

Koronarni vazospazam - hod po tankoj liniji - prikaz slučaja

Kosta Krupniković¹, Stefan Živković¹, Dragan Topić¹, Ivan Ilić^{1,2}, Milan Dobrić^{1,2}

¹Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd, ²Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu, Beograd

Sažetak

Iako može izazvati teška, životno ugrožavajuća stanja, spazam koronarnih arterija je klinički entitet koji često ostaje neprepoznat. Prikazani slučaj pacijentkinje nakon transplantacije bubrega, na terapiji Takrolimusom pokazuje koliko je važno razmatrati koronarni vazospazam kao mogući uzrok ishemijske bolesti srca, naročito kada angiografski nalaz nije u skladu sa težinom simptoma. Kod ove pacijentkinje, ponavljane anginozne tegobe, povremeno praćene hemodinamskom nestabilnošću, asistolijom i gubitkom svesti bile su posledica difuznog spazma epikardnih koronarnih arterija, verovatno indukovano primenom Takrolimusa. Tek nakon optimizacije medikamentne terapije promenom imunosupresiva i uvođenjem koronarnih vazodilatatora postignuta je optimalna kontrola bolesti. Ovaj slučaj podseća da se kod atipičnih prezentacija ishemijske bolesti srca, naročito kod mlađih osoba i pacijenata sa komorbiditetima, mora razmišljati o koronarnom vazospazmu kao mogućem uzroku.

Ključne reči koronarni vazospazam, Takrolimus

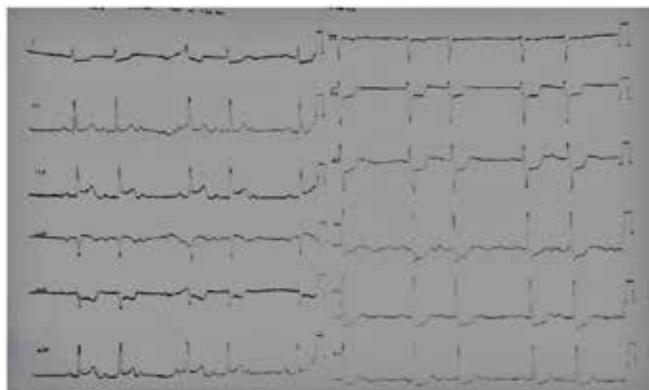
Uvod

Spazam koronarnih arterija predstavlja reverzibilnu vazokonstrikciju uzrokovanu povećanim tonusom glatkih mišićnih ćelija vaskularnog zida, koji dovodi do suženja lumena koronarnih arterija i posledično kompromituje miokardnu perfuziju. Kao rezultat toga mogu nastati različiti simptomi praćeni elektrokardiografskim i ehokardiografskim promenama. Sindrom su prvi definisali Prinzmetal i saradnici, opisujući anginu koja se javlja u stanju mirovanja ili tokom uobičajenih dnevnih aktivnosti, a koja se, za razliku od klasične angine izazvane emocionalnim ili fizičkim stresom i ublažene prekidom aktivnosti ili primenom nitrata, ne može objasniti povećanom potražnjom miokarda za kiseonikom. Stoga su autori predložili da je osnovni patofiziološki mehanizam koronarni vazospazam, koji dovodi do smanjene perfuzije lokalizovanog segmenta miokarda, što objašnjava i izražene prateće elektrokardiografske promene, poput prolazne elevacije ili depresije ST segmenta u odgovarajućim odvodima¹. Širom implementacijom selektivne koronarografije kojom se može vizualizovati, kao i provokacionih testova kojima se može indukovati koronarni vazospazam kod pacijenata sa vazospastičnom anginom, spazam koronarnih arterija je potvrđen kao jedan od uzorčnika ishemijske bolesti srca^{2,3}. Faktori koji precipitiraju nastanak koronarnog vazospazma su disfunkcija autonomnog nervnog sistema, endotelna disfunkcija, hronična inflamacija, oksidativni stres, hiperkontraktilnost glatke muskulature, ateroskleroza i tromboza, mikrovaskularna disfunkcija kao i naravno genetska predispozicija⁴. Za razliku od aterosklerotske koronarne arterijske bolesti češće se javlja kod mlađih pacijenata i kod žena⁵. Dokumentovana je i korelacija koronarnog vazospazma

sa uzimanjem imunosupresivnih lekova nakon transplantacije solidnih organa, pre svega bubrega^{6,7}. U ovom prikazu slučaja radi se o mlađoj pacijentkinji lečenoj od teškog oblika koronarnog spazma povezanog sa uzimanjem takrolimusa nakon transplantacije bubrega.

