et al. Sympathectomy as a treatment for refractory coronary artery spasm. *Int J Cardiol* 2012;161:e7–e9.