

ŠIRDIES SINDROMAS X: ETIOPATOGENEZĖ, DIAGNOSTIKA IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

Giedrė Bakšytė¹, Elena Daukšaitė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kardiologijos klinika,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: širdies sindromas X, mikrovaskulinė angina, vainikinių arterijų mikrovaskulinė disfunkcija, išemija be vainikinių arterijų obstrukcijos.

Santrauka

Širdies sindromas X apibūdina vieną iš išeminės širdies ligos variantų, kai pacientai patiria krūtinės angina būdingus skausmus bei miokardo išemijos požymius, nesant kliniškai reikšmingos vainikinių arterijų (VA) stenozės. Sindromo pavadinimas atspindėjo tuo metu nesuprastą miokardo išemijos mechanizmą. Vėliau buvo sukurti mikrovaskulinės anginos, VA mikrocirkuliacijos disfunkcijos, anginos, nesant obstrukcinės VA ligos, terminai. VA mikrocirkuliacijos disfunkcija – tai širdies mikrokraujagyslių negebėjimas pakankamai dilatuoti ir atitekti miokardo deguonies poreikių ir (ar) staigus kraujo tėkmės sumažėjimas dėl smulkiųjų VA šakų vazospazmo. Šiuos vazomotorinius sutrikimus lemiantis mechanizmas gali būti nuo endotelio funkcijos priklausomas arba ne. Esant endotelio disfunkcijai dėl sumažėjusio endogeninio azoto monoksido (NO) biologinio prieinamumo ir išaugusios vazokonstriktoriaus endotelino-1 koncentracijos plazmoje, VA arteriolės bei jų šakos negeba pakankamai dilatuoti. Šį vazoaktyvių medžiagų poveikio disbalansą sukelia nedidelio laipsnio uždegiminis atsakas. Nuo endotelio nepriklausomą mikrovaskulinę disfunkciją sukelia kraujagyslių lygiųjų raumenų tonuso pokyčiai, kuriuos lemia padidėjęs simpatinės nervų sistemos aktyvumas. Vis dėlto širdies sindromo X patogeneze yra daugialypė ir neapsiriboja vien VA mikrocirkuliacijos disfunkcija. Nesant reikšmingų stenozė vainikinėse arterijose, krūtinės anginos klinikai pasireikšti svarbus ir sumažėjęs visceralinio bei somatinio skausmo jautrumo slenkstis bei estrogenų trūkumas menopauzės laikotarpiu moterims. MVA diagnozės patvirtinimui būtini miokardo išemijos simptomai bei objektyviai nustatomi požymiai (EKG, krūvio tyrimuose), nesant ženklios VA stenozės (nusta-

toma koronarografijos metu). Turi būti nustatyta ir smulkiųjų VA šakų vazomotorinė disfunkcija, t.y. padidėjęs mikrovaskulinio rezistentiškumo indeksas (angl. index of microvascular resistance, IMR), sumažėjęs VA tėkmės rezervas (angl. coronary flow reserve, CFR), atspindintys nuo endotelio funkcijos nepriklausomą mikrocirkuliacijos sutrikimą, arba teigiamas acetilcholino mėginys, atspindintis nuo endotelio funkcijos priklausomą MVA mechanizmą. MVA gydymas priklauso nuo pagrindinio patogenetinio mechanizmo, sukėlusio mikrovaskulinę disfunkciją: jei ji yra sukelta endotelio disfunkcijos, skiriamas antiišeminis gydymas, o jei ji nuo endotelio nepriklausoma – pirmenybė teikiama antrinei aterosklerozės prevencijai. Dėl skausmo suvokimo pakitimo gali būti skiriamos mažos triciklių antidepresantų dozės.

