

Alternatywne przyczyny niedokrwienia miokardium u kobiet

Alternative causes of myocardial ischemia in women

Martyna Zaleska¹, Olga Możeńska¹,
Jacek Bil²

¹Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, CSK MSWiA, Warszawa

²Klinika Kardiologii Inwazyjnej, CSK MSWiA, Warszawa

STRESZCZENIE

Choroba niedokrwienna serca pozostaje główną przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych. Większość przypadków spowodowana jest miażdżycą tętnic wieńcowych. Jednakże, zwłaszcza w grupie młodszych pacjentów i kobiet, należy brać pod uwagę alternatywne przyczyny niedokrwienia miokardium, takie jak zaburzenia w mikrokrążeniu wieńcowym, samoistne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej, czy też dławica naczynioskurczowa. W niniejszej pracy skupiono się na podstawach patofizjologicznych, diagnostyce, objawach, odmiennościach w terapii i rokowaniu pacjentów z niedokrwieniem mięśnia sercowego powodowanym wymienionymi zaburzeniami funkcjonalnymi i strukturalnymi.

Słowa kluczowe: choroba niedokrwienna serca, dławica naczynioskurczowa, samoistne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej, zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego
Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (3), 39–46

ABSTRACT

Coronary artery disease remains the major cause of mortality in developed countries. Most cases are caused by coronary atherosclerosis. However, especially in younger patients and in women, alternative causes of myocardium ischemia, such as coronary microvascular dysfunction, spontaneous coronary artery dissection or vasospastic angina, should be taken into consideration. In this review we focus on pathophysiology, diagnosis, clinical presentation, differences in treatment and outcomes in patients with myocardium ischemia caused by above-mentioned functional and structural disturbances.

Key words: coronary artery disease, vasospastic angina, spontaneous coronary artery dissection, coronary microvascular dysfunction

Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (3), 39–46

Wprowadzenie

Choroba niedokrwienna serca (CAD, *coronary artery disease*) pozostaje najczęstszą przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych [1, 2]. Warto jednak wspomnieć, że z uwagi na różnice w budowie, funkcji i patofizjologii naczyń pomiędzy kobietami i mężczyznami istnieją również różnice w objawach, leczeniu i rokowaniu związanym z CAD [3, 4]. W przypadku kobiet częściej występują objawy, w tym również ostrego zespołu wieńcowego (ACS, *acute coronary syndrome*), przy nieobecności istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych [5]. Niedokrwienie mięśnia sercowego lub wystąpienie jego krytycznej postaci, czyli zawału mięśnia sercowego (MI, *myocardial infarction*) może być wówczas spowodowane między innymi: zaburzeniami mikrokrążenia wieńcowego (CMVD, *coronary microvascular dysfunction*), samoistnym rozwarstwieniem tętnicy wieńcowej (SCAD, *spontaneous coronary artery dissection*), czy też dławicą naczynioskurczową (VSA, *vasospastic angina*) [6]. Związane jest to ze zmianami w budowie

tętnic wieńcowych (jak w przypadku SCAD), ich funkcji (tu przykładem jest VSA) lub też z zaburzeniem zarówno czynności, jak i funkcji naczyń (co można zaobserwować w przypadku CMVD) [6].

Celem niniejszej pracy jest przybliżenie dotychczasowego stanu wiedzy na temat patofizjologii, diagnostyki, leczenia i rokowania pacjentów z poszczególnymi typami CAD o etiologii niemiażdżycowej.

Zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego

Pomimo że jednostka ta została opisana już na początku lat siedemdziesiątych ubiegłego stulecia, częstość jej występowania w ogólnej populacji nie jest ustalona [7]. Sattar i wsp. w swojej pracy stwierdzili, że około 30% pacjentów z udokumentowanym niedokrwieniem mięśnia sercowego, u których nie stwierdza się choroby wieńcowej, ma CMVD [8]. Z kolei Sara i wsp. ocenili częstość występowania CMVD w przypadku bólów w klatce piersiowej i braku choroby wieńcowej na 2/3. Autorzy ci donoszą również, że choroba ta jest znacznie częstsza u kobiet [9]. Przyczyny częstszego występowania wśród kobiet niedokrwienia mięśnia sercowego spowodowanego CMVD pozostają tematem dyskusji i dalszych badań.