Prikaz slučaja

Pacijentkinja starosti 42 godine, je primljena na Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje radi kliničke evaluacije. Prethodnog dana je hospitalizovana u regionalnom zdravstvenom centru zbog naglo nastalog bola u grudima praćenog kratkotrajnim gubitkom svesti i tranzitornim elektrokardiografskim promenama u vidu elevacije ST segmenta u inferiornim odvodima i AV bloka drugog stepeta po tipu Mobitz I (Wenkebach) (Slika 1) uz nisko povišene vrednosti biohumoralnih markera nekroze miokarda. Pacijentkinji je sedam godina ranije transplantiran bubrež zbog terminalne hronične bubrežne insuficijencije uzrokovane teškim oblikom glomerulonefritisa, i uzimala je imunosupresivnu terapiju koja se sastojala od Takrolimusa, Mikofenolat mofetila i Prednizona. Od faktora rizika za kardiovaskularne bolesti navode se arterijska hipertenzija, hiperlipoproteinemija, pozitivna porodična anamneza, pušenje. Ehokardiografskim pregledom registruje se leva komora normalnih dimenzija i debljine zidova, granične sistolne funkcije, sa ejekcionom frakcijom 50%, uz hipokineziju posteriornog zida, bez značajnije valvularne patologije. Sledećeg dana pacijentkinji je učinjena selektivna koronarografija kojom je dokazano postojanje angiografski značajnih fokalnih stenoza u medijalnim segmentima prednje descendente (eng. left anterior descending (LAD)) i desne koronarne arterije (eng. right coronary artery (RCA)). Odlučeno je da se uradi ad

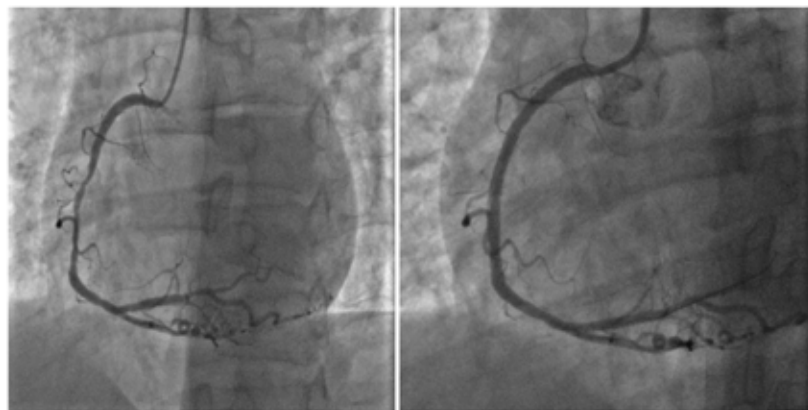


Slika 1. EKG zapis iz regionalnog zdravstvenog centra – prikazuje elevacije ST segmenta u DIII i aVF uz difuzne ST depresije; takođe prisutan i AV blok drugog stepena po tipu Mobitz I (Wenkebach)

