

## Современные возможности диагностики вазоспастической стенокардии: провокационное интракоронарное тестирование

© Обединский А.А., Бугуров С.В., Крестьянинов О.В., Нарышкин И.А., Зубарев Д.Д., Гражданкин И.О., Ибрагимов Р.У., Байструков В.И., Найденов Р.А., Кретов Е.И.

ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина»,  
Министерство здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Поступила в редакцию 13 января 2017 г. Принята к печати 6 февраля 2017 г.

Для корреспонденции: Обединский Антон Андреевич, a\_obedinskij@meshalkin.ru

Обзор посвящен актуальной проблеме кардиологии — методам диагностики вазоспастической стенокардии. Проанализированы результаты ретроспективных и проспективных исследований сравнения эффективности и безопасности методов диагностики вазоспастической стенокардии. Освещены данные литературы по распространенности, особенностям течения и лечению этой патологии.

**Ключевые слова** вазоспастическая стенокардия; эргоновин; ацетилхолин; интракоронарное введение

**Как цитировать:** Обединский А.А., Бугуров С.В., Крестьянинов О.В., Кретов Е.И., Нарышкин И.А., Зубарев Д.Д., Гражданкин И.О., Ибрагимов Р.У., Байструков В.И., Найденов Р.А., Кретов Е.И. Современные возможности диагностики вазоспастической стенокардии: провокационное интракоронарное тестирование. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017;21(1):98-103. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-98-103>

### Введение

Вазоспастическая стенокардия подразумевает переходящий стеноз эпикардиальной коронарной артерии (артерий) за счет повышения ее (их) тонуса, приводящий к значительному ограничению коронарного кровотока и в конце к ишемии миокарда. Эпидемиологические данные демонстрируют значительные различия в распространенности вазоспастической стенокардии в разных странах. Например, встречаемость вазоспастической стенокардии, по-видимому, выше в японской популяции, чем в западной. Диагноз «вазоспастическая стенокардия» среди больных со стенокардией, по данным японских исследователей, ставят в 40% случаев [1, 2].

Кроме того, частота многососудистого спазма (спазм не менее 2 коронарных артерий) путем провокационного тестирования японского (24,3%) [3] и тайваньского населения (19,3%) [4] заметно выше, чем у европейцев (7,5%) [5].

Коронарный вазоспазм является важным и часто игнорируемым механизмом при болях, похожих на ангинозные. Современные исследования показали серьезные сопутствующие неблагоприятные исходы при спазме коронарных артерий, в том числе острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, различные

нарушения ритма и смерть [6]. Инфаркт миокарда и угрожающая жизни аритмия может произойти в 25% случаев [6]. Анализ базы данных Medline Cochrane Database of Systematic Reviews до июня 2004 г. выявил у 10% женщин с инфарктом миокарда интактные коронарные артерии или артерии с незначительным стенозированием по данным результатов ангиографии. У мужчин этот показатель достигает 6%. Ишемия с подъемом сегмента ST при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий чаще развивается у женщин (до 20%) [7].

Prinzmetal M. впервые в 1959 г. описал несколько прогностических факторов вазоспастической стенокардии, в том числе курение, органический коронарный стеноз и многососудистый спазм. Согласно последним исследованиям [8], причинами коронарного вазоспазма являются эндотелиальная дисфункция и первичная гиперчувствительность гладкомышечных клеток стенки коронарной артерии. Основными причинами гиперчувствительности этих клеток считаются следующие факторы: воспаление, курение, этническая принадлежность, окислительный стресс, генетический полиморфизм, действие симпатической и парасимпатической нервной системы [9].



Поставить диагноз трудно, учитывая быстротечность коронарного спазма, что может потребовать более сложных диагностических методов. В статье проводится обзор методик провокационного тестирования для диагностики спазма коронарных артерий.

Предложенные ранее неинвазивные немедикаментозные тесты для диагностики вазоспастической стенокардии, включающие электрокардиограмму в 12 стандартных отведениях (во время приступа), холтеровское мониторирование, тестирование с физическими упражнениями, холодovou провокацию, а также тестирование с гипервентиляцией, потеряли актуальность с учетом низкой чувствительности и специфичности [10]. В настоящее время оправданно закрепили позиции метод с использованием лекарственных препаратов.