Podstawy patofizjologiczne

Wśród przyczyn występowania CMVD wymienia się zaburzenia zarówno czynnościowe, jak i strukturalne. Wśród zaburzeń czynnościowych wskazuje się na dysfunkcję i śródbłonna, i mięśni gładkich [10, 11]. Z kolei zaburzenia strukturalne mogą być związane z włóknieniem okołonaczyniowym, naciekaniem ścian naczyń i ich przebudową oraz występowaniem zatorów w dystalnych częściach naczyń [6]. Wśród

przyczyn pozanaczyniowych podkreślane jest znaczenie ucisku zewnątrznaczyniowego oraz skrócenia czasu przepływu krwi przez krążenie wieńcowe w trakcie rozkurczu [6]. Uważa się, że występowaniu CMVD mogą sprzyjać, poza tradycyjnymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, również przewlekły proces zapalny, niedobór estrogenów oraz insulinooporność [6]. Istnieją różne typy CMVD, których klasyfikację przedstawiono w tabeli 1.

Objawy i diagnostyka

Niedokrwienie na podłożu zaburzeń w mikrokrążeniu wieńcowym manifestuje się zwykle jako typowy ból wieńcowy. Na potrzebę przeprowadzenia diagnostyki w kierunku CMVD wskazuje występowanie wykładników niedokrwienia mięśnia sercowego (np. dodatni test wysiłkowy) przy nieobecności istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych.

W 2015 roku Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) wydało dokument mający na celu ujednoczenie nomenklatury, metod diagnostyki i podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat patofizjologii i kliniki zawałów serca bez istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych (MINOCA, *MI with non-obstructive coronary arteries*). W tej publikacji podano również kryteria rozpoznania MINOCA:

- kliniczne wykładniki zawału mięśnia sercowego;
- brak zwężeń w naczyniach wieńcowych > 50%;
- brak innej przyczyny niedokrwienia mięśnia sercowego [12].

Obecnie dostępne metody obrazowania naczyń wieńcowych nie pozwalają na zobrazowanie mikrokrążenia wieńcowego. Jego ocena odbywa się

Tabela 1. Klasyfikacja kliniczna zaburzeń w mikrokrążeniu wieńcowym

| Typ 1 | |
|--|--|
| Zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego w przypadku nieobecności CAD zwężającej naczynia wieńcowe lub choroby miokardium | Występuje u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej. Dawniej zwany sercowym zespołem X |
| Typ 2 | |
| Zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego w przypadku obecności choroby miokardium | Występuje u chorych z kardiomiopatiami pierwotnymi (np. rozstrzeniową lub przerostową) lub wtórnymi (jako powikłanie nadciśnienia tętniczego i wad zastawkowych) |
| Typ 3 | |
| Zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego w przypadku obecności CAD zwężającej naczynia wieńcowe | Występuje u pacjentów ze współwystępującą chorobą wieńcową tętnic nasierdziowych, którzy prezentują stabilne lub niestabilne objawy |
| Typ 4 | |
| Jatrogenne zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego | Rezultat powikłań zakrzepowo-zatorowych w dystalnym łożysku naczyniowym w trakcie rewaskularyzacji |

Zaadaptowano i przetłumaczono na podstawie [6] i [43]

za pomocą analizy ilościowej przepływu krwi w odpowiedzi na podaż substancji wazoaktywnych. Do użytecznych metod nieinwazyjnych zalicza się obrazowanie przy użyciu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*), rezonans magnetyczny serca (CMR, *cardiac magnetic resonance imaging*) oraz metody oparte na echokardiografii, zwłaszcza z użyciem kontrastu lub funkcji Doppler [6]. Pomocny jest także tak zwany *blush score* miokardium, jednakże nie pozwala on zarówno na ilościowy pomiar przepływu krwi, jak i określenie jego prędkości [6, 13]. Nową opcją coraz częściej stosowaną w diagnostyce CMVD jest wykorzystanie wewnątrzświetłowych badań dopplerowskich oraz pomiar oporu w mikrokrążeniu [14, 15].

Leczenie

W piśmiennictwie nie jest dostępna wystarczająca ilość danych, by z całą pewnością zalecać konkretne schematy leczenia w przypadku pacjentów z CMVD. Istnieją prace, w których sugeruje się korzystny wpływ stosowania beta-adrenolityków w tej grupie chorych [16]. Sprzeczne są natomiast dane dotyczące korzyści ze stosowania blokerów kanałów wapniowych i nitratów [16, 17]. Mehta i wsp. w swojej opublikowanej w 2011 roku pracy donoszą o korzystnych efektach stosowania ranolazyny w grupie kobiet z dławicą piersiową, u których nie zaobserwowano zwężeń w tętnicach wieńcowych. Jednak mechanizm działania tej substancji nie jest do końca wytłumaczony [18].