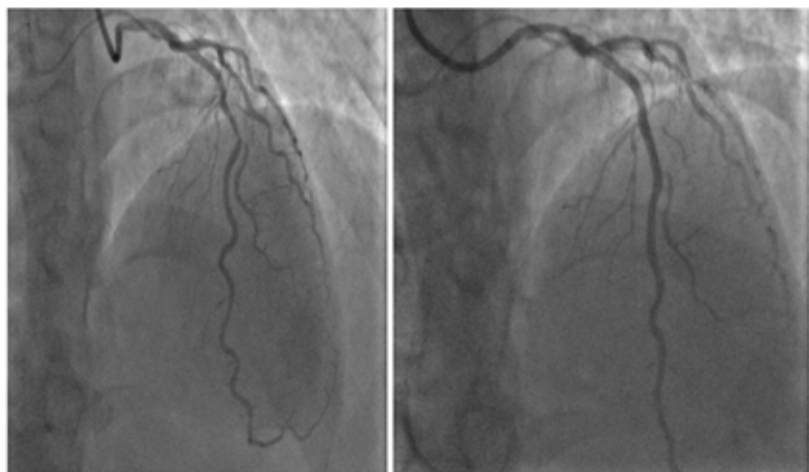
hoc perkutana koronarna intervencija (PCI) na obe arterije sa implantacijom ukupno dva stenta obložena lekom (eng. drug eluting stent (DES)) (Slika 2 i 3). Pacijentkinja je po završenoj proceduri premeštena na odeljenje, u daljem toku je bila bez anginoznih tegoba, hemodinamski stabilna, te je otpuštena na kućno lečenje narednog dana sa standardnom terapijom, uz nastavak prethodno propisane imunosupresivne terapije. Nepunih mesec dana kasnije, pacijentkinja dolazi na vanredni pregled usled ponovne pojave anginoznih tegoba praćenih gubicima

svesti te je odlučeno da se odmah hospitalizuje radi dodatnog ispitivanja. Ponovljena je selektivna koronarografija na kojoj nisu viđene nove promene na koronarnim arterijama, kao ni in-stent tromboza ili restenoza na mestu ranije implantiranih stentova, ali je zbog postojanja i ranije registrovane tubularne stenoze glavnog stabla leve koronarne arterije učinjen intravaskularni ultrazvuk (eng. intravascular ultrasound (IVUS)) kojim je izmerena minimalna površina lumena (eng. minimal luminal area (MLA)) oko 6.5mm² (Slika 4). Odlučeno je da se pacijentkinji tokom hospitalizacije učini nuklearna magnetna rezonancija srca za procenu ishemije miokarda, i da se sa nalazom prezentuje kardiološko-kardiohirurškom konzilijumu radi donošenja odluke o daljem modalitetu lečenja i potrebi za i načinu revaskularizacije. Međutim, tokom noći dolazi do ponovne pojave bola u grudima, pogoršanja kliničkog statusa pacijentkinje, praćenog hemodinamskom nestabilnošću, te srčanog zastoja po tipu asistolije koja je zahtevala kratkotrajnu primenu mera kardio-pulmonalno-cerebralne reanimacije (eng. cardiopulmonary-cerebral resuscitation (CPCR)), nakon čega se ponovo uspostavlja hemodinamska i ritmička stabilizacija. Elektrokardiografski se verifikuju elevacije ST segmenta u anteriornim odvodima uz kontralateralne ST depresije (Slika 5). Pacijentkinja je odmah transportovana u angiosalu radi selektivne koronarografije na kojoj je viđen stacionaran nalaz kao na koronarografiji prethodnog dana. Tada postaje jasno da se najverovatnije radi o teškom

