

# Kardiologiczny zespół X — diagnostyka, leczenie i rokowanie

## Cardiac syndrome X — diagnostics, treatment and prognosis

Elżbieta Gaduła-Gacek, Agnieszka Biełka, Lech Poloński

III Katedra i Oddział Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

### STRESZCZENIE

Do czasu ukazania się nowych wytycznych *European Society of Cardiology* w 2013 roku, dotyczących rozpoznawania i leczenia stabilnej dławicy piersiowej, dławicę mikronaczyniową zaliczano do kardiologicznego zespołu X (CSX). To złożone schorzenie o wielu możliwych mechanizmach powstawania. Leczenie chorych na CSX jest trudne i często nieskuteczne. Jakość życia pacjentów jest znacznie obniżona z powodu częstych nawrotów dolegliwości dławicowych o znacznym nasileniu słabo reagujących na typową farmakoterapię, co w sposób znamieny upośledza codzienne funkcjonowanie, zwiększa częstość absencji w pracy i liczbę hospitalizacji oraz wykonywanych badań, zarówno zachowawczych, jak i inwazyjnych, a tym samym przekłada się na konsekwencje społeczne i ekonomiczne. Prawidłowo przeprowadzona diagnostyka i właściwe rozpoznanie mogą znacznie ułatwić leczenie pacjentów z CSX, zmniejszyć liczbę niepotrzebnych powtórnych badań inwazyjnych i poprawić rokowanie chorych.

*Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (5), 265–274*

**Słowa kluczowe:** kardiologiczny zespół X, dławica mikronaczyniowa, dławica piersiowa z prawidłowymi tętnicami wieńcowymi

### ABSTRACT

Microvascular angina was considered as a part of cardiac syndrome X (CSX) until new European Society of Cardiology guidelines regarding diagnosis and treatment of stable coronary artery disease were released in 2013. CSX is a compound disease of multiple possible mechanisms. Treatment of patients suffering from it is frequently very difficult and ineffective. Quality of life of patients is often lower due to frequent recurrences of angina attacks resistant to standard therapy which handicap everyday performance, increases amount of absence from work and in-hospital stays as well as amount of performed invasive and non-invasive investigations. Facts mentioned above lead to serious social and economical consequences. Accordingly conducted diagnostic path and proper diagnosis may decrease amount of repeated invasive investigations, improve effectiveness of treatment and prognosis of patients.

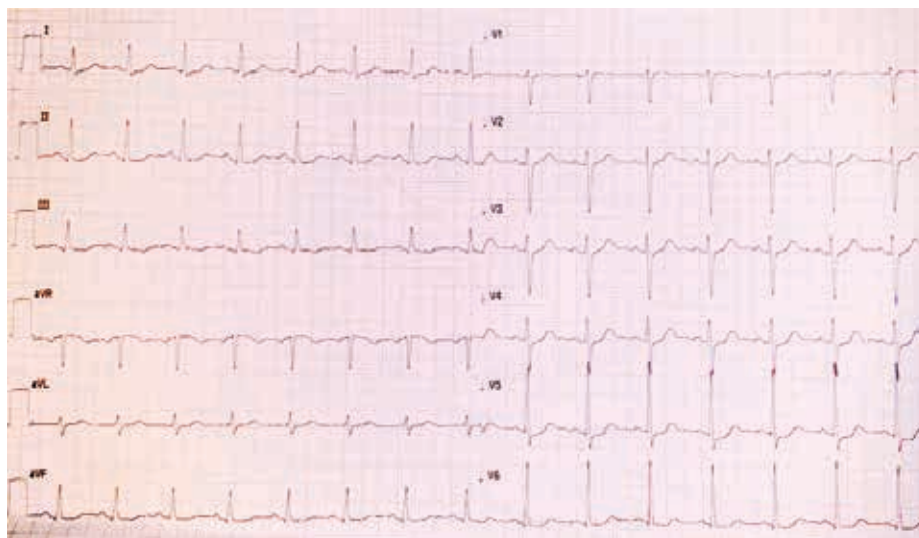
*Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (5), 265–274*

**Key words:** cardiac syndrome X, microvascular disease, angina with normal coronary arteries

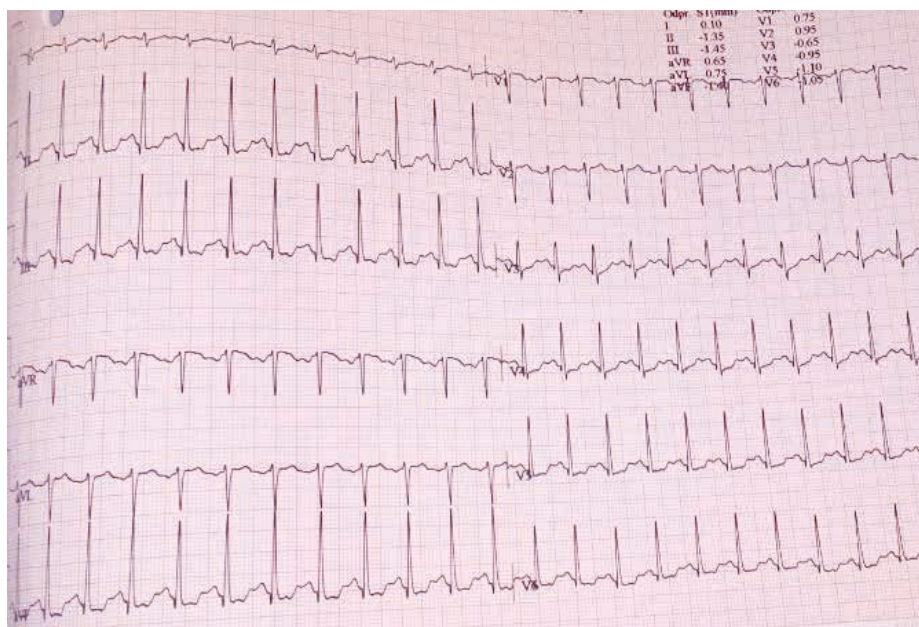
### WPROWADZENIE

Pacjentka w wieku 58 lat, z zaburzeniami gospodarki lipidowej w wywiadzie i otyłością (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] 33,4 kg/m<sup>2</sup>) została przyjęta do kliniki w celu zdiagnozowania typowych dolegliwości bólowych w klatce piersiowej. W spoczynkowym zapisie elektrokardiograficznym (EKG) występowały niespecyficzne zmiany odcinka ST pod