Rokowanie

Należy podkreślić, że rozpoznanie CMVD wiąże się z istotnie gorszym rokowaniem wśród pacjentów i uważane jest za niezależny czynnik prognostyczny wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [6]. U kobiet włączonych do badania *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE) obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie 6-letniej obserwacji w przypadku osób ze zmniejszoną rezerwą wieńcową lub zaburzeniami czynności śródbrzońka [19, 20].

Samoistne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej

Zjawisko to definiowane jest jako samoistne odzielenie się ściany tętnicy wieńcowej, niezwiązane z urazem lub miażdżycą naczyń wieńcowych [21]. Początkowo SCAD uznawane było za rzadką przyczynę dolegliwości dławicowych. Obecnie, dzięki rozwojowi inwazyjnych technik obrazowania (przede wszystkim optycznej koherentnej tomografii — OCT, *optical coherence tomography*), coraz częściej ustalane jest takie rozpoznanie. Naukowcy z Japonii,

standardowo stosując technikę OCT w trakcie wykonywania koronarografii u chorych z ACS, stwierdzili, że SCAD występowało aż u 4% pacjentów [22].

Warto zwrócić uwagę zwłaszcza na to, że 90% diagnoz SCAD dotyczy kobiet, zwykle w wieku 44–55 lat [6]. Wśród kobiet poniżej 50. roku życia SCAD stanowi nawet 35% wszystkich przyczyn niedokrwienia mięśnia sercowego [23]. W grupie pacjentek znacznie młodszych, czyli kobiet ciężarnych, jest to najczęstsza przyczyna niedokrwienia mięśnia sercowego związanego z okresem ciąży, porodu i połogu i dotyczy aż 43% przypadków niedokrwienia mięśnia sercowego występujących w tym okresie [24].

Podstawy patofizjologiczne

Opisywane są dwa mechanizmy, na tle których może dojść do SCAD. Pierwszy z nich spowodowany jest przez pęknięcie ściany naczynia odżywiającego naczynie (*vasa vasorum*), co w efekcie prowadzi do krwawienia, powstawania krwiaka śródściennego i wytworzenia kanału fałszywego [25]. Samoistne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej może być również spowodowane pierwotnym przerwaniem jej ściany wewnętrznej, co skutkuje powstawaniem kanału fałszywego i krwiaka w ścianie naczynia [26]. Oba mechanizmy doprowadzają w efekcie do zawężania światła prawdziwego naczynia poprzez ucisk kanału rzekomego i niedokrwienie miokardium [26].

Czynnikami predysponującymi do SCAD są sytuacje związane ze wzrostem ciśnienia tętniczego lub też napięcia ścinającego. Często wystąpienie niedokrwienia na tle SCAD związane jest z sytuacjami stresu emocjonalnego, wykonywaniem ćwiczeń izometrycznych oraz czynnościami powodującymi występowanie sytuacji podobnej do próby Valsalvy (należy tu wymienić zwłaszcza poród) [6]. Warto podkreślić, że ponad połowa pacjentów podaje w wywiadzie wystąpienie „czynnika spustowego” przed wystąpieniem SCAD [27].

Objawy i diagnostyka

U większości pacjentów obserwuje się typowe bóle wieńcowe i wzrost markerów niedokrwienia mięśnia sercowego, który jest jednak niższy od obserwowanego przy niedokrwieniu miokardium na tle miażdżycowym [23, 27]. Co więcej, chorzy ze SCAD częściej mają zachowaną frakcję wyrzutową lewej komory [23].

Diagnostyka SCAD przy wykorzystaniu samej koronarografii jest wyzwaniem trudnym. Zwykle wykorzystywane są bardziej zaawansowane narzędzia, takie jak OCT lub wewnątrznaczyniowe badanie ultrasonograficzne (IVUS, *intravascular ultrasound*), które to znacznie dokładniej obrazują ścianę naczynia [6].

Na podstawie angiografii można wyróżnić 3 typy SCAD:

- występowanie wielu kanałów — do 29,1% zmian o etiologii SCAD;
- rozlane zmiany, wyraźnie zawężające światło naczynia; najczęstsze — do 67,5% zmian o etiologii SCAD; dzielone na 2 podkategorie:
 - a. zmiany ograniczone przez niezmiennione fragmenty tętnicy,
 - b. zmiany ciągnące się do dystalnej części tętnicy;
- zmiany przypominające zwężenia na tle miażdżycowym, nie do odróżnienia za pomocą angiografii [27].

