

Jak diagnozować i leczyć pacjentów z dławicą piersiową bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych – wnioski z badania CorMicA

How to diagnose and treat patients with angina and without obstructive coronary artery disease: conclusions from the CorMicA trial

STRESZCZENIE

Pacjenci z objawami niedokrwienia, jednak bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (INOCA), stanowią nierzadki problem diagnostyczny i terapeutyczny. Dławica mikronaczyniowa i/lub dławica naczynioskurczowa to dwie najczęstsze przyczyny INOCA, choć diagnostyka inwazyjna (koronarografia) charakteryzuje się niską czułością w diagnostyce tych zaburzeń czynnościowych. W niniejszej pracy podsumowano założenia i przesłanki wykonywania badań inwazyjnych w przypadku braku istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, gdyż właściwe leczenie pacjenta z dławicą rozpoczyna się od postawienia właściwego rozpoznania. W tym celu przedstawiono wyniki krótkoterminowe, jak i 12-miesięczne z badania *CORonary MICrovascular Angina* (CorMicA) sponsorowanego przez *British Heart Foundation*.

Słowa kluczowe: planowa koronarografia, dławica mikronaczyniowa, dławica naczynioskurczowa, fizjologia tętnic wieńcowych

Kardiol. Inwazyjna 2019, 14 (4), 24–27

ABSTRACT

Patients with signs and symptoms of ischemia but no obstructive coronary artery disease (INOCA) present a diagnostic and therapeutic challenge. Microvascular and/or vasospastic angina are the two most common causes of INOCA; however, invasive diagnostics (coronary angiography) characterizes low sensitivity to diagnose these functional coronary disorders. In this article, there are summarized the rationale for invasive testing in the absence of obstructive coronary disease since the correct treatment for angina patients starts with the correct diagnosis. Therefore, we presented short-term as well as 12-months results from the *CORonary MICrovascular Angina* (CorMicA) study, which was sponsored by the *British Heart Foundation*.

Key words: elective coronary angiography, microvascular angina, vasospastic angina, coronary physiology

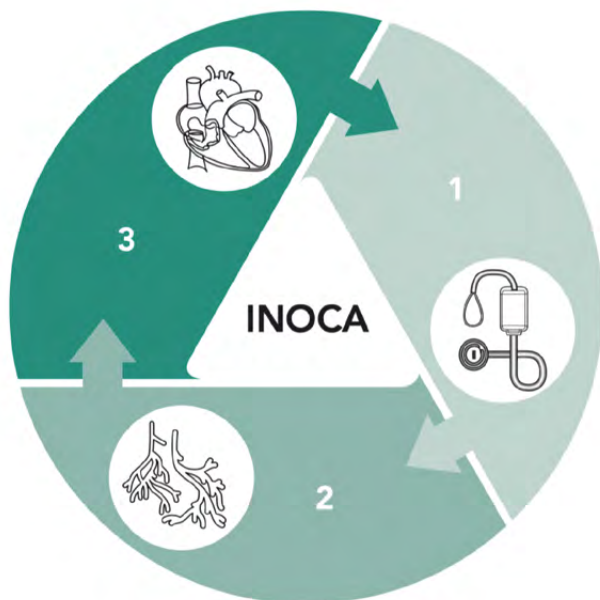
Kardiol. Inwazyjna 2019, 14 (4), 24–27

Wstęp

W Europie i Stanach Zjednoczonych rocznie wykonuje się około 4 milionów planowych koronarografii [1]. Nawet u połowy pacjentów poddawanych planowej koronarografii z powodu znanej lub podejrzewanej dławicy stwierdza się chorobę niedokrwinną serca (CAD, *coronary artery disease*) bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych [2]. Pacjenci ci stanowią dużą grupę, do której zaliczają się chorzy między innymi z dławicą mikronaczyniową (MVA, *microvascular angina*) i/lub dławicą naczynioskurczową (VSA, *vasospasm angina*). Schorzenia te wiążą się z wysoką chorobowością, obniżoną jakością życia oraz stanowią znaczne obciążenie dla budżetu ochrony zdrowia. Ostatnio pojawił się termin INOCA (*ischemia with no obstructive coronary arteries*) obejmujący wspomniane wyżej jednostki chorobowe, ale także uwzględniający inne czynniki systemowe, sercowe oraz wieńcowe (ryc. 1) [3]. Termin ten w założeniu ma

Jacek Bil

Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centrum Medyczne
Kształcenia Podyplomowego w Warszawie



CZYNNIKI SYSTEMOWE:

1. Częstość rytmu serca
2. Ciśnienie krwi
3. Zwiększona aktywność układu współczulnego

CZYNNIKI WIEŃCOWE:

1. Dysfunkcja mikrokrążenia
2. Upośledzenie funkcji śródbłonka
3. „Ukryta” rozlana choroba wieńcowa tt. nasierdziowych
4. Skurcz tętnic wieńcowych
5. Mostek mięśniowy

CZYNNIKI SERCOWE:

1. Dysfunkcja Funkcji rozkurczowej
2. Przerost mięśnia lewej komory
3. Wada zastawkowa
4. Zawężenia drogi odpływu lewej komory

Rycina 1. Czynniki predisponujące do rozwoju INOCA (Opracowano na podstawie [3])

przypominać termin MINOCA (*myocardial infarction with no obstructive coronary arteries*), czyli zawał serca bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych i skłaniać do podobnego postępowania, czyli pogłębienia diagnostyki [4].

Rozdzielczość przestrzenna koronarografii wynosi 0,3 mm, a tym samym uniemożliwia ocenę tętniczek oporowych o średnicy 0,1 mm, które są w dużej mierze odpowiedzialne za przepływ krwi w mięśniu sercowym. Wydaje się więc zasadne wykonać u pacjentów z INOCA dodatkowe testy czynnościowe oceniające funkcję krążenia wieńcowego, szczególnie że w przypadku MVA (*microvascular angina*) i VSA (*vasospastic angina*) leczenie jest odmienne [5].

Wykorzystanie testów czynnościowych u pacjentów z INOCA w codziennej praktyce pracowni hemodynamicznej jest bliskie zeru, tym samym autorzy badania CorMicA (*British Heart Foundation Coronary Microvascular Angina*) wysnuli hipotezę, że stratyfikacja postępowania obejmująca wykonanie inwazyjnej badań czynnościowych w połączeniu z odpowiednią

farmakoterapią jest możliwa oraz wiąże się z poprawą objawów u pacjentów z INOCA [6–8].

Struktura badania

Badanie z randomizacją CorMicA przeprowadzono w układzie grup równoległych z grupą kontrolną (*sham control*). Jako potencjalnych kandydatów do badania rozważano pacjentów kierowanych na koronarografię w celu diagnostyki dolegliwości dławicowych (pewna lub możliwa dławica według definicji kwestionariusza dławicy Rosa). Do kryteriów wyłączenia należały skierowanie na koronarografię z innych powodów (np. wada zastawkowa), niemożność wyrażenia świadomej zgody oraz wykazanie zmian w tętnicach wieńcowych $\geq 50\%$ średnicy i/lub FFR [*fractional flow reserve*] $\leq 0,80$.

Pacjentów randomizowano w stosunku 1 : 1, do grupy poddanej interwencji (inwazyjna diagnostyka + farmakoterapia uwarunkowana wynikami badań inwazyjnych) lub do grupy kontrolnej (diagnostyka inwazyjna wykonana [wyniki nieujawnione — tzw.

Tabela 1. Postępowanie w zależności od wyników inwazyjnych testów czynnościowych

Rozpoznanie	Dławica naczynioskurczowa	Dławica mikronaczyniowa	Ból pozasercowy
Postępowanie	Zaprzestanie palenia Ca-bloker Długodziałający azotan Modyfikacja stylu życia	Betabloker (np. nebiwolol) Modyfikacja stylu życia oraz redukcja masy ciała (w tym zaprzestanie palenia) Rozważenie włączenia inhibitora ACE i statyny	Zaprzestanie stosowania leków przeciwdławicowych Rozważenie dalszej diagnostyki zgłaszanych dolegliwości

ACE – enzym konwertujący angiotensynę

sham procedure] + farmakoterapia pozostająca w gestii lekarza prowadzącego).

Inwazyjne badania czynnościowe

Badania wykonywano z dostępu od tętnicy promieniowej w jednej tętnicy wieńcowej (gałąź przednia zstępująca — tętnica z wyboru) w celu standaryzacji procedury i ograniczeniu czasu jej trwania. Wykonywano następujące oceny:

- ocena rezerwy przepływu wieńcowego (CFR [coronary flow reserve] wynik nieprawidłowy < 2,0);
- ocena wskaźnika oporu mikronaczyniowego (IMR [index of microvascular resistance], wynik nieprawidłowy ≥ 25);
- pomiar cząstkowej rezerwy przepływu (FFR, wynik nieprawidłowy $\leq 0,80$) na dożylnym wlewie z adenozyliny 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Dodatkowo wykonano próbę prowokacyjną z acetylocholiną zarówno w lewej tętnicy wieńcowej (100 μg), jak i prawej tętnicy wieńcowej (50 μg).

Rozpoznanie i farmakoterapia

Aby rozpoznać VSA w trakcie próby prowokacyjnej z acetylocholiną musiały zostać spełnione trzy warunki: 1) klinicznie istotny skurcz tętnicy nasierdziejowej ($\geq 90\%$), 2) odtworzenie odczuwanego przez pacjenta bólu w klatce piersiowej) oraz 3) zmiany niedokrwienne w EKG.

