

doi: 10.3897/bgcardio.26.e60521

МИКРОВАСКУЛАРНА АНГИНА – ТЕРАПЕВТИЧНО ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО. АНАЛИЗ НА МЕДИКАМЕНТОЗНИТЕ ВЪЗМОЖНОСТИ И КЛИНИЧЕН СЛУАЙ*

Св. Цонев

УМБАЛ „Александровска“

MICROVASCULAR ANGINA – THERAPEUTIC CHALLENGE. ANALYSIS OF MEDICAL TREATMENT OPTIONS AND A CLINICAL CASE*

Sv. Tsonev

UMHAT „Alexandrovska“

Резюме. Етиологията, диагностика и терапията на пациенти с ангиноподобна гръдна болка и коронарна ангиография без изменения остава неясна. Микроваскуларната дисфункция е в основата на ангинозната симптоматика при тези пациенти. Гръдната болка обичайно е по-тежка по сила и продължителност в сравнение с тази при пациенти с обструктивна коронарна болест, което води до намален функционален капацитет и по-чести хоспитализации. Стандартната антиишемична терапия при пациенти с микроваскуларна ангина е с намалена ефективност, докато медикаментите от метаболитен клас купират по-успешно ангинозната симптоматика и намаляват броя и продължителността на пристъпите. Представени са данни от оригинално проучване и клиничен случай демонстративен за пациентка с дългогодишна давност на тежка ангинозна симптоматика и верифицирана микроваскуларна ангина.

Ключови думи: микроваскуларна ангина, ендотелна дисфункция, терапия

Адрес

за кореспонденция: д-р Светлин Цонев, дм, УМБАЛ „Александровска“ e-mail: svetmed@gmail.com

Abstract. Etiology, diagnostics and treatment of patients with angina like symptoms and angiographically coronary arteries with no changes remain uncertain. Microvascular dysfunction is main cause for the symptoms in these patients. Chest pain is usually severe and longer than in patients with obstructive coronary artery disease and this results in reduced functional capacity and often hospitalizations. Classic scheme of antiischemic treatment is insufficient in patients with microvascular dysfunctions, but metabolic class medicines reduce anginal episodes and their duration. We represent original data from our study and clinical case of a woman with long history of severe stenocardia and verified microvascular angina.

Key words: microvascular angina, endothelial dysfunction, treatment

Address

for correspondence: Dr. Svetlin Tsonev, MD, University Multiprofile Hospital for Active Treatment „Alexandrovska“, e-mail: svetmed@gmail.com

*Представеният клиничен случай е класиран на първо място в проведения от Дружеството по интервенционална кардиология, Дружеството на кардиолозите в България и сп. „Българска кардиология“ конкурс за интересен клиничен случай на тема „Хроничен стабилен ишемичен синдром“.

*The presented clinical case was ranked first in the competition for an interesting clinical case on the topic „Chronic stable ischemic syndrome“ held by the Society of Interventional Cardiology, the Society of Cardiologists in Bulgaria and the Journal of Bulgarian Cardiology.

Приблизително 20% от пациентите с ангиноподобна гръдна болка имат коронарна ангиография без изменения. Голяма част от тези пациенти се отнасят към групата на кардиологичен синдром X (КСХ) и микроваскуларна ангина без документиран съдов спазъм. В литературата съществуват разнопосочни мнения относно стриктните критерии за причисляване към синдрома [1]. По-голяма част от авторите се обединяват около няколко главни критерия:

- ангиноподобна гръдна болка;
- ST-T-промени от проба с натоварване и/или фармакологичен стрес-тест (фиг. 1);
- „чисти“ коронарни съдове от СКАГ (фиг. 2).

