

Kardiologiczny zespół X – aktualny stan wiedzy

Cardiac syndrome X – the present knowledge

Magdalena Piegza¹, Dawid Wierzba², Jacek Piegza³

¹ Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii w Tamowskich Górach,
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

² SP ZOZ Szpital Psychiatryczny w Toszku

³ Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii,
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze,
Śląskie Centrum Chorób Serca

Summary

The aim of this work was to define the notion of cardiac syndrome X based on latest research, determine its connection with mental disturbances and present the current therapeutic directions. Cardiac syndrome X was distinguished in 1973 to describe a group of patients with coronary syndrome symptoms despite normal coronary vessels in coronarography. Many years have passed since then, but the syndrome definition and the diagnostic criteria still arouse controversy. It is estimated that 10 to 20% of persons who undergo coronarography suffer from cardiac syndrome X, a vast majority of them being perimenopausal women. That patient population suffers from anxiety disorders, depressive symptoms and sleep disturbances much more frequently than does general population. Treatment includes a range of medicines with various mechanisms of action, but their effectiveness is limited; non-pharmacological actions are a significant part of the therapy. The patient group with cardiac syndrome X requires periodic follow-ups because prospective observation has shown that it is a risk group concerning development of atherosclerosis and acute coronary syndrome.

Słowa kluczowe: kardiologiczny zespół X, lęk, depresja.

Key words: cardiac syndrome X, anxiety, depression.

Wstęp

Kardiologiczny zespół X (CSX) jest często uważany za jedną z postaci choroby niedokrwiennej serca. Występuje częściej u kobiet, szczególnie w okresie okołomenopauzalnym. Pacjenci doświadczają w przebiegu choroby typowego bądź też nietypo-

wego bólu stenokardialnego, natomiast w zapisie EKG lub w czasie testu wysiłkowego stwierdza się cechy niedokrwienia mięśnia sercowego. W badaniu koronarograficznym nie uwidaczniają się jednak istotne zwężenia w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych, które mogłyby być odpowiedzialne za zgłaszane dolegliwości.

Od lat wiadomo, iż u większości chorych z tym zespołem występują zaburzenia emocjonalne, często niedostrzegane przez nich samych i ich lekarzy prowadzących. Osoby z rozpoznaniem CSX trudno poddają się skutecznemu leczeniu.

Koncepcja kardiologicznego zespołu X

W celu wyodrębnienia populacji chorych z bólem o charakterze stenokardialnym z prawidłowym wynikiem koronarografii Harvey Kemp [1] w 1973 roku wprowadził do użycia określenie „kardiologicznego zespołu X”. Do dziś niejasna pozostaje zarówno patogeneza dolegliwości, jak i definicja samego zespołu. W roku 1988 jako synonimiczne wprowadzono pojęcie „dławicy mikronaczyniowej” (*Microvascular Angina* – MVA), co miało dookreślać podłoże objawów [2]. Fakt ten znalazł odzwierciedlenie w wytycznych ESC (European Society of Cardiology) z 2013 roku dotyczących postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej, gdzie CSX jest opisywany jako dysfunkcja naczyń mikrokrążenia. Jednak w świetle dalszych badań [3, 4] okazało się, że nie u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem CSX można potwierdzić istnienie zaburzeń mikrokrążenia wieńcowego.

Należy podkreślić, że istnieje wiele patofizjologicznych przyczyn bólu w klatce piersiowej u pacjentów z kardiologicznym zespołem X, które prawdopodobnie mieszczą się w zakresie od pochodzenia pozasercowego do dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego (CMD) [5,6]. To ostatnie, jak sugerują Marinescu i wsp. [7], bazujące na niedokrwieniu jako pierwotnej przyczynie bólu i cechujące się znacząco gorszym rokowaniem, należałoby uznać za szczególnie ważne dla ustalenia planu postępowania z pacjentem.

W pojawiających się w ciągu kilkudziesięciu lat kolejnych publikacjach zauważalne są kontrowersje co do kryteriów rozpoznania CSX, niezmiennie jednak pozostaje ono rozpoznaniem z wykluczenia. Zasadniczo podtrzymywana jest istota kardiologicznego zespołu X, którą stanowi ból dławicowy przy prawidłowym angiogramie naczyń wieńcowych. W obszernej pracy z 2015 roku Agrawal i wsp. [8], podobnie jak inni autorzy [9, 10], podają bardziej restrykcyjne kryteria rozpoznania. Są to: ból dławicowy wywołany wysiłkiem, obniżenie odcinka ST w czasie bólu dławicowego, prawidłowy obraz nasierdziowych tętnic wieńcowych w angiografii, nieobecność spontanicznego lub indukowanego (ergonowiną lub acetylocholiną) spazmu nasierdziowych tętnic wieńcowych, nieobecność sercowych lub systemowych chorób związanych z dysfunkcją mikronaczyniową, takich jak kardiomiopatia przerostowa lub cukrzyca. W nowszej publikacji Ong i wsp. [11] podają standaryzowane kryteria diagnostyczne na potrzeby badań nad pacjentami z MVA. Należą do nich: obecność objawów wskazujących na niedokrwienie mięśnia sercowego, obiektywnie udokumentowane niedokrwienie mięśnia sercowego, nieobecność obstrukcyjnej choroby naczyń wieńcowych (CAD), potwierdzenie zredukowanej rezerwy wieńcowego przepływu krwi i/lub indukowanego skurczu mikronaczyniowego.