Провокационное медикаментозное тестирование коронарных артерий первоначально выполняли у постели больного только с использованием электрокардиографии (ЭКГ). Однако после осложнений провокационное тестирование в клинической практике используют только во время селективной коронарографии, когда спазм можно быстро обнаружить и купировать интракоронарным введением нитратов и спазмолитиков [11].

Множество фармакологических агентов используют для исследования спазма коронарных артерий. С этой целью применяют эргонолин, ацетилхолин, нейропептид Y и допамин [12–15]. Тем не менее относительно большое количество исследований поддерживают использование эргоновина и ацетилхолина.

Эргонолин, как и другие алкалоиды спорыньи, производит артериальную вазоконстрикцию со стимуляцией альфа-адренергических и серотониновых рецепторов, а также ингибирование релаксации эндотелия [16].

Ацетилхолин действует на эндотелий и гладкую мускулатуру сосудов через мускариновые рецепторы, у здорового эндотелия активация ацетилхолином приводит к вазодилатации, однако в условиях эндотелиальной дисфункции эндотелиальные клетки производят недостаточное количество оксида азота, являющегося мощным релаксантом гладкой мускулатуры, что приводит к спазму кровеносных сосудов, а не дилатации [17].

В отношении интракоронарного введения препаратов существует несколько протоколов, используемых разными авторами. Одна из распространенных в мировой клинической практике методик введения эргоновина и ацетилхолина предложена корейскими авторами и представлена ниже [2, 18].

### Методика интракоронарного тестирования на выявление вазоспазма

Фармакологическую методику провокации спазма коронарных артерий осуществили посредством интракоронарной инъекции ацетилхолина или эргоновина во время коронарографии в соответствии с инструкцией.

Ацетилхолин по 20–50 мкг вводят поэтапно в левую и правую коронарные артерии в течение 20 секунд с интервалом в 3–5 мин между инъекциями. Эргонолин по 20–60 мкг вводят поэтапно в левую и правую коронарные артерии в течение 2–5 мин.

Контрольную коронарографию производят через 1 мин после каждой инъекции этих препаратов либо в случае боли в грудной клетке и/или обнаружения ишемических изменений на ЭКГ. Выбор препарата и последовательность диагностики артерий (сперва левая или правая) оставлены на усмотрение врачей. Провокационные пробы целесообразно проводить через 24 ч после последнего приема блокаторов кальциевых каналов и нитратов [2, 18].

Положительным ответом на провокацию ацетилхолином или эргоновином считается временный спазм коронарной артерии (>90% по сравнению с исходным диаметром артерии) с признаками и симптомами ишемии миокарда (стенокардия/изменения сегмента ST) [2].

В научной литературе описано множество методик интракоронарного тестирования на выявление вазоспазма. Ниже приведены основные наиболее часто используемые протоколы.

1. Внутрикоронарно непрерывно медленно вводят ацетилхолин 25–50 мкг в правую и 25–100 мкг в левую коронарную артерию [2].

2. Интракоронарное болюсное введение 20–60 мкг эргоновина в правую и левую коронарные артерии используют некоторые исследователи [2], в то время как другие применяют болюсное введение препарата по 25–300 мкг с использованием 5-минутного интервала [19].

3. Японские специалисты выполняют интракоронарные инъекции ацетилхолина в дозировке 20 и 50 мкг для правой и от 20, 50 и 100 мкг для левой коронарной артерии в течение 20 секунд с 3-минутным интервалом между инъекциями, в соответствии с оригинальным методом Yasue H. и Okumura K. Кроме того, они используют максимальную дозу 80 мкг для правой и 200 мкг для левой коронарной артерии, если первые инъекции не вызывали спазм коронарных артерий [20].

Miwa K., Goto M., Lee J.D. и др. в исследованиях изменяли дозы ацетилхолина от 20 до 100 мкг [21]. Мак-

симальную дозу ацетилхолина 50/100 мкг для правой/левой коронарной артерии рекомендует Японское общество кардиологов (Руководство по диагностике и лечению пациентов с вазоспастической стенокардией) (JCS 2013)) [22].