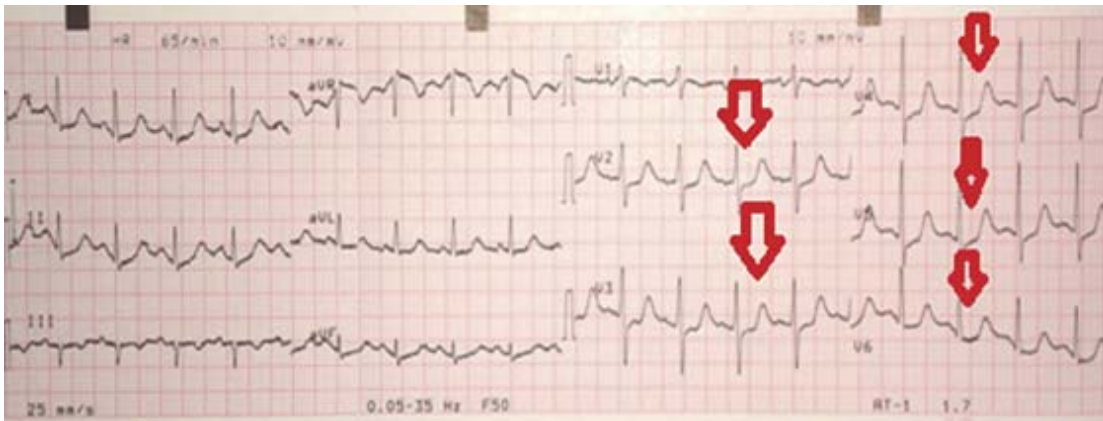
Синдромът е известен в литературата от над четири десетилетия. Въпреки това КСХ обхваща група от разнородни пациенти с неясна и комплицирана патогенеза. Мненията на различни изследователски колективи са много разнопосочни. Пациентките с КСХ преди десетилетия са считани за страхливи и дори хипохондрични. Благодарение на

съвременните образни техники и сложни биохимични анализи в медицинската диагностика се достига до интимните механизми на неясния КСХ. Водещият патогенетичен механизъм за възникване на КСХ според едни автори е изцяло екстракардиален (нарушена болкова перцепция), докато според други причините са в най-фините неврохуморални механизми на регулация на микроциркулаторното русло [1,3,10, 11] (фиг. 3).

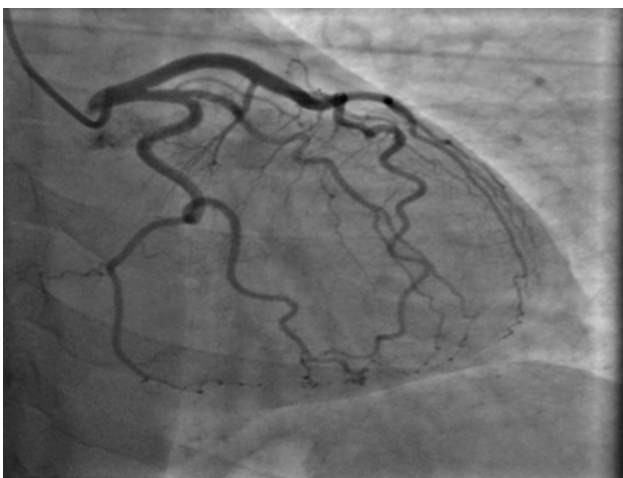
Клиничен случай

Представяме случая на 55-годишна жена с анамнеза за прекардиален дискомфорт и трудна за медикаментозно повлияване ангинозна симптоматика с давност от над 17 години (фиг. 4).

Сърдечно-съдовият рисков профил на пациентка е определен като нисък: непушач, артериално налягане в референтни стойности, нормален липиден профил, без данни за захарен диабет или



Фиг. 1. ST-T промени при пациент с микроваскуларна ангина (УМБАЛ „Александровска“)



Фиг. 2. ST-T-промени при пациент с микроваскуларна ангина (УМБАЛ „Александровска“)



Фиг. 3. Патофизиологични механизми на микроваскуларна дисфункция

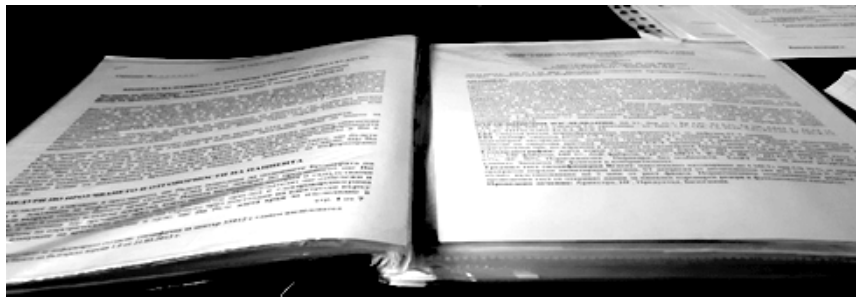
нарушен глюкозен толеранс. От инструменталните изследвания са налице ЕКГ данни с динамични ST-T-промени от исхемичен тип (фиг. 5).

