

Микроваскулярная стенокардия (Синдром Х)

Студент 6 курса ДОП

Трухин И.В.

Не путать с метаболическим синдромом Х

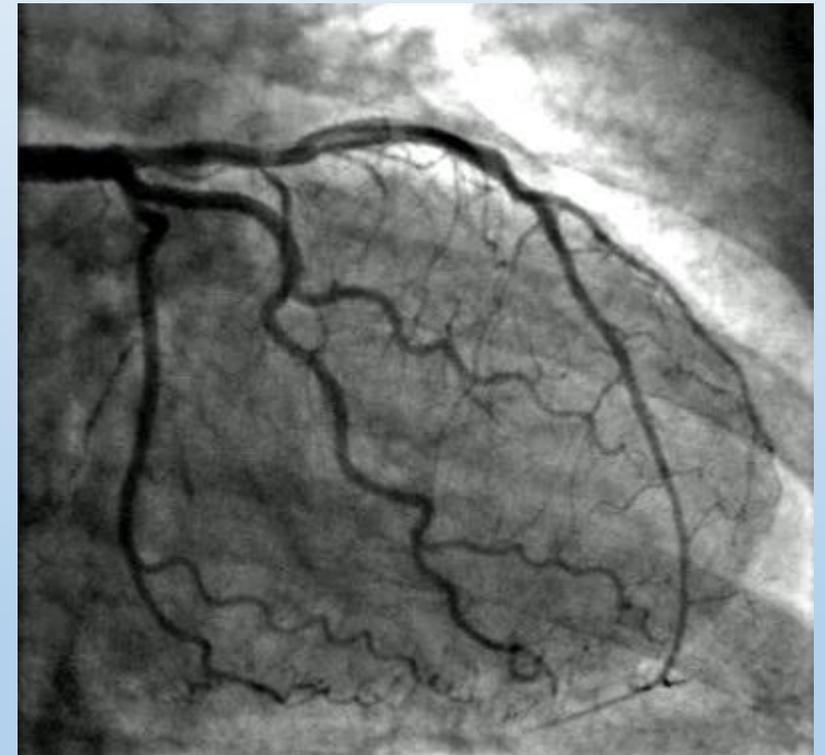


Как только в клиническую практику стала внедряться коронароангиография, стало ясно, что у многих пациентов, подвергшихся этому исследованию, отсутствовали гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий.



Микроваскулярная стенокардия (Синдром Х)

Синдромом Х называют синдром стенокардии (или боль в груди, похожая на стенокардию) у пациентов с нормальной коронарной ангиограммой



Пациенты с
«нормальной»
ангиограммой

```
graph LR; A[Пациенты с «нормальной» ангиограммой] --- B[Микроваскулярная стенокардия]; A --- C[Вазоспастическая стенокардия]; A --- D[Другая патология (чаще всего боль мышечно-скелетного происхождения)];
```