Rozwarstwienie może wystąpić w każdej z tętnic nasierdziowych lub jej gałęzi. Najczęściej zmiany znajdują się w gałęzi przedniej zstępującej i jej bocznicach (szacuje się, że jest to od 45% do 61% zmian o etiologii SCAD) [27].

Należy podkreślić, że pomimo iż zarówno IVUS, jak i OCT są narzędziami bardzo pomocnymi w diagnostyce SCAD, obie metody związane są z ryzykiem pogłębienia dyssekcji i wystąpienia okluzji naczynia na tle zakrzepowym [25]. Za pomocą OCT lepiej można zobrazować przerwanie śródbłonna, światło kanału fałszywego i obecność krwiaka śródściennego, natomiast IVUS ma przewagę w dokumentowaniu rozległości krwiaka śródściennego [6].

Leczenie

Podobnie jak w przypadku CMVD również w SCAD nie ma jasnych schematów leczenia chorych, a zalecenia oparte są głównie na opinii ekspertów. Za podstawę leczenia chorych z SCAD uznawane są beta-adrenolityki. Uważa się, że obniżają one napięcie ścinające i obciążenie miokardium [6]. Kontrowersyjne jest natomiast wykorzystywanie leczenia przeciwzakrzepowego w tej grupie pacjentów. Z jednej strony uzasadnione wydaje się zapobieganie powstawaniu skrzepów w świetle zarówno kanału rzekomego, jak i prawdziwego. Z drugiej zaś natomiast wprowadzenie takiego leczenia może zwiększać objętość tworzącego się krwiaka śródściennego. Celowe wydaje się stosowanie w tej grupie chorych kwasu acetylosalicylowego lub inhibitorów P2Y₁₂ [21, 28].

Warto podkreślić, że SCAD często nie wymaga leczenia inwazyjnego i przy zastosowaniu leczenia zachowawczego obserwuje się wygojenie się rozwarstwień [6]. Jednakże 3–10% pacjentów może wymagać leczenia zabiegowego [27].

Rokowanie

Śmiertelność wewnątrzszpitalna w grupie chorych z SCAD wynosi poniżej 5%, a odsetek pacjentów, którzy doznali poważnego zdarzenia sercowo-

-naczyniowego, waha się między 5% a 10% [6]. Warto jednak pamiętać, że aż u około 25% chorych SCAD pojawia się ponownie w ciągu 4–5 lat od pierwszego incydentu [29]. Częste występowanie dysplazji włóknisto-mięśniowej w tej grupie pacjentów (nawet 80%) może również uzasadniać przeprowadzanie wśród nich badań w celu wykrycia jej objawów w innych łóżyskach naczyniowych, zwłaszcza w obrębie nerek i ośrodkowego układu nerwowego [25].

Dławica naczynioskurczowa

Dławica naczynioskurczowa określana jest również jako dławica Prinzmetal lub dławica odmienna. Początkowo diagnoza ta stawiana była w przypadku wystąpienia zmian elektrokardiograficznych lub bólów w klatce piersiowej, które pojawiały się w spoczynku lub przy normalnej, codziennej aktywności [30]. Obecnie uważa się, że jest to dławicowy ból występujący w spoczynku związany ze skurczem naczyń krwionośnych, dobrze reagujący na podanie krótko działających nitratów [6].

Częstość występowania tej przyczyny dolegliwości dławicowych nie jest dokładnie określona z uwagi na to, że możliwości udokumentowania skurczu naczynia wieńcowego są ograniczone. Przedmiotem dyskusji pozostaje również, czy VSA występuje częściej u kobiet [6].

Podstawy patofizjologiczne

Fizjologicznie naczynia wieńcowe odpowiadają za mniej niż 10% oporu w krążeniu wieńcowym. Jednakże w przypadku, gdy dojdzie do uszkodzenia ich śródbłonna, następuje upośledzenie działania substancji naczyniorozkurczających oraz pojawia się zwiększone napięcie mięśni gładkich naczyń. Może to skutkować pojawianiem się obszarów, w których będzie dochodzić do skurczu naczyń wieńcowych [31].