От неколккратно проведени ВЕТ има данни за миокардна исхемия (ST-депресия от хоризонтален тип до 4 mm на върха на ниско по степен натоварване и провокация на гръдна болка с типична характеристика), което съответства на литературните данни при такива пациенти [4, 5, 17]. През 2008 г. пациентката е насочена за стрес-сцинтиграфия, при която е констатирана лекостепенна хипоперфузия по предната стена на лявата камера с нисък риск за коронарен инцидент (фиг. 6).

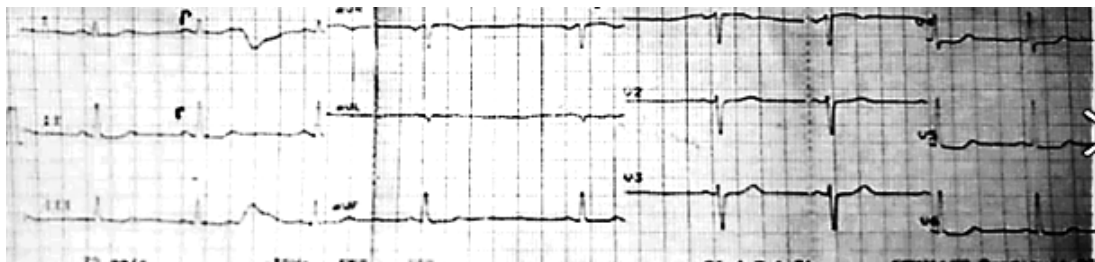
Поради персистиране на стенокардната симптоматика, която води и до инвалидизиращо със-

тояние на пациентката, е осъществена селективна коронарна ангиография въпреки ниския коронарен риск, която не установява стенози на макросъдово коронарно ниво. По време на интервенционалната коронарна оценка не са намерени данни за спонтанен или провокиран медикаментозно съдов спазъм.

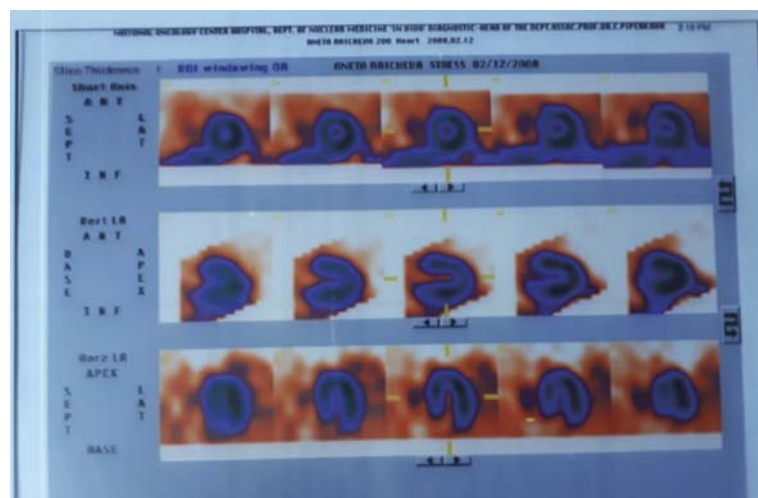
По литературна справка до 30% от жените с гръдна болка, които са насочени за коронарна ангиография, са с чисти коронарни съдове [5, 7, 8]. Характеристиката на болката при тези пациентки е с типична локализация, но продължителността може да е голяма и провокирана от психогенни стресори (табл. 1).