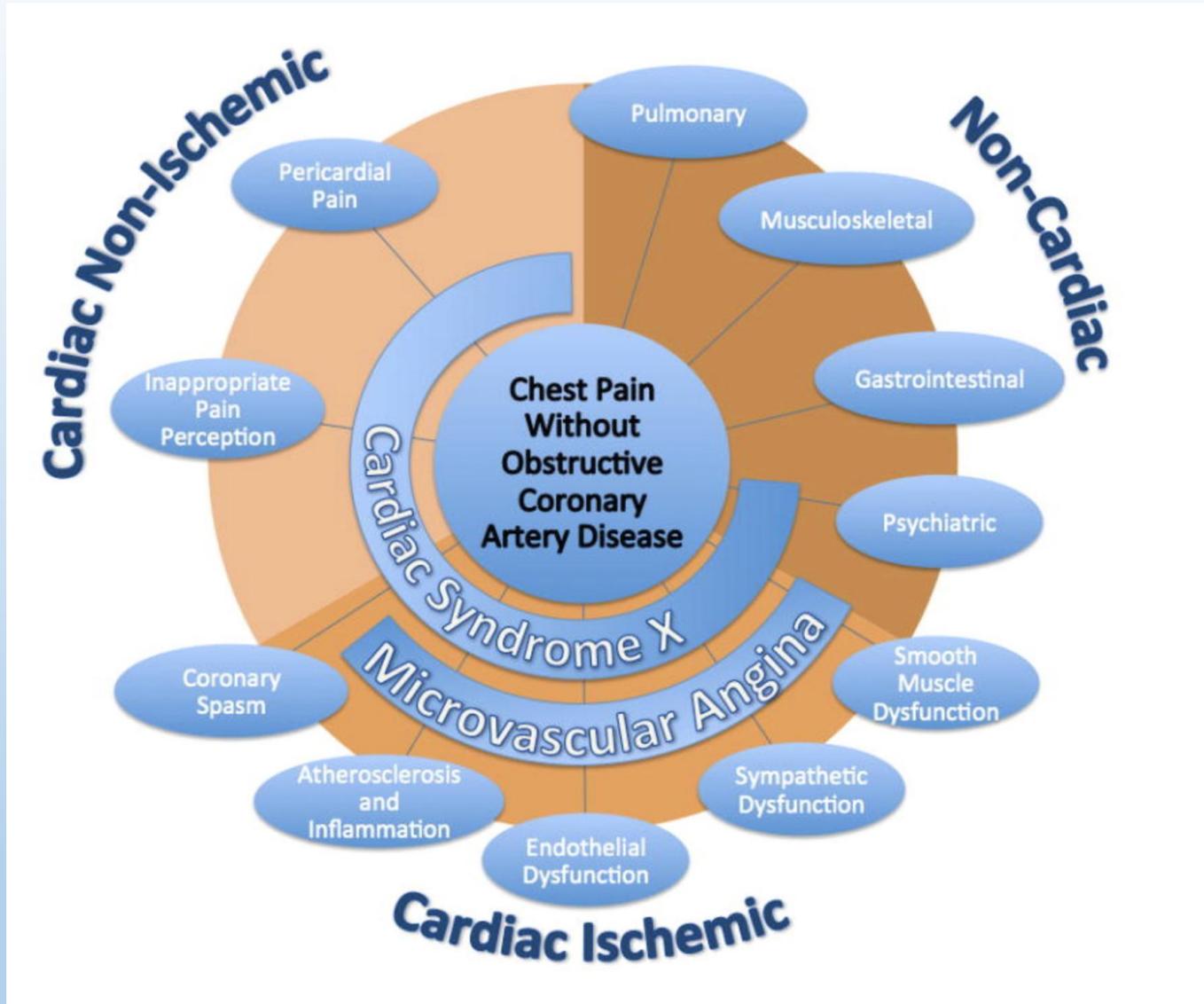
Микроваскулярная стенокардия

Вазоспастическая стенокардия

Другая патология
(чаще всего боль
мышечно-скелетного
происхождения)

Микроваскулярная стенокардия диагностируется у больных с типичными за груди́нными болями, **положительными нагрузочными тестами**, ангиографически нормальными эпикардальными коронарными артериями и отсутствием клинических или ангиографических доказательств наличия спазма коронарных артерий

- Термин «Синдром X» был введен в 1973 году Harvey Kemp
- В рекомендациях ESC 2013 года используется термин Стенокардия с «нормальными» коронарными артериями. Данное состояние включает **микроваскулярную** и **вазоспастическую стенокардию**.



Coronary Microvascular Dysfunction and Microvascular Angina: A Systematic Review of Therapies

[Mark A Marinescu, MD, Adrián I. Löffler, MD, Michelle Ouellette, MD, Lavone Smith, MD, Christopher M. Kramer, MD, FACC, and Jamieson Bourque, MD, MHS, FACC](#)

Актуальность проблемы

- Стенокардия без значимого поражения коронарных артерий встречается в 10-30% случаев (1)
- у 50-60% этих пациентов выявляется микроваскулярная дисфункция
- Боль в груди может тяжелой и приводить к потере трудоспособности

- (1) Farrehi PM, Bernstein SJ, Rasak M, et al. Frequency of negative coronary arteriographic findings in patients with chest pain is related to community practice patterns. *Am J Manag Care.* 2002;8:643–648.;Bradley SM, Maddox TM, Stanislawski MA, et al. Normal coronary rates for elective angiography in the Veterans Affairs Healthcare System: insights from the VA CART program (veterans affairs clinical assessment reporting and tracking) *J Am Coll Cardiol.* 2014

Эпидемиология

- Наблюдается как у женщин, так и у мужчин
- Большинство пациентов – женщины в пременопаузе, с началом заболевания между 40 и 50 годами.
- До 70% больных страдают психическими расстройствами

Патогенез

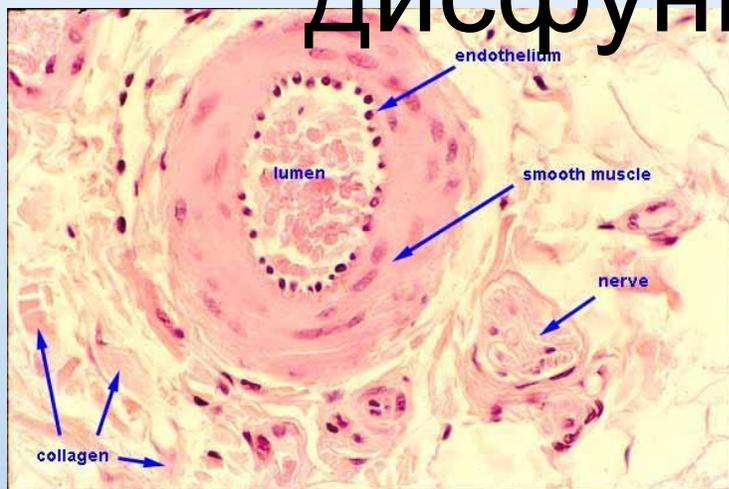
- Микроваскулярная и/или эндотелиальная дисфункция
- Вегетативный дисбаланс (повышенный симпатический тонус)
- Повышенная чувствительность к вазоконстрикторам
- Нарушение перцепции боли
- Пониженный резерв коронарного кровотока
- Может развиваться вторично при ГКМП, аортальном стенозе