Natomiast Vermeltoort i wsp. [12] dokonują ciekawej analizy 57 artykułów z bazy PubMed, uzyskując 9 definicji CSX oraz 43 kryteria wykluczające to rozpoznanie. Najważniejsze z tych ostatnich to: zastawkowa choroba serca, cukrzyca, przerost lewej komory serca, nadciśnienie tętnicze i kardiomiopatia. Z pozostałych warto wymienić: uszkodzenia nerek, zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, dysfunkcje lewej komory serca, zaburzenia funkcji wątroby, arytmie, choroby zapalne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, choroby układu, dyslipidemię, nikotynizm, dysfunkcje tarczycy, otyłość, alkoholizm, choroby psychiczne (określenie to nie jest sprecyzowane przez autorów pracy, najpewniej odnosi się do psychoz), niedokrwistość. Ci sami autorzy zwracają także uwagę na szczególną niejasność jednego z podstawowych kryteriów – prawidłowego obrazu nasierdziowych tętnic wieńcowych. Zauważają oni, że większość badaczy nie definiuje tego kryterium precyzyjnie, włączając pacjentów, którzy w rzeczywistości cierpią na chorobę naczyń wieńcowych w zakresie od minimalnych zmian do stenozy sięgającej 50% światła naczynia. Dlatego autorzy postulują zwrócenie szczególnej uwagi na konieczność rozwiania wszelkich wątpliwości z tym związanych.

W jednośrodkowym badaniu [13], w którym wzięło udział 139 pacjentów z bólem w klatce piersiowej bez rozpoznania CAD, wykazano, że 76,3% spośród nich prezentuje nieprawidłowości takie jak: dysfunkcja śródłbionka naczyń nasierdziowych, zaburzenia mikrokrążenia, ukryta rozsiana miażdżyca naczyń nasierdziowych czy też mostki mięśniowe. To samo badanie uwidocznili jednak, że, bazując na metodzie IVUS (*Intravascular Ultrasound*), u wszystkich pacjentów stwierdzono co najmniej niewielkie oznaki miażdżycy [13]. Osiem lat wcześniej Camici i wsp. [14], celem ujednoczenia grupy pacjentów z CSX, zaproponowali zestaw kryteriów wykluczających: obecność LBBB (blok lewej odnogi pęczka Hisa), nawet najmniejsze nieprawidłowości w angiografii naczyń wieńcowych, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię, choroby zastawek, skurcz tętnic nasierdziowych i kardiomiopatię. Dla odmiany inni autorzy [15,16] wysunęli sugestię, że cukrzyca i nadciśnienie tętnicze stanowią wręcz czynnik ryzyka wystąpienia CSX i jako takie nie mogą być kryteriami wykluczenia. Z kolei w niedawno opublikowanej monografii [17] jako niezależne czynniki ryzyka wystąpienia CSX wymieniono: wiek poniżej 55 lat, ujemny wywiad w kierunku palenia papierosów, cukrzyca, hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego i rodzinnego obciążenia przedwczesną chorobą naczyń wieńcowych, a także wyraźnie dodatni wynik próby obciążeniowej (*Exercise Stress Test* – EST). Zaproponowany przez autorów system punktowy jest prosty, obiektywny i dokładnie różnicujący CSX z obstrukcyjną CAD u kobiet z typowym bólem w klatce piersiowej i pozytywnym EST.

Częstość występowania CSX szacuje się w granicach od 10 do 20% osób poddanych koronarografii. Około 60-70% pacjentów z CSX stanowią kobiety, często w okresie okołomenopauzalnym, po menopauzie czy też po owariektomii. Objawy rozpoczynają się zwykle około 45.–50. roku życia [18-21]. Także cechy anatomiczne stoją za częstszym występowaniem tego zespołu u kobiet.

U 85% pacjentów z chorobą wieńcową stwierdza się dominację prawej tętnicy wieńcowej, u 8% dominację lewej, a u 7% proporcje są wyrównane. Dominację lewej tętnicy wieńcowej obserwuje się częściej u osób poddanych koronarografii, u których nie stwierdza się zmian w nasierdziowych odcinkach naczyń wieńcowych. Ta nierów-

nomierność jest częstsza u kobiet, co może sugerować potencjalną rolę płci w rozwoju nieobstrukcyjnej CAD, w tym CSX [22].

Z analizy piśmiennictwa wynika, iż jako hipotezy rozwoju CSX można także wymienić: wzmożoną reaktywność układu adrenergicznego, nieprawidłowości w układzie adenozyiny, insulinooporność tkanek obwodowych, niedobór estrogenów u kobiet, nadmierne poszerzenie małych tętniczek w spoczynku, przewagę reakcji wazokonstrykcyjnej nad wazodylatacyjną w odpowiedzi na działanie bodźców naczynioskurczowych i relaksujących oraz zaburzenia odczuwania bólu w wyniku nieprawidłowej percepcji i nadwrażliwości [23, 24].

W oparciu o podane wyżej informacje zasadne wydaje się oczekiwanie, że postawienie diagnozy CSX musi być poprzedzone wnikliwą diagnostyką różnicową. Zadaniem klinicysty jest przede wszystkim wykluczenie, dość powszechnie występujących, możliwych pozasercowych przyczyn zgłaszanych dolegliwości. Wśród nich należy wymienić: zaburzenia lękowo-depresyjne, choroby przełyku, kamicy żółciową, zwyrodnienie kręgosłupa, choroby płuc i opłucnej czy też, rzadszy, zespół Tietzego. Oczywiście można sobie wyobrazić sytuację, w której te schorzenia współistnieją ze sobą, ale wtedy wydaje się kontrowersyjne jednoznaczne określenie sercowego charakteru bólu i postawienie diagnozy CSX. W dalszej kolejności trzeba wziąć pod uwagę inne, kardiologiczne przyczyny bólu w klatce piersiowej – skurcz tętnicy wieńcowej, zespół Barlowa, nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie płucne, wady zastawki aortalnej oraz kardiomiopatię przerostową i rozstrzeniową czy choroby spichrzeniowe [25].

