

Dławica mikronaczyniowa i zaburzenia percepcji bólu jako główne składowe patogenetyczne kardiologicznego zespołu X

Dorota Rogacka i Henryk Wysocki

Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Wstęp

Kardiologiczny zespół X to zespół choroby, którego rozpoznanie oparte jest na występowaniu bólów dławicowych, dodatnim wyniku elektrokardiograficznej próby wysiłkowej i prawidłowym angiogramie tętnic wieńcowych [1]. Kardiologiczny zespół X nadal stanowi istotny problem kliniczny i epidemiologiczny.

Mimo udoskonalenia nieinwazyjnych technik diagnostyki choroby niedokrwiennej serca, pacjenci z prawidłowymi naczyniami wieńcowymi stanowią wciąż ok. 20% chorych kierowanych na badania angiograficzne z powodu dolegliwości bólowych w klatce piersiowej. Główną grupę pacjentów stanowią kobiety. Większość z nich to chore w okresie okołomenopauzalnym [2, 3]. Średni wiek pacjentów z zespołem X wynosi ok. 50 lat, znacznie mniej w porównaniu z osobami z dławicą piersiową na tle miażdżycy naczyń wieńcowych [2, 4]. Odczuwane przez nich bóle w klatce piersiowej przypominają bóle dławicowe, pojawiają się głównie po wysiłku, ale zdarzają się także w czasie spoczynku. Charakterystyczną cechą bólu jest długi czas trwania w porównaniu z chorymi z dławicą na tle miażdżycy naczyń wieńcowych i brak lub słaba reakcja na podjęzycznie podaną nitroglicerynę [2].

Rozpoznanie zespołu X, poza trzema powyższymi kryteriami diagnostycznymi, wymaga wykluczenia innych, sercowych lub pozasercowych schorzeń przebiegających z dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej. Wśród osób z prawidłowymi naczyniami wieńcowymi w badaniu koronarograficznym

40–50% stanowią pacjenci z kardiologicznym zespołem X. U pozostałych 50–60% chorych przyczyna objawów jest inna. Zwykle stwierdza się nadciśnienie tętnicze z przerostem lewej komory, kardiomiopatię, wadę serca lub zmiany w układzie kostno-stawowym klatki piersiowej. Ze względu na podobnie brzmiącą nazwę kardiologiczny zespół X bywa utożsamiany z metabolicznym zespołem X. Problem ten pojawił się, gdy w 1988 r. Reaven [5] zaproponował, aby nazwą zespół X określać również zaburzenia metaboliczne powodujące wczesny rozwój miażdżycy. Decyzja ta stała się powodem wielu nieporozumień. Dopiero wprowadzenie nazwy „metabolicznego zespołu X”, który charakteryzuje się występowaniem insulinooporności z hiperinsulinemią, otyłością, nadciśnieniem tętniczym, nietolerancją glukozy lub cukrzycą, zaburzeniami lipidowymi i zaburzeniami układu krzepnięcia uporządkowało te nieścisłości nomenklaturowe. Co prawda na pewnym etapie, opierając się na obecności u części pacjentów z kardiologicznym zespołem X insulinooporności, hiperinsulinemii i dyslipidemii, Reaven stworzył koncepcję istnienia jednego tylko zespołu X [6]. Perin i wsp. [7] uważają jednak, że obecność insulinooporności i hiperinsulinemii w grupie pacjentów z kardiologicznym zespołem X jest prostym następstwem mało precyzyjnego doboru chorych do badań. W badaniach tych pacjenci z kardiologicznym zespołem X bez dyslipidemii i bez cech nietolerancji glukozy nie różnili się od osób zdrowych w zakresie wyników dożylnego testu obciążenia glukozą. Kolejną istotną różnicę pomiędzy obydwojema zespołami X stanowi rokowanie, które w grupie chorych z metabolicznym zespołem X jest znacznie poważniejsze [5]. Badania autorów włoskich wykazały, że 96% badanych chorych z zespołem X przeżyło 7 lat [8]. Kaski i wsp. [2], obserwując przez ok. 7 lat grupę 99 pacjentów z zespołem

Adres do korespondencji: Dr med. Dorota Rogacka
Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej
AM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań
Nadesłano: 23.09.2003 r. Przyjęto do druku: 2.10.2003 r.

X, nie zanotowali ani jednego przypadku zgonu lub zawału serca. W tym okresie nie zmieniała się u nich również wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory [2]. W badaniach Kemp i wsp. [9] spośród 138 chorych z zespołem X w grupie 24 osób powtórzono badanie angiograficzne ze względu na pojawienie się objawów niestabilnej dławicy piersiowej [9]. Tylko u 2 pacjentów z tej grupy zanotowano istotne, miażdżycowe zwężenie naczyń wieńcowych.

Na dobre rokowanie u chorych z kardiologicznym zespołem X wskazują również 8-letnie obserwacje własne. U żadnego spośród 40 pacjentów badanych przez autorów niniejszej pracy nie zanotowano w tym czasie zawału serca ani innego poważnego incydentu sercowo-naczyniowego. U 2 spośród nich z powodu nasilenia dolegliwości wykonano kontrolne badanie angiograficzne, w którym nie wykazano nowych zmian w tętnicach wieńcowych. U części (ok. 15%) chorych rozwinęło się nadciśnienie tętnicze, 1 osoba wymagała wszczęcia układu stymulującego serce. Mimo że w trakcie kilkuletniej obserwacji nie wystąpiły istotne incydenty sercowo-naczyniowe, ze względu na objawy kliniczne i złą tolerancję wysiłku, większość chorych skarżyła się na niski komfort życia i brak możliwości kontynuowania pracy zawodowej.