Do rozpoznania MVA stosowano kryteria COVADIS (Coronary Vasomotion Disorders International Study Group), czyli: objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, brak istotnych zwężeń w tę-

nicach wieńcowych oraz potwierdzona dysfunkcja mikrokrążenia (nieprawidłowa wartość IMR, CFR lub skurcz mikrokrążenia w trakcie próby prowokacyjnej z acetylocholiną).

Z kolei rozpoznanie pozasercowego bólu w klatce piersiowej wymagało stwierdzenia braku istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (FFR > 0,80) oraz prawidłowych wyników badań czynnościowych (CFR > 2,0; IMR < 25, ujemna próba prowokacyjna z acetylocholiną).

W zależności od postawionego rozpoznania uzależniano dalsze postępowanie, które przedstawiono w tabeli 1 (dotyczy pacjentów przydzielonych do I grupy).

Wyniki

Pomiędzy listopadem 2016 roku a listopadem 2017 roku do badania włączono 391 (28%) z 1386 pacjentów, którzy zostali skierowani na koronarografię z podejrzeniem dławicy. Inwazyjna angiografia uwioczniała istotne zwężenia w tętnicach wieńcowych u 206 (53,7%) pacjentów, natomiast z pozostałych 181 pacjentów randomizacji poddano 151 z nich, w tym do grupy leczonej interwencyjnie włączono 76 pacjentów, a do grupy kontrolnej — 75. W badanej populacji dominowały kobiety (73,5%), a średnia wieku wynosiła 61 lat (53 — 68). Do najczęstszych czynników ryzyka należały: obciążający wywiad rodzinny (69,5%) oraz dyslipidemia (79,5%). W badanej populacji 86,8% stosowało ASA, 66,9% — beta-adrenolityk, 34,4% — Ca-adrenolityk, 47% — azotany, 83,4% — statyny, a inhibitory ACE (angiotensine converting enzyme)/sartany — 45%.

Tabela 2. Dane zabiegowe

	Grupa interwencyjna n = 75	Grupa kontrolna n = 76
Czas zabiegu [min]	55 (50–65)	60 (50–65)
Angiograficznie prawidłowe tętnice	21,3%	23,7%
FFR	0,87 (0,83–0,92)	0,89 (0,84–0,92)
IMR	19,8 (14,8–29,2)	18,8 (14,9–29,2)
CFR	2,22 (1,70–3,30)	2,75 (1,98–3,48)
Dysfunkcja śródbłonna	41,9%	51,3%
Rozpoznanie:		
Dławica mikronaczyniowa	57,3%	46,1%
Dławica naczynioskurczowa	16%	17,1%
Postać mieszana	18,7%	22,4%
Prawidłowa funkcja tętnic wieńcowych	8%	14,5%

FFR (fractional flow reserve) — rezerwa przepływu frakcyjnego; IMR (index of microvascular resistance) — ocena wskaźnika oporu mikronaczyniowego; CFR (coronary flow reserve) — ocena rezerwy przepływu wieńcowego

Jakość życia oceniano w kwestionariuszu EQ-5D-5L (wskaźnik $0,60 \pm 0,29$; ocena w skali VAS $66,3 \pm 20,5$). Z kolei dolegliwości dławicowe scharakteryzowano przy pomocy kwestionariusza *Seattle Angina Questionnaire*:

- łączna ocena: $50,8 \pm 18,1$,
- ograniczenia wynikające z dławicy: $52,1 \pm 24,4$,
- stabilność dolegliwości dławicowych: $44,7 \pm 24,4$,
- częstość dolegliwości dławicowych: $59,3 \pm 23,5$,
- zadowolenie z leczenia dolegliwości dławicowych: $81,9 \pm 19,5$,
- wpływ dolegliwości dławicowych na jakość życia: $40,9 \pm 21,7$.

Co ciekawe, 62,9% pacjentów miało wykonaną echokardiografię obciążeniową, z czego u 47,4% wynik był nieprawidłowy. Z kolei 38,4% miało wykonane badanie radioizotopowe, które u 51,7% było nieprawidłowe.

Dane zabiegowe i postawione rozpoznania przedstawiono w tabeli 2. Czas trwania inwazyjnych badań diagnostycznych był w obu grupach podobny i wynosił około 55–60 minut. Podobnie, w obu grupach najczęściej postawiono rozpoznanie dławicy mikronaczyniowej (46,1–57,3%).