Проба с эргоновином или ацетилхолином относительно безопасна. Побочные эффекты не угрожают жизни и в основном проявляются головной болью и тошнотой, но все же проба потенциально может привести к опасным для жизни осложнениям, в том числе желудочковым аритмиям, полной АВ-блокаде, не купируемому коронарному спазму, а также инфаркту миокарда. Тестирование на вазоспастическую стенокардию следует проводить с осторожностью обученному и опытному персоналу [18].

Во Франции провели групповое исследование, включившее 1 089 пациентов, рутинно подвергшихся провокационному тестированию эргоновином во время коронарографии при подозрении на ишемию. Исследователи обнаружили, что у 12,3% пациентов провокационная проба была положительная [5].

Спровоцированный спазм часто встречается у пациентов со стенокардией покоя (38%) и недавно перенесенным инфарктом миокарда (20%), в меньшей степени с симптомами стенокардии при физической нагрузке (4,3%) и атипичной стенокардии (1,2%). Примечательно, что у 59% эпизод вазоспазма произошел при фиксированных стенозах коронарных артерий [5].

Harding M.B. и соавт. провели крупное североамериканское исследование по оценке 3 447 пациентов с ишемической болезнью сердца при стенозе коронарной артерии менее 50% и отсутствием ранее документированной вазоспастической стенокардии. У 4% пациентов был положительный результат инвазивного тестирования эргоновином. По сравнению с французским исследованием в данной работе использовали более низкие дозы эргоновина [23].

Yasue H. и др. оценивали чувствительность интракоронарного введения ацетилхолина при провоцировании спазма коронарных артерий. Все 27 обследованных пациентов имели спазм коронарных артерий на основании симптомов стенокардии покоя с соответствующими изменениями сегмента ST на ЭКГ. Инъекции ацетилхолина индуцировали спазм коронарных артерий у 25 из 27 (93%) больных [24].

Okumura K. и др. исследовали влияние интракоронарного тестирования ацетилхолином у 70 больных с вазоспастической стенокардией и у 93 больных с от-

сутствием вазоспастической стенокардии или стенокардии покоя. Авторы сообщили об уровне чувствительности в 90 и 99% специфичности [14].

В более крупном исследовании под руководством Sueda S. оценивали частоту спазма при интракоронарном введении ацетилхолина у 685 пациентов, подверженных селективной коронарографии. В итоге спазм коронарных артерий обнаружили у 221 пациента (32,3%) [25].

Тестирование эргоновином часто сравнивают или используют в сочетании с ацетилхолином. Sueda S. и др. выполняли интракоронарное введение ацетилхолина и эргоновина 171 пациенту, который имел стеноз коронарных артерий менее 50% [26]. В результате не найдено различий в провоцировании спазма между 2 препаратами (ацетилхолин 33% по сравнению с эргоновином 32%,  $p = NS$ ). Ацетилхолин спровоцировал более рассеянный и дистальный спазм, эрговин — более локальный. Не наблюдали серьезных или необратимых осложнений [26].

В другом исследовании ретроспективно анализировали 1 508 случаев положительного провокационного тестирования (873 — ацетилхолином, 635 — эргоновином) [27]. Исследователи не обнаружили различий между препаратами для провокационной пробы, но выявили, что число спазмов значительно выше с ацетилхолином, чем с эргоновином, у больных с неишемической болезнью сердца (11,0 против 6,4%,  $p < 0,05$ ). Кроме того, мультифокальные, а также не связанные со стенозами спазмы спровоцированы чаще в группе ацетилхолина. Различные осложнения замечены в большей степени при использовании ацетилхолина по сравнению с эргоновином (1,4 против 0,2%). Тем не менее не выявили серьезного (смерть, инфаркт миокарда) или необратимого осложнения.