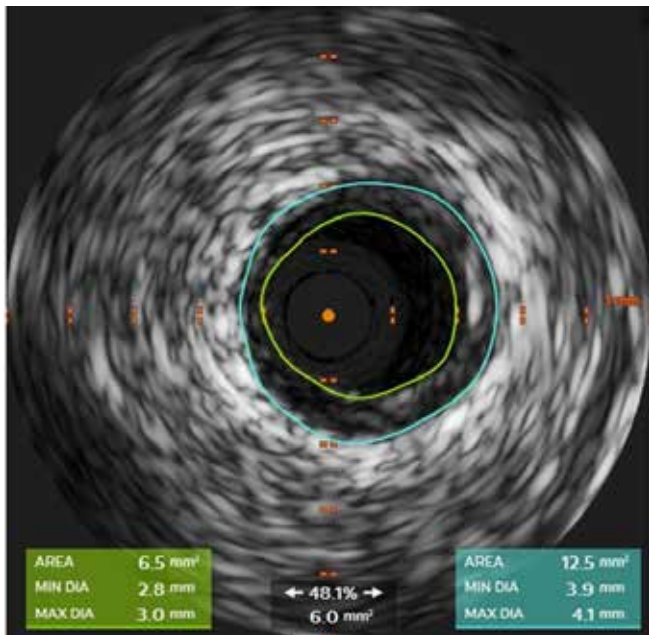
obliku koronarnog vazospazma. Imajući u vidu povezanost primene Takrolimusa i pojave spazma koronarnih arterija, inicijalno je razmatrana izmena za neki drugi imunosupresivni lek. Ipak, u konsultaciji sa ordinirajućim nefrologom, zbog visokog rizika od odbacivanja grafta odlučeno je da se nastavi sa ovim lekom. Takođe je razmatrano započinjanje terapije blokatorima kalcijumskih kanala, međutim zbog interakcije lekova iz ove grupe sa Takrolimomom i posledičnim povećanjem koncentracije Takrolimusa u krvi i od ove strategije se odustalo. Pacijentkinja je u daljem toku bila hemodinamski stabilna i tegobe se nisu ponavljale. Ali, sledeće noći dolazi do ponovnog iznenadnog pogoršanja njenog kliničkog stanja. Inicijalno se žali na intenzivan bol u grudima, na učinjenom elektrokardiogramu viđene se difuzne elevacije ST segmenta, tzv. znak ajkulinog peraja (eng. „shark fin sign“) (Slika 6). Ubrzo nastupa srčani zastoj po tipu asistolije, pacijentkinja gubi svest i započinju se mere CPCR. Pacijentkinja je intubirana, postavljena na mehaničku ventilatornu potporu, a hemodinamska stabilnost se postiže visokim dozama inotropne i vazopresorne potporne terapije. Učinjena je hitna rekoronarografija i imajući u vidu kliničko stanje pacijentkinje i ponavljane epizode hemodinamske nestabilnosti PCI iz glavnog stabla leve koronarne arterije ka



Slika 2. Desna koronarna arterija (eng. right coronary artery (RCA)) pre i posle perkutane koronarne intervencije

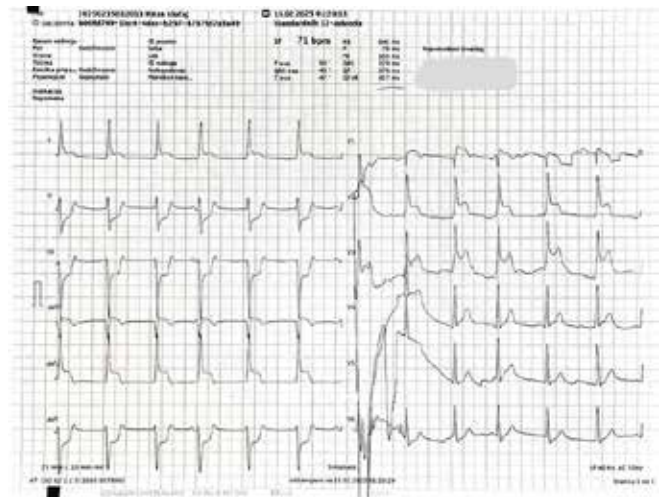


Slika 3. Prednja leva descendenta arterija (eng. left anterior descending artery (LAD)) pre i posle perkutane koronarne intervencije

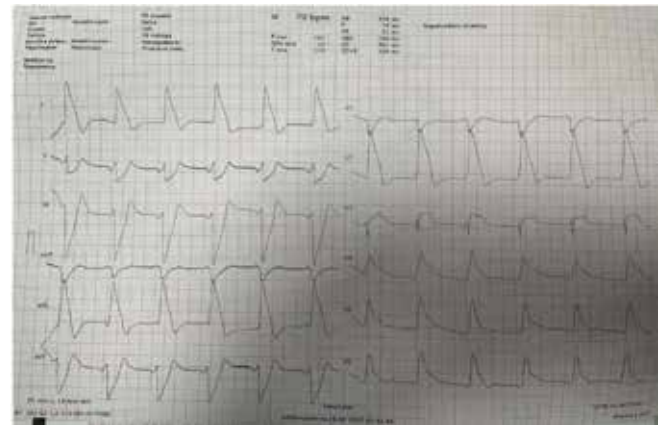


Slika 4. intravaskularni ultrazvuk (eng. intravascular ultrasound (IVUS)) glavnog stabla leve koronarne arterije kojim je izmjerena minimalna površina lumena (eng. minimal luminal area (MLA)) oko 6.5mm²