Ivadas

Širdies sindromas X apibūdina vieną iš išeminės širdies ligos variantų. Sąvoka sukurta dar 1973 m. apibūdinti populiaciją pacientų, patiriančių krūtinės angina būdingus skausmus bei miokardo išemijos požymius, nesant ženklios vainikinių arterijų (VA) stenozės. Sindromo pavadinimas atspindėjo tuo metu nesuprastą miokardo išemijos mechanizmą. Vėliau, 1988 m., sukurtas mikrovaskulinės anginos (MVA) terminas, o 2013 m. Europos kardiologų draugija (angl. European Society of Cardiology, ESC) stabilios krūtinės anginos gydymo gairėse šią būklę apibūdino kaip VA mikrocirkuliacijos disfunkciją. 2019 m. MVA kartu su vazospastine angina buvo priskirta „anginų, nesant obstrukcinės VA ligos“ grupei [1], tačiau kai kurie tyrimai rodo, jog ne visi pacientai, turintys širdies sindromo X diagnozę, miokardo išemiją ir jos simptomus patiria dėl vainikinių arterijų mikrovaskulinės disfunkcijos. Šio sindromo etiologija ir patogenetiniai mechanizmai, sukeliantys angininio pobūdžio skausmus, yra daugialypiai ir neapsiriboja vien VA mikrocirkuliacijos funkcijos sutrikimais [2]. Nepaisant didelio šios patologijos paplitimo ir didėjančio atliktų tyrimų skaičiaus,

vis dar trūksta konkretumo MVA gydymo gairėse [3]. Be to, širdies sindromą X galinčių sukelti mechanizmų spektras yra platus, o etiologija ir šiomis dienomis dar nevisiškai aiški [1].

Tyrimo tikslas – apžvelgti mokslinėje literatūroje aprašytą širdies sindromo X etiopatogenezę, diagnostiką ir esamas gydymo rekomendacijas.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Šaltinių paieška buvo vykdoma PubMed, Google Scholar, ClinicalKey duomenų bazėse. Į apžvalgą įtraukti anglų kalba publikuoti straipsniai, atitinkantys apžvalgos temą.

Tyrimo rezultatai ir jų aptarimas

Etiopatogenezė. Vyrauja nuomonė, kad vainikinių arterijų mikrocirkuliacijos disfunkcija yra pagrindinis ir svarbiausias mechanizmas širdies sindromo X patogenezėje, todėl dažniau šiai būklei apibūdinti naudojamas mikrovaskulinės anginos terminas [1]. Priešingai nei išeminės širdies ligos (IŠL) atveju, esant vainikinių arterijų obstrukcijai, VA mikrocirkuliacijos sutrikimų priežastis nėra aterosklerotinės plokštelės susiformavimas (nors aterosklerotinių pokyčių gali būti randama ir smulkiuose VA šakose). VA mikrocirkuliacijos disfunkcija – tai širdies mikrokraujagyslių negebėjimas pakankamai dilatuoti ir atitikti miokardo deguonies poreikių ir (ar) staigus kraujo tėkmės sumažėjimas dėl smulkių VA šakų vazospazmo. Šiuos vazomotorinius sutrikimus lemiantis mechanizmas gali būti nuo endotelio funkcijos priklausomas (angl. endothelium-dependent) arba ne (angl. endothelium independent) [4].

Nuo endotelio priklausomos MVA atveju, dėl sumažėjusio endogeninio azoto monoksido (NO) biologinio prieinamumo ir išaugusios vazokonstriktoriaus endotelino-1 koncentracijos plazmoje, VA arteriolės bei jų šakos negeba pakankamai dilatuoti, reaguodamos į vazoaktyvius stimulus [5]. Šį vazoaktyvių medžiagų poveikio disbalansą sukelia nedidelio laipsnio uždegiminis atsakas. Jį inicijuoja tie patys rizikos veiksniai, sukiantys ir IŠL, nors šie veiksniai nulemia mažiau nei 20 proc. mikrovaskulinės funkcijos kintamumo, o kita dalis lieka neišaiškinta. Nuo endotelio nepriklausomą mikrovaskulinę disfunkciją sukelia kraujagyslių lygiųjų raumenų tonuso pokyčiai [4]. Lygiųjų raumenų tonusą kontroliuoja autonominė nervų sistema. Padidėjęs simpatinės nervų sistemos (SNS) aktyvumas lemia VA, ypač prearteriolių, vazokonstrikciją, o tai sumažina kraujo tėkmę vainikinėse arterijose ir vainikinės tėkmės rezervą (angl. coronary flow rezerve, CFR) [1].

Nesant reikšmingų stenozų vainikinėse arterijose, krūtinės anginos klinikai pasireikšti svarbus ir sumažėjęs visceralinio bei somatinio skausmo jautrumo slenkstis. Pacientams, kuriems diagnozuota MVA, skausmą gali sukelti normos

atveju neskausmingos procedūros, pvz.: manipuliacijos intrakardiniais kateteriais, įvairių (vazoaktyvių ir nebūtinai) medžiagų infuzijos, prieširdžių ar skilvelių stimuliacija (angl. pacing). Šis stenokardinio skausmo jutimo mechanizmas padeda paaiškinti, kodėl ne visiems širdies sindromu X sergantiems pacientams krūvio testų metu išprovokuojama miokardo išemija [6,7].