Sueda S. и др. также исследовали полезность комбинированной провокации с помощью ацетилхолина и эргоновина [28]. Выполнили три последовательных тестирования с ацетилхолином, эргоновином и сочетанным введением препаратов, что исключает пропуск пациентов с положительным результатом между тестированиями. Значительно большее число спазмов коронарных артерий индуцировали у пациентов со стенокардией покоя и проявлениями ишемии (98% случаев спровоцированного спазма) по сравнению с пациентами при атипичной стенокардии и без признаков ишемии (8% случаев спровоцированного спазма). Ишемия доказана изменениями ЭКГ-критериев. В случаях со

стенокардией покоя ацетилхолин спровоцировал спазм коронарных артерий в 55%, эргоновин спровоцировал спазм в 33%, а сочетанное тестирование вызвало спазм у 92% остальных пациентов. Не зарегистрировали серьезных осложнений. Также Sueda S. и др. доказали то, что спазм коронарных артерий, индуцируемый провокационной пробой, коррелирует с провоцированием артерии сердца, ответственной за элевацию сегмента ST во время ишемической атаки [29]. Обследовали 42 пациента, в основном мужского пола, с вариантной стенокардией и недавним инфарктом миокарда с подъемом ST-сегмента, вызванным предположительно спазмом коронарных артерий. Корреляция с ацетилхолиновым тестом составила 78,6% для всех пациентов и 80,0% для всех участков с подъемом ST-сегмента. Путем добавления эргоновина после ацетилхолина корреляция увеличилась до 95,2% для всех пациентов и 95,6% для всех участков с подъемом ST-сегмента.

При тестировании на спазм коронарных артерий особенно важна группа пациентов, переживших внезапную остановку сердца и не имеющих патологии сердечно-сосудистой системы. Исследования показывают, что спазм коронарных артерий может вызвать летальные аритмии и привести к внезапной остановке сердца [30, 31]. Igarashi Y. и соавт. изучали 14 пациентов, выживших после внезапной остановки сердца и не имевших атеросклеротического поражения коронарных артерий [32]. В итоге 5 пациентов этой группы имели положительный результат при провокации эргоновином. Пациенты, перенесшие внезапную остановку сердца, прошедшие диагностику на спазм коронарных сосудов и получившие лечение, имеют положительный прогноз. Chevalier P. и др. наблюдали 7 выживших пациентов после внезапной остановки сердца (с отсутствием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний), у которых тестирование с эргоновином было положительным [33]. Лечение антагонистами кальция начали с дозы, определяемой путем титрования, которая в дальнейшем приводила к отрицательному результату тестирования. Все пациенты были курильщиками. За срок наблюдения 58 мес. пациенты, не бросившие курить во время лечения, имели возврат клинических проявлений, что подчеркивает эффективность лечения и важность управления факторами риска [33].

В клинической практике колоссальное значение имеет правильный подход к лечению пациентов с доказанной вазоспастической стенокардией. Антагонисты кальция играют основную роль в лечении вазоспастической стенокардии. Длительно действующие антагонисты кальция в высоких дозах (например, нифедипин 80 мг/сут., ам-

лодипин 20 мг/сут., дилтиазем 360 мг/сут. или верапамил 480 мг/сут.) предложены в качестве начальной терапии. Специалисты рекомендуют индивидуально титровать дозу, при которой достигается адекватная реакция на лечение и неблагоприятные эффекты, такие как снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений, минимальны [34]. Комбинация двух антагонистов кальция (дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда) может потребоваться при выраженной симптоматике. Нитраты пролонгированного действия эффективны в предотвращении рецидивов спазма коронарных артерий, однако развитие толерантности к нитратам ограничивает их использование в качестве первой линии [9, 35]. Не поддающийся лечению спазм коронарных артерий, определяемый как отсутствие эффекта при лечении двумя антагонистами кальция и длительно действующими нитратами, отмечают примерно у 20% данной категории больных [35, 36]. Предполагается, что для этих пациентов стентирование коронарных артерий — альтернативный метод лечения. Gaspardone A. и др. сообщили, что стентирование коронарных артерий эффективно в борьбе с симптомами заболевания при 6 мес. наблюдения у 6 из 9 больных с доказанным спазмом коронарных артерий и резистентности к лекарственной терапии [39]. Хотя стентирование считается эффективным для купирования спазма коронарных артерий, клинические наблюдения доказывают, что коронарный вазоспазм может развиваться в ранее не стентированных сегментах артерии. Чрескожное коронарное вмешательство в сочетании с медикаментозной терапией следует рассматривать только при спазме и гемодинамически значимых стенозах коронарных артерий, сопровождающихся ишемией миокарда [2, 35, 38, 40].