Rokowanie co do przeżycia pacjentów jest dobre, natomiast chorobowość należy określić jako wysoką. Co więcej – powtarzające się epizody bólu w klatce piersiowej są powodem częstych hospitalizacji i niskiej jakości życia chorych. Wraz z czasem trwania choroby jedynie u około 30% pacjentów obserwuje się zmniejszenie nasilenia objawów, a aż 10% do 20% odnotowuje pogorszenie symptomatyki, co intensyfikuje diagnostykę i prowadzi nawet do niepełnosprawności – objawy dławicowe stają się częstsze i długotrwałe, pojawiają się przy niższym poziomie wysiłku fizycznego lub nawet w spoczynku i stają się odporne lub mniej wrażliwe na leczenie farmakologiczne, co upośledza zwykle codzienne czynności oraz skutkuje wysokimi wskaźnikami czasowej nieobecności w pracy, czy wręcz koniecznością rezygnacji z zatrudnienia [15]. Warto również wspomnieć o finansowych konsekwencjach choroby – w USA koszt opieki zdrowotnej nad kobietą z kardiologicznym zespołem X w ciągu całego jej życia wynosi około 1 miliona dolarów [26].

Zasługujące na uwagę stanowisko prezentują Bugiardini i wsp. [27], postulując na podstawie wniosków z dziesięcioletniej obserwacji, by szczególną opieką objąć te kobiety z rozpoznaniem kardiologicznego zespołu X, u których występuje nieadekwatna odpowiedź mikronaczyń na acetylocholinę. Jest to bowiem, w świetle uzyskanych w badaniu wyników, grupa ryzyka rozwoju miażdżycy i ostrych zespołów wieńcowych. Istnieją także opracowania [28], w których autorzy dowodzą znaczenia zarówno czynników prozapalnych, jak i przeciwzapalnych w patogenezie CSX.

Psychiatryczny aspekt kardiologicznego zespołu X

Od dawna badacze zwracają uwagę na pewne zależności pomiędzy występowaniem kardiologicznego zespołu X a zaburzeniami psychicznymi, głównie lękowymi. Badania wskazują, że 20% osób z prawidłowym wynikiem koronarografii prezentuje zaburzenia lękowe napadowe, a ponad 60% kobiet i 50% mężczyzn spełnia kryteria zaburzeń lękowych uogólnionych [29, 30].

35 lat temu Wielgosz i wsp. [31] wykazali, że wysoki w skali hipochondrii w Minnesockim Wielowymiarowym Inwentarzu Osobowości (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*, MMPI) jest najsilniejszą determinantą ciągłego bólu w klatce piersiowej u pacjentów bez stenozы naczyń wieńcowych. Z kolei u kobiet doświadczających bólu w klatce piersiowej wywiad w kierunku zaburzeń lękowych wiąże się z niższym prawdopodobieństwem stwierdzenia CAD w koronarografii [32]. Niedawno natomiast stwierdzono [33], iż wśród osób z prawidłową koronarografią to kobiety częściej niż mężczyźni zgłaszały objawy depresji, lęk i zaburzenia snu towarzyszące bólom w klatce piersiowej. Kobiety wykazywały też większą skłonność do somatyzacji, jednak u tych pacjentek czas trwania bólu w klatce piersiowej był krótszy.

Rosen i wsp. [34] sugerują natomiast, że zaburzona percepcja bólu może wynikać z nadwrażliwości organizmu na fizjologiczne zmiany poziomu katecholamin, co zyskało potwierdzenie w wynikach badania PET u kobiet z kardiologicznym zespołem X, u których podczas ataku bólu zaobserwowano zwiększenie zarówno stopnia, jak i obszaru aktywacji mózgu w porównaniu z chorymi na typową chorobą wieńcową. W innym opracowaniu także Rosen i wsp. [35] wysuwają wniosek, że w zespole X obniżenie progu bólowego występuje na poziomie wzgórza.

Niezależnie od przytaczanych powyżej badań innej grupie naukowców [36] udało się wykazać różnice w odczuwaniu strachu w trakcie doświadczania bólu stenokardialnego przez pacjentów z lękiem napadowym, chorobą wieńcową oraz kardiologicznym zespołem X. Istotna wydaje się informacja, że strach jako dominujące odczucie występował u 48% pacjentów z kardiologicznym zespołem X i jedynie u 4% chorych z chorobą wieńcową.

W jednym z najnowszych opracowań [37], opublikowanym w 2018 roku, badacze poddali ocenie Szpitalną Skalą Lęku i Depresji (*Hospital Anxiety and Depression Scale* – HADS) grupę stu dziesięciu osób z rozpoznaniem CSX, dotąd niediagnozowanych ani też nieleczonych psychiatrycznie. Otrzymane wyniki porównano ze stuosobową grupą kontrolną nieobciążoną chorobami przewlekłymi. Zarówno całkowity wynik badania kwestionariuszem HADS, jak i wynik podskali lęku (HAD-A) był istotnie wyższy dla grupy pacjentów z CSX, natomiast w zakresie podskali depresji (HAD-D) również odnotowano większe wartości dla grupy badanej, jednak bez istotności statystycznej. Dokonując głębszej analizy pod względem płci, potwierdzono istotnie wyższe parametry w skali depresji w populacji kobiet. Porównywane grupy nie różniły się w zakresie stanu cywilnego, wieku czy poziomu wykształcenia. Kliniczny poziom lęku został stwierdzony u 56,4% pacjentów z CSX i u 34% osób z grupy kontrolnej, natomiast kliniczny poziom depresji odpowiednio u 47,4% i 30% badanych [37].

