

Zawał serca w przebiegu dławicy naczynioskurczowej u 57-letniego mężczyzny

Myocardial infarction in a course of Prinzmetal angina in a 57-years-old man

Paweł Salwa¹, Beata Woźniakowska-Kapłon^{1, 2}

¹I Kliniczny Oddział Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

²Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

STRESZCZENIE

Dławica odmienna (dławica Prinzmetal; VA) to stosunkowo rzadka postać choroby wieńcowej. Niedokrwienie mięśnia sercowego w jej przebiegu jest spowodowane skurczem tętnicy wieńcowej. Napady VA zwykle występują w spoczynku. W większości przypadków rokowanie jest dobre. Przebieg dławicy Prinzmetal może być powikłany zawałem serca, arytmia lub nagłą śmiercią sercową. Zawał serca w przebiegu VA występuje bardzo rzadko, jedynie w 0,5% przypadków. W artykule przedstawiono przypadek pacjenta z zawałem serca w przebiegu dławicy naczynioskurczowej.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (1), 43–47

Słowa kluczowe: dławica odmienna, dławica Prinzmetal, zawał serca

ABSTRACT

Variant angina (Prinzmetal angina; VA) is a relatively rare form of coronary artery disease. Myocardial ischemia in course of VA is caused by coronary artery spasm. Attacks of VA usually occur at rest. In most cases, the prognosis is good. The course of Prinzmetal's angina may be complicated by myocardial infarction, arrhythmia or sudden cardiac death. Myocardial infarction in the course of VA is very rare, only in 0.5% of cases. We present a case of a patient with myocardial infarction in the course of VA.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (1), 43–47

Key words: variant angina, Prinzmetal angina, myocardial infarction

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Beata Woźniakowska-Kapłon
I Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii
Wojewódzki Szpital Zespolony
ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce
tel.: 41 367 13 91 lub 88, faks: 41 36 71 396
e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

WPROWADZENIE

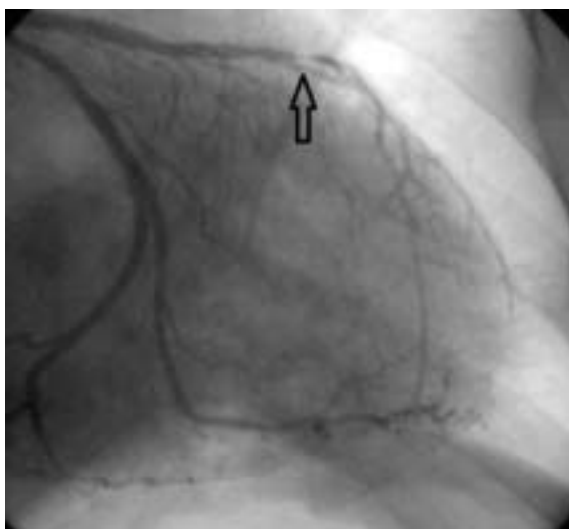
Dławica odmienna (Prinzmetal, naczynioskurczowa [VA, *variant angina*]) to dość rzadko występująca postać choroby wieńcowej, w której pojawiające się bóle o charakterze dławicowym są spowodowane silnym skurczem naczyń wieńcowych, prowadzącym do niedokrwienia mięśnia sercowego. Dolegliwości bólowe w przebiegu VA najczęściej pojawiają się w spoczynku i nie mają związku przyczynowo-skutkowego z sytuacjami zwiększonego zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, takim jak wysiłek fizyczny czy stres. W większości przypadków rokowanie jest dobre; 5-letnie przeżycie wynosi 89–97% [1]. Przebieg VA może być jednak powikłany zawałem serca, zaburzeniami rytmu lub przewodzenia czy nagłym zgonem sercowym. Zawał serca w przebiegu VA zdarza się bardzo rzadko, bo jedynie w 0,5% przypadków [2]. Poniżej zaprezentowano przypadek pacjenta, u którego doszło do zawału serca ściany dolnej w przebiegu VA.