Фиг. 4. Обемна медицинска документация на пациентка с дългогодишна микроваскуларна ангина



Фиг. 5. ST-T промени от исхемичен тип в динамика



Фиг. 6. Стрес-сцинтиграфия при пациентката с микроваскуларна ангина със сегментна редукция на кръвотока до 30-40% (УМБАЛ „Александровска“)

Таблица 1. Характеристика на гръдната болка по продължителност (min) ($p < 0,01$)

Гръдна болка (min)	Средна	S.D.	Медиана	Минимум	Максимум
МВА	28,73	40,19	15	1	240
ИБС	12,75	23,89	5	1	120

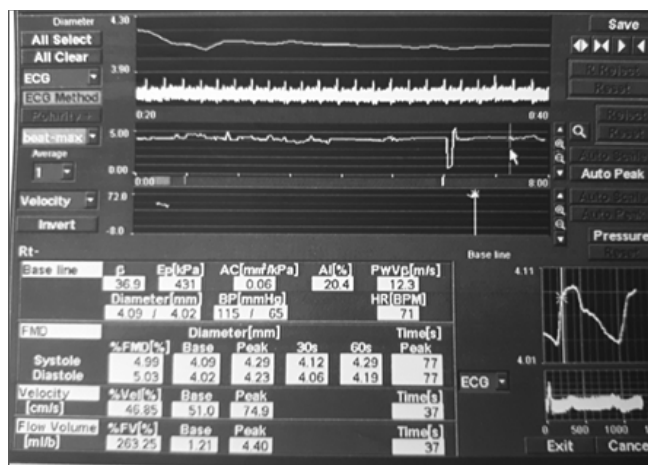
В собствени проучвания на екип от УМБАЛ „Александровска“ (2012 г.) въведохме т.нар. *болков индекс* за оценка и сравняване на стенокардния синдром при пациентки с микроваскуларна ангина и група със сигнификантна епикардна коронарна болест. Използвахме валидирана визуална скала за болка, чрез която всяка пациентка оценяваше от 0 до 10 субективното си усещане за силата на гръдната болка при стенокарден пристъп. За калибриране на болковото усещане използвахме стандартизиран натиск в областта на предмишницата с калипер и отново всяка пациентка оценяваше този натиск от 0 до 10 чрез визуалната скала за оценка на болката. Съотношението между двата цифрови резултата определехме като *болков индекс*.

Болков индекс = Б/К, където **Б** е оценка за сила на гръдната болка при стенокарден пристъп по визуалната скала 0 до 10, а **К** – резултат от калибриране (стандартизиран натиск на предмишницата с калипер оценен от 0 до 10 по визуалната скала за оценка на болката). Цифровото изражение на *болковия индекс* е в обратна пропорционалност със субективното усещане за силата на болката при изследваните пациентки.

Резултатите показват силно изразена статистическа тенденция за субективно по-силно усещане за болка при пациентките с МВА в сравнение с тези от групата с ИБС ($p = 0,082$).

Всичко това води и до по-честа нужда от медицинска консултация, както и по-чести хоспитализации, пример за което са представеният клиничен случай и впечатляващият обем медицинска документация на пациентката.

Ендотелната дисфункция е в основата на микроциркулаторната дисфункция при тази група пациенти [13, 14]. За верификация на ендотелната дисфункция на пациентката използвахме Flow mediated vasodilatation (FMD) с използване на стресор – леден разтвор и потапяне на крайника в него. Резултатът показва $FMD < 1.7$, което е показателно за нарушен микроваскуларен отговор (фиг. 7).



Фиг. 7. $FMD < 1.7$ при пациент с микроваскуларна ангина

ЛЕЧЕНИЕ

Терапевтичният подход при МВА е неясен и с несигурен ефект [15, 16, 18]. Установява се, че ефектът от приложението на нитропрепарати *per os* при пациентките с МВА е минимален в сравнение с ефекта за купиране на типична стенокардна болка при пациентки с епикардна ИБС.

Приложението на анксиолитик е високоефективно за овладяване на стенокардната симптоматика при пациентките с изпълнени критерии за МВА и КСХ, докато при лицата с епикардна ИБС ефектът на тази терапевтична група е несигурен (табл. 2).