LAD sa implantacijom jednog DES (*Slika 7*). Odmah nakon finalne angiografije, kojom je potvrđen optimalan proceduralni rezultat, kod pacijentkinje ponovo nastupa teška hipotenzija i bradikardija koja progredira u asistoliju. Najpre je plasiran privremeni pejsmejker, a potom su ponovo selektivno vizualizovani sistemi leve i desne koronarne arterije. Tada je verifikovan teški difuzni spazam sve tri epikardne koronarne arterije (*Slika 8*). Nakon hemodinamske stabilizacije, pacijentkinja je prevedena u koronarnu jedinicu gde je nastavljena intenzivna inotropna i vazopresorna potporna terapija. U nastavku ponavljaju se iznenadne epizode koronarnog vazospazma, praćene hemodinamskim kolapsom i teškom hipotenzijom, koje se terminišu supramaksimalnim dozama trostruke farmakološke potpore cirkulaciji (Noradrenalin, Adrenalin i Dobutamin). Sledećeg dana, imajući u vidu pretpostavljeni mehanizam nastanka, ekstenzivnost i kliničke implikacije koronarnog vazospazma kod ove pacijentkinje, zaustavljena je terapija Takrolimusom, i započeta terapija kontinuiranom infuzijom Gliceril-trinitrata i Nifedipin sa postepenim, opreznim povećanjem doza uz snižavanje doza do zaustavljanja farmakološke cirkulatorne potpore. Uz saglasnost nefrologa, umesto Takrolimusa je uveden Ciklosporin. U daljem toku, pacijentkinja je odvojena od mehaničke ventilatorne potpore, ekstubirana, a u terapiju je uveden i Diltiazem, dok je kontinuirana infuzija Gliceril-trinitrata zamenjena Izosorbidmononitratom. Ponovnim ehokardiografskim pregledom registrovana je diskretna redukcija ejekcione frakcije leve komore uz novonastalu hipokontraktilnost apeksa. Do završetka hospitalizacije pacijentkinja je bila hemodinamski i ritmički stabilna, bez novih epizoda koronarnog vazospaz-



Slika 5. EKG zapis - elevacija ST segmenta u anterioarnim odvodima uz kontralateralne depresije



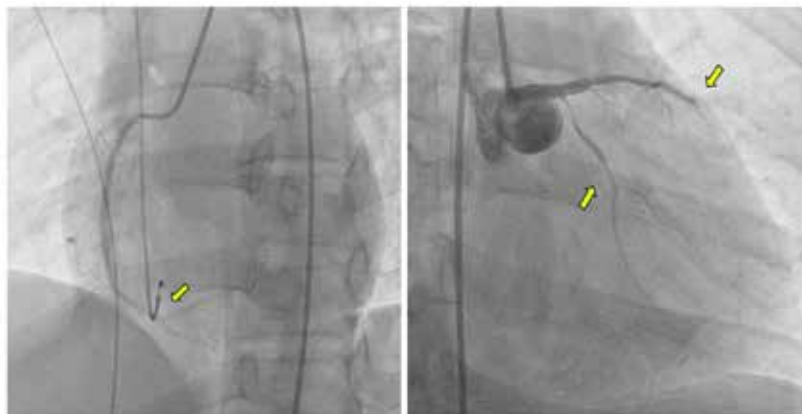
Slika 6. EKG zapis – difuzne elevacije ST segmenta, tzv. znak ajkulinog peraja (eng. shark fin sign)

ma. Opuštena je na kućno lečenje sedmog dana hospitalizacije sa predloženom medikamentnom terapijom: ASA 100mg 1x1, Klopidogetrel 75mg 1x1, Izosorbidmononitrat 60mg 1x1, Nifedipin 20mg 3x1, Diltiazem 90mg 2x1, Ramipril 5mg 1x1, Rosuvastatin 40mg 1x1, Pantoprazol 20mg 1x1, Gliceril-trinitrat sprej po potrebi uz imunosupresivnu terapiju Ciklosporinom, Mikofenolat mofetilom i Prednizonom. Osim toga upozorena je na značaj prestanka pušenja.

Tokom šestomesečnog praćenja pacijentkinja je bez anginoznih tegoba i redovno uzima propisanu terapiju.