Pomimo że przyczyny nadreaktywności mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnej nie są obecnie do końca wyjaśnione, to jest ona uważana za kluczowy element wywołujący skurcz naczyń wieńcowych [32]. Dodatkowo, wpływ mogą mieć również zaburzenia w wydzielaniu i działaniu tlenku azotu (NO), który jest nie tylko ważną substancją o działaniu naczyniorozkurczającym, ale bierze również udział w regulacji wydzielania substancji o działaniu naczynioskurczowym, takich jak endotelina I i angiotensyna II. Obecnie wydaje się, że reakcja naczynioskurczowa jest wypadkową współdziałania wymienionych mechanizmów, zwiększonego napięcia współczulnego, stresu oksydacyjnego, procesów zapalnych i czynników genetycznych [6]. Opisywane są również czynniki mogące wywołać reakcję naczynioskurczową, takie jak między innymi stres emocjonalny, intensywne

ćwiczenia fizyczne, podaż katecholamin, parasympatykomimetyków lub kokainy [6].

Objawy i diagnostyka

Pacjenci z VSA zgłaszają zwykle typowe bóle wieńcowe, jednakże w tym przypadku za charakterystyczne uznawane jest występowanie bólów wieńcowych w czasie spoczynku i w nocy lub we wczesnych godzinach porannych [33]. Dodatkowo, chorzy z VSA często w wywiadach podają również występowanie innych chorób o charakterze naczynioskurczowym, takich jak na przykład zespół Raynauda lub migrenowe bóle głowy. Często jest to również grupa młodszych pacjentów zgłaszających mniej czynników ryzyka choroby wieńcowej [34].

W elektrokardiogramie (EKG) można czasem zaobserwować charakterystyczne dla skurczu naczyń wieńcowych zmiany, takie jak: jednofazowe załamki ze zwiększającą się amplitudą odcinka ST, poszerzenie załamka R, występowanie ujemnego załamka U [35, 36].

W 2015 roku Międzynarodowa Grupa Badająca Zaburzenia Naczynioruchowe Naczyń Wieńcowych (COVADIS, *Coronary Vasomotion Disorders International Study Group*) opublikowała kryteria diagnostyczne VSA, na które składają się:

- dławica piersiowa odpowiadająca na podaż nitratów;
- obecność przejściowych zmian niedokrwiennych w EKG;
- zobrazowanie w angiografii skurczu naczyń wieńcowych [37].

Szerzej kryteria diagnostyczne omówione są w tabeli 2.

Dawniej częściej używano inwazyjnych testów diagnostycznych pozwalających na zobrazowanie skurczu tętnic wieńcowych, jednakże obecnie wykonywanie tych badań ma klasę zaleceń IIa w wytycznych ESC [38]. Wskazania do inwazyjnej diagnostyki VSA przybliżono w tabeli 3.

Leczenie

Jako że jednym z kryteriów diagnostycznych VSA jest występowanie dławicy piersiowej odpowiadającej na terapię nitratami, oczywiste wydaje się, że krótko działające azotany są leczeniem pierwszego rzutu w przypadku odczuwania dolegliwości wieńcowych [39]. W terapii stosuje się głównie blokery kanałów wapniowych i nitraty, z których te pierwsze wiązane są z poprawianiem przeżycia pacjentów z VSA [40]. Istnieją również doniesienia o korzystnym wpływie statyn u pacjentów z VSA [41].

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne dławicy naczynioskurczowej

Dławica odpowiadająca na leczenie nitratami —

w trakcie samoistnego napadu, spełniającego minimum 1 z poniższych kryteriów:

- spoczynkowy ból wieńcowy — zwłaszcza występujący w nocy lub wczesnym rankiem
- zaznaczona zmienność tolerancji wysiłku w ciągu dnia — obniżona rano
- hiperwentylacja może wywoływać napad bólu wieńcowego
- blokery kanałów wapniowych (ale nie beta-adrenolityki) zapobiegają epizodom bólu

Przejściowe zmiany niedokrwienne w EKG —

w trakcie samoistnego napadu, spełniające minimum 1 z poniższych kryteriów, w przynajmniej 2 sąsiadujących odprowadzeniach:

- uniesienie odcinka ST o $\geq 0,1$ mV
- obniżenie odcinka ST o $\geq 0,1$ mV
- ujemne załamki U

Skurcz tętnic wieńcowych — definiowany jako całkowite lub prawie całkowite ($> 90\%$) zamknięcie tętnicy wieńcowej z wystąpieniem bólu wieńcowego i zmian niedokrwiennych w EKG samoistnie lub w odpowiedzi na czynnik wywołujący (zwykle acetylocholina, alkaloidy sporyszu) lub hiperwentylację