Информация о дальнейшем клиническом исходе чрескожного коронарного вмешательства при доказанном коронарном спазме ограничена [39]: неясно, будет ли полезно коронарное стентирование для предотвращения приступов стенокардии у пациентов с устойчивым к лекарственной терапии коронарным спазмом без коронарного стеноза [9, 37, 39].

## Заключение

Ввиду сложности диагностики вазоспастической стенокардии уделяют недостаточное внимание. Постановка диагноза «коронарный вазоспазм» является важным вопросом в кардиологии, так как это определяет адекватную тактику ведения данной категории пациентов, что в свою очередь позволяет избежать жизнеугрожающих осложнений. Провокационное интракоронарное тестирование с использованием эргоновина и ацетилхолина

является самым эффективным и безопасным диагностическим методом при данной патологии. Представляет интерес рутинное внедрение данной методики в клиническую практику стационаров, имеющих возможность эндоваскулярных коронарных вмешательств.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Конфликт интересов

Кретов Е.И. — ответственный редактор рубрики «Эндоваскулярная хирургия». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Вклад авторов

Обединский А.А.: цель обзора, концепция, подбор источников, написание текста, редактирование, контроль за написанием статьи; Бугуров С.В.: подбор источников, написание текста; Нарышкин И.А., Зубарев Д.Д., Ибрагимов Р.У., Найденов Р.А.: подбор источников; Гражданкин И.О., Байструков В.И., Крестьянинов О.В.: написание текста, редактирование; Кретов Е.И.: окончательная редакция текста.

### Список литературы / References

1. Beltrame J.F., Sasayama S., Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(6):1442-52.
2. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. *Circ J.* 2010;74(8):1745-62.
3. Sueda S., Kohno H., Fukuda H., Ochi N., Kawada H., Hayashi Y., Uraoka T. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. *Angiology.* 2004;55(4):403-11.
4. Hung M.Y., Hsu K.H., Hung M.J., Cheng C.W., Cheng W.J. Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(12):1094-103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02360.x>
5. Bertrand M.E., LaBlanche J.M., Tilmant P.Y., Thieuleux F.A., Delforge M.R., Carre A.G., Asseman P., Berzin B., Libersa C., Laurent J.M. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation.* 1982;65(7):1299-306.
6. Ruisi M., Ruisi P., Rosero H., Schweitzer P. A series of unfortunate events: Prinzmetal angina culminating in transmural infarction in the setting of acute gastrointestinal hemorrhage. *Case Rep Cardiol.* 2013;2013:641348. <https://doi.org/10.1155/2013/641348>
7. Bugiardini R., Bairey Merz C.N. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA.* 2005;293(4):477-84. <https://doi.org/10.1001/jama.293.4.477>
8. Lanza G.A., Careri G., Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation.* 2011;124(16):1774-82. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037283>
9. Yasue H., Nakagawa H., Itoh T., Harada E., Mizuno Y. Coronary artery spasm--clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol.* 2008;51(1):2-17. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2008.01.001>
10. Waters D.D., Szlachcic J., Bonan R., Miller D.D., Dauwe F., Theroux P. Comparative sensitivity of exercise, cold pressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease. *Circulation.* 1983;67(2):310-5.
11. Beltrame J.F. Variant Angina. *E-journal of Cardiology Practice.* 2013;11(10). Available from: <http://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-11/Variant-Angina> (accessed 20.12.2016).
12. Hackett D., Larkin S., Chierchia S., Davies G., Kaski J.C., Maseri A. Induction of coronary artery spasm by a direct local action of ergonovine. *Circulation.* 1987;75(3):577-82.
13. Clarke J.G., Davies G.J., Kerwin R., Hackett D., Larkin S., Dawbarn D., Lee Y., Bloom S.R., Yacoub M., Maseri A. Coronary artery infusion of neuropeptide Y in patients with angina pectoris. *Lancet.* 1987;1(8541):1057-1059.
14. Okumura K., Yasue H., Horio Y., Takaoka K., Matsuyama K., Kugiyama K., Fujii H., Morikami Y. Multivessel coronary spasm in patients with variant angina: a study with intracoronary injection of acetylcholine. *Circulation.* 1988;77(3):535-542.
15. Crea F., Chierchia S., Kaski J.C., Davies G.J., Margonato A., Miran D.O., Maseri A. Provocation of coronary spasm by dopamine in patients with active variant angina pectoris. *Circulation.* 1986;74(2):262-9.
16. Kimball B.P., LiPrei V.L., Aldridge H.E. Quantitative arteriographic responses to ergonovine provocation in subjects with atypical chest pain. *Am J Cardiol.* 1989;64(12):778-82.
17. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789):373-6.
18. Takagi Y., Yasuda S., Takahashi J., Tsunoda R., Ogata Y., Seki A., Sumiyoshi T., Matsui M., Goto T., Tanabe Y., Sueda S., Sato T., Ogawa S., Kubo N., Momomura S., Ogawa H., Shimokawa H; Japanese Coronary Spasm Association. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J.* 2013;34(4):258-67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs199>
19. Maseri A. Variant Angina. In: Ischemic heart disease a rational basis for clinical practise and clinical research. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 559-588.
20. Sueda S., Kohno H., Ochi T., Uraoka T. Overview of the Acetylcholine Spasm Provocation Test. *Clin Cardiol.* 2015;38(7):430-8. <https://doi.org/10.1002/clc.22403>
21. Miwa K., Goto M., Lee J.D., Matsuyama F., Shimizu H., Kato T., Hara A., Nakamura T. Supersensitivity of coronary arteries in variant angina to spasm induced by intracoronary acetylcholine. *Am J Cardiol.* 1988;61(1):77-82.
22. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2013). *Circ J.* 2014;78(11):2779-801.
23. Harding M.B., Leithe M.E., Mark D.B., Nelson C.L., Harrison J.K., Hermiller J.B., Davidson C.J., Pryor D.B., Bashore T.M. Ergonovine maleate testing during cardiac catheterization: a 10-year perspective in 3,447 patients without significant coronary artery disease or Prinzmetal's variant angina. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(1):107-11.
24. Yasue H., Horio Y., Nakamura N., Fujii H., Imoto N., Sonoda R., Kugiyama K., Obata K., Morikami Y., Kimura T. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation.* 1986;74(5):955-63.