**Adres do korespondencji:**  
lek. Elżbieta Gaduła-Gacek  
III Katedra i Oddział Kliniczny SUM  
Śląskie Centrum Chorób Serca  
ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze  
tel.: 32 37 33 619, faks: 32 273 26 79  
e-mail: egadulagacek@gmail.com



**Rycina 1.** Obniżenia odcinka ST o 0,05 mV w odprowadzeniach II, III, aVF i V5–V6 w spoczynkowym zapisie elektrokardiograficznym



**Rycina 2.** Obniżenia odcinka ST o 0,15 mV w odprowadzeniach II, III i aVF oraz 0,1 mV w odprowadzeniu V5–V6 w teście wysiłkowym

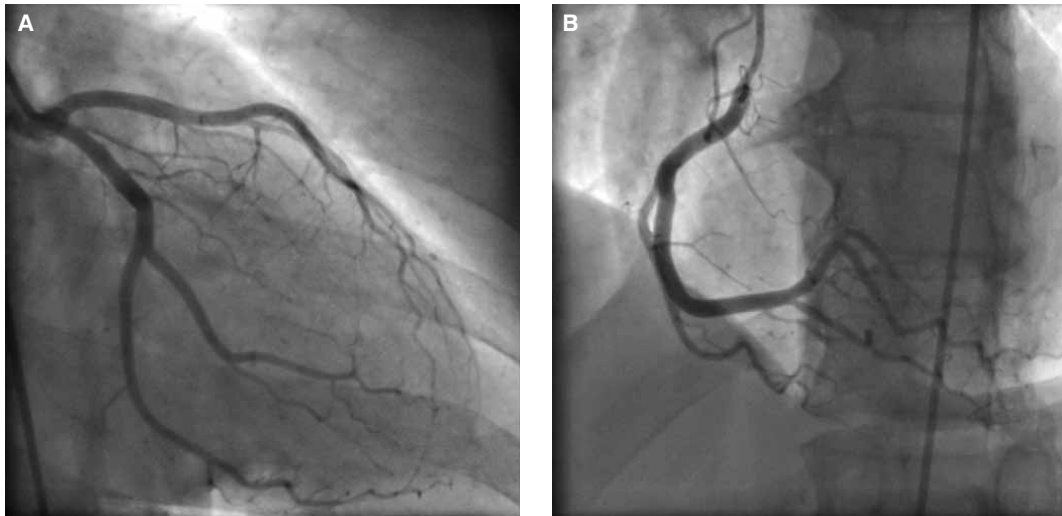
postacią obniżen o 0,05 mV w odprowadzeniach II, III, aVF i V5–V6 (ryc. 1).

Pacjentkę skierowano na test wysiłkowy na bieżni, który został przerwany przy obciążeniu 7,50 MET ze względu na ból w klatce piersiowej i pojawienie się istotnych zmian w zapisie EKG — obniżen odcinka ST o 0,15 mV w odprowadzeniach II, III, aVF oraz 0,1 mV w odprowadzeniu V5–V6 (ryc. 2).

W badaniu ultrasonokardiograficznym uwidoczniło dobrą funkcję skurczową lewej komory serca (LVEF, *left ventricular ejection fraction* — 62%), bez widocznych

regionalnych zaburzeń kurczliwości, i obecną małą falę zwrotną na zastawce mitralnej. Kurczliwość prawej komory serca również była prawidłowa (amplituda ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej [TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*] 26 mm). W koronarografii uwidoczniło drożne tętnice wieńcowe o gładkim obrysie, z prawidłowym przepływem kontrastu (ryc. 3).

Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań u pacjentki rozpoznano dławicę mikronaczyniową. Potwierdzenie tego rozpoznania wymagałoby wykonania dodatkowych testów, które omówiono w dalszej części artykułu.



Rycina 3A, B. Prawidłowy wynik koronarografii

Dławica mikronacyniowa do ukazania się nowych wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) w 2013 roku dotyczących rozpoznawania i leczenia stabilnej dławicy piersiowej była zaliczana do kardiologicznego zespołu X (CSX, *cardiac syndrome X*), który jest chorobą o złożonym i różnorodnym charakterze zarówno pod względem patofizjologicznym, jak i klinicznym. Stanowi nie lada wyzwanie dla lekarzy, do których zgłaszają się pacjenci doświadczający nawracającego i uniemożliwiającego normalne życie bólu w klatce piersiowej, którego diagnostyka jest kosztowna i długotrwała, a leczenie często bywa nieskuteczne. Uwzględniając fakt, że blisko 30% osób poddawanych koronarografii nie ma istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych, należy indywidualizować terapię, wcześniej przeprowadzając uważną rozmowę z chorym w celu oceny prawdopodobnej patofizjologii schorzenia i rokowania oraz zwrócenia uwagi na aspekty psychofizyczne i jakość życia pacjenta, co może ułatwić prowadzenie chorych z tym trudnym do leczenia zespołem.

#### DEFINICJA I KRYTERIA ROZPOZNANIA

Tradycyjna definicja CSX była triadą elementów:

- powysiłkowym lub spoczynkowym bólem w klatce piersiowej;
- dodatnim elektrokardiograficznie wynikiem testu wysiłkowego;
- obrazem prawidłowych tętnic wieńcowych w badaniu angiograficznym przy nieobecności innych systemowych schorzeń serca lub układowych (np. nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca) [1, 2];

- przy nieobecności innych systemowych schorzeń serca lub układowych (np. nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca) [1, 2].

Delcour i wsp. [3] wyodrębnili dwie robocze definicje CSX:

- zmiany niedokrwienne w zapisie elektrokardiograficznym u pacjentów z bólami w klatce piersiowej i prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych nasierdziowych w koronarografii;
- chorzy z typowymi dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej bez istotnych hemodynamicznie zwężeń tętnic wieńcowych nasierdziowych w koronarografii, u których nie udało się znaleźć innych przyczyn bólu w klatce piersiowej.