Воспаление

- Воспаление является возможным патогенетическим механизмом в развитии микроваскулярной дисфункции
- Tousoulis et al. выявили повышенную концентрацию растворимых молекул адгезии VCAM-1 и межклеточных молекул адгезии ICAM-1 в плазме у женщин с микроваскулярной стенокардией по сравнению с контрольной группой.
- У пациентов с микроваскулярной стенокардией был выявлен повышенный уровень С-реактивного белка по сравнению с контрольной группой (1)

(1) Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC, JACC Cardiovasc Imaging. 2013 Jun; 6(6):660-7.*

Эндотелиальная дисфункция



Burke *et al.* Продемонстрировали, что у женщин больше вероятность эрозирования атеросклеротической бляшки и микроэмболизации ее фрагментами, что может приводить к микроваскулярной дисфункции

- Понижение уровня NO с одновременным повышением эндотелина-1 может вносить вклад в уже нарушенный микрососудистый тонус
- Повышенный уровень гомоцистеина, связанный с мутацией в гене метилентетрагидрофолат редуктазы, был выявлен у женщин с микроваскулярной стенокардией, что свидетельствует о роли гомоцистеина в эндотелиальной дисфункции

Всегда ли есть ишемия?

Дисфункция ЛЖ во время нагрузки,
электрокардиографические и
сцинтиграфические нарушения



ишемия

Безусловные доказательства
ишемии отсутствуют



Снижение порога перцепции
боли

**Микроваскулярная стенокардия –
диагноз исключения?**

Клиническая классификация боли в груди

Типичная стенокардия	Предварительное заключение выносится на основании : <ul style="list-style-type: none">• Наличие типичной боли или дискомфорта в грудной области, продолжающейся 3-5 минут (не более 10)• Провоцируется физическим или эмоциональным стрессом• Купируется в покое или с помощью нитроглицерина в течение нескольких минут
Атипичная стенокардия	Определяется при обнаружении двух из выше приведенных критериев
Неангинальная боль в груди	Имеется лишь один из трех критериев, либо боль не отвечает ни одному из принятых диагностических критериев стенокардии

Вероятность стенокардии напряжения до проведения инструментальных исследований

Age	Typical angina		Atypical angina		Non-anginal pain	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women
30–39	59	28	29	10	18	5
40–49	69	37	38	14	25	8
50–59	77	47	49	20	34	12
60–69	84	58	59	28	44	17
70–79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

- I. **вероятность менее 15%** Следует вести пациента без дополнительных исследований
- II. **вероятность 15-65%** – нагрузочная проба с ЭКГ-контролем
- III. **вероятность 66-85%** – нагрузочная проба с эхокардиографическим или радионуклидным контролем
- IV. **вероятность более 85%** – диагноз стенокардии напряжения не вызывает сомнений. Требуется лишь стратификация риска.

Диагностика поражения коронарных артерий

	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Стресс-ЭКГ	45-50	85-90
Стресс-ЭХО с физической нагрузкой	80-85	80-88
КТ - ангиография	95-99	64-83

Показания для проведения коронарной ангиографии

- Подозрение на стенокардию при невозможности использования неинвазивных методов
- Пациенты с типичными жалобами и ФВ<50% при возможности последующей реваскуляризации
- Пациентам с неинформативными результатами неинвазивных методов исследования
- При наличии рефрактерности к проводимой антиангинальной терапии
- При необходимости исключения коронарной патологии у лиц определенных профессий (пилоты)

**Микроваскулярная стенокардия –
диагноз исключения?**

Клинические особенности

- Зачастую симптомы напоминают «классическую» стенокардию напряжения
- У половины пациентов за ангинозной болью, возникающей во время нагрузки, следует дискомфорт в груди длительностью 15-20 минут
- Возможны симптомы стенокардии в покое
- Диагноз микроваскулярной стенокардии более вероятен при замедленном ответе на нитроглицерин
- Боль может быть тяжелой и приводить к потере трудоспособности