Angininius skausmus, nesant ryškių susiaurėjimų vainikinėse arterijose, moterys patiria 5 kartus dažniau, o menopauzė didina MVA išsivystymo riziką [1]. Yra žinoma, kad dėl estrogenų poveikio moterims IŠL išsivysto vyresniame amžiuje nei vyrams. Estrogenai palengvina kraujagyslių lygiųjų raumenų atsipalaidavimą ir padeda sukelti vazodilataciją, todėl šių hormonų trūkumas gali sąlygoti arba apsunkinti jau esamą endotelio disfunkciją. Iškelta hipotezė, jog estrogenų antioksidacinis efektas sumažina reaktyvių deguonies radikalų poveikį ir taip padidina NO produkciją, o tai lemia antiišeminį poveikį. Be to, estrogenų trūkumas gali sąlygoti pakitusį skausmo suvokimą (nocicepciją). Tai įrodo kintantis skausmo slenkstis menstruacijų ciklo metu [7].

Diagnostika. Mikrovaskulinės anginos diagnostiniai kriterijai kito pastaruosius dešimtmečius, tačiau iki šiol MVA diagnozuojama atmetimo būdu [1]. Pagal Vainikinių arterijų vazomotorinių sutrikimų tarptautinės tyrimų grupės COVADIS (angl. The Coronary Vasomotion Disorders international study group) pasiūlytus MVA diagnostinius kriterijus, MVA diagnozavimui būtinas stenokardinis skausmas anamnezėje ar kiti miokardo išemijos simptomai, nesant ženklios VA stenozės (t.y. esantys VA susiaurėjimai yra mažesni nei 50 proc. arba frakcinis tėkmės rezervas (angl. fractional flow reserve, FFR) yra didesnis nei 0,8). Dar reikalingi objektyviai nustatomi miokardo išemijos požymiai, kurie gali būti stebimi neinvazinių tyrimų metu (EKG, krūvio tyrimuose). Tolesniam MVA diagnozės patvirtinimui turi būti nustatyta smulkių VA šakų vazomotorinė disfunkcija (t.y. padidėjęs mikrovaskulinio rezistentiškumo indeksas – IMR (angl. index of microvascular resistance), sumažėjęs VA tėkmės rezervas – CFR (angl. coronary flow reserve) arba teigiamas acetilcholino mėginys) [8].

Europos kardiologų draugijos (angl. European Society of Cardiology, ESC) 2019 m. gairėse teigiama, kad sunkiausias uždavinytis diagnozuojant MVA yra atskirai įvertinti mikrokraujagyslių funkcijos sutrikimo mechanizmą [9], kuris gali būti nuo endotelio funkcijos nepriklausomas arba priklausomas (endotelio disfunkcija).

Nuo endotelio funkcijos nepriklausomas (angl. endothelium-independent) mikrocirkuliacijos sutrikimas įvertintamas apskaičiavus koronarų tėkmės rezervą (CFR) bei mikrovaskulinio rezistentiškumo indeksą (IMR) [4]. CFR gali būti nustatomas neinvazinių tyrimų metu, pvz.: transtorakalinės

echokardiografijos metu naudojant doplerį ir vizualizuojant kraujo tėkmę priekinėje tarpškilvelinėje kairiosios VA šakoje arba skaičiuojant miokardo perfuzijos indeksą širdies magnetinio rezonanso tyrimo (šMRT) ar pozitronų emisijos tomografijos tyrimo (PET) metu [9].

Patikimiausias ir tiksliausias neinvazinis tyrimas yra pozitronų emisijos tomografija (PET), tačiau dėl mažesnio šio tyrimo prieinamumo ir didelės kainos jis MVA sergantiems pacientams atliekamas retai [10]. PET metu galima kiekybiškai įvertinti miokardo perfuziją (angl. myocardial blood flow, MBF) mililitrais (ml) per minutę gramui širdies audinio ramybės bei farmakologiškai adozinu sukeltos hiperemijos metu. Nustačius MBF, galima apskaičiuoti koronarų tėkmės rezervą (CFR) – tai yra santykis tarp apskaičiuotos miokardo perfuzijos hiperemijos bei ramybės stadijų metu [11].