Za istotne uważa się zwężenie jednej lub więcej tętnic wieńcowych o ponad 50% [4].

W 2007 roku definicje te zostały podważone przez Lanę [2] jako zbyt niedokładne i obejmujące szeroką gamę dolegliwości o różnej patogenezie. Jego definicja CSX dotyczy mniej zróżnicowanej grupy chorych — tych, u których dolegliwości wynikają najprawdopodobniej z zaburzeń mikrokrążenia [2, 5]. Według Lany CSX może zostać rozpoznany u pacjentów z:

- typową stabilną chorobą niedokrwinną serca, u których objawy wywoływane są wysiłkiem fizycznym (dolegliwości to często przedłużający się powyżej 15–20 min dyskomfort w klatce piersiowej niereagujący lub reagujący słabo na krótko działające nitraty);
- zdiagnozowanymi zmianami odpowiadającymi niedokrwieniu mięśnia sercowego lub dysfunkcji mikrokrążenia, spełniającymi jedno lub więcej z następujących kryteriów:

- diagnostyczne obniżenie odcinka ST w elektrokardiogramie w trakcie bólu w klatce piersiowej (spontanicznego lub wywołanego wysiłkiem),
- odwracalne zaburzenia krążenia w scyntygrafii perfuzyjnej (SPECT, *single-photon emission computed tomography*),
- udokumentowane zaburzenia (głównie wysiłkowe) przepływu wieńcowego w badaniu rezonansu magnetycznego serca (MRI, *magnetic resonance imaging*), pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) lub w badaniu dopplerowskim,
- metaboliczny dowód na przejściowe niedokrwienie mięśnia sercowego w badaniu PET, MRI lub za pomocą technik inwazyjnych;
- prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych nasierdziowych lub niewielkimi zmianami w naczyniach stwierdzonymi w koronarografii (nieregularności ścian lub niewielkie zwężenia tętnic nasierdziowych do 20% światła naczynia);
- nieobecnością innej choroby serca (np. dławicy Prinzmetal, kardiomiopatii, choroby zastawkowej, przerostu mięśnia sercowego) [2, 6].

W tej definicji do rozpoznania nie jest konieczne zarejestrowanie diagnostycznych zmian elektrokardiograficznych w teście wysiłkowym. Ponadto pacjenci z współistniejącą cukrzycą czy nadciśnieniem nie są z niej wyłączeni — co więcej, sugeruje się, że choroby te stanowią istotne czynniki ryzyka wystąpienia CSX [2].

W wytycznych ECS z 2006 roku dotyczących stabilnej choroby wieńcowej (SCAD, *stable coronary artery disease*) CSX był opisywany jako jedna z odmian dławicy z prawidłowymi naczyniami, a dławica mikronaczyniowa stanowiła jego podgrupę [7]. W najnowszych wytycznych ESC 2013 dotyczących leczenia stabilnej choroby wieńcowej CSX zastąpiono nazwą: „dławica z prawidłowymi tętnicami wieńcowymi”, jednak podkreśla się, że nie u wszystkich pacjentów, których poprzednio zaliczano do grupy pacjentów z CSX, można potwierdzić chorobę mikrokrążenia wieńcowego [8].

## EPIDEMIOLOGIA

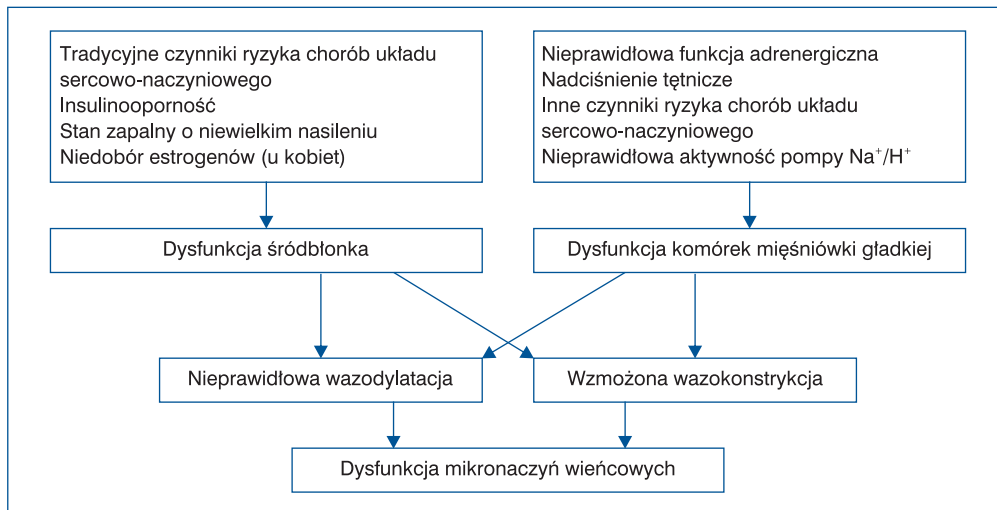
Szacuje się, że u 10–30% pacjentów, którzy poddawani są diagnostycznej koronarografii z powodu typowych dolegliwości stenokardialnych, stwierdza się „prawidłowy” obraz tętnic wieńcowych [9]. W rozdziale na płci zaznacza się wyraźna różnica — w badaniach kanadyjskich u blisko 30% osób poddawanych angiografii tętnic wieńcowych nie stwierdzono zmian w naczyniach; 23%

chorych stanowiły kobiety, 7% mężczyźni [5]. Na podstawie danych z badania *Global Utilisation of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries* (GUSTO) i badania *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) Bugardini i wsp. obliczyli, że „prawidłowe” naczynia wieńcowe stwierdzono u 10–25% kobiet zgłaszających się do szpitala z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST segment elevation myocardial infarction*) w porównaniu z 6–10% mężczyzn [5]. W badaniu kanadyjskim oszacowano, że kobiety w porównaniu z mężczyznami 3-krotnie częściej są kategoryzowane jako osoby z „prawidłowymi” tętnicami wieńcowymi na podstawie wyniku badania angiograficznego. Często cytuje się dane statystyczne wskazujące na to, że 70% pacjentów z rozpoznaniem CSX to kobiety w wieku pomenopauzalnym [5].