Обзор возможностей диагностики

Инвазивная

- Коронарная ангиография с определением резерва коронарного кровотока
 - Эндотелий зависимая вазодилатация (вводимый агент ацетилхолин)
 - Эндотелий независимая вазодилатация (вводимый агент – аденозин)
- Исследование маркеров воспаления и модификаторов сосудистого тонуса:
 - С-реактивный белок
 - Гомоцистеин
 - Эндотелин-1

Неинвазивная

- Стресс-ЭХО
- ЭХО с контрастированием
- ПЭТ
- МР – спектрометрия
- Стресс МРТ
- Исследование вегетативной нервной системы (вариабельность сердечного ритма при монитории по Холтеру)

Диагностика (1)



Диагноз микроваскулярной стенокардии может быть поставлен при положительном нагрузочном тесте и нормальной ангиограмме или отсутствии гемодинамически значимых стенозов

Как правило, при стресс-ЭХО с добутамином
гипокинез стенок левого желудочка
обнаружить не удастся (1)



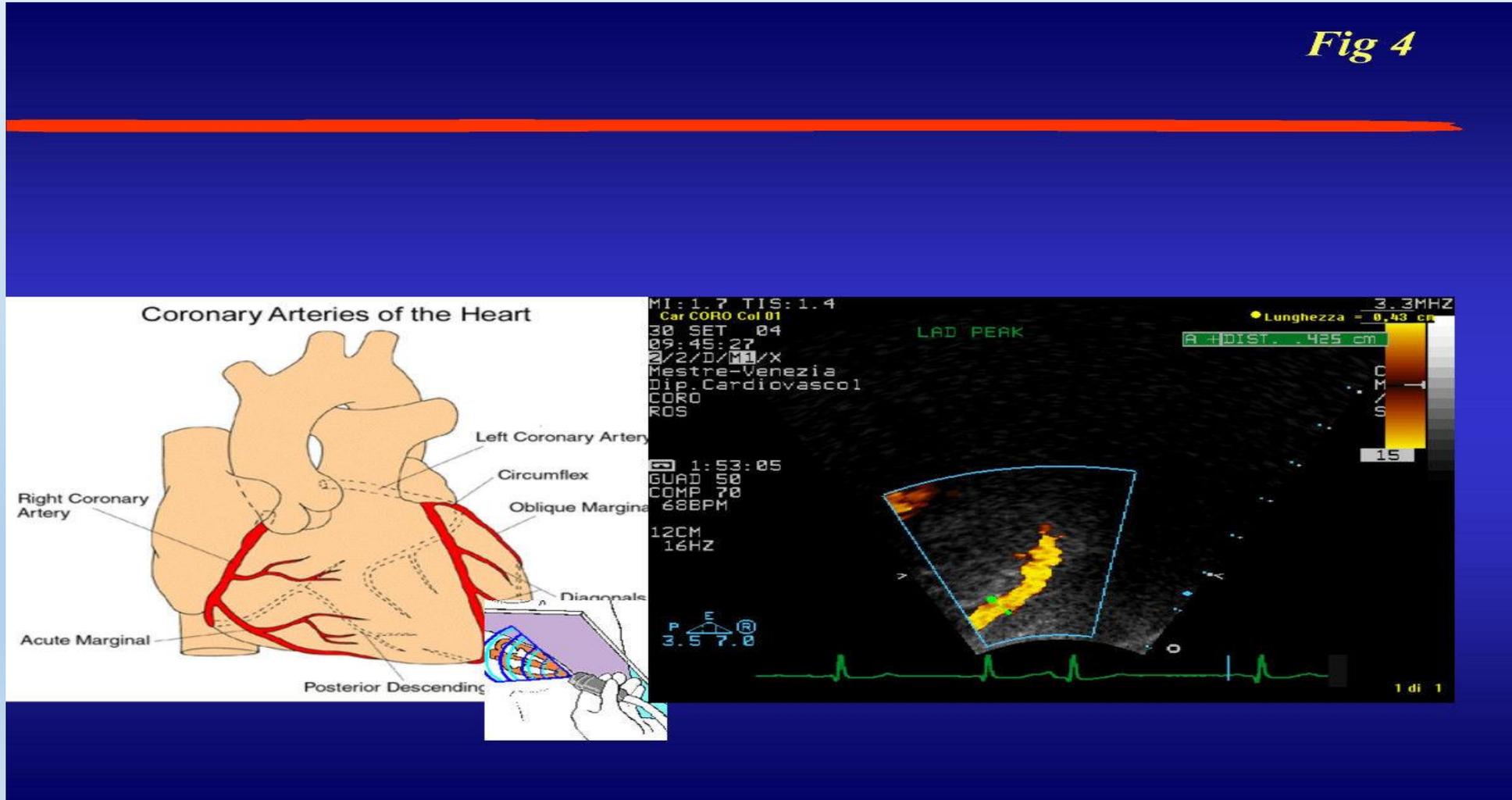
(1) Ong P, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Borgulya G, Sechtem U, Kaski JC. Increased coronary vasoconstrictor response to acetylcholine in women with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). Clin Res Cardiol 2012; 101(8):673 – 81