Etiopatogeneza kardiologicznego zespołu X

Od czasu, kiedy po raz pierwszy użyto terminu kardiologiczny zespół X minęło już 30 lat [10]. Nadal jednak nie udało się w pełni wyjaśnić mechanizmów odpowiedzialnych za jego objawy. Obecnie panuje pogląd, że kardiologiczny zespół X to zespół kliniczny o złożonej etiologii, w której istotną rolę wydają się odgrywać 2 patomechanizmy: niedokrwienie mięśnia sercowego oraz zaburzenia percepcji bólu.

Argumentów wskazujących na niedokrwienne pochodzenie dolegliwości dławicowych u chorych z zespołem X dostarczyły badania, zapoczątkowane pod koniec lat 70. Jako wiarygodny wykładnik niedokrwienia mięśnia sercowego uznawano w tych przypadkach obniżenie odcinka ST obserwowane zarówno w trakcie próby wysiłkowej [11], jak i w 24-godzinym zapisie EKG [12]. Obecność niedokrwienia sugerowały również notowane u części pacjentów cechy dysfunkcji lewej komory w czasie wysiłku, oceniane za pomocą technik echokardiograficznych [13, 14]. Potwierdzały to również wyniki badań z zastosowaniem scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego z użyciem talu lub technetu, które wykazały regionalne zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego

występujące po wysiłku [15, 16]. Na rzecz niedokrwiennego pochodzenia dolegliwości stenokardialnych w zespole X przemawiał także obserwowany podczas wysiłku lub stymulacji przedsionków wzrost stężenia metabolitów kwasu mlekowego we krwi zatoki wieńcowej [17]. Według Rosano i wsp. [18] o niedokrwinnym tle bólu u części pacjentów (27%) z zespołem X świadczył spadek pH krwi zatoki wieńcowej notowany w czasie epizodów dławicowych, prowokowanych szybką stymulacją przedsionków. Pod koniec lat 90. na podstawie wyników kolejnych badań wykorzystujących bardzo czułe techniki diagnostyczne przyjęto, że niedokrwienie w kardiologicznym zespole X odgrywa znaczącą rolę patogenetyczną. Dzieje się tak tylko w ok. 20–25% przypadków [1, 19].

Własne obserwacje oparte na badaniach przeprowadzonych w grupie 33 chorych z zespołem X, w których wykorzystano nieinwazyjne testy diagnostyczne (obciążeniowa echokardiografia dipirydamolowa, scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego, EKG metodą Holtera), sugerowały niedokrwienie mięśnia sercowego jako przyczynę dolegliwości stenokardialnych tylko w 10% przypadków [20].

Wobec niskiego odsetka pacjentów, u których udaje się potwierdzić obecność niedokrwienia mięśnia sercowego, należy rozważyć argumenty na rzecz alternatywnego mechanizmu patogenetycznego w postaci nieprawidłowego odczuwania bólu.

Nadmierna wrażliwość na bodźce bólowe pochodzące z serca jest bardzo częstym zjawiskiem w grupie chorych z zespołem X. Wykazano, że pojawianie się dolegliwości bólowych u tych pacjentów zarówno w trakcie przeprowadzanych testów diagnostycznych, jak i przy wykonywaniu codziennych czynności życiowych, może być następstwem obniżenia progu bólowego [21]. Zmiany mogą dotyczyć receptorów znajdujących się w sercu i w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [22]. Opisywano, że bóle stenokardialne powodowała infuzja kontrastu do naczyń wieńcowych [23]. Dolegliwości takich nie udawało się wywołać u poddawanych koronarografii pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych [23]. Cannon i wsp. [24] obserwowali bóle w klatce piersiowej u chorych z zespołem X nawet po iniekcji fizjologicznego roztworu chlorku sodu do prawego przedsionka. Zaburzenia percepcji bólu w zespole X sugerowały również wyniki badań Turieł i wsp. [25], którzy w grupie kobiet wykazali obniżenie progu odczuwania bólu wywołanego niedokrwieniem przedramienia, a także elektryczną stymulacją skóry.

W swoich najnowszych badaniach Rosen i wsp. [26] wykazali związek dolegliwości w zespole X

z zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego. Autorzy ci określali kurczliwość serca przy zastosowaniu obciążeniowej echokardiografii z użyciem dobutaminy i jednocześnie, przy użyciu pozytronowej tomografii emisyjnej oceniali mózgowy przepływ krwi. Wykazano, że infuzja dobutaminy powodowała wystąpienie wykładników pobudzenia kory mózgowej, zdecydowanie wyraźniejsze u pacjentów z zespołem X niż w grupie kontrolnej. U chorych z zespołem X dobutamina wywoływała także silny ból w klatce piersiowej i — dodatkowo — wzrost przepływu krwi przez ściśle ograniczone obszary mózgu. Znamienne było, że w trakcie eksperymentu nie stwierdzono zaburzeń kurczliwości lewej komory, mimo pojawienia się bólu dławicowego i obniżenia odcinka ST w EKG, które mogłyby odpowiadać niedokrwieniu mięśnia sercowego. Obserwacje te pozwoliły autorom na sformułowanie własnej koncepcji dotyczącej mechanizmu odczuwania bólu o charakterze stenokardialnym w grupie chorych z zespołem X. W koncepcji tej istotne są zaburzenia czynności wzgórza stanowiącego rodzaj filtru dla bodźców bólowych pochodzących z serca i przewodzonych do kory mózgowej. Zaburzenia czynności tego obszaru mózgu mogłyby więc wpływać na percepcję bólu. Przykładem mogą być chorzy z miażdżycą naczyń wieńcowych, doznający incydentów tzw. „niemego niedokrwienia”, u których bodźce bólowe są prawdopodobnie zatrzymywane na poziomie wzgórza, nie aktywując kory mózgowej [27]. Według Rosen i wsp. [26] u pacjentów z zespołem X występuje sytuacja odwrotna. Wzgórze nie stanowi u nich bariery dla włókien afferentnych, co nawet pod wpływem niewielkich bodźców może prowadzić do nadmiernej aktywacji kory mózgowej i uczucia bólu. Zdaniem autorów, ze względu na zasadniczą rolę ośrodkowego układu nerwowego w mechanizmach zespołu X powinno się go uznawać za „korowy zespół bólowy”. Lanza i Crea [28], komentując pracę Rosen i wsp. [26], dotyczącą roli podwzgórza w powstawaniu dolegliwości bólowych u chorych z zespołem X, sugerują, że wykazywane u nich nadmierne pobudzenie kory mózgowej nie musi świadczyć o zmianach patologicznych, zlokalizowanych wyłącznie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Pobudzenie może być np. wykładnikiem nadmiernej aktywacji receptorów w sercu, anomalii w obrębie włókien nerwowych czy nieprawidłowego przekazywania bodźców na poziomie ośrodków podkorowych. Autorzy twierdzą, że nadwrażliwość odpowiedzialna za zaburzenia percepcji bólu w zespole X ma raczej charakter obwodowy (sercowy) niż centralny (ośrodkowy). Dowodem, który potwierdza tę sugestię jest wynik ba-

dań scyntygraficznych z zastosowaniem analogu katecholamin — [¹²³J]metajodobenzyloguanidyny (MIBG), który wskazuje na nieprawidłowy wychwyty tego znacznika w obrębie serca. Brak gromadzenia MIBG w obrębie sercowych współczulnych włókien nerwowych u chorych z zespołem X może odzwierciedlać nadmiar endogennych katecholamin, wskazujący na pobudzenie układu adrenergicznego [29]. Ponadto, stymulacja ośrodków rdzeniowych, uważanych za rodzaj bramki kontrolującej przewodzenie impulsów bólowych do kory mózgowej, powodowała zmniejszenie dolegliwości [30]. Sugerowałoby to raczej zmiany w zakresie obwodowego układu nerwowego. Lanza i Crea [28] na podstawie przeprowadzonych obserwacji sformułowali hipotezę, według której istotną rolę w patomechanizmie zespołu X odgrywają zmiany w obrębie zakończeń sercowych włókien nerwowych. Pierwotną przyczyną dysfunkcji receptorów może być upośledzenie mikrokrążenia wieńcowego, prowadzące do rzeczywistego niedokrwienia niewielkich izolowanych obszarów mięśnia sercowego [31]. Obecność takich ograniczonych ognisk potwierdziły ostatnio publikowane wyniki badań z zastosowaniem pozytronowej tomografii emisyjnej (PET, *position emission tomography*), uznawanej za bardzo czułą metodę identyfikacji niedotlenienia tkanek [19]. Według Lanza i Crea przemijające niedokrwienie niewielkich obszarów miokardium może wywoływać czynnościowe zaburzenia we włóknach efferentnych i aferentnych sercowego układu adrenergicznego. Zmiany w zakończeniach włókien afferentnych mogą odpowiadać za nadwrażliwość na bodźce pochodzące z serca. Z tą koncepcją zgadzają się także inni autorzy, którzy potwierdzili obecność dysfunkcji receptorów bólowych zlokalizowanych w sercu, w tym receptorów adenozynowych [32, 33].

Adenozyna jest endogennym mediatorem bólowym o silnym działaniu wazodylatacyjnym [34]. Uwalniana jest z wielu tkanek w warunkach niedotlenienia, także przez niedokrwiony mięsień sercowy u chorych z miażdżycą tętnic wieńcowych. Rozszerzając naczynia krwionośne, adenozyna najprawdopodobniej stanowi w tym układzie element sprzężenia zwrotnego, poprawiający ukrwienie mięśnia sercowego [34]. Stwierdzono, że egzogenna adenozyna podana dowieńcowo zdrowym ochotnikom stymuluje receptory bólowe, wywołując silny ból stenokardialny [35]. Wykazano, że wywołane podaniem adenozyny bóle dławicowe u chorych z zespołem X występowały przy znacznie mniejszych dawkach niż u osób z grupy kontrolnej [36]. Zdaniem Maseri i wsp. [31] nawet nieznaczne zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego mogą wystar-

czać u nich do uwolnienia zwiększonych ilości adenozynej stymulującej nadwrażliwe receptory bólowe [31, 33, 35]. Udowodniono również, że dowieńcowe podanie adenozynej może prowadzić do aktywacji układu współczulnego [33]. Badania wielu autorów przeprowadzone u chorych z zespołem X potwierdziły obecność nadmiernej stymulacji adrenergicznej w postaci wyższej średniej częstości pracy serca oraz zaburzeń zmienności jej rytmu dobowego [37, 38]. Cytowane poprzednio wyniki badań Lanza i wsp. [29] z użyciem analogu katecholamin (MIBG) u 75% badanych wykazały znacznego stopnia uogólnione lub regionalne upośledzenie wychwytu tego znacznika w obrębie mięśnia sercowego. Zdaniem autorów niniejszej pracy może to świadczyć o nadmiarze noradrenaliny w zakończeniach nerwowo-mięśniowych [29]. Gromadzeniem katecholamin w zakończeniach nerwowych można tłumaczyć wzmożone napięcie układu współczulnego [38], prowadzące do nadmiernej wazokonstrykcji mikrokrążenia wieńcowego [39]. Nie jest wykluczone, że dodatkowe pobudzenie układu sympatycznego przez adenozyne mogłoby nasilać skurcz mięśni gładkich naczyń mikrokrążenia wieńcowego, szczególnie w bogatej w zakończenia włókien układu autonomicznego warstwie podwsięrdziowej.