Kardiologiczny zespół X początkowo uznawano za łagodny zespół objawów wpływający na jakość życia pacjentów, lecz nie wpływający na rokowanie ani śmiertelność. Najnowsze badania sugerują, że ciągły lub nawracający ból w klatce piersiowej pojawiający się mimo braku zmian w tętnicach wieńcowych jest znacznie mniej łagodnym schorzeniem niż do niedawna uważano oraz że u znacznej liczby tych pacjentów istotnie wzrasta ryzyko innych chorób układu sercowo-naczyniowego. W badaniu *Women’s Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE) stwierdzono, że u kobiet z uporczywym bólem w klatce piersiowej i prawidłowymi tętnicami wieńcowymi w koronarografii istnieje 2-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia złożonych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu, niewydolność serca i śmierć o etiologii sercowo-naczyniowej, w porównaniu z osobami bez tego typu dolegliwości. Kobiety z uporczywym bólem w klatce piersiowej również częściej doświadczały zaburzeń psychicznych o większej sile i ciężkości. Ryzyko powtórnych incydentów sercowo-naczyniowych wymagających hospitalizacji było znacznie wyższe u kobiet niż u mężczyzn [5].

W analizie pacjentów ze STEMI i zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST segment elevation myocardial infarction*) i nieistotnymi zmianami w tętnicach wieńcowych (zmiany  $\leq 50\%$ ) przeprowadzonej przez Frycz-Kurek i wsp. śmiertelność 12-miesięczna u pacjentów ze STEMI wyniosła 9,2%. W przypadku NSTEMI śmiertelność 12-miesięczna wyniosła 4,6% [10]. W analizie tej zwrócono również uwagę na średni wiek populacji pacjentów bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych — średnio 10–15 lat niższy niż populacja chorych z zawałem serca będącym wynikiem choroby wieńcowej — co może





**Rycina 4.** Schemat głównych patomechanizmów i zaburzeń, które mogą w istotny sposób przyczynić się do zaburzeń miktokrążenia wieńcowego u pacjentów z kardiologicznym zespołem X (na podstawie [2])

tłumaczyć lżejszy przebieg choroby i lepsze rokowanie pacjentów w tej grupie [10].

## PATOFIZJOLOGIA

Przyczyna CSX nie jest znana. Jako możliwe wymienia się wiele odmiennych patomorfologicznie mechanizmów, między innymi nieprawidłową rezerwę wieńcową, oporność na insulinę, nieprawidłową kontrolę autonomiczną, zwiększoną szybkość wymiany sodowo-wodorowej, nieprawidłowe odczuwanie bólu, zaburzenia miktokrążenia [11], dysfunkcję śródbłonna naczyń [5], rolę stanu zapalnego [6, 9], niedobór estrogenów [12], objętość płytek krwi [13] czy niedobór adropiny [14]. Niektóre z tych przyczyn odpowiedzialne za dysfunkcję miktokrążenia wieńcowego przedstawiono na rycinie 4.

### Dysfunkcja mikronaczyń wieńcowych

W wielu badaniach udowodniono, że dysfunkcja miktokrążenia wieńcowego (CMVD, *coronary microvascular dysfunction*) prowadzi do niedokrwienia mięśnia sercowego. Camici i Crea zaproponowali klasyfikację CMVD opartą na warunkach klinicznych, w których się pojawiła (tab. 1) [15, 16].

Dysfunkcję miktokrążenia wieńcowego rozpoznaje się u dużej liczby pacjentów zgłaszających się z dolegliwościami stenokardialnymi, u których nie stwierdzono zmian w tętnicach wieńcowych. To schorzenie zostało nazwane pierwotną dławicą mikronaczyniową (*primary MVA, primary microvascular angina*) [17] w odróżnieniu od wtórnej MVA, która współtowarzyszy niektórym chorobom [15].

### Tabela 1. Klasyfikacja dysfunkcji miktokrążenia wieńcowego (CMVD, *coronary microvascular dysfunction*) zgodnie z mechanizmami patogenezy (źródła [15, 16])

CMVD bez współistniejącej CAD i chorób mięśnia sercowego
CMVD współistniejąca z innymi schorzeniami mięśnia sercowego
CMVD współistniejąca z CAD
CMVD spowodowana rekanalizacją wieńcową (jatrogenną)

CAD (*coronary artery disease*) — choroba wieńcowa

Wyniki badań ujawniły, że zaburzenia miktokrążenia wieńcowego mogą indukować niedokrwienie mięśnia sercowego. W praktyce przyczyna dolegliwości stenokardialnych u pacjentów cierpiących na CMVD wciąż jest słabo poznana, a zaburzenia miktokrążenia często poddaje się w wątpliwość z trzech głównych powodów:

- naczynia miktokrążenia nie mogą być wizualizowane w angiografii;
- precyzyjna ocena miktokrążenia wieńcowego wymaga złożonych i czasochłonnych metod u pacjentów poddawanych badaniu inwazyjnemu;
- czułość znanych i powszechnie stosowanych metod jest zbyt mała, aby wykryć subtelne zaburzenia kurczliwości i relaksacji w badaniach obciążeniowych czy śladowego wzrostu stężenia markerów typowych dla niedokrwienia mięśnia sercowego [15].

Za przyczynę zmian w miktokrążeniu przyjmuje się zmiany w wazomotoryce lub regulacji metabolicznej małych tętniczek wieńcowych (< 500 μm) [18]. U części pacjentów opisywano zmiany strukturalne w małych tętniczkach wieńcowych, takie jak przerost mięśniówki

gładkiej [19], natomiast w innych badaniach nie udowodniono istotnych strukturalnych zmian w naczyniach mikrokrążenia.