25. Sueda S., Ochi N., Kawada H., Matsuda S., Hayashi Y., Tsuruoka T., Uraoka T. Frequency of provoked coronary vasospasm in patients undergoing coronary arteriography with spasm provocation test of acetylcholine. *Am J Cardiol.* 1999;83(8):1186-90.
26. Sueda S., Kohno H., Fukuda H., Ochi N., Kawada H., Hayashi Y., Uraoka T. Induction of coronary artery spasm by two pharmacological agents: comparison between intracoronary injection of acetylcholine and ergonovine. *Coron Artery Dis.* 2003;14(6):451-7. <https://doi.org/10.1097/01.mca.0000085706.34267.39>
27. Sueda S., Kohno H., Fukuda H., Ochi N., Kawada H., Hayashi Y., Uraoka T. Clinical impact of selective spasm provocation tests: comparisons between acetylcholine and ergonovine in 1508 examinations. *Coron Artery Dis.* 2004;15(8):491-7.
28. Sueda S., Ochi T., Yano K., Mineoi K., Kondou T., Ochi N., Hayashi Y., Kukita H., Matsuda S., Kawada H., Tsuruoka T., Uraoka T. New combined spasm provocation test in patients with rest angina: intracoronary injection of acetylcholine after intracoronary administration of ergonovine. *Jpn Circ J.* 2000;64(8):559-65.
29. Sueda S., Ochi N., Kawada H., Uraoka T. Usefulness of intracoronary injection of acetylcholine and ergonovine in patients with variant angina. *J Cardiol.* 1998;31(3):145-50. (In Japanese)
30. MacAlpin R.N. Cardiac arrest and sudden unexpected death in variant angina: complications of coronary spasm that can occur in the absence of severe organic coronary stenosis. *Am Heart J.* 1993;125(4):1011-7.
31. Krahn A.D., Healey J.S., Chauhan V., Birnie D.H., Simpson C.S., Champagne J., Gardner M., Sanatani S., Exner D.V., Klein G.J., Yee R., Skanes A.C., Gula L.J., Gholob M.H. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation.* 2009;120(4):278-85. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853143>
32. Igarashi Y., Tamura Y., Suzuki K., Tanabe Y., Tamura M., Yamaguchi T., Oshima M., Sakai K., Yamazoe M., Aizawa Y. High prevalence of coronary artery spasm in survivors of cardiac arrest with no apparent heart disease. *Jpn Heart J.* 1992;33(5):653-63.
33. Chevalier P., Dacosta A., Defaye P., Chalvidan T., Bonnefoy E., Kirkorian G., Isaz K., Denis B., Touboul P. Arrhythmic cardiac arrest due to isolated coronary artery spasm: long-term outcome of seven resuscitated patients. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(1):57-61.
34. de Lemos J.A., O'Rourke R.A. Unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. In: Hurst's The Heart. 12th edition. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1371-1372.
35. Pinto D.S., Beltrame J.F., Crea F. Variant angina. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/variant-angina?source=search\\_result&search=variant+angina&selectedTitle=1%7E103](http://www.uptodate.com/contents/variant-angina?source=search_result&search=variant+angina&selectedTitle=1%7E103) (accessed 20/12/2016).
36. Murase Y., Yamada Y., Hirashiki A., Ichihara S., Kanda H., Watarai M., Takatsu F., Murohara T., Yokota M. Genetic risk and gene-environment interaction in coronary artery spasm in Japanese men and women. *Eur Heart J.* 2004;25(11):970-7. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.020>
37. Yuksel U.C., Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H., Amasyali B., Kose S. Polymorphic ventricular tachycardia induced by coronary vasospasm: a malignant case of variant angina. *Int J Cardiol.* 2007;121(2):210-2. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.08.087>
38. Fournier J.A., Cortacero J.A., Turá A., Hernández-Aparicio C., Granado C., Vallejo J. Effects of intracoronary injection of ergonovine on angiographic normal coronary arteries: study of 108 consecutive patients. *Clin Cardiol.* 1989;12(10):561-8.
39. Gaspardone A., Tomai F., Versaci F., Ghini A.S., Polisca P., Crea F., Chiariello L., Giofrè P.A. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. *Am J Cardiol.* 1999;84(1):96-8.
40. Cannon C.P., Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th Edition. Philadelphia: Saunders; 2008. 1339 p.