Spowodowana wzrostem napięcia układu współczulnego wazokonstrykcja może niwelować naczyniorozszerzające działanie adenozynej, powodując w następstwie upośledzenie ukrwienia mięśnia sercowego [39]. Podając dożylnie adenozyne, Panting i wsp. [1] podjęli próbę udokumentowania obecności niedokrwienia, oceniając perfuzję mięśnia sercowego za pomocą rezonansu magnetycznego. U chorych z zespołem X, w odróżnieniu od osób z grupy kontrolnej, po podaniu adenozynej nie obserwowano wzrostu perfuzji warstwy podwsięrdziowej. Autorzy niniejszej pracy sugerują, że u chorych z zespołem X przyczyną bólów wieńcowych może być zmniejszony przepływ krwi przez warstwę podwsięrdziową i obniżony wskaźnik perfuzji w stosunku do warstwy podnasierdziowej. Wyniki tych badań ponownie wskazują, że nie można pomijać możliwości niedokrwienia serca w zespole X. Badania Panting i wsp. [1] potwierdzałyby koncepcję Lanza i Crea [28] o podstawowej w tym zakresie roli zaburzeń mikrokrążenia wieńcowego.

Na istotną rolę zaburzeń mikrokrążenia wieńcowego w patogenezie zespołu X wskazywało już wiele wcześniejszych badań [40, 41], w których wykazano nadwrażliwość mięśni gładkich drobnych naczyń wieńcowych na bodźce naczyniokurczące. Na tej podstawie Maseri i wsp. [31] i Cannon i wsp. [42, 43] sformułowali teorię tzw. dławicy mikrona-

czyniowej (*microvascular angina*). Ich zdaniem u podstaw zmian funkcjonowania mikrokrążenia wieńcowego leżą zaburzenia czynności śródbłonka naczyniowego. Obecność dysfunkcji śródbłonka u chorych z zespołem X potwierdziły badania [40], w których wykazano ograniczony tylko wzrost przepływu wieńcowego po podaniu acetylocholin, papaweryny lub dipirydamolu [40, 41, 44]. Zatem to właśnie zmieniona czynność śródbłonka u chorych z zespołem X może być przyczyną upośledzonej zdolności rozkurczowej oraz nadmiernej wrażliwości mięśni gładkich drobnych naczyń na bodźce wazopresyjne [40]. Wśród czynników, które mogą być odpowiedzialne za dysfunkcję śródbłonka naczyniowego w zespole X, ważną rolę może odgrywać wspomniana wcześniej nadmierna aktywacja układu współczulnego [37], nadmierne uwalnianie endoteliny-1 [45], zaburzenia transportu błonowego [46] czy niedobór estrogenów [47]. Na istotne znaczenie niedoboru estrogenów mogłoby wskazywać korzystny wpływ stosowania 17 β -estradiolu na układ krążenia u kobiet w okresie pomenopauzalnym [48]. Jest on wynikiem m.in. działania rozkurczowego na ścianę naczyń krwionośnych poprzez stymulację syntazy tlenu azotu i hamowanie produkcji endoteliny-1 [47]. Podwyższone stężenie endoteliny-1 u chorych z zespołem X wykazali Kaski i wsp. [49], a także Lanza i wsp. [45]. Wiadomo, że endotelina-1 zwiększa napięcie prearterioli wieńcowych nie tylko przez bezpośrednie działanie na komórki mięśni gładkich naczyń, ale również poprzez uwrażliwienie ich na inne czynniki kurczące naczynia, np. katecholaminy, angiotensynę II [49]. Poza podwyższonym stężeniem endoteliny-1, u chorych z zespołem X wykazano nieprawidłową reakcję wazodylatacyjną po dożylnym podaniu insuliny, czynnika pośrednio wpływającego na rozszerzenie naczyń (nasilenie uwalniania NO) [50]. Wykazano, że u pacjentów z zespołem X stężenie tlenu azotu we krwi w spoczynku jest porównywalne z obserwowanym w grupie osób zdrowych. Natomiast po wysiłku lub stymulacji farmakologicznej wzrost stężenia tlenu azotu u pacjentów z zespołem X był wyraźnie mniejszy w porównaniu z grupą kontrolną [50]. Na tej podstawie zasugerowano rolę upośledzenia syntezy tego wazodylatatora [50]. Tę hipotezę potwierdziły badania Egashira i wsp. [40], którzy po dowieńcowym podaniu L-argininy (prekursora NO) u pacjentów z zespołem X zaobserwowali rozszerzenie naczyń wieńcowych. O L-argininie wiadomo, że poza rozszerzeniem naczyń krwionośnych odwraca również wazodylatacyjną dysfunkcję śródbłonka naczyniowego związaną z podwyższonym stężeniem endogennego inhibitora syntazy tlenu azotu, tzw.

asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) [51], która zmniejsza zależną od tlenu azotu wazorelaksację [52]. Badania Piatti i wsp. [53] u pacjentów z zespołem X wykazały podwyższone stężenia inhibitora syntazy tlenu azotu i endoteliny-1. Po dożylnym podaniu insuliny nie zanotowano u pacjentów oczekiwanego wzrostu stężenia tlenu azotu i poprawy przepływu krwi przez naczynia przedramienia. Ponadto autorzy zanotowali, że ten niekorzystny efekt ustępuje po podaniu L-argininy. Ich zdaniem, jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za wysokie stężenie endoteliny-1 może być nadmiar inhibitora syntazy tlenu azotu (ADMA), który przez zahamowanie uwalniania tlenu azotu zaburza równowagę i zakłóca mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy uwalnianiem tlenu azotu a endoteliną-1 [53].