Wielu badaczy donosi o zaburzeniach funkcji wieńcowych naczyń oporowych [15] mikrokrążenia wieńcowego w trakcie obciążenia, takich jak nieprawidłowa wazodylatacja i zwiększona odpowiedź na bodźce wazokonstrykcyjne (głównie spowodowane aktywnością interleukiny 1) [2], manifestujące się trakcie wysiłku bólem w klatce piersiowej i obniżeniem odcinka ST w zapisie EKG.

Badania kliniczne dotyczące wazodylatacji naczyń mikrokrążenia dotyczyły oceny mechanizmów zależnych i niezależnych od funkcjonowania śródbłonka. Wyniki otrzymane w testach z różnymi czynnikami stymulującymi (dipirydamolem, adenozyną i papaweryną) oraz oceniane za pomocą różnych metod [termodylucja, wewnątrzwieńcowe badanie dopplerowskie, PET czy MRI pozwalające zmierzyć przepływ wieńcowy (CBF, *coronary blood flow*) i opór naczyń wieńcowych], potwierdzają istnienie zmniejszonej odpowiedzi wazodylatacyjnej zależnej i niezależnej od funkcji śródbłonka u pacjentów z CSX [2].

### Rola stanu zapalnego

Przewlekły stan zapalny ma istotne znaczenie u pacjentów z CSX, gdyż wywołuje dysfunkcję śródbłonka. Białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) jest markerem przewlekłego stanu zapalnego i predyktorem zdarzeń naczyniowych, jak również potencjalnym markerem aktywacji śródbłonka w CSX poprzez związek ze zwiększoną adhezją komórek, zwiększoną ekspresją endoteliny 1 i zmniejszoną biodostępnością tlenu azotu. Udowodniono, że wyższe stężenie CRP u pacjentów z CSX jest niezależne od wieku, płci, stopnia otyłości i stężenia cholesterolu, co sugeruje, że stan zapalny może nasilać niekorzystny wpływ pewnych konwencjonalnych czynników ryzyka i przyspieszać tempo aterosklerozy oraz pogarszać funkcjonowanie śródbłonka [9].

Istotna wydaje się rola stanu zapalnego nie tylko jako czynnika upośledzającego prawidłowe funkcjonowanie śródbłonka, ale przede wszystkim bezpośrednio wpływającego na częstość występowania dolegliwości stenokardialnych i zmian niedokrwiennych mięśnia sercowego powodującego obniżenie odcinka ST w EKG [6, 20, 21]. Wykazano, że wzrost CBF w odpowiedzi na podanie acetylocholin jest mniejszy u pacjentów z bólem w klatce piersiowej i normalnym obrazem naczyń wieńcowych w koronarografii i podwyższonym stężeniem CRP w su-

rowicy krwi w porównaniu z pacjentami, u których stężenie CRP mieściło się w granicach normy [22]. Obserwowano wyższe stężenia CRP u pacjentów z częstymi i przedłużającymi się incydentami bólu w klatce piersiowej i u chorych z obniżeniami odcinka ST w badaniu wysiłkowym i monitorowaniu metodą Holtera. Istnieje związek pomiędzy liczbą incydentów niedokrwiennych zarejestrowanych w badaniu EKG metodą Holtera oraz stopniem obniżenia odcinka ST w badaniu wysiłkowym — w przeprowadzonych badaniach stężenie CRP było jedyną niezależną zmienną predykcyjną zmian niedokrwiennych w monitorowaniu EKG metodą Holtera i w czasie testu wysiłkowego [21].

### Oporność na insulinę i hiperinsulinemia

Wielu badaczy wykazało częstsze występowanie hiperinsulinemii u pacjentów z CSX w porównaniu z grupą kontrolną [11, 23–25]. Leczenie obniżające insulinooporność w sposób istotny poprawia funkcjonowanie śródbłonka mikrokrążenia i zmniejsza stopień niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentów z CSX [26]. Insulinooporność odgrywa istotną rolę i może być jednym z ogniw łączących dysfunkcję śródbłonka naczyń z CSX [11].

### Niedobór estrogenów

Zdecydowaną większość pacjentów z CSX stanowią kobiety po menopauzie, co sugeruje, że niedobór estrogenów ma wpływ na patogenezę tego schorzenia [12]. U kobiet w okresie menopauzalnym funkcja śródbłonka jest zaburzona, a podawanie egzogennej estradiolu zwiększa przepływ krwi przez naczynia obwodowe [12, 27].

Receptory dla estrogenów znajdują się na komórkach mięśni układu sercowo-naczyniowego i wpływają na wazomotorykę naczyń poprzez szybkie działanie wazodylatacyjne, które pojawia się w ciągu minut po podaniu estrogenów [12]. Suplementacja estrogenów u kobiet w okresie menopauzalnym z CSX może poprawić funkcjonowanie śródbłonka naczyń wieńcowych [11, 28], zmniejszać stopień niedokrwienia indukowanego wysiłkiem i częstość dolegliwości stenokardialnych [11, 29, 30].

### Nieprawidłowa percepcja bólu

W kilku badaniach przeprowadzonych w grupie pacjentów z CSX wykazano niższy próg odczuwania bólu [11]. Mimo że zmiany w mikrokrążeniu u pacjentów z CSX zwykle powodują niewielkie niedokrwienie, obecność obniżonego progu odczuwania bólu związanego z nie-

dokrwieniem mięśnia sercowego prowadzi do częstszych i bardziej nasilonych dolegliwości [2]. Powody takiego nadmiernego odczuwania bólu w połączeniu z zaburzeniem mikrokrążenia pozostają nieznane. Jedną z hipotez sugeruje, że zwiększona wrażliwość na ból jest rezultatem dysfunkcji mikrokrążenia, a nawracające subkliniczne epizody niedokrwienia mogą wpływać na przebudowę włókien nerwowych zarówno aferentnych (odczuwanie bodźców zwykle niewywołujących dolegliwości), jak i eferentnych (które mogą powodować nieprawidłowe sercowe pobieranie metajodobenzylguanidyny [MIBG] we włóknach sympatycznych) [2].

Możliwe wydają się również inne przyczyny, między innymi pierwotne uszkodzenie nerwów mięśnia sercowego spowodowane na przykład stanem zapalnym.