Ponadto w opisywanym badaniu wynik w podskali lęku okazał się niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia CSX.

Zarówno przytoczona powyżej praca, jak i niektóre wcześniejsze doniesienia prezentują spójne wyniki w zakresie zależności między poziomem wykształcenia a doświadczanym poczuciem stresu i lęku – pacjenci z niższym wykształceniem uzyskiwali wyższy wynik w podskali lęku oraz zgłaszali występowanie w przeszłości większej liczby stresujących wydarzeń. Wynik ten pozwolił sformułować hipotezę, iż u pacjentów z CSX powszechniej występuje narażenie na stres i zaburzenia psychiczne. Podobne wyniki dało badanie z 2012 roku [38], przeprowadzone na grupie 4583 osób, w którym potwierdzono ujemną korelację między wykształceniem a poziomem odczuwanego stresu mierzonego za pomocą Kwestionariusza Ogólnego Stanu Zdrowia (*Goldberg General Health Questionnaire* – GHQ-12). Ponadto badacze uznali skalę HADS za proste i bezkosztowe narzędzie do podstawowej i szybkiej oceny stanu emocjonalnego pacjenta, a interwencje ukierunkowane na poprawę jakości życia i wsparcie psychologiczne za szczególnie korzystne dla kobiet oraz ludzi o niższym poziomie wykształcenia.

Z kolei w 2013 roku Jespersen i wsp. [39] dokonali analizy grupy pacjentów poddanych po raz pierwszy koronarografii z powodu podejrzenia stabilnej dławicy piersiowej, używając *Seattle Angina Questionnaire* oraz skali HADS. Badanie to wykazało, że przetrwałe dolegliwości dławicowe (objawy trwające przynajmniej przez miesiąc) były obecne u 64% pacjentów z rozsianą CAD (w koronarografii stopień zwężenia światła naczynia nie przekraczał 49%) i aż u 49% pacjentów bez jakiegokolwiek stenozy. Co ciekawe – takie objawy odnotowano jedynie u 41% pacjentów z przewężeniem większym bądź równym 50%. Zauważono także istotnie częstsze występowanie objawów lęku i depresji wśród pacjentów z długotrwałym bólem dławicowym. Ponadto przetrwałe objawy dławicowe silnie wiązały się z lękiem, objawami depresji, upośledzonym funkcjonowaniem społecznym i niską jakością życia niezależnie od stopnia zaawansowania CAD [39]. Ostatnim przytaczanym przez nas badaniem [40], potwierdzającym wcześniejsze spostrzeżenia, jest dokonane przez tureckich naukowców porównanie grupy chorych na CSX z grupą pacjentów z CAD, w którym udowodniono wysoką częstość występowania zaburzeń psychicznych i zauważalne upośledzenie jakości życia u osób z CSX. Zaburzenia lękowe były obecne u 64% pacjentów z grupy CSX, z czego 29% spełniało kryteria zaburzeń lękowych z napadami paniki, 21% to zaburzenia lękowe o typie fobii, a 14% okazało się zaburzeniami lękowymi uogólnionymi. W grupie kontrolnej osób z bólem w klatce piersiowej i potwierdzoną angiograficznie chorobą wieńcową częstość występowania zaburzeń lękowych wynosiła 19%, z czego 6% zdiagnozowano jako zaburzenia lękowe z napadami paniki, a 13% jako zaburzenia lękowe o typie fobii. Zaburzenia somatoformiczne rozpoznano w 24% przypadków w grupie z CSX i jedynie w 4% przypadków w grupie kontrolnej.

Leczenie

Fakt, iż etiologia zespołu X jest znana w niewielkim stopniu, powoduje, że nadal mamy do czynienia z kontrowersyjną i zarazem fascynującą jednostką chorobową z po-

granicza kardiologii i psychiatrii. Ten szczególnie związek skutkuje wzrostem oczekiwań odnośnie do skuteczności leczenia i poprawy jakości życia pacjentów z tym zespołem.

Współwystępowanie zaburzeń emocjonalnych oraz niska jakość życia osób z kardiologicznym zespołem X wydają się być związane w znacznym stopniu z brakiem wsparcia i izolacją społeczną. Tę zależność potwierdzają wyniki badania kobiet z CSX, które podzielono na grupę korzystającą ze wsparcia oraz grupę kontrolną, a następnie dokonano rocznej obserwacji. Do oceny analizowanych parametrów użyto: *Health Anxiety Questionnaire* (HAQ), skalę HADS, Kwestionariusz Oceny Jakości Życia SF-36, *York Angina Beliefs Scale* oraz *ENRICH Social Support Instrument* (ESSI). Ponadto zebrano informacje o hospitalizacjach, wizytach u lekarza pierwszego kontaktu i kardiologa. W rezultacie wśród kobiet uczestniczących w grupie wsparcia odnotowano wyższy poziom wsparcia społecznego w skali ESSI. W tej samej grupie zauważono, że jedynie 29% kobiet korzystało przynajmniej raz z wizyty u lekarza rodzinnego w związku z objawami, w porównaniu z 54% kobiet z grupy kontrolnej. Należy zatem podkreślić, że uczestnictwo w spotkaniach grup wsparcia podwyższa poczucie wsparcia społecznego i tym samym przyczynia się do redukcji oczekiwań wobec systemu opieki zdrowotnej oraz błędnych przekonań zdrowotnych pacjentów z CSX, co w konsekwencji może znacznie obniżyć koszty poniesione przez państwo na zbędną diagnostykę i leczenie [41].