Kolejnym możliwym mechanizmem odpowiedzialnym za dysfunkcję śródbłonna naczyniowego mogą być zaburzenia działania układów transportu kationów sodu i potasu przez błonę komórkową, głównie ATP-zależnej pompy sodowo-potasowej [46, 54]. W warunkach fizjologicznych stres i/lub wysiłek powodują usunięcie potasu z komórek mięśnia sercowego, prowadząc do wzrostu stężenia tego kationu w przestrzeni pozakomórkowej [55]. Zjawisko to może być potęgowane przez działanie katecholamin [56]. W warunkach fizjologicznych, powysiłkowa hiperkaliemia szybko ustępuje dzięki odruchowemu nasileniu działania błonowego systemu transportowego (sodowo-potasowej ATP-azy) [56]. Botker i wsp [57] wykazali, że u pacjentów z zespołem X w porównaniu z osobami zdrowymi powysiłkowa hiperkaliemia ustępuje znacznie wolniej, prawdopodobnie z powodu mniejszej wydolności ATP-zależnej pompy sodowo-potasowej [54]. Rozwijająca się w takich warunkach hiperkaliemia może powodować np. ból wieńcowy [58], zmiany odcinka ST w badaniu EKG czy zaburzenia perfuzji, notowane w scyntygrafii talowej [58].

Zdaniem niektórych autorów przyczyną upośledzenia przepływu wieńcowego u chorych z zespołem X mogą być zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego. Obliczono, że u ok. 20% pacjentów z objawami stenokardialnymi, przyjmowanych na oddziały intensywnej opieki kardiologicznej z podejrzeniem dławicy piersiowej, powodem bólów były schorzenia przełyku [59]. Najczęstszą przyczyną nietypowych bólów w klatce piersiowej wywołanych przez wysiłek jest refluks żołądkowo-przełykowy [60]. Zarzucanie kwaśnej treści pokarmowej do przełyku na drodze odruchowej może powodować zmniejszenie perfuzji mięśnia sercowego i w takim mechanizmie wywoływać ból i zmiany w zapisie EKG (*link angina*) [61].

Kardiologiczny zespół X stanowi najprawdopodobniej zespół heterogenny o złożonym mechanizmie patogenetycznym. Wobec wielu czynników mogących prowadzić do wystąpienia jego objawów, istotnym problemem diagnostycznym staje się określenie udziału poszczególnych zjawisk patogenetycznych. Wydaje się, że większość z nich można sprowadzić do działania dwóch wzajemnie uzupełniających się mechanizmów: niedokrwienia mięśnia sercowego i zaburzeń percepcji bólu. Elementem wiążącym obydwie teorie mogłaby być adenozyńska łącząca w sobie cechy mediatora bólowego, a zarazem czynnika ograniczającego niedokrwienie mięśnia sercowego.

Celem leczenia pacjentów z kardiologicznym zespołem X jest dążenie do poprawy jakości ich życia przez wyeliminowanie lub ograniczenie do minimum epizodów bólu stenokardialnego. Azotany podawane podjęzykowo, zwykle przynoszące poprawę chorym z typową dławicą piersiową, są skuteczne jedynie w 40–50% [62]. W niektórych przypadkach opisywano jednak pogarszanie się wyników próby wysiłkowej bezpośrednio po podaniu monoazotanów [63].

W wielu obserwacjach stwierdzono, że u chorych z zespołem X do poprawy parametrów próby wysiłkowej i zmniejszenia częstotliwości i natężenia epizodów bólowych prowadzi terapia β -blokerami — podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu choroby niedokrwiennej serca [62]. Skuteczność tych leków oceniana przez różnych autorów wynosi 20–60% w monoterapii i ok. 30% w terapii skojarzonej z doustnymi azotanami [62]. Szczególne korzyści odnoszą pacjenci z nadmierną aktywnością układu współczulnego, której wykładnikiem są m.in. okresy tachykardii notowane w trakcie 24-godzinnej monitorowania EKG [62].

Poprawę tolerancji wysiłku i jakości życia u części chorych z zespołem X obserwowano po zastosowaniu antagonistów wapnia: diltiazemu, nifedypiny i werapamilu [62, 64]. Z długoletnich obserwacji wynika, że korzystne działania antagonistów wapnia notuje się przy monoterapii w ok. 30% przypadków, a kolejne 10% chorych odczuwa poprawę samopoczucia po włączeniu azotanów [62].

Korzystne efekty stosowania 17- β -estradiolu zanotowano u kobiet z zespołem X będących w okresie pomenopauzalnym [48]. Poprawa samopoczucia i tolerancji wysiłku u tych pacjentek mogła być wynikiem spowodowanej przez estrogeny poprawy czynności śródbłonna i profilu lipidowego [47, 48].

Do rzadziej stosowanych, a często korzystnie działających leków należy aminofilina, która blokuje receptory adenozynowe. Pod wpływem aminofi-

liny u części chorych z zespołem X obserwowano poprawę tolerancji wysiłku oraz redukcję liczby i natężenia epizodów bólowych [62, 65]. Wydaje się, że lek ten może być szczególnie przydatny w grupie chorych z zespołem X, u których stwierdza się dodatni wynik dipirydamolowych testów obciążeniowych.