Po 6 miesiącach obserwacji stwierdzono istotną poprawę w kontekście nasilenia dolegliwości dławicowych w grupie leczonej interwencyjnie w porównaniu z grupą kontrolną. Szczególną korzyść zaobserwowano w przypadku ograniczeń wynikających z dławicy ($p < 0,001$), częstości dolegliwości dławicowych ($p = 0,04$), zadowolenia ze stosowanego leczenia ($p = 0,002$) oraz jakości życia ($p = 0,015$). Nie stwierdzono natomiast różnicy w występowaniu poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (2,6% v. 2,6%). Podobne wyniki uzyskano po 12 miesiącach obserwacji.

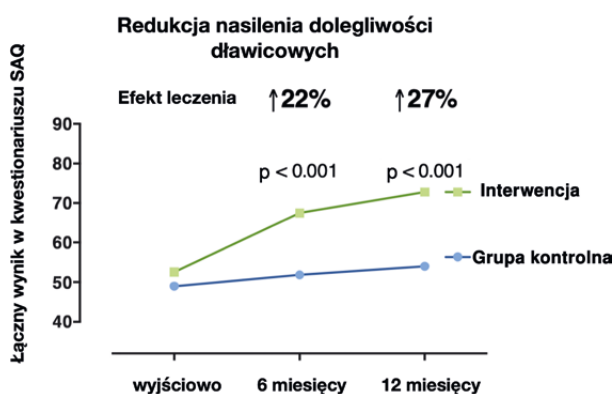
Podsumowanie

Pacjenci z INOCA stanowią wyzwanie zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne. Do najczęstszych przyczyn tej patologii należą dysfunkcja mikrokrą-

żenia wieńcowa oraz dławica naczynioskurczowa. W badaniu CorMicA potwierdzono użyteczność kliniczną diagnozowania pacjentów bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych za pomocą dodatkowych inwazyjnych testów oceniających ich fizjologię. Jak wykazano, właściwe rozpoznanie i włączenie adekwatnej farmakoterapii wiąże się ze zmniejszeniem nasilenia dolegliwości dławicowych, co więcej, lekarze w przypadku jasnego rozpoznania chętniej włączają i intensyfikują leczenie typowe dla dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowa i/lub dławicy naczynioskurczowej. W badaniu CorMicA wykazano także, że dodatkowe badania oceniające fizjologię tętnic wieńcowych są bezpieczne (ryc. 2).

Piśmiennictwo:

1. Cook S, Walker A, Hügli O, et al. Percutaneous coronary interventions in Europe: prevalence, numerical estimates, and projections based on data up to 2004. *Clin Res Cardiol.* 2007; 96(6): 375–382, doi: [10.1007/s00392-007-0513-0](https://doi.org/10.1007/s00392-007-0513-0), indexed in Pubmed: [17453137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17453137/).
2. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med.* 2010; 362(10): 886–895, doi: [10.1056/NEJMoa0907272](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907272), indexed in Pubmed: [20220183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20220183/).
3. Ford TJ, Berry C. How to Diagnose and Manage Angina Without Obstructive Coronary Artery Disease: Lessons from the British Heart Foundation CorMicA Trial. *Interv Cardiol.* 2019; 14(2): 76–82, doi: [10.15420/icr.2019.04.R1](https://doi.org/10.15420/icr.2019.04.R1), indexed in Pubmed: [31178933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31178933/).
4. Bil J, Pietraszek N, Pawlowski T, et al. Advances in Mechanisms and Treatment Options of MINOCA Caused by Vasospasm or Microcirculation Dysfunction. *Curr Pharm Des.* 2018; 24(4): 517–531, doi: [10.2174/1381612824666180108121253](https://doi.org/10.2174/1381612824666180108121253), indexed in Pubmed: [29308736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29308736/).
5. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart.* 2018; 104(4): 284–292, doi: [10.1136/heartjnl-2017-311446](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311446), indexed in Pubmed: [29030424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29030424/).
6. 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, doi: [10.1016/j.jacc.2018.09.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006), indexed in Pubmed: [30266608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266608/).
7. Corcoran D, Ford TJ, Hsu LY, et al. Rationale and design of the Coronary Microvascular Angina Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CorCMR) diagnostic study: the CorMicA CMR sub-study. *Open Heart.* 2018; 5(2): e000924, doi: [10.1136/openhrt-2018-000924](https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000924), indexed in Pubmed: [30687508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30687508/).
8. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, et al. One-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.jcin.2019.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.11.001), indexed in Pubmed: [31709984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31709984/).



Rycina 2. Wpływ postawienia właściwego rozpoznania i wdrożenia adekwatnej farmakoterapii na występowanie dolegliwości dławicowych – 12-miesięczne wyniki badania CorMicA (Opracowano na podstawie [8])

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Jacek Bil, FESC
Klinika Kardiologii Inwazyjnej CMKP
ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa
tel.: 22 508 11 00
e-mail: jacek.bil@cmkp.edu.pl