Do uznanych metod leczenia farmakologicznego chorych z udowodnionym niedokrwieniem mięśnia sercowego zaliczamy: 1) beta-blokery (skuteczność 75%), w tym beta-blokery nowej generacji, działające wazodylatacyjnie na poziomie śródbrzońka (np. nebiwolol), mogą być bardziej efektywne; 2) statyny, które poprawiają wazodylatacyjne właściwości śródbrzońka; 3) blokery kanału wapniowego – są mniej skuteczne niż beta-blokery; 4) ranlozyna – lek o działaniu przeciwdławicowym, hamujący późny prąd sodowy; 5) inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I). Co najmniej kilka badań [42, 43] wskazuje z kolei, że krótko działające nitraty, które zdecydowanie poprawiają wyniki próby wysiłkowej w przebiegu CAD, nie wykazują tego efektu u pacjentów z MVA. Nie są zatem polecane, gdyż nie redukują objawów dławicowych u pacjentów z CSX. Natomiast w piśmiennictwie można znaleźć opracowania rekomendujące stosowanie iwabradyny hamującej prąd I_f (*pacemaker current, funny current*) w węźle zatokowym i selektywnie redukującej częstość rytmu serca. To z kolei prowadzi do obniżenia sercowej konsumpcji tlenu i polepsza wieńcowy przepływ krwi poprzez wydłużenie okresu rozkurczu. Villano i wsp. [44] wykazali, że iwabradyna znacząco redukuje objawy dławicy piersiowej u pacjentów z MVA. Przydatne mogą okazać się także wnioski płynące z badania z 2009 roku [45], w którym to autorzy po dwudziestu tygodniach leczenia sertralina pacjentów z CAD i objawami depresji zaobserwowali znamienne poprawę funkcji śródbrzońka. Tym samym potwierdzono, opisywany już wcześniej, korzystny wpływ leczenia lekiem przeciwdepresyjnym z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) na funkcję śródbrzońka u pacjentów z chorobą wieńcową i towarzyszącą depresją.

Ze znacznie mniejszym powodzeniem w leczeniu przeciwdławicowym w CSX stosowana bywa też aminofilina czy trójcykliczne leki przeciwdepresyjne w małych dawkach (np. imipramina 50 mg/dobę). Chociaż istnieje hipoteza, że poprawa stanu

niektórych pacjentów może być związana z działaniem przeciwbólowym imipraminy [46], takie leczenie obarczone jest jednak znacznie większym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych.

Na uwagę zasługuje jedno z doniesień [47] podkreślające skuteczną rolę witaminy D w terapii opisywanego zespołu. Z badania tego wynika, że terapia dużymi dawkami witaminy D (300 000 j.m. w iniekcji domięśniowej co dwa tygodnie w ciągu dwóch miesięcy) u pacjentów z CSX i współistniejącym niedoborem witaminy D znacząco redukuje objawy niedokrwienia dzięki bezpośredniemu działaniu na układ sercowo-naczyniowy. Autor zaznacza, że korzystny wpływ witaminy D na ten układ jest udowodniony, najnowsze publikacje [48] wskazują jednak, że efekt doświadczeń *in vitro* nie przekłada się na badania populacyjne.

Pośród oddziaływań nefarmakologicznych warto polecić terapię poznawczo-behawioralną (CBT), której skuteczność udowodniono po 8 tygodniach stosowania w grupie kobiet z bólem zastawkowym z prawidłową koronarografią. W konsekwencji zmniejszył się u nich poziom lęku i objawy depresji oraz zwiększyła się tolerancja wysiłku [49]. Z kolei w pracy Moore i wsp. [50] ośmiotygodniowa CBT zredukowała ilość hospitalizacji z 2,4 do 1,78 na chorego w skali roku oraz skróciła czas hospitalizacji z 15,48 do 10,34 dnia na chorego rocznie. Ogółem – po analizie piśmiennictwa w tym zakresie można wysnuć wniosek, że korzyści płynące z interwencji psychologicznych, szczególnie CBT, mieszczą się w zakresie od niewielkich do umiarkowanych, natomiast hipnoterapię można traktować jako możliwą alternatywę [51]. Należy także zwrócić uwagę na terapię opartą na uważności oraz trening autogenny, które redukcją objawy lęku, depresji oraz postrzeganie stresu, co wiąże się z niższą niż wyjściowa wartością ciśnienia tętniczego i poprawą funkcji serca [52, 53, 54].

Znaczącym uzupełnieniem farmakoterapii i psychoterapii jest modyfikacja stylu życia – odpowiednia aktywność fizyczna, rehabilitacja kardiologiczna, zaprzestanie palenia papierosów, normalizacja masy ciała i dieta śródziemnomorska [55, 56].

W przypadkach lekoopornej postaci choroby można stosować bardziej zaawansowane metody, jak późną stymulację elektryczną czy stymulację rdzenia kręgowego [57].

Podsumowanie

Kardiologiczny zespół X ciągle pozostaje schorzeniem o złożonej, nie do końca wyjaśnionej etiologii. Częstość jego występowania szacuje się na około 10%-20% pacjentów poddanych koronarografii, z dominacją u kobiet (70%) w wieku 45-55 lat. Rokowania co do przeżycia są dobre, natomiast co do jakości życia niekorzystne, gdyż leczenie nadal pozostaje mało skuteczne. Zespół ten można w pewnym sensie traktować jako zaburzenie z pogranicza kardiologii i psychiatrii, ponieważ u chorych nadspodziewanie często współistnieją zaburzenia emocjonalne oraz somatoformiczne, a stosowane leki przeciwdepresyjne nierzadko redukcją intensywność odczuwanego dyskomfortu w klatce piersiowej i poprawiają jakość życia. Dlatego wydaje się, że jednoczesne stosowanie leków kardiologicznych oraz tych z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) jest najkorzystniejszym wariantem farmakoterapii tej kontrowersyjnej jednostki klinicznej.