U niektórych chorych z zespołem X korzystne wyniki zanotowano po zastosowaniu blokerów receptorów α -adrenergicznych klonidyny [66] i doksaazosyny [67].

Ze względu na zaburzenia emocjonalne lub objawy depresji, które obserwuje się u części chorych z zespołem X, podejmowano próby stosowania u nich leków antydepresyjnych. Cannon i wsp. [66] a następnie Cox i wsp. [68] zanotowali znaczną (ok. 50%) redukcję liczby epizodów bólowych po kilkutygodniowym leczeniu imipraminą.

Nie budzi już wątpliwości korzystny efekt leków o działaniu metabolicznym u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca na tle miażdżycy tętnic wieńcowych [69–71]. Fakt ten, jak i udowodniony częściowy przynajmniej udział procesów niedokrwiennych w etiologii zespołu X, sugerowały celowość sprawdzenia ich przydatności również w tej grupie chorych. Badaniami objęto 33 pacjentów z zespołem X [72], których poddano 6-miesięcznej terapii trimetazydyną (60 mg/d.). Chorzy w czasie obserwacji nie przyjmowali żadnych innych leków poza kwasem acetylosalicylowym i doraźnie stosowanymi krótkodziałającymi azotanami. Leczenie poprzedzono wykonaniem testu wysiłkowego, który powtarzano po miesiącu i po 6-miesięcznej terapii. Po 6 miesiącach leczenia trimetazydyną poprawę samopoczucia w postaci zmniejszenia liczby i natężenia incydentów bólowych zanotowano u 62% pacjentów. U większości chorych stwierdzono znamienne wydłużenie czasu trwania wysiłku oraz czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm. Podczas leczenia zwiększyło się również maksymalne obciążenie. Po 6 miesiącach terapii u 4 pacjentów w ogóle nie odnotowano obniżenia odcinka ST w czasie wysiłku, co pozwalało zinterpretować wyniki testu wysiłkowego jako ujemne [72]. W ciągu 8-letniej obserwacji pacjenci pozostawali pod ścisłą kontrolą ambulatoryjną. Prawie 70% chorych z zespołem X przyjmowało trimetazydynę, z czego 50% osób — regularnie. W kilku przypadkach próby odstawienia leku wiązały się z gwałtownym nasileniem dolegliwości. U większości chorych terapię trimetazydyną kojarzono z β -blokerami lub antagonistami wapnia.

Uwzględniając fakt, że w grupie chorych, obserwowanej przez autorów niniejszej pracy, tylko u 10% badanych za pomocą dostępnych metod wykazano tło niedokrwienne, należy zastanowić się

nad możliwym mechanizmem warunkującym korzystne działanie trimetazydyny. Wiadomo, że lek ten w warunkach niedotlenienia tkanek wpływa na procesy metaboliczne w komórkach głównie poprzez hamowanie procesu β -oksydacji kwasów tłuszczowych na drodze zahamowania enzymu 3-KAT (tiolazy3-ketoacylokoenzymu A) i nasilenie procesu oksydacji glukozy, co prowadzi do oszczędzania tlenu i zmniejszenia kwasicy wewnątrzkomórkowej. Trimetazydyna podtrzymuje produkcję ATP, który w warunkach niedotleniania kardiomiocytów zużywany jest przez komórkę głównie na podtrzymanie czynności układów transportu jonów, między innymi ATP-zależnej pompy sodowo-potasowej. W kardiologicznym zespole X stwierdzono upośledzenie czynności układu transportującego jony sodu i potasu [54], a więc nie można wykluczyć, że nawet niewielkie niedotlenienie mięśnia sercowego, pojawiające się podczas wysiłku, mogłoby powodować dalsze istotne pogorszenie jego funkcji i powysiłkową hiperkaliemię [57]. W tej sytuacji trimetazydyna, podtrzymując produkcję ATP, zmniejszałaby zakres zaburzeń śródkomórkowego stężenia potasu, a tym samym zarówno dolegliwości bólowe, jak i zmiany elektrokardiograficzne.

Korzystne efekty stosowania trimetazydyny w chorych z zespołem X zanotowali autorzy tureccy [73]. Stwierdzili oni poprawę tolerancji wysiłku w grupie 35 osób z zespołem X po 4-tygodniowej terapii tym lekiem.

Złożony charakter kardiologicznego zespołu X skłania do tego, by każdego pacjenta traktować indywidualnie, starając się określić, która ze składowych patogenetycznych dominuje w danym przypadku. Trudno w tej sytuacji opracować skuteczny uniwersalny schemat postępowania terapeutycznego. Dlatego też sposób leczenia należy ustalać indywidualnie, posługując się metodą empiryczną. Przyszły kierunek działania będzie zależeć przede wszystkim od dalszego postępu w poznawaniu ciągle do końca niewyjaśnionych patomechanizmów kardiologicznego zespołu X.

Piśmiennictwo

1. Panting J.R., Gatehouse P.D., Yang G.Z., Grothues F. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1948–1953.
2. Kaski J.C., Rosano G.M., Collins P., Nihoyannopoulos P., Maseri A., Poole-Wilson P. Syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function — a long term follow-up study. *Am. J. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 807–814.