OPIS PRZYPADKU

Pięćdziesięciosiedmioletni pacjent, niepalący, z chorobą niedokrwinną serca, nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią w wywiadzie, został przyjęty na I Kliniczny Oddział Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach z powodu silnego bólu w klatce piersiowej o charakterze gnecenia, z towarzyszącymi nudnościami i zlewnymi potami. Ból pojawił się w nocy, w trakcie spoczynku i trwał około 6 godzin. Był to drugi w życiu tego chorego epizod dolegliwości o typowym charakterze i lokalizacji. Pierwszy wystąpił 6 lat wcześniej. Wówczas w leczeniu zastosowano azotany oraz leki z grupy antagonistów wapnia, które chory przyjmował systematycznie, natomiast zaprzestał ich stosowania 2 dni przed wyżej



Rycina 1. Zapis elektrokardiogramu przy przyjęciu do szpitala



Rycina 2. Obraz angiograficzny: skurcz w obrębie gałęzi międzykomorowej przedniej



Rycina 3. Obraz angiograficzny: gałąź międzykomorowa przednia po podaniu nitrogliceryny — ustąpienie skurczu naczyniowego

wymienioną hospitalizacją. Przy przyjęciu do szpitala w wykonanym elektrokardiogramie (EKG) stwierdzono uniesienie odcinka ST do 2 mm w odprowadzeniach kończynowych II, III i aVF, ze zwierciadlanym obniżeniem w odprowadzeniach przedsercowych V1 i V2 (ryc. 1). Wdrożono skojarzone leczenie przeciwplatekcyjne oraz podawanie heparyny niefrakcjonowanej. W badaniach biochemicznych stwierdzono wzrost stężenia troponiny T (0,033 → 0,204 → 0,344 ng/ml). W badaniu angiograficznym, wykonanym bezpośrednio po przyjęciu do szpitala, w gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej uwidoczniło się zwężenie światła naczynia do 70% (ryc. 2). Po dowieńcowym podaniu nitrogliceryny uzyskano efekt wazodylatacyjny oraz powrót prawidłowego światła naczynia i przepływu (ryc. 3).

W pozostałych naczyniach wieńcowych zwężeń nie zaobserwowano. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono przerost mięśnia sercowego z prawidłową kurczliwością i frakcją wyrzutową wynoszącą około 60% oraz hipokinezę podstawnego segmentu ściany dolno-tylnej. Zapis EKG uległ normalizacji (ryc. 4). W 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera występowały okresy bradykardii do 45/min w ciągu dnia; nie notowano dynamicznych zmian odcinka ST. W leczeniu ambulatoryjnym zastosowano: kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg, klopidogrel w dawce 75 mg (12 mies.), pantoprazol w dawce 20 mg, amlodipinę w dawce 5 mg, monoazotan izosorbidu w dawce 100 mg oraz atorwastatinę w dawce 20 mg. W czasie 6-miesięcznej obserwacji przebieg choroby jest stabilny i nie występują dolegliwości bólowe.



Rycina 4. Zapis elektrokardiogramu 3. dnia pobytu w szpitalu

OMÓWIENIE

Dławicę odmienną po raz pierwszy opisali Prinzmetal i wsp. w 1959 roku [3]. Zarówno w wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC), jak i *American Heart Association* (AHA) oraz *American College of Cardiology* (ACC) dławica Prinzmetala jest definiowana jako ostry zespół wieńcowy z przejściowym uniesieniem odcinka ST i klasyfikowana jako wariant niestabilnej dławicy piersiowej [4, 5]. Występujące w tej jednostce chorobowej dolegliwości bólowe wynikają ze skurczu naczyń wieńcowego prowadzącego do niedokrwienia mięśnia sercowego. Do skurczu może dochodzić zarówno w obrębie naczynia zdrowego, jak i w tętnicach zmienionych miażdżycowo (ok. 60% pacjentów) [2, 6]. Najczęściej skurcz dotyczy prawej tętnicy wieńcowej oraz gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej. Średnia wieku pacjentów z VA w chwili rozpoznania choroby jest mniejsza od stwierdzonej w populacji osób z chorobą niedokrwinną serca na podłożu miażdżycowym. W większości przypadków nie występują u nich klasyczne czynniki ryzyka choroby wieńcowej. Wyjątkiem jest palenie tytoniu, które w etiologii VA odgrywa szczególną rolę. Innymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia objawów choroby są: hiperwentylacja, stres, niska temperatura, spożycie alkoholu lub przyjmowanie kokainy [7]. Dławica odmienna może być również indukowana lekami, takimi jak 5-fluorouracyl czy cyklofosfamid. Postuluje się również związek między bólami dławicowymi w przebiegu VA a astmą aspirynową. Szczyt występowania epizodów VA przypada między północą a godzinami wczesno porannymi, kiedy chory pozostaje w spoczynku, niemniej jednak zdarzają się w VA bóle związane z porannym „rozruchem” (*first effort angina*), natomiast podejmowane znaczne wysiłki w późniejszych godzinach nie wywołują dławicy. Charakter i czas występowania objawów sugerują, że