U pacjentów z CSX nadmiernie odczuwających ból nawet przy niewielkim niedokrwieniu zauważono, że w trakcie stenokardii aktywacji ulega prawa przednia część kory wyspy (czego nie zauważono w grupie kontrolnej). Pojawiały się również zmiany niedokrwienne w EKG (zmiany odcinka ST) wyindukowane w teście dobutaminowym przy braku zaburzeń kurczliwości regionalnej mięśnia sercowego. Wyniki te mogą sugerować, że dolegliwości bólowe w CSX mogą być spowodowane przewodzeniem do kory czuciowej tych bodźców, które u osób zdrowych są zatrzymywane na poziomie podkorowym [11, 31].

### Wymiana sodowo-wodorowa

U pacjentów z CSX wymiana sodowo-wodorowa w krwinkach czerwonych była 3-krotnie zwiększona w porównaniu z pacjentami z miażdżycą lub osobami zdrowymi i stanowi potencjalny marker dysfunkcji naczyń wieńcowych [18].

### Niedobór adropiny

Adropina jest niedawno zidentyfikowanym białkiem biorącym udział w procesach zachowania homeostazy energetycznej, metabolicznej adaptacji do nadmiernej ilości dostarczanych składników odżywczych i modulacji insulinooporności [14]. Lovren i wsp. wykazali, że funkcje adropiny to między innymi przyspieszanie angiogenezy i wpływ na regulację funkcji śródbłonna przez zwiększenie ekspresji śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) [14, 32].

Wyniki badań wskazują, że adropina pełni ważną rolę w patofizjologii dysfunkcji śródbłonna i udowodniono, że u pacjentów z CSX stężenie adropiny w surowicy krwi było niższe w porównaniu z grupą kontrolną [14].

## DIAGNOSTYKA

Obecnie diagnostyka CSX wymaga wykluczenia zmian w tętnicach wieńcowych. U osób, u których przypuszcza się istnienie dławicy mikronaczyniowej (MVA, *microvascular angina*), powinno się dążyć do uzyskania obiektywnych dowodów na CMVD i niedokrwienie mięśnia sercowego [15]. Mimo że dolegliwości u pacjentów z CSX są często trudne do zróżnicowania z typowymi dolegliwościami występującymi u chorych z chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*), MVA powinno się podejrzewać u osób, u których stenokardia utrzymuje się przez 15–20 minut po zaprzestaniu wysiłku i/lub u których dolegliwości utrzymują się bądź występuje słaba lub wolna odpowiedź na podjęzykowe podanie szybko działających nitratów. Oba objawy występują u około 15% chorych z CSX [2, 15]. W porównaniu z pacjentami z CAD, pacjenci z CSX to zwykle kobiety, u których dolegliwości dławicowe pojawiają się po menopauzie [2].

Badania nieinwazyjne, takie jak test wysiłkowy na bieżni czy próba dobutaminowa, mogą być pomocne w diagnostyce CSX. Wywołanie typowych, często silnych dolegliwości dławicowych w trakcie echokardiograficznego testu obciążeniowego (z dipirydamolem lub dobutaminą) z obecnością istotnych obniżek odcinka ST, lecz przy braku zaburzeń kurczliwości lewej komory mięśnia sercowego sugeruje istnienie dysfunkcji śródbłonna i może wskazywać na istnienie CSX (choć prawidłowa kurczliwość lewej komory może być także zachowana u pacjentów z łagodną postacią CAD) [11].

Powtórzenie testu wysiłkowego po podaniu krótko działających nitratów może pomóc w identyfikacji pacjentów z CSX. U osób z CAD pojawienie się obniżek odcinka ST i objawów dławicowych następuje przy większym wysiłku, podczas gdy u osób z CSX po podaniu krótko działających nitratów zmiany niedokrwienne w zapisie EKG u niektórych pacjentów pojawiają się przy mniejszym obciążeniu [11, 33].

Dotychczas „złotym standardem” oceny funkcji śródbłonna pozostaje ocena rezerwy przepływu wieńcowego (CFR, *coronary flow reserve*) za pomocą prowadnika z czujnikiem doplerowskim i obliczenia wzrostu przepływu wieńcowego w odpowiedzi na podanie adenozyliny lub acetylocholinie [11]. Inwazyjne wewnątrznaczyniowe badanie CFR za pomocą metody Dopplera jest złożone, czasochłonne i niesie za sobą pewne ryzyko [8]. Nieinwazyjne metody pomiaru funkcji śródbłonna, takie jak reaktywność tętnicy ramiennej i tonometria obwodowych naczyń tętnicznych, okazały się korelować z metodami

inwazyjnymi i mogą okazać się metodami łatwiejszymi klinicznie do przeprowadzenia [11].

Do obiektywnego potwierdzenia rozpoznania dławicy mikronaczyniowej można wykorzystać pomiar diastolyczny przepływu w gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej na szczycie wazodylatacji (po podaniu dożylnym adenozyliny) i w spoczynku za pomocą echokardiografii przezklatkowej z użyciem metody Dopplera [8–34]. Wartość CFR poniżej 2,0 silnie przemawia za dławicą mikronaczynową (jednak w łagodnych postaciach dławicy mikronaczyniowej CFR może być zachowany).

Do pomiaru CFR stosuje się również PET, która pozwala na ocenę zaburzeń wazomotoryki naczyń wieńcowych spowodowanych przez MVA. Dotychczas brak pewnych wniosków odnośnie do badania echokardiografii obciążeniowej z podaniem kontrastu czy MRI jako metod służących do wiarygodnej oceny zaburzeń mikroperfuzji spowodowanej MVA [8].

## ROKOWANIE

Rokowanie w CSX zależy od takich komponentów, jak bóle w klatce piersiowej, dysfunkcja śródbrłnka demonstrująca się pod postacią upośledzonego CBF po podaniu acetylocholiny i niedokrwienia mięśnia sercowego — w dużym badaniu kohortowym kobiet z bólem w klatce piersiowej i prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych w koronarografii przewlekły ból w klatce piersiowej (trwający > 1 rok, typowy lub nietypowy), który wystąpił u 45% badanych pacjentek, był związany z ponad 2-krotnie wyższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar, niewydolność serca i śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych) w porównaniu z pacjentkami bez przewlekłego bólu w klatce piersiowej [18].