Do tej pory rozpoznanie CSX było bezsprzecznie rozpoznaniem z wykluczenia innych schorzeń objawiających się dyskomfortem w klatce piersiowej. Już sama definicja podstawowego kryterium zespołu, jakim jest „prawidłowy obraz nasierdżiowych tętnic wieńcowych w badaniu koronarograficznym”, jest nieprecyzyjna. Różni autorzy bowiem do prawidłowego obrazu zaliczają: brak zmian miażdżycowych, minimalne zmiany, do 50% stenozы naczynia włącznie. Kontrowersyjnym kryterium pozostaje także wynik testu wysiłkowego, który może być ujemny lub trudny do interpretacji. Jedynym pewnym kryterium jest obecność bólu, który także może być typowy lub nietypowy dla dolegliwości wieńcowych. Ponieważ dolegliwości bólowe dotyczą klatki piersiowej i najczęściej w badaniu koronarograficznym występują nieistotne hemodynamicznie, ale jednak niewielkie zwężenia w tętnicach wieńcowych, od zawsze jednostka ta traktowana była jako postać choroby niedokrwiennej serca. W najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2019 roku poświęconych diagnostyce i leczeniu choroby wieńcowej nie pojawia się jednak pojęcie kardiologicznego zespołu X. Wyodrębniono natomiast pojęcie wspomnianej wcześniej dławicy mikronaczyniowej, która charakteryzuje się typowymi dolegliwościami stenokardialnymi występującymi przy wysiłku fizycznym oraz niedokrwieniem wykazanym w testach nieinwazyjnych i brakiem zwężeń lub obecnością zwężeń nieistotnych angiograficznie (40%-60%) [58]. Aktualnie kardiolodzy interwencyjni posiadają dodatkowe narzędzia diagnostyczne, służące do czynnościowej oceny niedokrwienia. Należą do nich m.in. ocena rezerwy wieńcowej (*Coronary Flow Reserve* – CFR) oraz ocena oporu mikrokrążenia (*Microcirculatory Resistance* – IMR), dzięki którym można potwierdzić lub wykluczyć obecność niedokrwienia wieńcowego u chorych ze zwężeniami nieistotnymi angiograficznie. Stwierdzenie w powyższych testach czynnościowych wartości $IMR \geq 25$ jednostkom lub $CFR < 2,0$ przy braku zmian w nasierdżiowych naczyniach wieńcowych może świadczyć o nieprawidłowościach w mikrokrążeniu. Chorzy z takimi wynikami powinni być objęci przede wszystkim opieką kardiologiczną. Pozostałych pacjentów, u których wykluczono dysfunkcję mikrokrążenia oraz inne potencjalne, somatyczne przyczyny bólu w klatce piersiowej, należałoby poddać w dalszej kolejności diagnostyce psychiatrycznej.

W świetle wyżej przytoczonych danych można mieć uzasadnione wątpliwości co do pozycji klasyfikacyjnej CSX. Zdaniem autorów należałoby rozważyć, czy CSX powinien być nadal traktowany jako postać choroby niedokrwiennej serca, czy jednak nie powinien znaleźć się w klasyfikacji psychiatrycznej jako wariant zaburzeń lękowych. Wtedy najbliższy byłby zaburzeniom somatoformicznym i dotyczyłby dysfunkcji autonomicznych występujących pod postacią somatyczną w układzie krążenia. W takim przypadku wyodrębnianie osobnej jednostki klinicznej nie miałyby sensu.

Należy również wziąć pod uwagę możliwość niejednorodności prezentowanego zespołu. Być może jest to zespół mieszczący w sobie kilka odrębnych postaci, z których część mogłaby spełniać kryteria zaburzeń lękowych, a część – bardziej klarowna diagnostycznie – zaburzeń z kręgu kardiologii. Odnosi się to do wspomnianej dławicy mikronaczyniowej jako możliwego do zidentyfikowania mechanizmu patofizjologicznego CSX. Należy jednak zaznaczyć, że pogląd ten jest efektem przymyśleń autorów

niniejszego opracowania i stanowi ich subiektywny punkt widzenia na klasyfikację opisywanego zespołu.

Pytanie, czy zaburzenia lękowe są niezależną, często współistniejącą z CSX w rozumieniu kardiologicznym jednostką chorobową, czy CSX jest szczególnym wariantem szeroko rozumianych zaburzeń lękowych, np. somatoformicznych, nadal – w naszej ocenie – pozostaje bez konkretnej odpowiedzi. Uzgodnienie jednolitego stanowiska, niebudzących wątpliwości kryteriów diagnostycznych i algorytmów leczenia stanowi wyzwanie dla klinicystów i ma szczególne znaczenie w kontekście wysokich kosztów społecznych schorzenia.