dolegliwości dławicowe nie są związane z dysproporcją między zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a jego podażą. Hipotezę tę zdaje się potwierdzać fakt nasilania objawów VA przez leki β -adrenolityczne, szczególnie nioselektywne. W zapisie EKG dławica Prinzmetala charakteryzuje się przemijającymi uniesieniami odcinka ST w odprowadzeniach odpowiadających naczyniu, które jest objęte spazmem. W przebiegu choroby notuje się również obniżenia odcinka ST. Ich występowanie jest tłumaczone niecałkowitym zamknięciem światła naczynia. Inną przyczynę występowania obniżenia odcinka ST w przebiegu VA podają Tada i wsp. [8], według których istniejące krążenie oboczne zapewnia unaczynienie regionu zaopatrywanego przez obkurzoną tętnicę i tym samym zapobiega pełnościennemu niedokrwieniu, objawiając się obniżeniem odcinka ST. Podobne obserwacje wynikają z badań Yasuego i wsp. [9], którzy zaobserwowali częstsze występowanie obniżenia niż uniesień odcinka ST u pacjentów z rozwiniętym krążeniem obocznym w zakresie tętnic wieńcowych.

Dokładny mechanizm VA nie jest do końca poznany. Istnieje wiele teorii, za pomocą których próbuje się wyjaśnić ten mechanizm oraz substancje wywołujące skurcz prowadzący do niedokrwienia. Wydaje się, że objawy choroby mogą wynikać z zaburzenia produkcji tlenu azotu (NO, *nitric oxide*), który w warunkach fizjologicznych — poprzez aktywację cykazy guanylanowej — prowadzi do wzrostu stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (GMP, *guanosine monophosphate*), wywołując efekt wazodylatacyjny. Ponadto NO działa supresyjnie na produkcję endoteliny i angiotensyny II, które z kolei wykazują działanie wazokonstrykcyjne i stymulują proliferację mięśniówki gładkiej [10, 11]. Kolejną substancją odgrywającą rolę w patomechanizmie skurczu naczyniowego jest acetylocholina (Ach) — mediator przywspółczulnego ukła-

du nerwowego. Acetylocholina w naczyniach z nieuszkodzonym śródbłonkiem działa za pośrednictwem NO naczyniorozszerzająco, natomiast gdy śródbłonek jest uszkodzony lub niewydolny, działa wazokonstrykcyjnie [12]. Ważną rolę w patogenezie VA wydaje się również odgrywać nadmierna aktywność fosfolipazy C, która poprzez przesunięcie jonów Ca^{2+} z przestrzeni pozakomórkowej może powodować skurcz mięśniówki gładkiej. W przebiegu VA jest również obserwowany wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) przemawiający za udziałem komponenty zapalnej w etiopatogenezie choroby [13].

Rozpoznanie choroby dokonuje się na podstawie obrazu klinicznego w połączeniu z charakterystycznym przemijającym uniesieniem bądź obniżeniem odcinka ST w zapisie EKG. Potwierdzenie diagnozy uzyskuje się w badaniu angiograficznym, w którym nie ma istotnych hemodynamicznie zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych. Pomocny w postawieniu diagnozy może być obserwowany po donacznym podaniu nitrogliceryny efekt wazodylacyjny, jest to jednak możliwe tylko w ostrej fazie choroby. Próby prowokacyjne z zastosowaniem ergonowiny bądź Ach są rzadko wykonywane.