Диагностика (2)

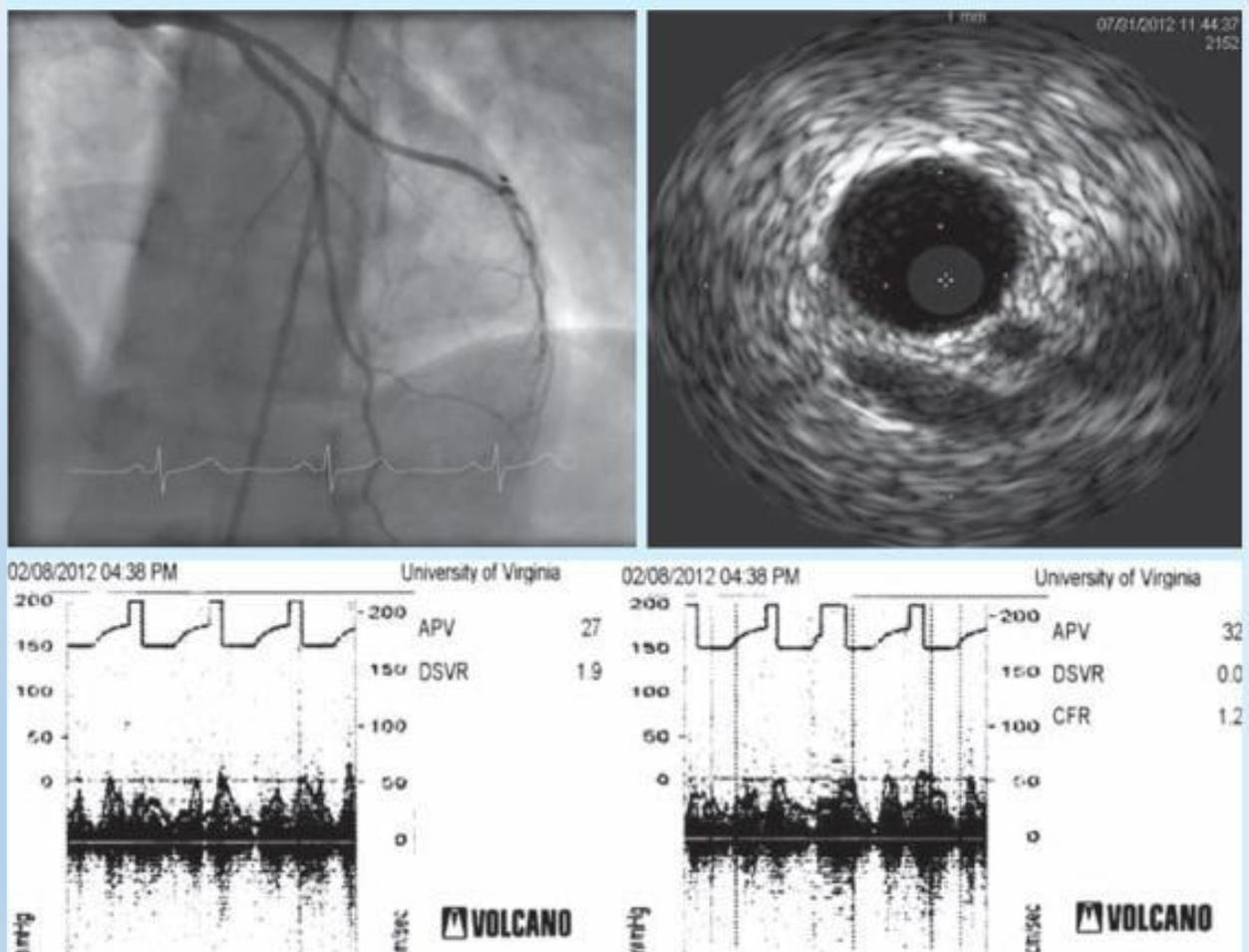
- Определение резерва коронарного кровотока (CFR Coronary flow reserve)
- Определение резерва перфузии миокарда (MPR Myocardial perfusion reserve)
- МРТ сердца?