### Modern diagnostic capabilities for vasospastic angina diagnostics (intracoronary provocative testing)

Obedinskiy A.A., Bugurov S.V., Krestyaninov O.V., Naryshkin I.A., Zubarev D.D., Grazhdankin I.O., Ibragimov R.U., Baystrukov V.I., Naydenov R.A., Kretov E.I. Meshalkin Siberian Federal Biomedical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, 630055 Novosibirsk, Russian Federation

Corresponding author: Anton A. Obedinskiy, [a\\_obedinskij@meshalkin.ru](mailto:a_obedinskij@meshalkin.ru)

This review is devoted to a topical problem of modern cardiology – techniques of diagnosing vasospastic angina. The results of retrospective and prospective studies on the efficacy and safety of vasospastic angina diagnostics are reviewed. The literature on the prevalence, progression and treatment of this pathology is discussed.

**Keywords:** vasospastic angina; ergonovine; acetylcholine; intracoronary administration

Received 13 January 2017. Accepted 6 February 2017.

**Financing:** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interest:** Kretov E.I. served as executive editor of “Endovascular surgery” section. All other authors declare no conflict of interest.

#### Authors' contribution

Obedinskiy A.A.: conception of the work, resources, drafting the manuscript, critical revision, supervision; Bugurov S.V.: resources, drafting the manuscript; Naryshkin I.A., Zubarev D.D., Ibragimov R.U., Naydenov R.A.: resources; Grazhdankin I.O., Baystrukov V.I., Krestyaninov O.V.: drafting the manuscript, critical revision; Kretov E.I.: final approval of the version to be published.

**Copyright:** © 2017 Obedinskiy et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

**How to cite:** Obedinskiy A.A., Bugurov S.V., Krestyaninov O.V., Naryshkin I.A., Zubarev D.D., Grazhdankin I.O., Ibragimov R.U., Baystrukov V.I., Naydenov R.A., Kretov E.I. Modern diagnostic capabilities for vasospastic angina diagnostics (intracoronary provocative testing). *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2017;21(1): 98-103. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-98-103>