Miokardo perfuzijai įvertinti taip pat galima naudoti širdies magnetinio rezonanso tyrimą (šMRT). Kontrastinės medžiagos (gadolinio) difuzija iš mikrokraujagyslių į intersticiumą T1 režime sąlygoja signalo intensyvumo padidėjimą, kuris proporcingas miokardo perfuzijai ir pratekančio kraujo tūriui. Lyginant signalo intensyvumo padidėjimą hiperemijos bei ramybės stadijose, galima apskaičiuoti miokardo perfuzijos indeksą, kuris atspindi CFR [12].

Plačiausiai prieinamas ir pigiausias neinvazinis tyrimas, leidžiantis išmatuoti kraujo tėkmę (CFR), yra krūvio echokardiografija, naudojant SonoVue kontrastinę medžiagą. Naujos kartos mikroburbuliukai turi didesnės molekulinės masės dujų, todėl jie nedifunduoja ir yra mažiau tirpūs, sudaro sąlygas miokardo kontrastavimui. Antra, mikroburbuliukus suardo ultragarsas. Šios savybės leidžia apskaičiuoti MBF, matuojant miokardo mikroburbuliukų vidutinį greitį ir mikrovaskulinį skerspjūvio plotą. Vidutinis greitis gaunamas matuojant mikroburbuliukų pasirodymą po jų suardymo ultragarsu, leidžiant mikroburbuliukus pastoviai intravenine infuzija. Skerspjūvio plotas gaunamas matuojant mikroburbuliukų koncentraciją miokarde ir iš esmės yra miokardo kraujo tūrio kontrastinis echokardiografinis matavimas.

Kitas patikimas, tačiau tiesiogiai nuo tyrėjo įgūdžių ir kokybiško echo vaizdo priklausantis metodas yra transtorakalinė echokardiografija, naudojant doplerį (TTDE) [13]. Naudojant doplerį galima išmatuoti momentinį koronarų tėkmės rezervą (angl. coronary flow velocity reserve, CFVR). CVFR išreiškiamas santykiu tarp išmatuoto vidutinio diastolinio greičio (angl. mean diastolic velocity) krūvio bei ramybės metu. Šis greitis išmatuojamas pulsinės bangos doplerio pagalba vizualizuojant proksimalinę priekinės tarpškilvelinės šakos dalį [14].

IMR gali būti apskaičiuojamas intravainikinės termolucijos metu (šis tyrimas leidžia apskaičiuoti ir CFR) arba naudojant Doplerį (angl. intracoronary Doppler wire) [9].

IMR nustatomas invazinės koronarografijos metu naudojant du temperatūros bei spaudimo pokyčiams jautrius jutiklius, kurie išsidėstę proksimaliniame bei distaliniame specialaus kateterio (angl. Guidewire) galuose. Į vainikinę arteriją suleidus kambario temperatūros fiziologinio tirpalo, kateteris išmatuoja laiką (angl. Mean transit time), per kurį fiziologinis tirpalas prateka pro proksimalinį bei distalinį temperatūros jutiklius [15]. Tyrimo metu kateteris perduoda informaciją kompiuteriui, turinčiam specialią programinę įrangą, skirtą CFR bei IMR apskaičiavimui (CoroFlow™, Coroventis). CFR (atspindintis mikrovaskulinę kraujotaką bei kraujotaką epikardinėse VA) apskaičiuojamas padalijus miokardo kraujotaką (angl. Myocardial blood flow, MBF) hiperemijos stadijoje iš miokardo kraujotakos ramybės metu. IMR (atspindintis mikrovaskulinę kraujotaką) apskaičiuojamas padauginus intrakoronarinį spaudimą, išmatuotą maksimalios hiperemijos metu, iš vidutinio tėkmės laiko (angl. Mean transit time). Hiperemija dažniausiai sukeliamą naudojant adozino infuziją [16]. Mikrovaskulinės funkcijos sutrikimas nustatomas, kai $IMR \geq 25$ vienetų arba $CFR < 2,0$ [9].