## JAKOŚĆ ŻYCIA

Przez częste nawroty dolegliwości dławicowych jakość życia pacjentów z CSX może być znacznie upośledzona. Objawy mają mniejsze nasilenie w miarę upływu czasu jedynie u około 1/3 pacjentów. U 10–20% pacjentów objawy dławicowe pogarszają się z czasem, stając się bardzo częste i długotrwałe, pojawiając się już przy niewielkim wysiłku i w spoczynku oraz stając się odporne na leczenie, co znacznie upośledza zwykłą aktywność i skutkuje częstą nieobecnością w pracy lub nawet rentą chorobową. Pacjenci ci są znacznie częściej hospitalizowani, powtarza się u nich testy nieinwazyjne i koronaro-

grafię. Wszystkie te czynniki powodują, że CSX stanowi istotny problem społeczny i ekonomiczny [2].

## LECZENIE

Kardiologiczny zespół X jest schorzeniem o niejednorodnej patofizjologii, dlatego leczenie pacjentów powinno być uzależnione od prawdopodobnego mechanizmu, chorób współtowarzyszących i objawów klinicznych i obejmować terapię farmakologiczną oraz modyfikację stylu życia i opiekę psychologiczną.

### Modyfikacja stylu życia

Ćwiczenia fizyczne poprawiają tolerancję wysiłku i zmniejszają nasilenie bólu dławicowego u pacjentów z CSX. Zaprzestanie palenia tytoniu i redukcja masy ciała poprawiają funkcję śródbrłnka i mają istotne znaczenie w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym. Mimo braku pewności co do optymalnego żywienia mającego na celu poprawę funkcji śródbrłnka, dieta śródziemnomorska ma najlepiej udokumentowaną skuteczność w zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym. Modyfikacja stylu życia może również zmniejszać insulinooporność, co ma istotne znaczenie w poprawie funkcji śródbrłnka naczyń [11].

### Leczenie przeciwdławicowe

W terapii CSX największe znaczenie wydają się mieć beta-adrenolityki — zmniejszają częstość występowania i nasilenie dolegliwości dławicowych, poprawiają tolerancję wysiłku i powinny być rozważane jako leki pierwszego wyboru. Zalecane są głównie u chorych z tachykardią spoczynkową oraz u pacjentów, u których następuje szybki wzrost tętna lub ciśnienia tętniczego podczas wysiłku.

Kolejną grupą leków zalecanych u pacjentów z CSX są antagoniści wapnia (diltiazem, amlodipina i nifedipina) i leki otwierające kanały potasowe (nikorandil). Sprzeczne wyniki dotyczą efektów leczenia za pomocą nitratów (brak poprawy po mononitracie izosorbidu; poprawa po nitratach zażywanych podjęzykowo u 40% pacjentów).

### Leczenie zaburzeń mikrokrążenia

Wraz z poszerzaniem się wiedzy na temat roli dysfunkcji śródbrłnka i stresu oksydacyjnego opracowywane są nowe strategie terapeutyczne. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), statyny, biguanidy i inhibitory oksydazy ksantynowej o udowodnionej skuteczności — wpływają na poprawę



funkcji śródbrzońka i redukują obciążenie niedokrwieniem oraz poprawiają rokowanie [11, 35].

- inhibitory ACE mają udowodnione korzystne działanie u pacjentów ze wzmożonym napięciem adrenergicznym, granicznym nadciśnieniem tętniczym i udokumentowaną dysfunkcją śródbrzońka. Podkreśla się potencjalną rolę inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blockers*), dzięki którym dochodzi do poprawy funkcji śródbrzońka u pacjentów z CSX [11];
- inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny) — istnieje wiele klinicznych i eksperymentalnych dowodów, że statyny poprawiają funkcję śródbrzońka przez mechanizmy zależne i niezależne od zmniejszenia stężenia cholesterolu. Kayikcio i wsp. wykazali, że u pacjentów leczonych statynami doszło do poprawy tolerancji wysiłku w zakresie czasu trwania testu, czasu do wystąpienia zmian w EKG w testach obciążeniowych i w rozkurczowym przepływie krwi w tętnicy ramiennej. W innym badaniu udowodniono, że nagłe odstawienie statyn może sprzyjać odnowieniu się odpowiedzi zapalnej i dysfunkcji śródbrzońka naczyń niezależnego od zmian w stężeniu lipidów, co może być odpowiedzialne za zwiększoną liczbę incydentów sercowo-naczyniowych u tych chorych [11].

### Psychoterapia

Obiecujące rezultaty odnotowano u pacjentów poddawanych kognitywnej terapii behawioralnej i terapii grupowej — w czasie 3–6 miesięcy zmniejszyła się liczba epizodów dyskomfortu w klatce piersiowej. Terapie psychologiczne wydają się przynosić lepsze efekty, kiedy są stosowane od początku pojawienia się dolegliwości, zanim staną się one przewlekłe i dojdzie do niepełnosprawności pacjenta.

Dobre efekty przynoszą również techniki relaksacyjne, które powodowały poprawę w zakresie objawów dławicowych, polepszały wyniki testów wysiłkowych w zakresie zmian odcinka ST w zapisie EKG oraz wpływały pozytywnie na jakość życia pacjentów [11].

### Kontrapulsacja zewnętrzna

Kontrapulsacja zewnętrzna (EECP, *enhanced external counterpulsation*) jest techniką polegającą na zwiększeniu ciśnienia tętniczego i wstecznego przepływu w aorcie w trakcie rozkurczu mięśnia sercowego. Może wpływać na zmniejszenie częstości objawów poprzez poprawę funkcji śródbrzońka naczyń, wspomaganie kolateralizacji,

poprawę funkcji lewej komory i efektów podobnych do tych obserwowanych u osób systematycznie wykonujących ćwiczenia fizyczne [11].