W przebiegu VA mogą wystąpić zaawansowane formy zaburzeń rytmu i przewodzenia — do migotania komór i bloku przedsionkowo-komorowego III° włączenie. Może dojść również do nagłego zgonu sercowego czy przedstawianego przez autorów niniejszej pracy zawału serca. Opiswane są również przypadki, w których pierwszym objawem VA jest omdlenie [14]. Jeżeli zawał serca spowodowany długotrwałym skurczem naczynia nie współistnieje ze znacznymi zmianami w obrębie naczyń wieńcowych, rokowanie dla pacjenta jest dobre, a terapia lekami z grupy antagonistów wapnia i azotanów — wystarczająca [15, 16]. Występujące mimo farmakoterapii zaburzenia przewodzenia z towarzyszącymi im napadami całkowitych utrat przytomności (MAS, *Morgagni-Adams-Stokes*) wymagają implantacji na stałe układu stymulującego serce [17].

W terapii VA z dobrym skutkiem stosuje się leki z grupy antagonistów wapnia oraz azotany [18, 19]. Są to leki z wyboru, zgodnie z zaleceniami ESC oraz ACC/AHA (klasa zaleceń I, poziom dowodu B) [4, 5]. Leczenie to pozwala dość dobrze kontrolować objawy choroby, choć istnieją doniesienia, że mimo optymalnych dawek nie zabezpieczają one chorych przed występo-

waniem objawów spazmu tętnic wieńcowych [20]. Znane są również pojedyncze doniesienia o korzystnym działaniu fluwastatyny przeciwdziałającej skurczowi naczyń wieńcowych [21]. W przypadku ciężkiego przebiegu VA z bólami niereagującymi na farmakoterapię można rozważyć angioplastykę wieńcową z implantacją stentu w miejscu objętym skurczem. Leki β -adrenolityczne są przeciwwskazane ze względu na możliwość prowokowania skurczu naczynia. Istnieją opinie sugerujące, że w VA należałoby ograniczyć stosowanie kwasu acetylosalicylowego, ponieważ może nasilać objawy choroby, hamując wytwarzanie prostacykliny, która jest naturalnym wazodylatatorem.

Prezentowany przez autorów przypadek przedstawia rzadką sytuację, gdy w przebiegu VA dochodzi do zawału serca. Przy typowym dla tej jednostki chorobowej obrazie klinicznym i angiograficznym doszło do uwolnienia markerów uszkodzenia mięśnia sercowego. Wynikało to prawdopodobnie z długiego okresu spazmu naczynia. Opisany przypadek pacjenta ilustruje wysoką skuteczność leczenia farmakologicznego zalecanego w VA. Zwraca uwagę bliski związek czasowy między odstawieniem monoazotanu izosorbidu i antagonisty wapnia a wystąpieniem bólu zawałowego oraz bardzo dobra kontrola objawów choroby podczas właściwej farmakoterapii.

PIŚMIENNICTWO

1. Yasue H., Takizawa A., Nagao M. i wsp. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988; 78: 1–9.
2. Pasiński T. Choroba niedokrwienne serca. W: Szczekliki A., Tendera M. (red.). *Kardiologia. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2009: 363–364.
3. Prinzmetal M., Kenamer R., Merliss R. i wsp. Angina pectoris. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am. J. Med.* 1959; 27: 375–388.
4. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. i wsp. The Task force for the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndrome of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1598–1660.
5. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. i wsp. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1–157.
6. Sosnowska-Pasiarska B., Woźniakowska-Kapłon B. Dławica naczynioskurczowa, manifestacja kliniczna u 79-letniego chorego z miażdżycą tętnic wieńcowych. *Kardiologia Pol.* 2007; 65: 1101–1107.
7. Lange R.A., Cigarroa R.G., Yancy C.W. Cocaine-induced coronary artery vasoconstriction. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 1557–1562.
8. Tada Y., Keane D., Serruys P.W. Fluctuation of spastic location in patients with vasospastic angina: a quantitative angiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 1606–1614.
9. Yasue H., Tuuyama M., Kato H., Tanaka S., Akiyama F. Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: documentation by coronary arteriography. *Am. Heart J.* 1976; 91: 148–155.