Endotelio disfunkcijos (angl. endothelium-dependent) sąlygotam mikrocirkuliacijos sutrikimui nustatyti naudojama intrakoronarinė acetilcholino infuzija. Acetilcholinas (ACh) yra vazodilatatorius, veikiantis kraujagyslių endotelį bei lygiųjų raumenų ląsteles. Pacientams, kuriems MVA sąlygoja endotelio disfunkcija, acetilcholino infuzija sukelia paradoksinę arteriolių vazokonstrikciją ir krūtinės angina būdingus simptomus bei objektyviai stebimus miokardo išemijos požymius [9]. VA koronarografijos metu gali būti stebima epikardinių kraujagyslių vazokonstrikcija, tačiau smulkių arteriolių susitraukimą po ACh infuzijos galima įvertinti tik netiesioginiu būdu naudojant intrakoronarinius kateterius (angl. intracoronary wires). Mikrovaskulinę anginą taip pat galima diagnozuoti, jei po ACh infuzijos atsiranda išemijai būdingų simptomų ar pokyčių EKG, nestebint epikardinių kraujagyslių vazokonstrikcijos invazinės angiografijos metu [17].

Gydymas. ESC gairėse teigiama, kad gydant MVA reikia atsižvelgti į pagrindinį patogenetinį mechanizmą, sukėlusį mikrovaskulinę disfunkciją [9].

Nuo endotelio funkcijos nepriklausoma mikrovaskulinė angina gydoma antiišeminiais vaistais. Beta blokatoriai sumažina patiriamų krūtinės anginos priepuolių dažnį. Šie vaistai didina CFR, sumažindami miokardo deguonies suvartojimą bei pailgindami diastolinio prisipildymo laiką (angl. diastolic filling time). Ilgai ir trumpai veikiantys nitratai skatina vazodilataciją, mažina prieškrūvį ir taip palengvina angininius simptomus. Ranolazino bei ivabradino skyrimą galima svarstyti esant refrakterinei krūtinės angina bei nustatčius kontraindikacijas įprastinių medikamentų skyrimui [18]. Ranolazinas blokuoja vėlyvuosius natrio jonų kanalus

kardiomiocituose, taip sumažindamas natrio ir kalcio jonų perteklių širdies ląstelėse. Taip ranolazinas didina fizinio krūvio toleravimą bei CFR. Ivabradinas selektyviai mažina sinusinio mazgo aktyvumą, tačiau nekeičia CFR [19]. Gydytojas ranolazinu rezultatai geresni, nes jis veikia kitaip, nei pirmo pasirinkimo antiišeminiai vaistai, o ivabradinas tik sustiprina beta blokatorių poveikį [20]. Vazodilatacijai sukelti pradėti naudoti fosfodiesterazės 5 inhibitoriai [18]. Šie vaistai blokuoja ciklinį guanozinmonofosfatą (cGMP) skaidantį fermentą, taip sukeldami lygiųjų raumenų atsipalaidavimą, t.y. vazodilataciją ir padidindami NO poveikį [21].

Jei pagrindinis MVA patofiziologinis mechanizmas yra endotelio disfunkcija, pirmenybė teikiama antiateroskleroziniam gydymui. Antrinei aterosklerozės prevencijai naudojami statinai, AKF inhibitoriai, angiotenzino receptorių blokatoriai (ARB) bei mažos dozės aspirino. Šie vaistai mažina oksidacinę stresą, slopina uždegimą, gerina endotelio funkciją [18].

Pakitusiai nocicepcijai kontroliuoti tinkamos mažos triciklinių antidepresantų (TCA) dozės. TCA, inhibuodami serotonino bei noradrenalino pakartotiną įsisavinimą bei moduliudami parasimpatinės nervų sistemos veiklą gali sukelti analgezinį efektą [6,22].

Nors ir pastebėtos sąsajos tarp MVA pasireiškimo ir estrogenų trūkumo moterims, tačiau pakaitinė hormonų terapija (PHT) pomenopauziniu laikotarpiu nerekomenduojama, kadangi PHT kardioprotekcinis poveikis nėra įrodytas. Be to, PHT didina vainikinių arterijų ligos, insulto, tromboembolijos ir krūties vėžio riziką [23].

Nefarmakologinis gydymas apima ne tik paprastus metodus, tokius kaip adekvatus fizinis aktyvumas, subalansuota dieta, svorio kontroliavimas, atsisakymas rūkyti, bet ir unikalius gydymo būdus, pvz.: taikoma nugaros smegenų stimuliacija ar sustiprinta išorinė kontrapulsacija [3].