### PODSUMOWANIE

Kardiologiczny zespół X jest odmianą dławicy, w której mimo występowania typowych dolegliwości stenokardialnych i zmian niedokrwienych w badaniach obciążeniowych nie stwierdza się zmian w tętnicach wieńcowych nasierdziowych w koronarografii. Stanowi złożone schorzenie o wielu możliwych mechanizmach powstawania, przez co leczenie chorych cierpiących na CSX jest trudne i często nieskuteczne. Jakość życia pacjentów jest znacznie obniżona z powodu częstych nawrotów dolegliwości dławicowych o znacznym nasileniu słabo reagujących na typową farmakoterapię, co w sposób znamieny upośledza codzienne funkcjonowanie, zwiększa częstość absencji w pracy i liczbę hospitalizacji oraz wykonywanych badań zarówno zachowawczych, jak i inwazyjnych, a tym samym przekłada się na konsekwencje społeczne i ekonomiczne.

Prawidłowo przeprowadzona diagnostyka i rozpoznanie mogą znacznie ułatwić leczenie pacjentów z CSX, zmniejszyć liczbę niepotrzebnych powtórnych badań inwazyjnych i poprawić rokowanie chorych.

### PIŚMIENNICTWO

1. Asbury E.A., Collins P. Cardiac syndrome X. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59: 1063–1069.
2. Lanza G.A. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart* 2007; 93: 159–166.
3. Delcour K.S., Khaja A., Chockalingam A., Kuppuswamy S., Dresser T. Outcomes in patients with abnormal myocardial perfusion imaging and normal coronary angiogram. *Angiology* 2009; 60: 318–321.
4. Phan A., Shufelt C., Bairey Merz C.N.B. Persistent chest pain and no obstructive coronary artery disease. *JAMA* 2009; 301: 1468–1474.
5. Arthur H.M., Campbell P., Harvey P.J. i wsp. Women, cardiac syndrome X, and microvascular heart disease. *Can. J. Cardiol.* 2012; 28 (supl. 2): S42–S49.
6. Kaski J.C., Iqbal K. Cardiac syndrome X: pathogenesis and management. *Heart Metab.* 2008; 40: 30–35.
7. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. i wsp. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.
8. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. i wsp. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2949–3003.
9. Arroyo-Espliguero R., Kaski J.C. Microvascular dysfunction in cardiac syndrome X: the role of inflammation. *CMAJ* 2006; 174: 1833.
10. Frycz-Kurek A.M., Gierlotka M., Gąsior M. i wsp. Zawał serca z uniesieniem odcinka ST rokuje gorzej niż zawał serca bez uniesienia odcinka ST u chorych bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych: analiza z Rejestru PL-ACS. *Kardiol. Pol.* 2010; 68: 1211–1217.
11. Singh M., Singh S., Arora R., Khosla S. Cardiac syndrome X: current concepts. *Int. J. Cardiol.* 2010; 142: 113–119.

12. Kaski J.C. Cardiac syndrome X in women: the role of oestrogen deficiency. *Heart* 2006; 92 (supl. 3): iii5–iii9.
13. Varol E., Ozaydin M., Dogan A., Erdogan D. The platelet volume in patients with cardiac syndrome X. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68: 115.
14. Celik A., Balin M., Kobat M.A. i wsp. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. *Cardiovasc. Ther.* 2013; 31: 174–178.
15. Lanza G.A., Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010; 121: 2317–2325.
16. Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 830–840.
17. 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.
18. Jones E., Eteiba W., Merz N.B. Syndrome X and microvascular coronary dysfunction. *Trends Cardiovasc. Med.* 2012; 22: 161–168.
19. Opherk D., Zebe H., Weihe E. i wsp. Reduced coronary dilator capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981; 63: 817–825.
20. Arroyo-Espiguero R., Mollicelli N., Avanzas P. i wsp. Chronic inflammation and increased arterial stiffness in patients with cardiac syndrome X. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 2006–2011.
21. Cosin Sales J., Pizzi C., Brown S., Kaski J.C. C-reactive protein, clinical presentation and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1468–1474.
22. Teragawa H., Fukuda Y., Matsuda K. Relation between C reactive protein concentrations and coronary microvascular endothelial function. *Heart* 2004; 90: 750–754.
23. Dean J.D., Jones C.J., Hutchison S.J., Peters J.R., Henderson A.H. Hyperinsulinaemia and microvascular angina ('syndrome X'). *Lancet* 1991; 337: 456–457.
24. Botker H.E., Moller N., Ovesen P. i wsp. Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet* 1993; 342: 136–140.
25. Botker H.E., Frobert O., Moller N., Christiansen E., Schmitz O., Bagger J.P. Insulin resistance in cardiac syndrome X and variant angina: influence of physical capacity and circulating lipids. *Am. Heart J.* 1997; 134: 229–237.
26. Jadhav S., Ferrell W., Greer I.A., Petrie J.R., Cobbe S.M., Sattar N. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 956–963.
27. Volterrani M., Rosano G., Coats A. i wsp. Oestrogen acutely increases peripheral blood flow in postmenopausal women. *Am. J. Med.* 1995; 99: 119–122.
28. Roque M., Heras M., Roig E. i wsp. Short-term effects of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal results on coronary angiograms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 139–143.
29. Albertsson P.A., Emanuelsson H., Milsom I. Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and ST segment depression in syndrome X. *Int. J. Cardiol.* 1996; 54: 13–20.
30. Rosano G.M., Peters N.S., Lefroy D. i wsp. 17-beta-Estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 1500–1505.
31. Rosen S.D., Paulesu E., Wise R.J.S. i wsp. Central neural contributing to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart* 2002; 87: 513–519.
32. Lovren F., Pan Y., Quan A. i wsp. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation* 2010; 122 (supl. 11): 185–192.
33. Lanza G.A., Manzoli A., Bia E. i wsp. Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome X: clinical and pathophysiological implications. *Circulation* 1994; 90: 2695–2700.
34. Lanza G.A., Buffon A., Sestito A. i wsp. Relation between stress-induced myocardial perfusion defect on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 466–472.
35. Lim T.K., Choy A.J., Khan F., Belch J.J., Struthers A.D., Lang C.C. Therapeutic development in cardiac syndrome X: a need to target the underlying pathophysiology. *Cardiovasc. Ther.* 2009; 27: 49–58.