Pewna diagnoza dławicy naczynioskurczowej stawiana jest w przypadku wystąpienia odpowiadającej na leczenie za pomocą nitratów samoistnej dławicy i spełnione jest kryterium przejściowych zmian niedokrwiennych w EKG lub potwierdzony jest skurcz naczyń wieńcowych. Podejrzenie dławicy naczynioskurczowej wysuwane jest w przypadku wystąpienia odpowiadającej na leczenie za pomocą nitratów samoistnej dławicy, ale występowanie przejściowych zmian niedokrwiennych w EKG jest niepewne lub też zmian tych nie uchwycono i kryteria zobrazowania skurczu tętnicy wieńcowej są niepewne. Zaadaptowano i przetłumaczono na podstawie [37]

Rola kardiologii inwazyjnej w leczeniu chorych z VSA jest dyskusyjna, jednakże autorzy donoszą o celowości jej stosowania w przypadku dławicy naczynioskurczowej nieodpowiadającej na leczenie zachowawcze lub współwystępującej z miażdżycą tętnic wieńcowych [42]. Przy znanym wpływie naczynioskurczowym substancji zawartych w dymie tytoniowym wydaje się sugerowanie pacjentom zaprzestania palenia tytoniu [6].

W piśmiennictwie zaleca się unikanie w grupie pacjentów z VSA nieselektywnych beta-adrenolityków oraz rozważne wprowadzanie do terapii preparatów kwasu acetylosalicylowego z uwagi na ich możliwe działanie naczynioskurczowe [6].

Tabela 3. Wskazania do przeprowadzenia testów prowokacyjnych w diagnostyce dławicy naczynioskurczowej

| Zalecenia klasy I |
|--|
| <p>Podejrzenie wystąpienia dławicy naczynioskurczowej na podstawie wywiadu, bez udokumentowanego epizodu, zwłaszcza w przypadku, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> występuje dławica spoczynkowa, odpowiadająca na leczenie nitrata zaznaczona jest zmienność tolerancji wysiłku/momentu wystąpienia objawów w ciągu dnia występuje spoczynkowa dławica, bez udokumentowanej choroby naczyń wieńcowych zawężającej ich średnicę brak odpowiedzi na leczenie empiryczne <p>Ostry zespół wieńcowy bez możliwości zobrazowania zmiany odpowiedzialnej za jego wystąpienie</p> <p>Nagle zatrzymanie krążenia o nieznanym etiologii</p> <p>Niewyjaśniona utrata przytomności z poprzedzającym epizodem wystąpieniem bólów w klatce piersiowej</p> <p>Nawracająca dławica spoczynkowa po udanym zabiegu plastyki naczyń wieńcowych</p> |
| Zalecenia klasy IIa |
| <p>Wykonywanie inwazyjnych badań diagnostycznych w przypadku pacjentów zdiagnozowanych w trakcie diagnostyki nieinwazyjnej nieodpowiadających na leczenie zachowawcze</p> <p>Udokumentowany epizod spontanicznej dławicy naczynioskurczowej — w celu określenia lokalizacji i typu zmiany</p> |
| Zalecenia klasy IIb |
| <p>Wykonywanie inwazyjnych badań diagnostycznych w przypadku pacjentów zdiagnozowanych w trakcie diagnostyki nieinwazyjnej odpowiadających na leczenie zachowawcze</p> |
| Zalecenia klasy III |
| <p>Ostry zespół wieńcowy w trakcie ewolucji</p> <p>Ciężka wielonaczyniowa choroba niedokrwienna z zajęciem pnia lewej tętnicy wieńcowej</p> <p>Ciężkie zaburzenia funkcji mięśnia sercowego (zalecenie klasy IIb, jeśli objawy sugerują etiologię naczynioskurczową)</p> <p>Pacjenci bez objawów sugerujących występowanie dławicy naczynioskurczowej</p> |

Zaadaptowano i przetłumaczono na podstawie [37]

Rokowanie

Rokowanie pacjentów z VSA jest dobre, a 5-letnie przeżycia ocenia się na > 90%. Warto jednak pamiętać, że nawroty dolegliwości dławicowych w tej grupie chorych są częste. Uważa się, że około połowa pacjentów z VSA doświadcza nawrotu dolegliwości w ciągu 3 lat. Zalecane jest również obserwowanie chorych w kierunku występowania bezobjawowych zmian niedokrwiennych, których utrzymywanie się powinno prowadzić do intensyfikacji leczenia [6].