Išvados

1. Širdies sindromo X, mikrovaskulinės anginos terminai apibūdina miokardo išemiją, kurią sukelia mikrovaskulinė disfunkcija, o ne kliniškai reikšmingas VA susiaurėjimas.

2. Mikrovaskulinės disfunkcijos patogenezinis mechanizmas gali būti nuo endotelio funkcijos priklausomas arba ne, tačiau MVA sindromo patogenezėje svarbus ir pakitęs skausmo suvokimas bei estrogenų poveikis.

3. Mikrovaskulinė angina diagnozuojama atmetimo būdu, esant miokardo išemijos simptomams bei objektyviems požymiams, neradus ženklios VA stenozės koronarografijos metu bei nustačius mikrocirkuliacijos disfunkciją sukėlusį mechanizmą.

4. MVA gydymas priklauso nuo pagrindinio patogenezinio mechanizmo: jei mikrocirkuliacija yra nuo endotelio

funkcijos nepriklausoma, skiriamas antiišeminis gydymas, o jei priklausoma – pirmenybė teikiama antrinei aterosklerozės prevencijai.

Literatūra

- Jarczewski J, Jarczewska A, Boryczko A, Poniatowski A, Furgala A, Surdacki A, Gil K. Microvascular angina (Cardiac Syndrome X) from a historical overview, epidemiology, pathophysiology to treatment recommendations - a minireview. *Folia Med Cracov* 2021;61(3):95-114. doi: 10.24425/fmc.2021.138954.
- Piegza M, Wierzbica D, Piegza J. Cardiac syndrome X-the present knowledge. *Psychiatr Pol* 2021;55(2):363-375. <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/113196>
- Thakker RA, Rodriguez Lozano J, Rodriguez Lozano P, Motiwala A, Rangasetty U, Khalife W, et al. Coronary Microvascular Disease. *Cardiol Ther* 2022;11(1):23-31. <https://doi.org/10.1007/s40119-021-00250-6>
- Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med* 2020;9(9):2880. <https://doi.org/10.3390/jcm9092880>
- Lim TK, Choy AJ, Khan F, Belch JJ, Struthers AD, Lang CC. Therapeutic Development in Cardiac Syndrome X: A Need to Target the Underlying Pathophysiology. *Cardiovasc Ther* 2009;27(1):49-58. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2008.00070.x>
- Cattaneo M, Halasz G, Cattaneo MM, Younes A, Gallino C, Sudano I, et al. The Central Nervous System and Psychosocial Factors in Primary Microvascular Angina. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:896042. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.896042>
- Nugent L, Mehta PK, Bairey Merz CN. Gender and Microvascular Angina. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(1):37. <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0477-1>
- Aldiwani H, Mahdai S, Alhatemi G, Merz CNB. Microvascular Angina: Diagnosis and Management. *Eur Cardiol Rev* 2021;16. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.15>
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, et al. 2019 ESC 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 (ESC). *Eur Heart J* 2020;41(3):407-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- Böttcher M, Bøtker HE, Sonne H, Nielsen TT, Czernin J. Endothelium-Dependent and -Independent Perfusion Reserve and the Effect of l-arginine on Myocardial Perfusion in Patients With Syndrome X. *Circulation* 1999;99(14):1795-801. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.14.1795>
- Chen K, Miller EJ, Sadeghi MM. PET-Based Imaging of Ischemic Heart Disease. *PET Clin* 2019;14(2):211-221. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.12.003>