Piśmiennictwo

1. Kemp HG. *Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms*. Am J Cardiol. 1973; 32(3): 375–376.
2. Cannon RO, Epstein SE. “*Microvascular angina*” as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol. 1988; 61(15): 1338–1343.
3. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici P 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(11): 1341–1381.
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C 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(38): 2949–3003.
5. Karamitsos TD, Arnold JR, Pegg TJ, Francis JM, Birks J i wsp. *Patients With Syndrome X Have Normal Transmural Myocardial Perfusion and Oxygenation: A 3-T Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Study*. Circ Cardiovasc Imaging 2012; 5(2): 194–200.
6. Lanza GA, Buffon A, Sestito A, Natale L, Sgueglia GA i wsp. *Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X*. J Am Coll Cardiol. 2008; 51(4): 466–472.
7. Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, Smith L, Kramer CM, Bourque J. *Coronary Microvascular Dysfunction and Microvascular Angina: A Systematic Review of Therapies*. JACC Cardiovasc Imaging 2015; 8(2): 210–220.
8. Agrawal S, Mehta PK, Bairey Merz CN. *Cardiac Syndrome X – Update 2014*. Cardiol Clin. 2014; 32(3): 463–478.
9. Melikian N, De Bruyne B, Fearon WF, MacCarthy PA. *The pathophysiology and clinical course of the normal coronary angina syndrome (cardiac syndrome X)*. Prog Cardiovasc Dis. 2008; 50(4): 294–310.
10. Gadula-Gacek E, Biełka A, Poloński L. *Kardiologiczny zespół X – diagnostyka, leczenie i rokowanie*. Choroby Serca i Naczyn 2014; 11: 265–274.
11. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U i wsp. *Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina*. Int. J. Cardiol. 2018; 250: 16–20.
12. Vermeltfoort IAC, Rajmakers PGHM, Riphagen II, Odekerken DAM, Kuijper AFM, Zwijnenburg A i wsp. *Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data*. Clin Res Kardiol. 2010; 99(8): 475–481.

13. Lee BK, Lim HS, Fearon WF, Yong A, Yamada R i wsp. *Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease*. *Circulat.* 2015; 131(12): 1054–1060.
14. Camici PG. *Is the chest pain in cardiac syndrome X due to subendocardial ischemia?* *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1539–1540.
15. Lanza GA. *Cardiac Syndrome X: a critical overview and future perspectives*. *Heart* 2007; 93(2): 159–166.
16. Ezhumalai B, Ananthkrishnapillai A, Selvaraj RJ, Satheesh S, Jayaraman B. *Cardiac syndrome X: Clinical characteristics revisited*. *Indian Heart J.* 2015; 67(4): 328–331.
17. Masoudkabar F, Vasheghani-Farahani A, Hakki E, Poorhosseini H, Sadeghian S, Abbasi SH i wsp. *Novel scoring system for prediction of Cardiac Syndrome X in women with typical angina and a positive exercise tolerance test*. *Tex. Heart Inst. J.* 2018; 45(1): 5–10.
18. Rogacka D, Guzik P, Kaźmierczak M, Minczykowski A, Baliński M, Wykrętowicz A i wsp. *Kardiologiczny zespół X*. *Kardiol. Pol.* 1999; 51: 300–304.
19. Bugiardini R, Bairey Merz CN. *Angina with “normal” coronary arteries: a changing philosophy*. *JAMA* 2005; 293(4): 477–484.
20. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N i wsp. *Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina*. *Circulation* 2006; 113(4): 490–498.
21. Humphries KH, Pu A, Gao M, Carere RG, Pilote L. *Angina with “normal” coronary arteries: sex differences in outcomes*. *Am. Heart J.* 2008; 155(2): 375–381.
22. Makarovic Z, Makarovic S, Bilic-Curcic I. *Sex-dependent association between coronary vessel dominance and cardiac syndrome X: a case-control study*. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2014; 14: 142.
23. Piegza M, Pudło R, Badura-Brzoza K, Hese RT. *Kardiologiczny zespół X w ujęciu psychosomatycznym*. *Psychiatr Pol.* 2008; 42(2): 229–236.
24. Crea F, Lanza GA. *Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X*. *Heart* 2004; 90(4): 457–463.
25. Di Fiore DP, Beltrame JF. *Chest pain in patients with ‘normal angiography’: could it be cardiac?* *Int. J. Evid. Based Healthc.* 2013; 11(1): 56–68.
26. Parsyan A, Pilote L. *Cardiac syndrome X: mystery continues*. *Can. J. Cardiol.* 2012; 28(2 Suppl): 3–6.
27. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. *Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiogram*. *Circulation* 2004; 109(21): 2518–2523.
28. Demir B, Önal B, Özyazgan S, Kandaz C, Uzun H, Açıksarı G i wsp. *Does inflammation have a role in the pathogenesis of Cardiac Syndrome X? A Genetic-Based Clinical Study With Assessment of Multiple Cytokine Levels*. *Angiology* 2016; 67(4): 355–363.
29. Flugelman MY, Weisstub E, Galun E, Weiss AT, Fischer D, Kaplan De-Nour A i wsp. *Clinical, psychological and thallium stress studium in patients with chest pain and normal coronary arteries*. *Int. J. Cardiol.* 1991; 33: 401–408.
30. Lutfi MF. *Anxiety level and cardiac autonomic modulations in coronary artery disease and Cardiac Syndrome X Patients*. *PLoS One* 2017; 12(1): e0170086. DOI:10.1371/journal.pone.0170086.
31. Wielgosz AT, Fletcher RH, McCants CB, McKinnis RA, Haney TL, Williams RB. *Unimproved chest pain in patients with minimal or no coronary disease: a behavioral phenomenon*. *Am. Heart J.* 1984; 108(1): 67–72.