Podsumowanie

Należy pamiętać, że nie każde niedokrwienie mięśnia sercowego spowodowane jest występowaniem zmian w tętnicach wieńcowych o etiologii miażdżycowej. Zwłaszcza w populacji młodszych chorych i kobiet pod uwagę należy brać alternatywne rozpoznania, takie jak CMVD, SCAD i VSA. Warto pamiętać, że istnieją przesłanki sugerujące modyfikację standardowego leczenia CAD w przypadku ustalania tych wymienionych rozpoznań.

Piśmiennictwo

- Mendis S, Davis S, Norrving Bo. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. *Stroke*. 2015; 46(5): e121–e122, doi: [10.1161/STROKEAHA.115.008097](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008097), indexed in Pubmed: 25873596.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 ; 385(9963): 117–171, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2), indexed in Pubmed: 25530442.
- Vaccarino V. Ischemic heart disease in women: many questions, few facts. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3(2): 111–115, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.109.925313](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.925313), indexed in Pubmed: 20160161.
- Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005; 308(5728): 1583–1587, doi: [10.1126/science.1112062](https://doi.org/10.1126/science.1112062), indexed in Pubmed: 15947175.
- Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J*. 2009; 158(4): 688–694, doi: [10.1016/j.ahj.2009.08.004](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.08.004), indexed in Pubmed: 19781432.
- Ahmed B, Creager MA. Alternative causes of myocardial ischemia in women: An update on spontaneous coronary artery dissection, vasospastic angina and coronary

- microvascular dysfunction. *Vasc Med.* 2017; 22(2): 146–160, doi: [10.1177/1358863X16686410](https://doi.org/10.1177/1358863X16686410), indexed in Pubmed: [28429664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28429664/).
7. Arbogast R, Bourassa M. Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *The American Journal of Cardiology.* 1973; 32(3): 257–263, doi: [10.1016/s0002-9149\(73\)80130-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(73)80130-4).
 8. Sattar A, Mondragon J, Clegg S, et al. Prevalence and predictors of coronary microvascular dysfunction among patients with ischemia and non-obstructive CAD. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(13): 268, doi: [10.1016/s0735-1097\(16\)30269-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(16)30269-8).
 9. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, et al. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(11): 1445–1453, doi: [10.1016/j.jcin.2015.06.017](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.06.017), indexed in Pubmed: [26404197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26404197/).
 10. Opherk D, Mall G, Zebe H, et al. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation.* 1984; 69(1): 1–7, indexed in Pubmed: [6689632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6689632/).
 11. Motz W, Vogt M, Rabenau O, et al. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol.* 1991; 68(10): 996–1003, indexed in Pubmed: [1927940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1927940/).
 12. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017; 38(3): 143–153, doi: [10.1093/eurheartj/ehw149](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149), indexed in Pubmed: [28158518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28158518/).
 13. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, et al. Methodologic and clinical validation of the TIMI myocardial perfusion grade in acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2002; 14(3): 233–237, indexed in Pubmed: [12913404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12913404/).
 14. Bailey AL, Smyth SS. Invasive coronary vasoreactivity testing to diagnose microvascular dysfunction in women. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012; 5(6): 654–655, doi: [10.1016/j.jcin.2012.03.014](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.03.014), indexed in Pubmed: [22721661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22721661/).
 15. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation.* 2003; 107(25): 3129–3132, doi: [10.1161/01.CIR.0000080700.98607.D1](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000080700.98607.D1), indexed in Pubmed: [12821539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12821539/).
 16. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, et al. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol.* 1999; 84(7): 854–86, A8, indexed in Pubmed: [10513787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10513787/).
 17. Cannon R, Watson R, Rosing D, et al. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *The American Journal of Cardiology.* 1985; 56(4): 242–246, doi: [10.1016/0002-9149\(85\)90842-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90842-2).
 18. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LEJ, et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011; 4(5): 514–522, doi: [10.1016/j.jcmg.2011.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.03.007), indexed in Pubmed: [21565740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21565740/).
 19. Pepine C, Anderson R, Sharaf B, et al. Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Outcome in Women Evaluated for Suspected Ischemia. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010; 55(25): 2825–2832, doi: [10.1016/j.jacc.2010.01.054](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.054).
 20. Mering GO, Arant CB, Wessel TR, et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation.* 2004; 109(6): 722–725, doi: [10.1161/01.CIR.0000115525.92645.16](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000115525.92645.16), indexed in Pubmed: [14970106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14970106/).
 21. Saw J. Spontaneous coronary artery dissection. *Can J Cardiol.* 2013; 29(9): 1027–1033, doi: [10.1016/j.cjca.2012.12.018](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.12.018), indexed in Pubmed: [23498840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23498840/).
 22. Nishiguchi T, Tanaka A, Ozaki Y, et al. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016; 5(3): 263–270, doi: [10.1177/2048872613504310](https://doi.org/10.1177/2048872613504310), indexed in Pubmed: [24585938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24585938/).
 23. Nakashima T, Noguchi T, Haruta S, et al. Prognostic impact of spontaneous coronary artery dissection in young female patients with acute myocardial infarction: A report from the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Multicenter Investigators in Japan. *Int J Cardiol.* 2016; 207: 341–348, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.01.188](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.01.188), indexed in Pubmed: [26820364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26820364/).
 24. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation.* 2014; 129(16): 1695–1702, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054), indexed in Pubmed: [24753549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24753549/).
 25. Saw J, Mancini GB, Humphries KH. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(3): 297–312, doi: [10.1016/j.jacc.2016.05.034](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.034), indexed in Pubmed: [27417009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27417009/).
 26. Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, et al. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(12): 1073–1079, doi: [10.1016/j.jacc.2011.08.082](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.082), indexed in Pubmed: [22421300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22421300/).
 27. Saw J, Aymong E, Sedlak T, et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014; 7(5): 645–655, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760), indexed in Pubmed: [25294399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25294399/).
 28. Choi JW, Davidson CJ. Spontaneous multivessel coronary artery dissection in a long-distance runner successfully treated with oral antiplatelet therapy. *J Invasive Cardiol.* 2002; 14(11): 675–678, indexed in Pubmed: [12403896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12403896/).
 29. Lettieri C, Zavalloni D, Rossini R, et al. Management and Long-Term Prognosis of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Am J Cardiol.* 2015; 116(1): 66–73, doi: [10.1016/j.amjcard.2015.03.039](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.03.039), indexed in Pubmed: [25937347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25937347/).
 30. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med.* 1959; 27: 375–388, indexed in Pubmed: [14434946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14434946/).
 31. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation.* 2011; 124(16): 1774–1782, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037283](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037283), indexed in Pubmed: [22007100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22007100/).
 32. Shimokawa H. Cellular and molecular mechanisms of coronary artery spasm: lessons from animal models. *Jpn Circ J.* 2000; 64(1): 1–12, indexed in Pubmed: [10651199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10651199/).