Slika 7. Glavno stablo leve koronarne arterije (eng. left main (LM)) pre i posle perkutane koronarne intervencije



Slika 8. Spazam desne (levo) i prednje leve descendente i cirkumfleksne koronarne arterije (desno) nakon perkutane koronarne intervencije

Diskusija

Spazam koronarnih arterija se javlja kod gotovo polovine osoba sa anginoznim tegobama i normalnim koronarnim angiogramom⁸. Postojanje aterosklerotske bolesti epikardnih koronarnih arterija je povezano sa većim rizikom za nastanak koronarnog spazma⁹. Zlatni standard za dijagnostiku je provokacioni test acetilholinom¹⁰. Intrakoronarnim vizualizacionim tehnikama, pre svega IVUS-om, često je moguće pokazati zadebljanje intime ili druge početne znake aterosklerotske bolesti u spastičnim segmentima koronarnih arterija kod pacijenata bez angiografski značajnih stenozama^{11,12}. Kod pacijenata sa angiografski značajnim stenozama, koronarni vazospazam češće se javlja u aterosklerotski izmenjenim segmentima koronarnih arterija¹³. Postoje podaci koji ukazuju na lošiju prognozu kod pacijenata koji boluju udruženo od aterosklerotske koronarne bolesti i koronarnog vazospazma^{14,15}, naročito kod pacijenata sa angiografski značajnim stenozama¹⁶. Takođe je pokazano da ponavljani spazmi koronarnih arterija podstiču razvoj ateroskleroze¹⁷. Takrolimus je kalcineurinski inhibitor koji ima ključnu ulogu u lečenju pacijenata nakon transplantacije bubrega, ali su opisani i brojni neželjeni efekti njegove primene^{18,19}. Eksperimentalne studije demonstriraju uticaj ovog leka na kalijumske kanale lokalizovane na membranama glatkih mišićnih ćelija izolovanih iz životinjskih koronarnih arterija, koji može dovesti do nastanka koronarnog vazospazma²⁰. U cilju prevencije različitih neželjenih efekata primene Takrolimusa, neophodno je pažljivo praćenje i kontrola koncentracije leka u krvi²¹. Istovremena primena blokatora kalcijumskih kanala se povezuje sa povećanjem koncentracije Takrolimusa u krvi, zbog čega treba biti pažljiv prilikom kombinovanja ovih lekova²². Ciklosporin je takođe efikasan u dugoročnom sprečavanju odbacivanja grafta kod pacijenata sa transplantiranim bubregom²³. Spazam se često javlja u aterosklerotski izmenjenom delu krvnog suda, ali se može javiti i u drugim, naizgled zdravim segmentima²⁴. PCI sa ugradnjom stenta na mestu koronarnog vazospazma, čak i u odsustvu značajnih suženja, metoda je koja može doprineti kontroli simptoma i poboljšanju efektivnosti terapije kod pacijenata sa refraktornim spazmom koronarnih arterija²⁵. Međutim, kod značajnog broja pacijenata spazam se ponovo javlja, najčešće proksimalno ili distalno u odnosu na me-

sto implantacije stenta; dodatno, činjenica da se kod ovih pacijenata spazam često javlja na više različitih arterijskih segmenata dovodi do toga da ovakav tretman često ne daje zadovoljavajuće rezultate²⁶. Koronarni vazospazam se takođe javlja kod značajnog broja pacijenata sa anginom nakon PCI²⁷. Zbog toga se i nakon revaskularizacije, kod pacijenata koji boluju od koronarnog vazospazma, predlaže nastavak medikamentne terapije, pre svega blokatora kalcijumskih kanala, uz obavezan prestanak pušenja^{28,29}.