32. Piegza M, Pudlo R, Badura-Brzoza K, Piegza J, Szyguła-Jurkiewicz B, Gorczyca P i wsp. *Dynamics of anxiety in women undergoing coronary angiography*. Kardiol. Pol. 2014; 72(2): 175–180.
33. Mommersteeg PMC, Maas AHEM. *Gender differences in psychological complaints in ischemic heart diseases*. Ned. Tijdschr. Geneesk. 2018; 162.
34. Rosen SD, Uren NG, Kaski JC, Tousoulis D, Davies GJ, Camici PG. *Coronary vasodilator reserve, pain perception, and gender in patients with syndrome X*. Circulation 1994; 90(1): 50–60.
35. Rosen SD, Paulesu E, Wise RJ, Camici PG. *Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X*. Heart 2002; 87(6): 513–519.
36. Fraenkel YM, Kindler S, Melmed RN. *Differences in cognitions during chest pain of patients with panic disorder and ischemic heart disease*. Depress. Anxiety 1996; 4(5): 217–222.
37. Cekirdekci EI, Bugan B. *Level of anxiety and depression in Cardiac Syndrome X*. Med. Princ. Pract. 2018; 28(1): 82–86.
38. Feizi A, Aliyari R, Roohafza H. *Association of perceived stress with stressful life events, lifestyle and sociodemographic factors: a largescale community-based study using logistic quantile regression*. Comput. Math. Methods Med. 2012; 151865. DOI: 10.1155/2012/151865.
39. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Prescott E. *Persistent angina: highly prevalent and associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris*. Clin. Res. Cardiol. 2013; 102(8): 571–581.
40. Altintas E, Yigit F, Taskintuna N. *The impact of psychiatric disorders with cardiac syndrome X on quality of life: 3 months prospective study*. Int. J. Clin. Exp. Med. 2014; 7(10): 3520–3527.
41. Asbury EA, Webb CM, Collins P. *Group support to improve psychosocial well-being and primary-care demands among women with cardiac syndrome X*. Climacteric 2011; 14(1): 100–104.
42. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. *Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X*. Am. J. Cardiol. 1999; 84: 854–856.
43. Russo G, Di Franco A, Lamendola P, Tarzia P, Nerla R, Stazi A i wsp. *Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina*. Cardiovasc. Drugs Ther. 2013; 27(3): 229–234.
44. Villano A, Di Franco A, Nerla R i wsp. *Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris*. Am. J. Cardiol. 2013; 112(1): 8–13.
45. Pizzi C, Macini S, Angeloni L, Fontana F, Manzoli L, Costa GM. *Effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy on endothelial function and inflammatory markers in patients with coronary heart disease*. Clin. Pharmacol. Ther. 2009; 86(5): 527–532.
46. Cannon RO, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB i wsp. *Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms*. N. Engl. J. Med. 1994; 330(20): 1411–1417.
47. Andishmand A, Ansari Z, Soltani MH, Mirshamsi H, Raafat S. *Vitamin D replacement therapy in patients with cardiac syndrome X*. Perfusion 2015; 30(1): 60–63.
48. Orkaby AR, Djousse L, Manson JE. *Vitamin D supplements and prevention of cardiovascular disease*. Curr. Opin. Cardiol. 2019; 34(6): 700–705.
49. Potts SG, Lewin R, Johnstone EC. *Group psychological treatment for chest pain with normal coronary arteries*. QJM: An International Journal of Medicine. 1999; 92(2): 81–86.
50. Moore RK, Groves DG, Bridson JD, Grayson AD, Wong H, Leach A, i wsp. *A brief cognitive-behavioral intervention reduces hospital admissions in refractory angina patients*. J. Pain Symptom Manage 2007; 33(3): 310–316.

51. Kiskey SR, Campbell LA, Yelland LJ, Paydar A. *Psychological interventions for symptomatic management of non-specific chest pain in patients with normal coronary anatomy*. Cochrane Database Syst Rev. 2000; 20(1): CD004101. DOI: 10.1002/14651858.
52. Nyklíček I, Mommersteeg PM, Van Beugen S, Ramakers C, Van Boxtel GJ. *Mindfulness-based stress reduction and physiological activity during acute stress: a randomized controlled trial*. Health Psychol. 2013; 32(10): 1110–1113.
53. Kim BJ, Cho IS, Cho KI. *Impact of Mindfulness Based Stress Reduction Therapy on Myocardial Function and Endothelial Dysfunction in Female Patients with Microvascular Angina*. J. Cardiovasc. Ultrasound 2017; 25(4): 118–123.
54. Asbury EA, Kanji N, Ernst E, Barbir M, Collins P. *Autogenic training to manage symptomology in women with chest pain and normal coronary arteries*. Menopause 2009; 16(1): 60–65.
55. Szot W, Zając J, Kostkiewicz M, Owoc J, Bojar I. *Cardiac rehabilitation: a good measure to improve quality of life in peri – and postmenopausal women with microvascular angina*. Ann Agric Environ Med. 2015; 22(2): 390–395.
56. Szot W, Zając J, Kubinyi A, Kostkiewicz M. *The effects of cardiac rehabilitation on overall physical capacity and myocardial perfusion in women with microvascular angina*. Kardiol. Pol. 2016; 74(5): 431–438.
57. Sestito A, Lanza GA, Le Pera D, De Armas L, Sgueglia GA, Infusino F i wsp. *Spinal cord stimulation normalizes abnormal cortical pain processing in patients with cardiac syndrome X*. Pain 2008; 139(1): 82–89.
58. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C i wsp. *2019ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European society of Cardiology*. Eur. Heart J. 2019; 00: 1–71. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.

Adres: Dawid Wierzba
SP ZOZ Szpital Psychiatryczny w Toszku
44-180 Toszek, ul. Gliwicka 5
e-mail: dawidwierzba@gmail.com

Otrzymano: 5.04.2019
Zrecenzowano: 15.08.2019
Otrzymano po poprawie: 11.10.2019
Przyjęto do druku: 18.10.2019