3. Sullivan A.K., Holdright D., Wright C.A. Chest pain in women: Clinical investigative and prognostic features. *BMJ* 1994; 308: 883–886.
4. Panza J., Laurienzo M., Curiel R. i wsp. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transeosophageal dobutamine stress echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 293–301.
5. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
6. Reaven G.M. Syndrome X: Is one enough? *Am. Heart J.* 1994; 127: 1439–1442.
7. Perin C., Pacini G., Giunti S., Comune M., Conte M.R., Cassader M., Pagano G. Microvascular angina (cardiological syndrome X) per se is not associated with hyperinsulinaemia or insulin resistance. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000; 30: 481–486.
8. Radice M., Giudici V., Marinelli G. Long-term follow-up in patients with positive exercise test and angiographically normal coronary arteries (syndrome X). *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 620–621.
9. Kemp H.G., Kronmal R.A., Vlietstra R.E. Coronary Artery Surgery Study. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: A CASS registry study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986; 7: 479–483.
10. Kemp H.G., Vokanos P.S., Cohn P.F., Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. *Am. J. Cardiol.* 1973; 54: 735–742.
11. Epstein S.E., Cannon III R.O., Bonow R.O. Exercise testing in patients with microvascular angina. *Circulation* 1991; supl. III: III-73–III-76.
12. Lanza G.A., Manzoli A., Pasceri V. i wsp. Ischemic-like ST-segment changes during Holter monitoring in patients with angina pectoris and normal coronary arteries but negative exercise testing. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 1–6.
13. Cannon R.O., Bonow R.O., Bacharach S.L. i wsp. Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 1985; 71: 218–226.
14. Anselmi M., Golia G., Marino P. Comparison of left ventricular function and volumes during transeosophageal atrial pacing combined with two-dimensional echocardiography in patients with syndrome X, atherosclerotic coronary artery disease, and normal subjects. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 1261–1265.
15. Fragasso G., Rossetti F., Dosio F. i wsp. High prevalence of the thallium-201 reverse redistribution phenomenon in patients with syndrome X. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 1482–1487.
16. Kao C.H., Wang S.J., Ting C.T., Chen Y.T. Tc-99m Sestamibi Myocardial SPECT in syndrome X. *Clin. Nucl. Med.* 1996; 21: 280–283.
17. Camici P., Marraccini P., Lorenzoni R. i wsp. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: Response to pacing stress. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 1461.
18. Rosano G.M., Kaski J.C., Arie S. i wsp. Failure to demonstrate myocardial ischaemia in patients with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus pH monitoring and lactate metabolism. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 1175–1180.
19. Buchtial S.D., den Hollander J.A., Merz C.N. i wsp. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary arteriograms. *N. Engl. J. Med.* 2000; 23: 829–835.
20. Rogacka D., Guzik P., Wysocki H. i wsp. Kardiologiczny zespół X. Monitorowanie EKG metodą Holtera, dipirydamolowa echokardiografia obciążeniowa i technetowa scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego u pacjentów z kardiologicznym zespołem X. *Kardiolog. Pol.* 1999; 51: 293–299.
21. Chauhan A., Mullins P.A., Thuraisingham S.I. i wsp. Abnormal cardiac pain perception in syndrome X. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 329–335.
22. Frober O., Arendt-Nielsen L., Bak P., Funch-Jensen P., Bagger J.P. Pain perception and brain evoked potentials in patients with angina despite normal coronary angiograms. *Heart* 1996; 75: 436–441.
23. Shapiro L.M., Crake T., Poole-Wilson P.A. Is altered cardiac sensation responsible for chest pain in patients with normal coronary arteries? Clinical observation during cardiac catheterization. *BMJ* 1988; 296: 170–171.
24. Cannon III R.O., Quyyumi A.A., Schenke W.H. Abnormal cardiac sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 16: 1359–1362.
25. Turiel M., Galassi A.R., Glazier J.J., Kaski J.C., Meseri A. Pain threshold and tolerance in women with syndrome X and women with stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1987; 6: 503–507.
26. Rosen S.D., Paulesu E., Wise R., Camici P. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart* 2002; 87: 513–519.
27. Rosen S.D., Paulesu E., Nihoyannopoulos P. i wsp. Silent ischaemia as a central problem: regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischaemia. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 939–949.
28. Lanza G.A., Crea F. The complex link between brain and heart in cardiac syndrome X. *Heart* 2002; 88: 328–330.
29. Lanza G.A., Biordano A., Pristipino C. i wsp. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X, detected by [¹²³I]-metaiodobenzylguanidine myocardial scyntygraphy. *Circulation* 1997; 96: 821–826.