Таблица 2. Ефективност на приложението на нитропрепарати и анксиолитици при пациентки с МВА в сравнение с пациентки с епикардна ИБС

P < 0,001	Ефект от приложение на NG		Анксиолитик		
	Не	Да	Не	Да	
КСХ	брой	58	2	9	41
	%	96,7%	3,3%	18,0%	82,0%
ИБС	брой	10	30	25	8
	%	25,0%	75,0%	73,5%	23,5%

Собствен анализът на данни при изследвана група пациентки с МВА показва, че нитропрепарати участват в терапевтичната схема на 7 (11,7%) пациентки с МВА, докато при ИБС групата – при 13 (32,5%), ($p = 0,020$). При основната изследвана група статистически значимо повече в терапевтичните схеми се използва trimetazidine – 30 (50%), докато при ИБС групата – 10 (25%) ($p = 0,014$). Бета-блокери са по-рядко средство на избор при МВА в сравнение с ИБС групата, съответно: 44 (73,3%) спрямо 34 (84%) ($p < 0,001$). Същото се отнася и за статините – в МВА групата – 31 (51,7%), а в ИБС групата – 34 (85%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностиката и терапията на пациенти с микроваскуларна ангина остават предизвикателство. Комплексният диагностичен процес изисква както множество инструментални, така и лабораторни изследвания за верифициране на диагнозата. Всички усилия в тази посока имат своя смисъл, защото установяването на точната етиология на микроваскуларното нарушение води до адекватна терапия, която в повечето случаи е извън стандартното антиисхемично лечение.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Гацов П. Коронарен кръвоток. Арсо 2006, 83-86.
2. Adamson, DL, Webb, CM, Collins, P. Esterified estrogens combined with methyltestosterone improve emotional well-being in postmenopausal women with chest pain and normal coronary angiograms. *Menopause* 2001, 8(4), 233-238.
3. Beltrame J. Advances in understanding the mechanisms of angina pectoris in cardiac syndrome X. *Eur Heart J*, 2005, 26, 946-948
4. Bigi, R, De Chiara, B. Prognostic value of noninvasive stressing modalities in patients with chest pain and normal coronary angiogram. *Herz* 2005, 30(1), 61-66.
5. Camici, PG, Gistri, R, Lorenzoni, R et al. Coronary reserve and exercise ECG in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 1992, 86(1), 179-186.
6. Cannon III, RO. Chest pain and the sensitive heart. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1995, 7(12), 1166-1171.
7. Cox, ID, Schwartzman, RA, Aienza, F et al. C. Angiographic progression in patients with angina pectoris and normal or near normal coronary angiograms who are restudied due to unstable symptoms. *Eur Heart J*, 1998, 19(7), 1027-1033.
8. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart* 2004; 90:457-463.
9. Kaski JC, Valenzuela Garcia LF. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J*. 2001;22:283-93.
10. Kaski JC, Elliott PM. Angina pectoris and normal coronary angiograms. Clinical presentation and hemodynamic characteristics. *Am J Cardiol* 1995; 76: 35D-42D.
11. Kaski JC. Chest pain with normal coronary angiogram; pathogenesis, diagnosis and management. In Kaski JC (ed): *Angina pectoris and normal coronary arteries: syndrome X*. 2nd edn. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1999: 1-12.
12. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF et al. The anginal syndrome associated with normal coronary angiograms. *Am J Med* 1973; 54: 735-42.
13. Kolasińska-Kloch W, Leśniak W, Kieć-Wilk B, Malczewska-Malec M. Biochemical parameters of endothelial dysfunction in cardiometabolic syndrome X. *Scand J Clin Lab Invest*. 2002;62(1):7-13
14. Paoletti R, Wenger NK. Review of the international position on women's health and menopause: a comprehensive approach. *Circulation*. 2003;107:1336-9.
15. Pizzi, C, Manfrini, O, Fontana, F, Bugiardini, R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac syndrome X: Role of superoxide dismutase activity. *Circulation* 2004, 109(1), 53-58.
16. Radice M, Giudici V, Albertini A et al. Usefulness of changes in exercise tolerance induced by nitroglycerin in identifying patients with syndrome X. *Am Heart J* 1994; 127: 531-5.
17. Rosano GM, Kaski JC, Arie S et al. Failure to demonstrate myocardial ischaemia in patients with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus pH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart J* 1996; 17: 1175-80.
18. Ventura, H, Loyalka, P, Smart, FW. Treatment of the hypertensive patient with microvascular angina. *Current Opinion in Cardiology* 1999, 14(5), 370-374.
19. Youn, H, Park, C, Cho, E et al. Pattern of exercise-induced ST change is related to coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary angiogram. *Int J Cardiol*, 2005, 101(2), 299-304.