33. Ogawa H, Yasue H, Oshima S, et al. Circadian variation of plasma fibrinopeptide A level in patients with variant angina. *Circulation*. 1989; 80(6): 1617–1626, indexed in Pubmed: [2532074](#).
34. Nakamura Y, Shinozaki N, Hirasawa M, et al. Prevalence of migraine and Raynaud's phenomenon in Japanese patients with vasospastic angina. *Jpn Circ J*. 2000; 64(4): 239–242, indexed in Pubmed: [10783043](#).
35. Oksuz F, Sensoy B, Sen F, et al. 'Action potential-like' ST elevation following pseudo-Wellens' electrocardiogram. *Indian Heart J*. 2015; 67(5): 472–475, doi: [10.1016/j.ihj.2015.05.025](#), indexed in Pubmed: [26432739](#).
36. Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, et al. Coronary artery spasm — clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol*. 2008; 51(1): 2–17, doi: [10.1016/j.jjcc.2008.01.001](#), indexed in Pubmed: [18522770](#).
37. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2015 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/eurheartj/ehv351](#), indexed in Pubmed: [26245334](#).
38. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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(11): 1341–1381, doi: [10.1093/eurheartj/ehl001](#), indexed in Pubmed: [16735367](#).
39. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991; 43(2): 109–142, indexed in Pubmed: [1852778](#).
40. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation*. 1988; 78(1): 1–9, indexed in Pubmed: [3260150](#).
41. Nohria A, Prsic A, Liu PY, et al. Statins inhibit Rho kinase activity in patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009; 205(2): 517–521, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.023](#), indexed in Pubmed: [19167712](#).
42. Gaspardone A, Tomai F, Versaci F, et al. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. *Am J Cardiol*. 1999; 84(1): 96–8, A8, indexed in Pubmed: [10404861](#).
43. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007; 356(8): 830–840, doi: [10.1056/NEJMra061889](#), indexed in Pubmed: [17314342](#).

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jacek Bil
Klinika Kardiologii Inwazyjnej, CSK MSWiA, Warszawa
ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa
tel.: (+48) 608–351–353
e-mail: biljacek@gmail.com