Zaključak

U ovom prikazu slučaja pokazan je značaj sveobuhvatnog pristupa u lečenju kardiovaskularnih bolesnika sa pridruženim komorbiditetima. Kod tranzitornih kliničkih i elektrokardiografskih manifestacija, poput bola u grudima i elevacija ST segmenta koje se povlače na primenu Gliceril-trinitrata, uvek treba razmišljati o postojanju spazma koronarnih arterija. Kliničke manifestacije koronarnog vazospazma variraju od prolazne kratkorajne angine do najtežih životno ugrožavajućih stanja. Kod sumnje na postojanje ovog kliničkog entiteta, savetuje se primena specifičnih testova za dokazivanje, poput provokacionog testa acetilholinom. Lečenje koronarnog vazospazma se kod većine bolesnika zasniva na medikamentnoj terapiji blokatorima kalcijumskih kanala, nitratima i statinima. U najtežim slučajevima koronarnog vazospazma koji uzrokuje hemodinamsku nestabilnost, visoke doze inotropne i vazopresorne potporne terapije mogu dodatno pogoršati stanje usled pogoršanja spazma. Tada se, paradoksalno, u tretmanu mogu koristiti koronarni vazodilatatori, pre svega brzodelujući, poput gliceril-trinitrata. I dalje ne postoje jasne smernice za revaskularizaciju miokarda kod ovakvih pacijenata, zbog toga se odluke o potrebi i načinu revaskularizacije donose na osnovu individualne procene svakog pacijenta. Pored lečenja, ključnu ulogu ima i prevencija, odnosno kontrola svih promenljivih faktora rizika koji mogu precipitirati nastanak koronarnog vazospazma. Vulnerabilni pacijenti posebno zahtevaju redovno kliničko praćenje i usklađivanje kardiovaskularne terapije sa drugim hroničnom terapijom.

Reference

1. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med.* 1959;27:375-388. doi:10.1016/0002-9343(59)90003-8
2. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3415-3537. doi:10.1093/eurheartj/ehae177
3. 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(9):e9-e119. doi:10.1161/CIR.0000000000001168
4. Lin Z, Lin X, Zhao X, et al. Coronary Artery Spasm: Risk Factors, Pathophysiological Mechanisms and Novel Diagnostic Approaches. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(5):175. Published 2022 May 16. doi:10.31083/j.rcm2305175

5. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, Prescott E, Ong P. Sex-Related Differences in Vasomotor Function in Patients With Angina and Unobstructed Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2349-2358. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.016
6. Samer A, Almeahadi F, Krimly A, Alrajhi A. Tacrolimus-Induced Diffuse Coronary Artery Spasm. *Cureus*. 2022;14(6):e25748. Published 2022 Jun 8. doi:10.7759/cureus.25748
7. Biyik I, Akturk IF, Yalcin AA, Celik O, Oner E. Immunosuppressive therapy induced coronary vasospasm and acute myocardial infarction in a patient undergoing new renal transplantation. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2015;11(2):141-145. doi:10.5114/pwki.2015.52288
8. McChord J, Gollwitzer R, Seitz A, Sechtem U, Bekerredjian R, Ong P. Epicardial atherosclerosis and coronary tortuosity in patients with acetylcholine-induced coronary spasm. *Coron Artery Dis*. 2023;34(1):34-41. doi:10.1097/MCA.0000000000001196
9. Jo SH, Sim JH, Baek SH. Coronary Plaque Characteristics and Cut-Off Stenosis for Developing Spasm in Patients with Vasospastic Angina. *Sci Rep*. 2020;10(1):5707. Published 2020 Mar 31. doi:10.1038/s41598-020-62670-z
10. Gurgoglione FL, Vignali L, Montone RA, et al. Coronary Spasm Testing with Acetylcholine: A Powerful Tool for a Personalized Therapy of Coronary Vasomotor Disorders. *Life (Basel)*. 2024;14(3):292. Published 2024 Feb 22. doi:10.3390/life14030292
11. Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, et al. Plaque components at coronary sites with focal spasm in patients with variant angina: virtual histology-intravascular ultrasound analysis. *Int J Cardiol*. 2010;144(3):367-372. doi:10.1016/j.ijcard.2009.04.042
12. Tsujita K, Sakamoto K, Kojima S, et al. Coronary plaque component in patients with vasospastic angina: a virtual histology intravascular ultrasound study. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2411-2415. doi:10.1016/j.ijcard.2013.02.002
13. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*. 1982;65(7):1299-1306. doi:10.1161/01.cir.65.7.1299
14. Hao K, Takahashi J, Kikuchi Y, et al. Prognostic Impacts of Comorbid Significant Coronary Stenosis and Coronary Artery Spasm in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. Published online January 16, 2021. doi:10.1161/JAHA.120.017831
15. Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(23):2135-2146. doi:10.1093/eurheartj/ehy185
16. Ishii M, Kaikita K, Sato K, et al. Acetylcholine-Provoked Coronary Spasm at Site of Significant Organic Stenosis Predicts Poor Prognosis in Patients With Coronary Vasospastic Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(10):1105-1115. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1324
17. Ozaki Y, Keane D, Serruys PW. Progression and regression of coronary stenosis in the long-term follow-up of vasospastic angina. *Circulation*. 1995;92(9):2446-2456. doi:10.1161/01.cir.92.9.2446
18. Bowman LJ, Brennan DC. The role of tacrolimus in renal transplantation. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(4):635-643. doi:10.1517/14656566.9.4.635
19. Seino Y, Hori M, Sonoda T. Multicenter prospective investigation on cardiovascular adverse effects of tacrolimus in kidney transplantations. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003;17(2):141-149. doi:10.1023/a:1025339819051
20. Li H, An JR, Seo MS, et al. Inhibitory effect of immunosuppressive drug tacrolimus on voltage-gated K⁺ current in rabbit coronary arterial smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*. 2019;849:59-66. doi:10.1016/j.ejphar.2019.01.069
21. Henkel L, Jehn U, Thölking G, Reuter S. Tacrolimus-why pharmacokinetics matter in the clinic. *Front Transplant*. 2023;2:1160752. Published 2023 Aug 21. doi:10.3389/frtra.2023.1160752
22. Zong H, Zhang Y, Liu F, et al. Interaction between tacrolimus and calcium channel blockers based on CYP3A5 genotype in Chinese renal transplant recipients. *Front Pharmacol*. 2024;15:1458838. Published 2024 Aug 29. doi:10.3389/fphar.2024.1458838
23. Burke JF Jr, Pirsch JD, Ramos EL, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1994;331(6):358-363. doi:10.1056/NEJM199408113310604
24. Pirozzolo G, Martínez Pereyra V, Hubert A, et al. Coronary artery spasm and impaired myocardial perfusion in patients with ANOCA: Predictors from a multimodality study using stress CMR and acetylcholine testing. *Int J Cardiol*. 2021;343:5-11. doi:10.1016/j.ijcard.2021.09.003
25. Gasparidone A, Tomai F, Versaci F, et al. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. *Am J Cardiol*. 1999;84(1):96-A8. doi:10.1016/s0002-9149(99)00201-5
26. Tanabe Y, Itoh E, Suzuki K, et al. Limited role of coronary angioplasty and stenting in coronary spastic angina with organic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1120-1126. doi:10.1016/s0735-1097(02)01746-1
27. Ong P, Athanasiadis A, Perne A, et al. Coronary vasomotor abnormalities in patients with stable angina after successful stent implantation but without in-stent restenosis. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(1):11-19. doi:10.1007/s00392-013-0615-9
28. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(6):1365-1370. doi:10.1016/0735-1097(93)90310-w
29. Winniford MD, Wheelan KR, Kremers MS, et al. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation*. 1986;73(4):662-667. doi:10.1161/01.cir.73.4.662

Abstract

Coronary vasospasm - walking on a thin line – a case report

Kosta Krupnikovic¹, Stefan Zivkovic¹, Dragan Topic¹, Ivan Ilic^{1,2}, Milan Dobric^{1,2}

¹ Institute for Cardiovascular Diseases “Dedinje”, Belgrade, Serbia, ² Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Despite its potential to cause severe and life-threatening complications, coronary artery spasm remains an under-diagnosed clinical condition. We present the case of a kidney transplant recipient treated with tacrolimus, which illustrates the need to consider coronary vasospasm as a differential diagnosis in ischemic heart disease, particularly when there is a mismatch between the clinical presentation and angiographic findings. The patient experienced recurrent angina, at times associated with hemodynamic instability, episodes of asystole, and transient loss of consciousness. These symptoms were attributed to diffuse spasm of the epicardial coronary arteries, most likely triggered by tacrolimus. Clinical stabilization was achieved only after modifying the immunosuppressive regimen and introducing coronary vasodilator therapy. This case emphasizes the importance of recognizing coronary vasospasm as a potential etiology in atypical presentations of myocardial ischemia, especially in younger patients and those with complex comorbidities.

Keywords: coronary vasospasm, Tacrolimus