12. Jansen TPJ, Konst RE, Elias-Smale SE, van den Oord SC, Ong P, de Vos AMJ, et al. Assessing Microvascular Dysfunction in Angina With Unobstructed Coronary Arteries: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021;78(14):1471-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.028>
13. Galiuto L, Sestito A, Barchetta S, Sgueglia GA, Infusino F, La Rosa C, et al. Noninvasive Evaluation of Flow Reserve in the Left Anterior Descending Coronary Artery in Patients With Cardiac Syndrome X. *Am J Cardiol* 2007;99(10):1378-83. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.12.070>
14. Mathew RC, Bourque JM, Salerno M, Kramer CM. Cardiovascular Imaging Techniques to Assess Microvascular Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13(7):1577-90. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.09.006>
15. Measuring Physiological Indices - IMR and CFR | Abbott. <https://www.cardiovascular.abbott/int/en/hcp/products/percutaneous-coronary-intervention/physiology-indices/imr-cfr.html>
16. Ford TJ, Berry C. How to Diagnose and Manage Angina Without Obstructive Coronary Artery Disease: Lessons from the British Heart Foundation CorMicA Trial. *Interv Cardiol Rev* 2019;14(2):76. <https://doi.org/10.15420/icr.2019.04.R1>
17. Ford TJ, Ong P, Sechtem U, Beltrame J, Camici PG, Crea F, et al. Assessment of Vascular Dysfunction in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease: Why, How, and When. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13(16):1847-64. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.052>
18. Tjoe B, Barsky L, Wei J, Samuels B, Azarbal B, Merz CNB, et al. Coronary microvascular dysfunction: Considerations for diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 2021;88(10):561-71. <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20140>
19. Spione F, Arevalos V, Gabani R, Sabaté M, Brugaletta S. Coronary Microvascular Angina: A State-of-the-Art Review. *Front Cardiovasc Med* 2022;0:729. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.800918>
20. Cacciapuoti F. Ranolazine and Ivabradine: two different modalities to act against ischemic heart disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2016;10(2):98-102. <https://doi.org/10.1177/1753944716636042>
21. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78(13):1352-71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042>
22. Aldiwani H, Mahdai S, Alhatemi G, Merz CNB. Microvascular Angina: Diagnosis and Management. *Eur Cardiol Rev* 2021;16. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.15>
23. Chaudhary I. Microvascular angina: Angina pectoris with normal coronary arteries. *UpToDate* 2023. <https://www.uptodate.com/contents/microvascular-angina-angina-pectoris-with-normal-coronary-arteries>

CARDIAC SYNDROME X: ETHIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND CLINICAL MANAGEMENT

G. Bakšytė, E. Daukšaitė

Keywords: cardiac syndrome X (CSX), microvascular angina (MVA), coronary microvascular dysfunction (CMD), ischaemia with no obstructive coronary arteries (INOCA).

Summary

Cardiac syndrome X is a type of ischaemic heart disease, when patients experience angina-like pains and signs of myocardial ischemia in the absence of clinically significant coronary stenosis. The name of the syndrome reflected the misunderstood mechanism of myocardial ischemia, but later terms of microvascular angina (MVA), coronary microvascular dysfunction (CMD), ischaemia with no obstructive coronary arteries (INOCA) were created. CMD is the inability of the microvessels in the heart to dilate sufficiently and to meet myocardial oxygen demands and/or a sudden decrease in blood flow due to vasospasm of coronary arterioles. The mechanism leading to these vasomotor disorders can be endothelium-dependent or endothelium-independent. In case of endothelial dysfunction, due to the reduced bioavailability of endogenous nitrogen monoxide (NO) and the increased plasma concentration of the vasoconstrictor endothelin-1, coronary arterioles are unable to dilate sufficiently. This imbalance is caused by a low-grade inflammatory response. Endothelium-independent CMD is caused by the changes of the tone in vascular smooth muscle, which is a consequence of an increased activity of the sympathetic nervous system. However, the pathogenesis of cardiac syndrome X is multifactorial and is not limited to microvascular dysfunction alone. In the absence of significant stenoses in the coronary arteries, an increased visceral and somatic pain sensitivity and a lack of estrogen in menopausal women are also important for the angina pectoris manifestation. Symptoms and signs of myocardial ischemia (measured in ECG, stress tests) in the absence of significant coronary stenosis (detected during coronary angiography) are necessary to confirm the diagnosis of microvascular angina. The mechanism of vasomotor dysfunction in small CA branches must also be determined (i.e. increased index of microvascular resistance - IMR, decreased coronary flow reserve - CFR, reflecting an endothelium-dependent microvascular dysfunction, or a positive acetylcholine test, reflecting an endothelium-independent MVA). The treatment of MVA depends on the underlying mechanism that caused the microvascular dysfunction: if it is caused by endothelial dysfunction, anti-ischemic therapy is prescribed, and if it is endothelium-independent, secondary prevention of atherosclerosis is preferred. Low doses of tricyclic antidepressants may be prescribed for altered pain perception.

Correspondence to: dauksaite.elena1999@gmail.com

Gauta 2023-04-28