Определение резерва коронарного кровотока с помощью ЭХО

Fig 4



Женщина 49 лет с болью в груди



- Минимальные изменения на КАГ
- Внутрисосудистое УЗИ бляшка с 15% стенозом в ПМЖВ
- Снизу – определение CFR до и после введения аденозина
- CFR 1.2 – микроваскулярная дисфункция

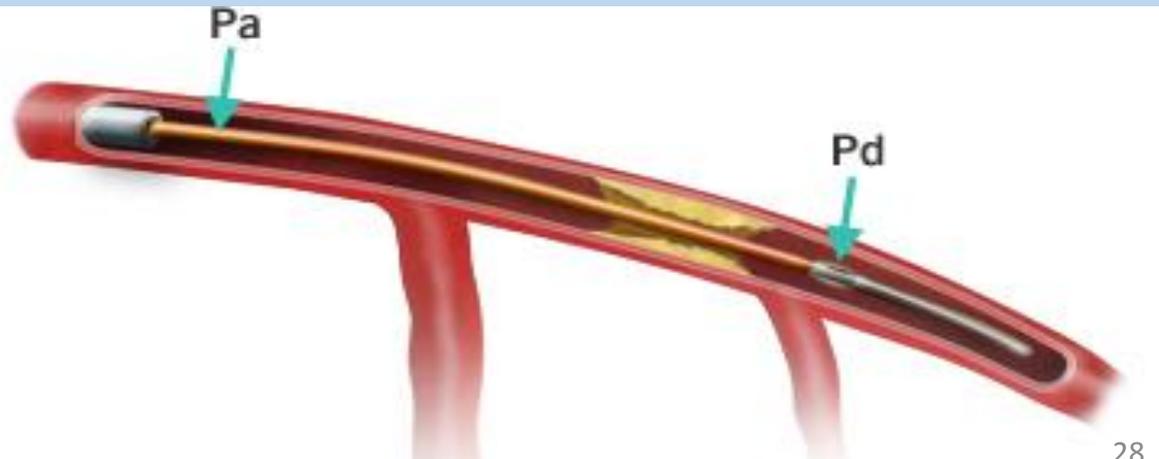
Трудности диагностики (1)

Диффузное поражение эпикардальных артерий у пациентов с доказанной ишемией

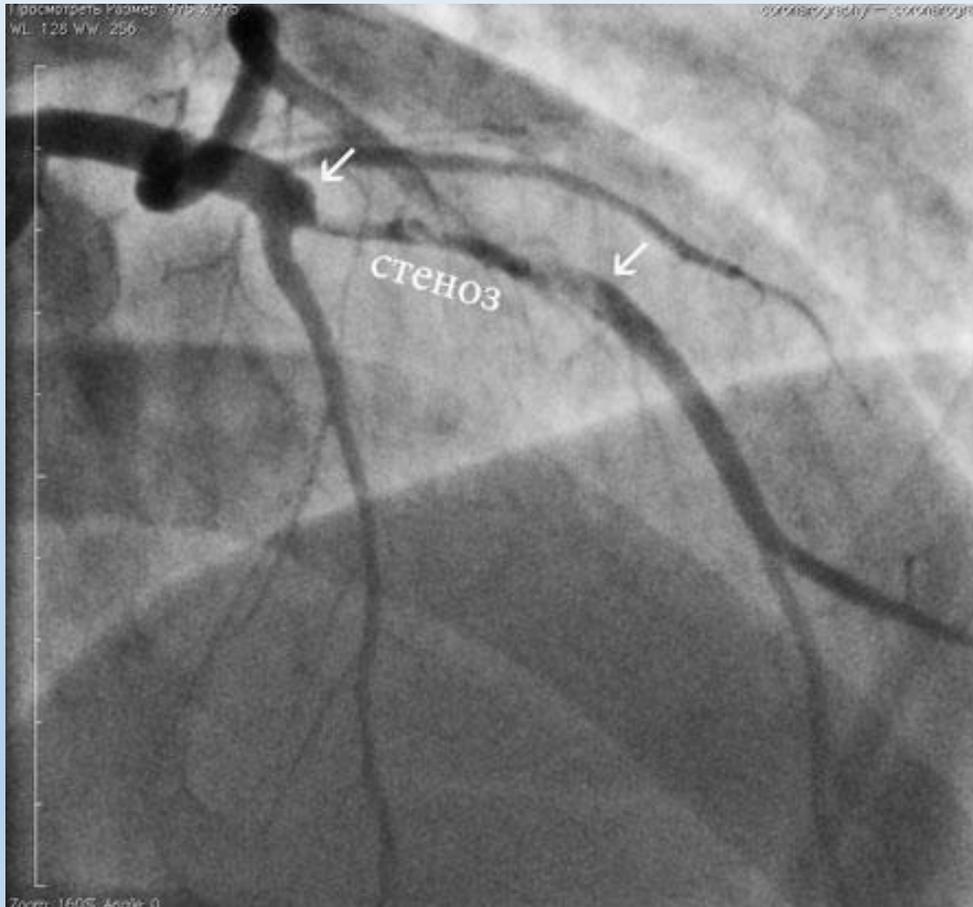


Определение фракционного резерва кровотока (FFR) для исключения гемодинамической значимости выявленной атеросклеротической бляшки

$$\text{FFR} = \frac{\text{Distal Coronary Pressure (Pd)}}{\text{Proximal Coronary Pressure (Pa)}} \\ \text{(During Maximum Hyperemia)}$$



Трудности диагностики (2)



Микроваскулярная стенокардия может сосуществовать с гемодинамически значимыми стенозами. Приблизительно 20% пациентов после проведения успешной реваскуляризации не отмечают улучшения состояния, либо отмечают незначительное улучшение симптомов стенокардии. Причиной является наличие у них микроваскулярной стенокардии.

Рекомендации по диагностике микроваскулярной стенокардии

Рекомендации	Класс	Уровень
Проведение стресс-ЭХО с физической нагрузкой или добутамином следует рассматривать для обнаружения зон гипокинеза вместе с изменениями сегмента ST и появлением ангинозных болей.	IIa	C
Для неинвазивного определения резерва коронарного кровотока (CFR) следует рассмотреть применение трансоракального ЭХО с Допплер исследованием диастолического кровотока в ПМЖВ в покое и после в/в введения аденозина	IIb	C
Внутрикоронарное введение аденозина и ацетилхолина с проведением Допплер исследования следует рассмотреть во время коронарографии в случае, если ангиограмма визуально не изменена, для оценки эндотелий зависимого и эндотелий независимого резерва коронарного кровотока и для установления микроваскулярного/эпикардального вазоспазма.	IIb	C

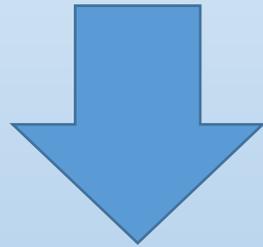
Цели лечения

- I. Улучшение качества жизни (уменьшение выраженности симптомов стенокардии, улучшение толерантности к нагрузке)
- II. Продление жизни без сердечно-сосудистых катастроф

Лечение

(1)

Так как у многих больных с микроваскулярной стенокардией есть факторы риска атеросклероза, неудивительно что у них в последствии может развиться атеросклеротическое поражение эпикардальных артерий



Достижение оптимального контроля факторов риска
(Модификация образа жизни + вторичная профилактика)

Лечение (2)

- Зачастую эмпирическое ввиду недостаточного знания патогенеза
- Результаты клинических исследований неубедительны ввиду различных критериев отбора, малых групп, неудачного дизайна.
- Первым этапом лечения являются традиционные антиишемические препараты
- Эффект от применения антиишемических препаратов может варьировать в связи с неоднородностью популяции больных³³

Нитраты

- Эффективность нитратов не изучалась в больших рандомизированных исследованиях, данные наблюдательных исследований показали их ограниченную эффективность.
- Приемом сублингвального НГ ангинозные боли купировались у 42% пациентов (1)

(1)Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. J Am Coll Cardiol. Mar 15; 1995 25(4):807–814. [PubMed: 7884081]

В-адреноблокаторы

- У 75% пациентов было отмечено улучшение состояния, толерантности к нагрузкам и улучшение результатов стресс-проб (1)
- Небиволол и карведилол обладают дополнительным вазодилатирующими свойствами и могут быть эффективнее других В-блокаторов
- Была показана большая эффективность небиволола по сравнению с метопрололом (2)

(1) Cotrim C, Almeida AG, Carrageta M. Cardiac syndrome X, intraventricular gradients and, beta- blockers. Rev Port Cardiol. Feb; 2010 29(2):193–203. [PubMed: 20545247]

(2) Sen N, Tavil Y, Erdamar H, et al. Nebivolol therapy improves endothelial function and increases exercise tolerance in patients with cardiac syndrome X. Anadolu Kardiyol Derg. Oct; 2009 9(5): 371–379. [PubMed: 19819787]

Антагонисты кальция

- Была показана эффективность верапамила и нефидипина по сравнению с плацебо.
- В/в введение дилтиазема не оказало влияние на резерв коронарного кровотока у пациентов с симптомами стенокардии, «чистыми» коронарными артериями и сниженным CFR. (1)
- Было показано, что В-блокаторы эффективнее БМКК, пропранолол показал большую эффективность по сравнению с верапамилем, а атенолол – по сравнению с амлодипином (2)

(1) Sutsch G, Oechslin E, Mayer I, Hess OM. Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol.* Nov 24; 1995 52(2):135–143. [PubMed: 8749873]

(2) Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5- mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol.* Oct 1; 1999 84(7):854–856. A858. [PubMed: 10513787]

Ранолазин

- Ранолазин – антиангинальный препарат
- Ранолазин является ингибитором позднего тока ионов натрия в клетки миокарда. Снижение внутриклеточного накопления натрия ведет к уменьшению избытка внутриклеточных ионов кальция. Снижение избытка внутриклеточного кальция способствует расслаблению миокарда и снижает диастолическое напряжение стенки желудочков.
- Mehta et al. показали, что 4-недельная монотерапия ранолазином улучшает толерантность к нагрузке и качество жизни у женщин без обструктивного поражения коронарных артерий и доказанной ишемией миокарда.

Ингибиторы АПФ

- Эналаприл увеличивает длительность нагрузки, удлиняет время до появления депрессии ST, и уменьшает глубину депрессии ST при проведении стресс-проб по сравнению с плацебо (1,2)
- Chen et al. Показали, что эналаприл улучшает эндотелиальную функцию снижая уровень фактора фон Виллебранда и ADMA, в то же время увеличивая уровень NO и L-аргинина в плазме крови.

1. Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol.* Mar 1; 1994 23(3):652–657. [PubMed: 8113548]
2. Nalbantgil I, Onder R, Altintig A, et al. Therapeutic benefits of cilazapril in patients with syndrome X. *Cardiology.* 1998; 89(2):130–133. [PubMed: 9524014]

Производные ксантинов

- Аденозин выделяется во время ишемии миокарда и модулирует болевую реакцию. Аминофиллин, блокирует рецепторы аденозина, улучшает состояние больных, урежает число приступов, улучшает толерантность к нагрузке

Трициклические антидепрессанты

- Помимо прямого антидепрессивного эффекта, трициклические антидепрессанты оказывают анальгетическую активность благодаря сбалансированной блокаде обратного захвата норадреналина и серотонина.
- Во время лечения имипрамином было отмечено снижение эпизодов ангинозных болей на 52% (1)
- Cox et al. тоже показали снижение частоты приступов боли в груди при лечении имипрамином

(1) Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med.* May 19; 1994 330(20):1411–1417. [PubMed: 8159194]

Нефармакологические методы лечения



Нефармакологические методы лечения

- Когнитивная терапия

8 недель когнитивной терапии у женщин привели к снижению тревожности, симптомов депрессии, в то же время увеличив толерантность к нагрузке(1)

- Усиленная наружная контрпульсация

Kronhaus and Lawson показали эффективность данного метода у больных с синдромом X.

- Нейростимуляция

Может быть чрезкожной (TENS) и непосредственной стимуляцией спинного мозга

После 5 лет нейростимуляции пациенты отметили снижение ангинозных болей и улучшение толерантности к нагрузке (2)

- Удаление звездчатого ганглия

- Модификация образа жизни



(1)Potts SG, Lewin R, Fox KA, Johnstone EC. Group psychological treatment for chest pain with normal coronary arteries. Qjm. Feb; 1999 92(2):81–86. [PubMed: 10209659]

(2)de Vries J, Dejongste MJ, Durenkamp A, Zijlstra F, Staal MJ. The sustained benefits of long-term neurostimulation in patients with refractory chest pain and normal coronary arteries. Eur J Pain. Apr; 2007 11(3):360–365. [PubMed: 16762572]

рекомендации	класс	уровень
Все пациенты нуждаются во вторичной медикаментозной профилактике, включая аспирин и статины	I	B
В-блокаторы рекомендованы как препараты первой линии	I	B
Блокаторы медленных кальциевых каналов показаны, если прием В-блокатора не дает желаемого клинического результата/при непереносимости В-блокаторов	I	B
Ингибиторы АПФ или никорандил следует рассматривать у пациентов с рефрактерной стенокардией	IIb	B
Аминофиллин или нефармакологические методы лечения (нейростимуляционные методики) следует рассматривать при рефрактерности к перечисленным выше препаратам	IIb	B

Результаты систематического обзора 2015 года

Coronary Microvascular Dysfunction and Microvascular Angina: A Systematic Review of Therapies

- Оценка лечебных тактик является сложной задачей ввиду отсутствия стандартного определения микроваскулярной стенокардии
- Сила доказательной базы ограничена размерами исследований: в среднем 11 человек на исследование
- Была показана эффективность силденафила, квинаприла, препаратов эстрогена, чрезкожной нейростимуляции (TENS)
- L-аргинин, доксазозин, правастатин и дилтиазем не показали эффекта в конечных точках
- Конечные точки исследований включали симптомы болезни, толерантность к нагрузке, маркеры ишемии и оценку коронарного кровотока

Mark A Marinescu, MD,* Adrián I. Löffler, MD,* Michelle Ouellette, MD,* Lavone Smith, MD,* Christopher M. Kramer, MD, FACC,*† and Jamieson Bourque, MD, MHS, FACC*†

Прогноз

- Риск сердечно-сосудистых катастроф выше, чем в популяции
- Развитие ишемии при тесте с ФН ассоциируется с увеличением смертности
- Упорная ангинозная симптоматика у женщин ассоциируется с более чем двукратным увеличением риска сердечно-сосудистых событий (по данным исследования WISE - Women's Ischemia Syndrome Evaluation)

Спасибо за внимание!