30. Lanza G.A., Sestitio A., Pristipino S. i wsp. Spinal cord stimulation in patients with refractory anginal pain and normal coronary arteries. *Ital. Heart J.* 2001; 2: 25–30.
31. Maseri A., Crea F., Kaski J.C., Crake T. Mechanism of angina pectoris in syndrome X. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 499–506.
32. Lanza G.A. Abnormal cardiac nerve function in syndrome X. *Herz* 1999; 24: 97–106.
33. Inobe Y., Kugiyama K., Moruta E. i wsp. Role of adenosine in pathogenesis of syndrome X: assessment with coronary hemodynamic measurement and thallium-201 myocardial single-proton emission computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 890–896.
34. Ely S.W., Berne R.M. Protective effects of adenosine in myocardial ischemia. *Circulation* 1992; 85: 893–904.
35. Crea F., Pupita G., Galassi A.R. i wsp. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 1990; 81: 164–172.
36. Lagerqvist B., Sylven C., Waldenstrom A. Lower threshold for adenosine-induced chest pain in patients with angina and normal coronary angiograms. *Br. Heart J.* 1992; 68: 282–285.
37. Montorsi P., Fabbicchi F., Loaldi A. i wsp. Coronary adrenergic hyperactivity in patients with syndrome X and abnormal electrocardiogram at rest. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 1698–1627.
38. Rosano G., Ponikowski P., Adamopoulos S. i wsp. Abnormal autonomic control of the cardiovascular system in syndrome X. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 1174–1179.
39. Camici P., Marracini P., Gistri R. i wsp. Adrenergically mediated coronary vasoconstriction in patients with syndrome X. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1994; 8: 221–226.
40. Egashira K., Inou T., Hirooka Y., Yamada A., Taheshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1659–1664.
41. Zeiher A.M., Krause T., Schachinger V., Minners J., Moser E. Impaired endothelium dependent vasodilation of the coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischaemia. *Circulation* 1995; 91: 2345–2352.
42. Cannon R.O., Epstein S.E. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* 1988; 61: 1338–1343.
43. Cannon R.O., Camici P.G., Epstein S. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992; 85: 883–892.
44. Chauhan A., Mullins P.A., Petch M.C. i wsp. Is coronary flow reserve in response to papaverine really normal in syndrome X. *Circulation* 1994; 89: 1998–2004.
45. Lanza G.A., Luscher T.F., Pasceri V. i wsp. Effects of atrial pacing on arterial and coronary sinus endothelin-1 levels in syndrome X. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 1187–1191.
46. Gaspardone A., Ferri C., Crea F. i wsp. Enhanced activity of sodium-lithium countertransport in patients with cardiac syndrome X: potential link between cardiac and metabolic syndrome X. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 2031–2014.
47. Rosano G., Collins P., Kaski J. i wsp. Syndrome X in women is associated with estrogen deficiency. *Eur. Heart J.* 1995; 16: 610–614.
48. Rosano G., Peteres N., Poole-Wilson P. i wsp. 17- β -estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *Am. J. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 1500–1505.
49. Kaski J.C., Elliott P.E., Salomone O. i wsp. Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina and normal coronary angiograms. *Br. Heart J.* 1995; 74: 620–624.
50. Piatti P.M., Fragasso G., Lucilla D. i wsp. Endothelial and metabolic characteristics of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Am. J. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1452–1460.
51. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Szuma A. i wsp. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842–1847.
52. Cooke J.P. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2032–2037.
53. Piatti P., Fragasso G., Monti L.D. i wsp. Acute intravenous L-arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: correlation with asymmetric dimethylarginine levels. *Circulation* 2003; 28: 429–436.
54. Ferri C., Desideri G., Gaspardone A. i wsp. Decreased activity of red blood cell ATPase-dependent Na⁺ pump in patients with cardiac syndrome X. *Clin. Scien.* 1999; 97: 369–375.
55. Webb S.C., Poole-Wilson P.A. Potassium exchange in the human heart during atrial pacing and myocardial ischaemia. *Br. Heart J.* 1986; 55: 554–559.
56. Clausen T. Regulation of active Na⁺, K⁺ transport in skeletal muscle. *Physiol. Rev.* 1986; 66: 542–580.
57. Botker H.E., Sonne H.S., Frobert O., Andreasen F. Enhanced exercise-induced hyperkalemia in patients with syndrome X. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1056–1061.

58. Poole-Wilson P.A. Potassium and the heart. *Clin. Endocrin. Met.* 1984; 13: 249–268.
59. Richter J.K., Bradley L.A., Castell D.O. Esophageal chest pain: current controversies in pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Ann. Intern. Med.* 1989; 110: 66–78.
60. Cannon R.O., Cattau E.L., Yakshe P.N. Coronary flow reserve, esophageal motility and chest pain in patients with angiographically normal arteries. *Am. J. Med.* 1990; 88: 217–222.
61. Chauhan A., Petch M.C., Schofield P.M. Cardio-oesophageal reflux in humans as a mechanism for “link angina”. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 407–413.
62. Kaski J.C., Garcia V.F. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 283–293.
63. Lanza G.A., Manzoli A., Bia E., Crea F., Maseri A. Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome X. *Circulation* 1994; 90: 2695–2700.
64. Cannon R.O., Watson R.M., Rosing D.R. i wsp. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am. J. Cardiol.* 1985; 56: 242–246.
65. Elliot P., Krzyżanowska-Dickinson K., Kaski J.C. i wsp. Effect of oral aminophylline in patients with angina and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Heart* 1997; 77: 523–526.
66. Cannon R.O., Quyyumi A., Mincemoyer R. i wsp. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1411–1417.
67. Botker H.E., Sonne H., Schmitz O. i wsp. Effects of doxazosin on exercise-induced angina pectoris, ST-segment depression, and insulin sensitivity in patients with syndrome X. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 1352–1356.
68. Cox I.D., Hann M., Kaski J.C. Low dose imipramine improves chest pain but not quality of life in patients with angina and normal coronary angiograms. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 250–254.
69. Sellier P., Audouin P., Payen B., Duong T.C., Corona P., Ourbak P. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 33: 205–207.
70. Sellier P., Harpey C., Corona P. i wsp. Chronic effects of trimetazidine on ergometric parameters in effort angina. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1990; supl. 4: 822–823.
71. Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S. i wsp. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1994; 37: 279–288.
72. Rogacka D., Guzik P., Wykrętowicz A., Rzeźniczak J., Dziarmaga M., Wysocki H. Effects of Trimetazidine on clinical symptoms and exercise tolerance in patients with syndrome X — a preliminary study. *Coron. Artery Dis.* 2000; 11: 171–177.
73. Nalbantgil S., Altinti A., Yilmaz H., i wsp. The effect of trimetazidine in the treatment of microvascular angina. *Int. J. Angiol.* 1999; 8: 40–43.