10. Boulanger C., Luscher T.F. Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J. Clin. Invest.* 1990; 85: 587–590.
11. Takemoto M., Egashira K., Usui M. i wsp. Important role of tissue angiotensin-converting enzyme activity in the pathogenesis of coronary vascular and myocardial structural changes induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 278–287.
12. Furchgott R.F. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ. Res.* 1983; 53: 557–573.
13. Itoh T., Mizuno Y., Harada E. i wsp. Coronary spasm is associated with chronic low-grade inflammation. *Circ. J.* 2007; 71: 1074–1078.
14. Krzciuk A., Wożakowska-Kapłon B. Utraty przytomności jako pierwszy objaw dławicy Prinzmetala u 49-letniej kobiety. Opis przypadku. *Kardiologia Pol.* 2006; 64: 728–731.
15. Golzio P.G., Orzan F., Ferrero P. i wsp. Myocardial infarction with normal coronary arteries: ten-year follow-up. *Ital. Heart J.* 2004; 5: 732–738.
16. Da Costa A., Isaaz K., Faure E. i wsp. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1459–1465.
17. Wożakowska-Kapłon B., Janion M., Radomska E. Napadowy blok całkowity z poronnymi zespołami MAS w przebiegu dławicy naczynioskurczowej. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2002; 108: 675–680.
18. Chahine R.A., Feldman R.L., Giles T.D. i wsp. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 1365–1370.
19. Donatelli F., Mariani M.A., Pocar M. i wsp. Successful treatment of coronary artery spasm following artery bypass grafting. *Cardiologia* 1993; 38: 601–605.
20. Bory M., Pierron F., Panagides D. i wsp. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries Long-term follow-up of 277 patients. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 1015–1021.
21. Yasue H., Mizuno Y., Harada E. i wsp. SCAST (Statin and Coronary Artery Spasm Trial) Investigators. Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, on coronary spasm after withdrawal of calcium channel blockers. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1742–1748.

KOMENTARZ

Dławica odmienna — kolejna odsłona tajemniczej choroby

Dławica odmienna została opisana dość późno; publikacja w „JAMA” pochodzi z 1960 roku [1]. Miał w tym udział pracujący w zespole Prinzmetala wybitny polski kardiolog — Jan Kwoczyński. Mimo 50 lat, które właśnie upłynęły od dostrzeżenia dławicy odmiennej, postęp w zrozumieniu jej etiopatogenezy jest bardzo skromny i wciąż brakuje wyjaśnienia jednolitego procesu sprawczego, a przez to — wiarygodnej terapii. Wątpliwości budzi również właściwe zaklasyfikowanie dławicy odmiennej; ze względów pragmatycznych większość gremiów zalicza tę jednostkę chorobową do ostrych zespołów wieńcowych, lecz nawracający i często łagodny charakter dolegliwości skłaniają do objęcia dławicy odmiennej kategorią stabilnych zespołów wieńcowych [2]. Niedawno badacze włoscy podsumowali doświadczenie 12 lat obserwacji chorych z dławicą odmienną [3]. W tym okresie w dużym ośrodku kardiologicznym „uczulonym na tę chorobę” rozpoznania dławicy odmiennej dokonano u 276 chorych, co wskazuje na rzadkość tego rozpoznania w zestawieniu, na przykład, z typowymi ostrymi zespołami wieńcowymi. Brak zwężeń w tętnicach wieńcowych potwierdzono u 42% chorych. U 20,3% chorych w okresie obserwacji wystąpiły poważne zdarzenia sercowe, takie jak: zgon,

nagle zatrzymanie krążenia czy zawał serca, przy czym 43,9% spośród zdarzeń wystąpiło w okresie miesiąca od wystąpienia pierwszych objawów choroby. Potwierdza to moje nieopisane obserwacje, że u wielu pacjentów choroba szybko ulega samoistnej remisji.

Najważniejszym problemem terapeutycznym u chorych z dławicą odmienną jest pytanie, jak u osób, u których pierwszym objawem choroby — podobnie jak u opisywanego pacjenta — był ostry zespół wieńcowy, uniknąć kolejnych niekorzystnych zdarzeń wywołanych skurczem naczyniowym. Badania dokumentujące skuteczność antagonistów wapnia w większości przypadków nie spełniają kryteriów EBM (*evidence-based medicine*), a duże dawki leków tej klasy są źle tolerowane z uwagi na hipotonię.

PIŚMIENICTWO

1. Prinzmetal M., Ekmezi K., Ennamer R. i wsp. Variant form of angina pectoris, previously undelineated syndrome. *JAMA* 1960; 174: 1974–1980.
2. Pasiński T. Dławica odmienna (Prinzmetala). W: Szczekliki A., Tendera M. (red.). *Kardiologia. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2009: 363–364.
3. Lanza G., Sestito A., Sgueglia G. i wsp. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int. J. Cardiol.* 2008; 118: 41–47.

prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasiński