

## Άρθρο Ανασκόπησης

# Καρδιακό Σύνδρομο Χ: Εμπλεκόμενοι Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί και Θεραπευτική Αντιμετώπιση

ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ Ι. ΧΑΤΖΗΣΤΑΜΑΤΙΟΥ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ν. ΜΟΥΣΤΑΚΑΣ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ Ε. ΡΟΔΟΛΑΚΗΣ,  
ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Β. ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ, ΙΩΑΝΝΗΣ Ε. ΚΑΛΛΙΚΑΖΑΡΟΣ

Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α Ιπποκράτειο, Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Καρδιακό σύνδρομο Χ, πρωτοπαθής μικροαγγειακή δυσλειτουργία, μυοκαρδιακή ισχαιμία.**

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
15 Οκτωβρίου 2010  
Ημερ. αποδοχής:  
23 Φεβρουαρίου 2011

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Ευάγγελος Ι.  
Χατζησταματίου

Καισαρείας 6,  
115 27 Αμπελόκηποι,  
Αθήνα  
e-mail: [vagelisdoc@  
hotmail.com](mailto:vagelisdoc@hotmail.com)

**Α**ποτελεί παγιωμένη ιατρική γνώση ότι οι αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών συνοδεύονται από μυοκαρδιακή ισχαιμία σε καταστάσεις αυξημένων απαιτήσεων οξυγόνου. Παγιωμένη είναι και η στενή συσχέτιση της βαρύτητας και της έκτασης της επικαρδιακής στεφανιαίας νόσου με την επιβίωση.

Ωστόσο, τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες ένας μεγάλος αριθμός μελετών ανέδειξαν ότι οι δομικές και λειτουργικές διαταραχές της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας συναντώνται σε πολλές κλινικές καταστάσεις και εμπλέκονται στην πρόκληση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας επί απουσίας αιμοδυναμικά σημαντικής επικαρδιακής στεφανιαίας νόσου.

### Ταξινόμηση της στεφανιαίας μικροαγγειακής δυσλειτουργίας

Το 2007 οι Camici και Crea πρότειναν την ταξινόμηση της στεφανιαίας μικροαγγειακής δυσλειτουργίας με βάση τις κλινικές καταστάσεις στις οποίες εμφανίζεται. Έτσι, μπορούν να διακριθούν τέσσερις κατηγορίες μικροαγγειακής δυσλειτουργίας:

- Μικροαγγειακή δυσλειτουργία που εμφανίζεται στα πλαίσια μυοκαρδιακής νόσου (π.χ. διατατικής, υπετρο-

φικής, διθητικής, υπερτασικής και βαλβιδικής μυοκαρδιοπάθειας)

- Μικροαγγειακή δυσλειτουργία που εμφανίζεται στα πλαίσια επικαρδιακής αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου και οφείλεται στην παράδοση υποεπικαρδιακή αγγειοδιαστολή και στην παράδοση υπενδοκαρδιακή αγγειοσύσπαση των αρτηριολίων σε συνθήκες φόρτισης, με συνοδό επιδείνωση της υπενδοκαρδιακής αιμάτωσης.
- Ιατρογενής μικροαγγειακή δυσλειτουργία, η οποία εμφανίζεται κατά τη διάρκεια των επεμβάσεων επαναγγείωσης και οφείλεται σε παροδικό αγγειόσπασμο και ενδεχομένως σε περιφερικά μικροέμβολα.
- Μικροαγγειακή δυσλειτουργία επί απουσίας στεφανιαίας και μυοκαρδιακής νόσου (πρωτοπαθής).

### Παθογενετικοί μηχανισμοί της στεφανιαίας μικροαγγειακής δυσλειτουργίας

Στις παραπάνω ετερογενείς κλινικές καταστάσεις, η στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία προκαλείται και διατηρείται από ποικίλους παθογενετικούς μηχανισμούς, οι οποίοι συχνά συνυπάρχουν στην ίδια κλινική οντότητα. Αδρά, ταξινομούνται σε δομικούς, λειτουργικούς και εξωαγγειακούς μηχανισμούς. Στους δομι-

κούς μηχανισμούς υπάγεται η απόφραξη του αυλού (π.χ. μικροέμβολα στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα ή μετά από επαναγγείωση), η διήθηση του αγγειακού τοιχώματος (π.χ. διηθητικές μυοκαρδιοπάθειες), η αγγειακή αναδιαμόρφωση (π.χ. σε υπερτροφική ή υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια), η αγγειακή αραιώση (π.χ. σε αορτική στένωση ή αρτηριακή υπέρταση) και η περιαγγειακή ίνωση (π.χ. σε αορτική στένωση ή αρτηριακή υπέρταση). Στους λειτουργικούς μηχανισμούς υπάγεται η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (π.χ. στο κάπνισμα, στη δυσλιπιδαιμία και στα πλαίσια του σακχαρώδη διαβήτη), η δυσλειτουργία των λείων μυϊκών κυττάρων (π.χ. στην υπερτροφική ή στην υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια) και η δυσλειτουργία του αυτονόμου (π.χ. στα πλαίσια στεφανιαίας επαναγγείωσης). Στους εξωαγγειακούς μηχανισμούς υπάγεται η εξωαυλική συμπίεση (π.χ. στην αορτική, υπερτροφική και υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια) και η μείωση του διαστολικού χρόνου αιμάτωσης (π.χ. στην αορτική στένωση).

### Μικροαγγειακή στηθάγχη

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι όταν η στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία είναι αρκετά σοβαρή μπορεί να προκαλέσει μυοκαρδιακή ισχαιμία, γνωστή και ως μικροαγγειακή στηθάγχη.<sup>1</sup>

Όντως, από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε στεφανιογραφικό έλεγχο λόγω στηθάγχης αρκετά τυπικής για να τεθεί η υπόνοια στεφανιαίας νόσου, το 10-30% έχουν τελικά «φυσιολογικά» ή «σχεδόν φυσιολογικά» επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία.

Παρόλο που οι πειραματικές μελέτες απέδειξαν ότι οι διαταραχές της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας προκαλούν μυοκαρδιακή ισχαιμία, στην κλινική πρακτική ο ρόλος της μικροαγγειακής δυσλειτουργίας στην πρόκληση των ισχαιμικών συνδρόμων παραμένει αμφιλεγόμενος, για τους παρακάτω τρεις λόγους:

1. Σε αντίθεση με τις βλάβες των επικαρδιακών αγγείων, οι βλάβες των μικρών στεφανιαίων αγγείων δεν απεικονίζονται στη στεφανιογραφία.
2. Απαιτούνται σύνθετες και χρονοβόρες μέθοδοι για την εκτίμηση της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας κατά τη διάρκεια της επεμβατικής διερεύνησης.
3. Στους ασθενείς με υποψία μικροαγγειακής στηθάγχης, τα κύρια στοιχεία της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, όπως είναι η πρόκληση διαταραχών συσταλτικότητας κατά τη φόρτιση και η απελευθέρωση ισχαιμικών μεταβολιτών είναι συνήθως μη ανιχνεύσιμα.

### Διαφορές μυοκαρδιακής ισχαιμίας από σημαντική επικαρδιακή στένωση και από μικροαγγειακή δυσλειτουργία

Οι διαταραχές της στεφανιαίας αιματικής ροής και οι επακόλουθες μυοκαρδιακές διαταραχές που σχετίζονται με τη στεφανιαία μικροαγγειακή στηθάγχη διαφέρουν σημαντικά από τις διαταραχές που προκαλεί η τυπική, αιμοδυναμικά σημαντική, στένωση της επικαρδιακής αρτηρίας.

Στην περίπτωση μιας επικαρδιακής στένωσης, η μυοκαρδιακή ισχαιμία εμπλέκει διάχυτα ολόκληρο το μυοκαρδιακό τμήμα (συνήθως υπενδοκάρδιο) που τροφοδοτείται από αυτό το αγγείο, με αποτέλεσμα την εμφάνιση τμηματικής διαταραχής της κινητικότητας.

Στην περίπτωση της μικροαγγειακής δυσλειτουργίας, το πιθανότερο είναι η μυοκαρδιακή ισχαιμία να εντοπίζεται μόνο σε μικρές περιοχές του μυοκαρδίου, να είναι ανομοιογενώς κατανεμημένη. Αυτή η κατανομή ενδεχομένως να μην οδηγήσει σε ανιχνεύσιμες διαταραχές της συσπαστικότητας, λόγω της παρουσίας μυοκαρδιακών κυττάρων με φυσιολογική συσπαστικότητα στην ίδια περιοχή. Επίσης σε αυτή την περίπτωση, η ισχαιμία εμφανίζεται ευκολότερα στις υπενδοκαρδιακές περιοχές. Αυτή η κατανομή των διαταραχών αιμάτωσης εξηγεί τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουμε με τις κλασικές διαγνωστικές μεθόδους στη λήψη αντικειμενικών ευρημάτων μυοκαρδιακής ισχαιμίας στους ασθενείς με μικροαγγειακή στηθάγχη.

Όντως, η διάσπαρτη κατανομή της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, αν και αρκετή για να προκαλέσει ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές καθώς και ελλείμματα πλήρωσης στο σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, δεν είναι αρκετή για να προκαλέσει διαταραχές συσπαστικότητας, εξαιτίας του γεγονότος ότι οι ισχαιμικές διάσπαρτες περιοχές περιβάλλονται από περιοχές με φυσιολογική συσπαστικότητα. Παρομοίως, η απελευθέρωση στον στεφανιαίο κόλπο ισχαιμικών μεταβολιτών από τις διάσπαρτες μικροϊσχαιμικές περιοχές δεν ανιχνεύεται επειδή οι μεταβολίτες διαλύονται στη μεγαλύτερη ροή από τις φυσιολογικές γειτονικές περιοχές.

Η αποκάλυψη της συνηθισμένων σημείων μυοκαρδιακής ισχαιμίας είναι δυνατή μόνο όταν η σοβαρή μικροαγγειακή δυσλειτουργία είναι ομοιογενώς κατανεμημένη σε ένα επαρκώς μεγάλο μυοκαρδιακό τμήμα.

Η πρωτοπαθής μικροαγγειακή στηθάγχη περιλαμβάνει ετερογενείς ομάδες ασθενών, με διαφορετικούς παθογενετικούς και παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς μικροαγγειακής δυσλειτουργίας, γεγονός που ενδεχομένως να έχει διαφορετικές κλινικές, προγνωστικές και θεραπευτικές προεκτάσεις.

Δυστυχώς, η πλειοψηφία των μέχρι σήμερα μελετών έχουν συμπεριλάβει υπό τον γενικό όρο «πρωκάρδιο άλγος με φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες», ασθενείς με διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά και διαφορετικές αιτιολογίες γεγονός που έχει οδηγήσει σε αντικρουόμενα συμπεράσματα και γενική σύγχυση σχετικά με τη μικροαγγειακή δυσλειτουργία και τη μικροαγγειακή στηθάγχη.

Έτσι, προσφάτως οι Lanza και Crea πρότειναν σε άρθρο τους στο *Circulation* την ταξινόμηση της πρωτοπαθούς μικροαγγειακής στηθάγχης σε δύο κύριες μορφές, τη σταθερή (χρόνια) και την ασταθή (οξεία) μορφή, οι οποίες διαχωρίζονται με βάση την κλινική εκδήλωση. Αυτές οι δύο μορφές πρωτοπαθούς μικροαγγειακής στηθάγχης έχουν εντελώς διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς, κλινικές προσεγγίσεις και πορείες.<sup>2</sup> Το παρόν άρθρο ανασκόπησης εστιάζει στη σταθερή πρωτοπαθή μικροαγγειακή στηθάγχη ή άλλως καρδιακό σύνδρομο X.

### Σταθερή πρωτοπαθής μικροαγγειακή στηθάγχη (Καρδιακό Σύνδρομο X)

Η σταθερή πρωτοπαθής μικροαγγειακή στηθάγχη συνήθως αναφέρεται και ως καρδιακό σύνδρομο X.<sup>3</sup> Στην κλινική πρακτική, η πρωτοπαθής μικροαγγειακή στηθάγχη είναι συνήθως μια διάγνωση εξ αποκλεισμού:

- Ασθενής με τυπική στηθάγχη προσπάθειας
- Με ηλεκτροκαρδιογραφική δοκιμασία κοπώσεως ή σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου θετικό για ισχαιμία
- Με φυσιολογικά επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία στη στεφανιογραφία
- Χωρίς άλλη καρδιακή ή συστηματική νόσο (π.χ. μυοκαρδιοπάθεια, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη).

### Ιστορική αναδρομή

Το καρδιακό σύνδρομο X περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Likoff και συν σε μια ομάδα 15 γυναικών με στηθάγχη, θετική για ισχαιμία δοκιμασία κοπώσεως και φυσιολογικά στεφανιαία επικαρδιακά αγγεία στην αγγειογραφία.<sup>4</sup> Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης παρουσιάστηκαν στο 39ο συνέδριο της American Heart Association το Νοέμβριο του 1966 και πυροδότησαν μια θερμή συζήτηση για το εάν αυτοί οι ασθενείς είχαν οργανική νόσο αγνώστου αιτιολογίας που οδηγούσε σε ισχαιμία ή εάν έπασχαν κυρίως από κάποια ψυχοσωματική ασθένεια.

Από τους Herman και συν, στο εργαστήριο του

Richard Gorlin πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τη δράση της έγχυσης κατεχολαμινών στον μυοκαρδιακό μεταβολισμό στους ασθενείς με στεφανιογραφικά επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο.<sup>5</sup> Οι ερευνητές αυτοί συνέλεξαν αρτηριακά και φλεβικά δείγματα από τον στεφανιαίο κόλπο για μέτρηση της παραγωγής γαλακτικού πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την ενδοφλέβια έγχυση ισοπροτερενολής 3-5 pg/λεπτό. Οι ασθενείς με προκάρδιο άλγος και υποψία στεφανιαίας νόσου αλλά χωρίς αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις στη στεφανιογραφία χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Η επανεξέταση αυτής της ομάδας στο φώς πλέον της ανακοίνωσης των Likoff και συν αποκάλυψε ότι περίπου 20% των ασθενών είχε μεταβολικά ευρήματα ισχαιμίας. Τα επόμενα χρόνια, συγκεντρώθηκαν δεδομένα από 200 ασθενείς με στηθάγχη και φυσιολογικά επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία. Η παρακολούθηση τους έγινε για περίοδο έξι ετών. Επιπρόσθετα της ηλεκτροκαρδιογραφικής και μεταβολικής επιβεβαίωσης της ισχαιμίας βρέθηκε ότι δεν υπήρχε καμία διαφορά στη θνητότητα ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών και σε μια ομάδα σταθμισμένη όσον αφορά την ηλικία και το φύλο.<sup>6</sup> Το ότι η κλινική πορεία δεν συνοδεύεται με αυξημένη θνητότητα επιβεβαιώθηκε αργότερα σε παρακολούθηση 4051 ασθενών με φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία στην καταγραφή CASS (Coronary Artery Surgery Study) για διάστημα επτά ετών. Ακόμα και οι ασθενείς με ισχυρά θετική δοκιμασία κοπώσεως δεν παρουσίαζαν αυξημένη θνητότητα κατά την ίδια περίοδο.<sup>7</sup>

Οι Arbogast και Bourassa<sup>8</sup> σε παρόμοιους ασθενείς μελέτησαν τις δράσεις της βηματοδοτικά προκαλούμενης ισχαιμίας στην απόδοση της αριστερής κοιλίας και βρήκαν ότι, παρά τα μεταβολικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα ισχαιμίας, η απόδοση της αριστερής κοιλίας δεν ήταν κατεσταλμένη. Σε αυτή τη μελέτη η ομάδα X περιελάμβανε τους ασθενείς με στηθάγχη και φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, ενώ η ομάδα C περιελάμβανε τους ασθενείς με γνωστή επικαρδιακή στεφανιαία νόσο. Από αυτή την ομάδα ο Harvey Kemp ονόμασε το σύνδρομο των ασθενών με στηθάγχη και φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία ως σύνδρομο X.<sup>9</sup>

### Κλινικά χαρακτηριστικά

Το καρδιακό σύνδρομο X συνοδεύεται από ένα ευρύ φάσμα κλινικών χαρακτηριστικών, τα οποία αντικατοπτρίζουν τις διαφορές στην αιτιολογία και την έκβαση. Ωστόσο, στην κλινική πρακτική, τα συμπτώμα-

τα στους περισσότερους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X δεν είναι δυνατό να διαφοροδιαγνωσθούν από αυτά της αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου.

Το τυπικό προκάρδιο άλγος ισχαιμικής αιτιολογίας που συνοδεύεται από αύξηση των ενζύμων μυοκαρδιακής νέκρωσης, αλλά χωρίς ανιχνεύσιμες βλάβες στη στεφανιογραφία εμφανίζεται στην κλινική πρακτική αρκετά συχνότερα από ότι πιστεύεται. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών (>70%) είναι περιή ή μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μικρότερης ηλικίας από τη συνήθη ηλικία εκδήλωσης της αθηροσκληρωτικής στεφανιαίας νόσου.<sup>10</sup> Παρατηρήσεις έχουν δείξει ότι πάνω από το 50% των στεφανιογραφιών σε γυναίκες δεν έχουν ευρήματα σημαντικής στεφανιαίας νόσου. Τα χαρακτηριστικά του προκαρδίου άλγους ποικίλουν επίσης και παρά τους τυπικούς χαρακτήρες στους περισσότερους ασθενείς, τα άτυπα χαρακτηριστικά, όπως είναι η παρατεταμένη διάρκεια και η ποικίλη απάντηση στην υπογλώσσια χορήγηση νιτροδών είναι συνήθη. Ωστόσο, η παρουσία μερικών ευρημάτων είναι χαρακτηριστική στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X, όπως είναι η παρατεταμένη (15-20 λεπτά) διάρκεια της προκαρδίας δυσφορίας μετά την υποχώρηση του τυπικού στηθαγικού άλγους κατά την άσκηση και η έλλειψη απάντησης καθώς και η βραδεία ή ανεπαρκή ανταπόκριση του στη χορήγηση βραχείας δράσης. Αυτά τα χαρακτηριστικά σε συνδυασμό εμφανίζονται περίπου στο 50% των ασθενών.

Σε μερικούς ασθενείς με στηθάγχη και φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, θα πρέπει να αποκλείεται και η παρουσία σπασμού σε κάποιο από τα επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία. Σε αυτούς τους ασθενείς, υπάρχει σχεδόν πάντα ιστορικό στηθάγχης ηρεμίας, η άσκηση μπορεί να προκαλέσει ανάσπαση του τμήματος ST και τα συμπτώματα προλαμβάνονται πλήρως με τη χορήγηση αγγειοδιασταλτικών. Η αγγειοσυσπαστική και η μικροαγγειακή στηθάγχη είναι δυνατόν να συνυπάρχουν σε μερικούς ασθενείς, γεγονός που δεικνύει διάχυτη δυσλειτουργία της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Ένα τέτοιο ενδεχόμενο θα πρέπει να το υποπτευόμαστε όταν οι ασθενείς συνεχίζουν να εμφανίζουν τυπική στηθάγχη προσπάθειας παρόλο τον πλήρη έλεγχο του στεφανιαίου σπασμού με την αγγειοδιασταλτική θεραπεία.<sup>11</sup>

### Νέος προτεινόμενος ορισμός του καρδιακού συνδρόμου X

Ο κλασικός ορισμός του καρδιακού συνδρόμου X περιλαμβάνει το στηθαγικό άλγος στην προσπάθεια, τις κατασπάσεις του τμήματος ST στη δοκιμα-

σία κοπώσεως και τα πλήρως φυσιολογικά στεφανιαία επικαρδιακά αγγεία στον στεφανιογραφικό έλεγχο, επί απουσίας όποιας άλλης καρδιακής ή συστηματικής νόσου (για παράδειγμα αρτηριακή υπέρταση ή σακχαρώδη διαβήτη) που επηρεάζει την αγγειακή λειτουργία.

Αν και η προέλευση του συνδρόμου παραμένει υπό συζήτηση, πολλές μελέτες υποδεικνύουν ότι το καρδιακό σύνδρομο X προκαλείται κυρίως από στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία και όντως ο όρος συχνά χρησιμοποιείται ως συνώνυμος της μικροαγγειακής στηθάγχης.

Ωστόσο, αυτός ο ορισμός του καρδιακού συνδρόμου X είναι ανεπαρκής τόσο από κλινικής όσο και από ερευνητικής σκοπιάς. Όντως, δεν περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς με μικροαγγειακή στηθάγχη και στη διεθνή βιβλιογραφία, συχνά αναφέρεται ως συνώνυμος με τον ευρύτερο όρο «προκάρδιο άλγος με φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες», ο οποίος περιλαμβάνει ακόμα πιο ετερογενή ομάδα ασθενών.<sup>12</sup>

Ταυτοχρόνως, μερικοί ασθενείς με διαγνωσμένο καρδιακό σύνδρομο X δεν έχουν κανένα εύρημα διαταραχής στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία.

Για τους παραπάνω λόγους ο κλασικός ορισμός του καρδιακού συνδρόμου X θα πρέπει να αντικατασταθεί από έναν ορισμό, ο οποίος θα περιλαμβάνει μια ικανοποιητικά ομοιογενή ομάδα ασθενών με κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό στεφανιαίας μικροαγγειακής δυσλειτουργίας.

Ειδικότερα, το καρδιακό σύνδρομο X θα πρέπει να ορίζεται ως μια μορφή σταθερής στηθάγχης προσπάθειας, η οποία σύμφωνα με την προσεκτική διαγνωστική διερεύνηση, μπορεί επακριβώς να αποδοθεί σε διαταραχές της στεφανιαίας μικροαγγειακής κυκλοφορίας. Έτσι, το καρδιακό σύνδρομο X θα πρέπει να διαγιγνώσκεται επί παρουσίας των ακόλουθων ευρημάτων: (1) στηθαγικά επεισόδια που εμφανίζονται αποκλειστικά ή καθ' υπερουχία κατά την άσκηση, αρκετά τυπικά ώστε να υποδεικνύουν στεφανιαία νόσο, (2) ευρήματα συμβατά με μυοκαρδιακή ισχαιμία ή διαταραχές της στεφανιαίας αιματικής ροής κατά τη διάρκεια αυτόματης ή προκλητής στηθάγχης, (3) φυσιολογικές (ή σχεδόν φυσιολογικές) επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες στον στεφανιογραφικό έλεγχο και (4) απουσία κάποιας ειδικής μορφής καρδιακής νόσου (για παράδειγμα αγγειοσυσπαστική στηθάγχη, μυοκαρδιοπάθειες και βαλβιδοπάθειες).

Οι διαφορές ανάμεσα στον προτεινόμενο και τον κλασικό ορισμό του καρδιακού συνδρόμου X αξίζουν σχολιασμού. Πρώτον, στον προτεινόμενο ορισμό, δεν

είναι προαπαιτούμενες οι κατασπάσεις του τμήματος ST κατά την κόπωση. Όντως, όπως και στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, η ΗΚΓγραφική δοκιμασία κοπώσεως μπορεί να είναι αρνητική στους ασθενείς με στεφανιαία μικροαγγειακή νόσο, ενώ ευρήματα συμβατά με μυοκαρδιακή ισχαιμία είναι δυνατόν να ανιχνευθούν με άλλες διαγνωστικές τεχνικές (για παράδειγμα, κατασπάσεις του τμήματος ST κατά την περιπατητική καταγραφή ρυθμού ή με φαρμακευτικές δοκιμασίες φόρτισης, όπως είναι τα αναστρέψιμα ελλείμματα κατά τη διάρκεια σπινθηρογραφήματος του μυοκαρδίου). Από την άλλη, οι ιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί ώστε να αποκλείουν από τη διάγνωση τους ασθενείς με πρόκληση κατασπάσεων του τμήματος ST κατά την άσκηση, οι οποίοι εμφανίζουν ολοφάνερα άτυπο ή μη καρδιακής αιτιολογίας θωρακικό άλγος όταν δεν είναι δυνατόν να συλλεγούν άλλα ευρήματα μικροαγγειακής δυσλειτουργίας.

Δεύτερον, οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη δεν αποκλείονται από τον νέο ορισμό του συνδρόμου. Όντως, αυτοί οι ασθενείς έχουν συχνά συμπεριληφθεί στις μελέτες ασθενών με στηθάγχη και φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες και οι ασθενείς που περιελήφθησαν σε μελέτες με το κλασικό καρδιακό σύνδρομο X συχνά είχαν οριακή ή ήπια υπέρταση, δυσανεξία στη γλυκόζη ή αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον, οι υπερτασικοί ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία αναφέρεται ότι έχουν δοκιμασίες φόρτισης παρόμοιες με αυτές των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X. Τέλος, η υπέρταση και ο διαβήτης προηγούμενος αποκλείονταν από το καρδιακό σύνδρομο X καθώς ήταν γνωστοί παράγοντες κινδύνου για διαταραχές της μικροκυκλοφορίας, ενώ το καρδιακό σύνδρομο X θεωρούνταν ως μια μορφή ιδιοπαθούς μικροαγγειακής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, είναι πλέον γνωστό ότι οι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, συμπεριλαμβανομένων της υπερχοληστερολαιμίας, παχυσαρκίας, καπνίσματος και υποκλινικής φλεγμονής, μπορούν επίσης να προκαλούν και δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας επί απουσίας στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης, κυρίως ως αποτέλεσμα ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο είναι συχνά παρόντες στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X και πιθανότατα συμμετέχουν στις διαταραχές της μικροκυκλοφορίας.

Στην πραγματικότητα, μερικοί ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X δεν έχουν εμφανείς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο και η μικροαγγειακή δυσλειτουργία φαίνεται να οφείλεται σε άγνωστους

μηχανισμούς. Αυτό δεν μας εκπλήσσει, καθώς το 15-20% των ασθενών με αποφρακτική επικαρδιακή στεφανιαία νόσο επίσης δεν έχουν κανέναν γνωστό παράγοντα κινδύνου.

Ένα επιπλέον σημείο του προτεινόμενου ορισμού του καρδιακού συνδρόμου X σχετίζεται με τους ασθενείς με ήπιες αθηροσκληρωτικές βλάβες (ανωμαλίες και πολύ ήπιες στενώσεις <20%) στις επικαρδιακές αρτηρίες στη στεφανιογραφία. Η συμπερίληψη αυτών των ασθενών δικαιολογείται από το γεγονός ότι αυτές οι βλάβες δεν είναι δυνατό να είναι υπεύθυνες για τα στηθαγχικά ενοχλήματα, ότι κάποιος βαθμός στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης μπορεί επίσης να υπάρχει με το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα σε ένα ποσοστό των ασθενών με το κλασικό καρδιακό σύνδρομο X και ότι η κλινική έκβαση φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτή των ασθενών με το κλασικό καρδιακό σύνδρομο X.

### Παθοφυσιολογία του καρδιακού συνδρόμου X

Όπως αναφέραμε και παραπάνω, ένα βασικό πρόβλημα στην εκτίμηση της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας σε ανθρώπους είναι ότι η δομή και η λειτουργία των μικρών στεφανιαίων αγγείων δεν μπορεί να μελετηθεί άμεσα. Έτσι, οι προσπάθειες ανίχνευσης των διαταραχών της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X έχουν βασιστεί σε δύο είδη μελετών: (1) τις μελέτες που εκτιμούν την απάντηση της στεφανιαίας αιματικής ροής ή των στεφανιαίων αγγειακών αντιστάσεων στα αγγειοδραστικά ερεθίσματα, οι οποίες εξαρτώνται στενά από την ακεραιότητα της μικροκυκλοφορίας και (2) τις μελέτες που στοχεύουν στην άμεση αποκάλυψη της μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Σε μερικές ακόμη μελέτες, η ιστοπαθολογική εξέταση ενδομυοκαρδιακών βιοψιών ανέδειξε δομικές ανωμαλίες των μικρών στεφανιαίων αρτηριών, συμπεριλαμβανομένων της υπερτροφίας του μέσου χιτώνα και της στένωσης του αυλού. Ωστόσο, συνολικά τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία ήταν αντικρουόμενα και ο ρόλος των δομικών διαταραχών της μικροκυκλοφορίας παραμένει να επιβεβαιωθεί.<sup>13</sup>

Για την εκτίμηση της λειτουργικότητας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο αγγειοδιασταλτικά όσο και αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα. Η μελέτη της αγγειοδιασταλτικής λειτουργικότητας περιλαμβάνει περαιτέρω την εκτίμηση τόσο των ενδοθηλιοεξαρτώμενων όσο και των μη ενδοθηλιοεξαρτώμενων μηχανισμών.<sup>14</sup>

## Μη ενδοθηλιοεξαρθώμενη αγγειοδιαστολή

Το 1981 οι Opherk και συν<sup>15</sup> ανέφεραν πρώτοι τη μειωμένη απάντηση της στεφανιαίας αιματικής ροής στη χορήγηση διπυριδαμόλης, σε ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X. Με τη χρήση της μεθόδου έκπλυσης του αργόν, βρήκαν ότι η στεφανιαία αιματική ροή αυξήθηκε κατά 3,8 φορές στην ομάδα ελέγχου συγκριτικά με μόνο 2 φορές στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X ( $p < 0,001$ ), γεγονός που δείχνει την επηρεασμένη χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων των μικρών στεφανιαίων αγγείων.

Έκτοτε, ένας μεγάλος αριθμός μελετών επιβεβαίωσαν τη μειωμένη μη ενδοθηλιοεξαρθώμενη αγγειοδιαστολή της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X, με τη χρήση διαφόρων ερεθισμάτων (διπυριδαμόλη, αδενοσίνη ή παπαβερίνη) και μεθόδων (θερμοδιάλυση, ενδοστεφανιαίες καταγραφές Doppler, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων-PET και απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού) για να μετρήσουν τη στεφανιαία αιματική ροή και τις στεφανιαίες αγγειακές αντισπάσεις.

Έτσι, οι Bottcher και συν<sup>16</sup> ανέδειξαν με τη χρήση του PET τη μειωμένη απάντηση της στεφανιαίας αιματικής ροής στη χορήγηση διπυριδαμόλης σε 25 γυναίκες με καρδιακό σύνδρομο X συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $2,96 \pm 0,63$  έναντι  $2,03 \pm 0,53$ ,  $p < 0,01$ ).

Οι Panting και συν<sup>17</sup> με τη βοήθεια της MRI έδειξαν ότι ο μυοκαρδιακός δείκτης αιμάτωσης, σε απάντηση στην αδενοσίνη, δεν αυξήθηκε στο υπενδοκάρδιο των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X, ενώ αυξήθηκε στην υγιή ομάδα ελέγχου.<sup>18</sup>

## Ενδοθηλιοεξαρθώμενη αγγειοδιαστολή

Η ενδοθηλιοεξαρθώμενη λειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας έχει μελετηθεί κυρίως μέσω της εκτίμησης της απάντησης της στεφανιαίας αιματικής ροής στη χορήγηση ακετυλοχολίνης, η αγγειοδιασταλτική δράση της οποίας μεσολαβεί από την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Πρώτοι οι Motz και συν<sup>19</sup> ανέφεραν τη μειωμένη λειτουργικότητα του στεφανιαίου ενδοθηλίου σε 23 ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X, οι οποίοι εκτίμησαν την απάντηση της στεφανιαίας αιματικής ροής στην ενδοστεφανιαία χορήγηση ακετυλοχολίνης και στην ενδοφλέβια χορήγηση διπυριδαμόλης. Σε έξι ασθενείς η στεφανιαία αιματική ροή δεν αυξήθηκε σημαντικά σαν απάντηση και στα δύο φάρμακα, ενώ μη σημαντική αγγειοδιαστολή

της μικροκυκλοφορίας ανιχνεύθηκε σαν απάντηση στην ακετυλοχολίνη (8 ασθενείς) ή τη διπυριδαμόλη (3 ασθενείς).

Σε μια μετέπειτα μελέτη, οι Egashira και συν<sup>20</sup> έδειξαν ότι η χορήγηση αυξανόμενων δόσεων ακετυλοχολίνης στην αριστερή στεφανιαία αρτηρία προκάλεσε μια χαμηλότερη δοσοεξαρθώμενη αύξηση της στεφανιαίας αιματικής ροής στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου με άτυπα προκάρδια ενοχλήματα.

Κατά την αξιολόγηση αυτών των αποτελεσμάτων θα πρέπει να τονιστεί ότι η ακετυλοχολίνη δεν είναι μόνο ένα ενδοθηλιοεξαρθώμενο αγγειοδιασταλτικό αλλά μπορεί επίσης να προκαλέσει αγγειοσύσπαση στα προσβεβλημένα από αθηροσκλήρωση αγγεία, μέσω άμεσης ενεργοποίησης των μουςκαρινικών υποδοχέων των λείων μυϊκών κυττάρων. Έτσι, η μειωμένη ανταπόκριση της στεφανιαίας αιματικής ροής μπορεί να είναι αποτέλεσμα, τουλάχιστον σε μερικούς ασθενείς, του συνδυασμού της μειωμένης ενδοθηλιοεξαρθώμενης αγγειοδιαστολής και της αυξημένης αγγειοσυσπαστικής αντιδραστικότητας των λείων μυϊκών κυττάρων. Δεδομένα δείχνουν ότι η L-αργινίνη (το υπόστρωμα για τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου) και η τετραυδροβιοπτερίνη (ένας συμπαράγοντας της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου) ομαλοποιούν την αγγειοδιασταλτική απάντηση στην ακετυλοχολίνη στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά δείχνουν επίσης ότι η επηρεασμένη λειτουργία του μονοξειδίου του αζώτου είναι μια κύρια αιτία της μειωμένης αγγειοδιαστολής που επάγεται από την ακετυλοχολίνη σε αυτούς τους ασθενείς.

Το 2007 οι Huang και συν<sup>21</sup> ανέδειξαν σε μελέτη τους ότι στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X είναι μειωμένος ο αριθμός και επηρεασμένες οι προσκολλητικές ιδιότητες των κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών κυττάρων πιθανότατα ως αποτέλεσμα την υποκλινικής φλεγμονής, γεγονός που δείχνει ότι η επηρεασμένη βιολογία αυτών των κυττάρων ενδεχομένως να συμμετέχει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και στις διαταραχές της μικροκυκλοφορίας που παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον, η δοσοεξαρθώμενη καταστολή του αριθμού των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων με χορήγηση του παράγοντα TNF $\alpha$ , εξαφανίστηκε με την προθεραπεία με σιμβαστατίνη. Τα ευρήματα αυτά ενδεχομένως να εξηγούν το όφελος των στατινών στη θεραπεία των ασθενών με καρδιακή σύνδρομο X, μέσω της αύξησης του αριθμού των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων.

## Ενισχυμένη αγγειοσυσπαστική δράση

Πολλές μελέτες πρότειναν ότι η αυξημένη αντιδραστικότητα των μικρών στεφανιαίων αγγείων στα αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα ενδέχεται να δραματίζει σημαντικό ρόλο στο καρδιακό σύνδρομο X.

Οι Cannon και συν<sup>22</sup> πρώτοι ανακοίνωσαν ότι στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X η ενδοφλέβια χορήγηση εργονοβίνης (0,15 mg) επάγει την εμφάνιση του προκάρδιου άλγους και εξασθενεί την αύξηση της στεφανιαίας αιματικής ροής κατά τη διάρκεια κολπικής βηματοδότησης, συγκριτικά με την κολπική βηματοδότηση μόνη. Επιπλέον, πολλές μελέτες έδειξαν ότι σε μερικούς ασθενείς εμφανίζεται μείωση της στεφανιαίας αιματικής ροής ως απάντηση στην ενδοστεφανιαία χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοχολίνης, επί απουσίας επικαρδιακής αγγειοσύσπασης, υποδεικνύοντας ότι στην παθολογική αγγειοκινητικότητα σε αυτή την ουσία μπορεί να συμμετέχει η αυξημένη αγγειοσυσπαστική απάντηση.

Μείωση της στεφανιαίας αιματικής ροής που υποδεικνύει αγγειοσύσπαση της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας παρατηρήθηκε επίσης και μετά από ερεθισμό με οξύ στον οισοφάγο, υπεραερισμό και νοητική φόρτιση. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια κολπικής βηματοδότησης σε ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X ανευρέθηκαν αυξημένα επίπεδα της ισχυρής αγγειοσυσπαστικής ουσίας ενδοθηλίνης 1 στον στεφανιαίο κόλπο.

Τέλος, σε μια μικρή μελέτη ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X βρέθηκε ότι η παρουσία φαινομένου «βραδείας» στεφανιαίας ροής συνοδεύεται με παροδική μυοκαρδιακή υποάρδευση και χειρότερη μακροπρόθεσμη πρόγνωση. Οι ερευνητές απέδωσαν το φαινόμενο αυτό στην παροδική εκσεσημασμένη αγγειοσύσπαση της μικροκυκλοφορίας σε βασικές συνθήκες, δεδομένου ότι η βραδεία ροή υποχωρούσε μετά από χορήγηση παπαβερίνης, ενός ισχυρού αρτηριακού αγγειοδιασταλτικού. Στην ίδια μελέτη και σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες που έδειξαν ότι τα νιτρώδη αποτυγχάνουν να βελτιώσουν την ικανότητα άσκησης των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X, βρέθηκε ότι η χορήγηση νιτρωδών επιδείνωσε περαιτέρω τη βραδεία στεφανιαία ροή. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι μάλλον είναι απίθανο η ελλιπής παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου στα στεφανιαία προαρτηριόλια να ευθύνεται για την παθογένεια του καρδιακού συνδρόμου X, τουλάχιστον σε ορισμένους ασθενείς.

## Έμμεσα ευρήματα δυσλειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας

Μερικές μελέτες έχουν δείξει μειωμένη ενδοθηλιοεξαρθώμενη αγγειοδιαστολή ή αυξημένη αγγειοσύσπαση ή και τα δύο, σαν απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα (άσκηση, ακετυλοχολίνη, εργονοβίνη) στις επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X. Άλλες μελέτες βρήκαν διαταραχές στην αγγειακή λειτουργία των αρτηριών αντίστασης ή αγωγιμότητας της περιφερικής κυκλοφορίας, κυρίως εμπλέκοντας την ενδοθηλιοεξαρθώμενη αγγειοδιαστολή. Αυτά τα ευρήματα εμμέσως υποστηρίζουν την παρουσία διαταραχών της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X και υποδεικνύουν ότι, τουλάχιστον σε μερικούς ασθενείς, οι διαταραχές της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας δεν είναι μεμονωμένες αλλά αποτελούν μέρος μιας γενικευμένης διαταραχής της αγγειακής λειτουργίας.

## Ενισχυμένη δραστικότητα του ανταλλάκτη $\text{Na}^+/\text{H}^+$

Η υπερινσουλιναιμία συνοδεύεται με ενισχυμένη δραστηριότητα του αντιμεταφορέα νατρίου-λιθίου των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ο οποίος αντικατοπτρίζει τη δραστικότητα του ανταλλάκτη  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . Ο τελευταίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία του ενδοκυττάρου pH και ασβεστίου. Η ενεργοποίηση αυτού του ανταλλάκτη οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάρου ασβεστίου, το οποίο με τη σειρά του προκαλεί αύξηση του αγγειακού τόνου και της αντιδραστικότητας στα αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα. Τα αποτελέσματα μελέτης σε 15 ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X έδειξαν ότι η δραστικότητα του μεμβρανικού αντιμεταφορέα νατρίου – λιθίου είναι ενισχυμένη, γεγονός που υποστηρίζει την αυξημένη αγγειοσυσπαστικότητα της μικροκυκλοφορίας των ασθενών αυτών.<sup>23</sup>

## Αυξημένη δραστικότητα του καρδιακού αδρενεργικού συστήματος

Η αυξημένη δραστικότητα του καρδιακού αδρενεργικού συστήματος διαδραματίζει σημαντικό παθογενετικό ρόλο στους ασθενείς με μικροαγγειακή σπηθάγχη.

Όντως, στους περισσότερους ασθενείς έχουν ανιχνευθεί σοβαρές διάχυτες και τμηματικές διαταραχές της καρδιακής αδρενεργικής νεύρωσης, οι οποίες μπορούν να δικαιολογήσουν τη στεφανιαία μικροαγγειακή αγγειοσύσπαση.

## Αιμοδυναμικές συνέπειες σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας

Η συνδυαστική δράση όλων των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που προαναφέραμε σε συνδυασμό με την ετερογένεια της τοιχωματικής και διατμητικής τάσης στο επίπεδο της μικροκυκλοφορίας πιθανότατα οδηγεί σε φαινόμενο υποκλοπής από τα φυσιολογικά στεφανιαία μικροαγγεία, με αποτέλεσμα την εμφάνιση μικροαγγειακής ισχαιμίας.

Από την άλλη, η μικροαγγειακή δυσλειτουργία μπορεί να περιορίζει την αγγειοδιασταλτική απάντηση στην άσκηση (προάγοντας την εμφάνιση στηθάγχης προσπάθειας) και σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατό να οδηγήσει σε τέτοια μείωση της μυοκαρδιακής αιματικής ροής ώστε να προκαλέσει ακόμα και στηθάγχη ηρεμίας.

## Μικροαγγειακή στηθάγχη ή «προβλημα εκ των όπισθεν»

Ενδιαφέρουσα και πέρα από αυτά που αναφέραμε μέχρι τώρα είναι η πρόταση του Michael O' Rourke,<sup>24</sup> ο οποίος θεωρεί ότι η μικροαγγειακή δυσλειτουργία και η πρόκληση ισχαιμίας κατά την άσκηση είναι αποτέλεσμα της αορτικής σκληρίας και των συνεπειών της πάνω στη διαστολική μυοκαρδιακή αιμάτωση, ένα χαρακτηριστικό που δεν έχει μελετηθεί συνδυαστικά με τα άλλα ευρήματα των μελετών σε ασθενείς με μικροαγγειακή στηθάγχη και πιθανότατα συμμετέχει και αυτό στην παθογένεια της νόσου.

Η αιματική ροή στην καρδιά είναι εντελώς διαφορετική από τη ροή σε άλλα μέρη του σώματος στο ότι η ρυθμική σύσπαση της αριστερής κοιλίας στραγγαλίζει τα ενδοτοιχωματικά αρτηριόλια κατά την καρδιακή συστολή. Έτσι, το αίμα εισέρχεται στις αρτηρίες της αριστερής κοιλίας σχεδόν αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της διαστολής. Οι καταγραφές της στεφανιαίας ροής μπορεί να εμφανίζουν κάποια μικρή προς τα πρόσω ροή κατά τη συστολή, ωστόσο αυτή οφείλεται στη συστολική διάταση των επικαρδιακών αρτηριών και όχι σε αληθή προς τα πρόσω αιμάτωση του μυοκαρδίου.<sup>25</sup>

Έτσι η στεφανιαία ροή παραβλάπτεται όχι μόνο από την παρουσία σημαντικής επικαρδιακής στένωσης αλλά και από άλλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της διάρκειας της διαστολικής περιόδου και της κλίσης πίεσης κατά μήκος του στεφανιαίου δικτύου.<sup>26</sup> Η αρτηριακή σκλήρυνση μπορεί να επηρεάσει και τις δύο αυτές παραμέτρους και μπορεί με ακρίβεια να εξηγήσει την εμφάνιση στηθάγχης ακόμα και επί απουσίας αιμοδυναμικά σημαντικής επικαρδιακής στένωσης, όπως στα πλαίσια της «μικροαγγειακής στηθάγχης».<sup>27,28</sup>

Η σκλήρυνση της αορτής όπως συμβαίνει με την πρόοδο της ηλικίας, οδηγεί σε αύξηση της διαφορικής πίεσης (πίεσης παλμού), δηλαδή η πίεση αυξάνει κατά τη συστολή και μειώνεται κατά τη διάρκεια της διαστολής. Η διαφορική πίεση στην αορτή διπλασιάζεται μεταξύ της ηλικίας 20 και 80. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε πτώση της διαστολικής πίεσης και μειωμένη κλίση πίεσης κατά μήκος τους στεφανιαίου αρτηριακού δικτύου κατά τη διάρκεια που οι στεφανιαίες αρτηρίες μπορούν να πληρωθούν με αίμα. Αλλά η σκλήρυνση της αορτής μπορεί να έχει και άλλη επιβλαβή δράση πάνω στον χρόνο που είναι διαθέσιμος για τη στεφανιαία αιμάτωση. Η αύξηση της αορτικής και της πίεσης της αριστερής κοιλίας οδηγούν σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και αυτή με τη σειρά της συνοδεύεται με παράταση της συστολικής περιόδου της αριστερής κοιλίας και αντίστοιχη μείωση της διάρκειας της διαστολικής περιόδου. Τα προβλήματα δεν τελειώνουν εδώ καθώς η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η αυξημένη πίεση της αριστερής κοιλίας οδηγούν σε διαστολική δυσλειτουργία και παράταση της χάλασης της αριστερής κοιλίας και επομένως σε μείωση της στεφανιαίας κλίσης αιμάτωσης κατά τη διάρκεια της πρώιμης διαστολικής περιόδου.<sup>29</sup> Τέτοια προβλήματα επαυξάνονται από την όποια αύξηση της πίεσης της αριστερής κοιλίας κατά τη διαστολή, όπως με την ταχυκαρδία (η οποία μειώνει τη διαστολική περίοδο σχετικά με τη συστολική περίοδο) και με την προκαλούμενη ισχαιμία, η οποία επιδεινώνει τη διαστολική χάλαση της αριστερής κοιλίας.

Η σκλήρυνση της αορτής μπορεί να έχει σημαντική επίδραση πάνω στη στεφανιαία εφεδρεία ροής μέσω μείωσης της διαστολικής κλίσης πίεσης των στεφανιαίων και μέσω μείωσης της διαστολικής περιόδου. Σχετικά μικρές μεταβολές της διαστολικής περιόδου μπορεί να έχουν την ίδια δράση στην πρόκληση ισχαιμίας όπως οι σχετικά μεγάλες μεταβολές στον βαθμό της επικαρδιακής στένωσης. Όντως, μια μείωση της διαστολικής περιόδου από 33 σε 27 sec/λεπτό μπορεί να έχει την ίδια δράση όπως μια αύξηση της επικαρδιακής στένωσης από 40% σε 90%.<sup>30</sup>

Οι πληροφορίες όσον αφορά τη δράση της αρτηριακής σκληρίας προέρχονται από ζωικά πειραματικά μοντέλα, όπου η σκλήρυνση της αορτής επιτυγχάνονταν τεχνικά με την περιτύλιξη της με σκληρές μεμβράνες ή μέσω αντικατάστασης της με σκληρά παρακαμπτήρια μοσχεύματα. Όλα αυτά τα πειράματα έδειξαν μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας, με την ισχαιμία να προκαλείται ευκολότερα με την ταχυκαρδία ή με τα ινότροπα φάρμακα.<sup>31</sup>

## Αίτια καρδιακού συνδρόμου X

Αν και τα ευρήματα της δυσλειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας στους ασθενείς με σταθερή πρωτοπαθή μικροαγγειακή στηθάγχη είναι αδιαμφισβήτητα, τα αίτια παραμένουν ασαφή. Οι συνήθεις παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, ΣΔ, κάπνισμα) είναι γνωστά αίτια δυσλειτουργίας της μικροκυκλοφορίας και μπορούν επομένως να συμβάλλουν στην εκδήλωση της μικροαγγειακής στηθάγχης. Ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν πτωχή συσχέτιση των παραγόντων κινδύνου με τη βαρύτητα της στεφανιαίας μικροαγγειακής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με σταθερή πρωτοπαθή μικροαγγειακή στηθάγχη. Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί διάφορα αίτια της στεφανιαίας μικροαγγειακής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με σταθερή μικροαγγειακή στηθάγχη, τα οποία δείχνουν διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς, οι οποίοι ίσως δικαιολογούν και την ετερογένεια των παθοφυσιολογικών χαρακτηριστικών της στεφανιαίας μικροαγγειακής δυσλειτουργίας.

## Φλεγμονή

Η φλεγμονή έχει εμπλακεί στην παθογένεια της μικροαγγειακής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X. Ωστόσο, οι υποκείμενοι μηχανισμοί είναι σε γενικές γραμμές άγνωστοι. Οι Lanza και συν ανέφεραν ότι η CRP και η ιντερλευκίνη 1 ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X συγκριτικά με την υγιή ομάδα ελέγχου.<sup>32</sup> Η πιθανότητα ότι οι μηχανισμοί της φλεγμονής ενδέχεται να εμπλέκονται στην ενδοθηλιακή ενεργοποίηση και δυσλειτουργία στο καρδιακό σύνδρομο X περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Τούσουλη και συν οι οποίοι βρήκαν αυξημένα επίπεδα στο αίμα του μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων 1 (VCAM-1) και του μορίου ενδοκυττάριας προσκόλλησης 1 (ICAM-1), δύο μόρια τα οποία συνθέτονται από τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα σε απάντηση στα φλεγμονώδη ερεθίσματα.<sup>33</sup> Οι Cosin Sales και συν βρήκαν ότι τα αυξημένα επίπεδα της CRP στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X συσχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου, όπως φάνηκε από τη σοβαρότερη στηθάγχη, τα συχνότερα επεισόδια κατασπάσεων του τμήματος ST στην περιπατητική ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή και την πρωιμότερη και πιο έντονη κατάσπαση του τμήματος ST κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κοπώσεως.<sup>34</sup> Οι Teragawa και συν μελέτησαν τη σχέ-

ση ανάμεσα στην CRP και στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας σε 46 Ιάπωνες ασθενείς με άτυπα προκάρδια ενοχλήματα και φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία στη στεφανιογραφία. Διαπίστωσαν αρνητική και ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της CRP και τις μεταβολές της στεφανιαίας αιματικής ροής από την ακετυλοχολίνη.<sup>35</sup>

## Λοίμωξη με *helicobacter pylori*

Σε πρόσφατη κλινική μελέτη οι ερευνητές μελέτησαν 30 ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X, 30 με σταθερή στηθάγχη και επίσης 30 υγιή άτομα. Και οι τρεις ομάδες υπεβλήθησαν σε δοκιμασία εκπνοής για την ανίχνευση του *Helicobacter Pylori* (HP). Το 50% των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X είχαν θετικό αποτέλεσμα, ενώ οι δύο άλλες ομάδες δεν είχαν θετικά αποτελέσματα. Αυτός ο υψηλός επιπολασμός της λοίμωξης με HP στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X και η πιθανή συσχέτιση του με τη χρόνια φλεγμονή θα μπορούσε να δικαιολογήσει τη συμμετοχή του στην παθογένεια του καρδιακού συνδρόμου X.

Παρόλο που το HP είναι ένας μη διηθητικός μικροοργανισμός, ενεργοποιεί μια σειρά φλεγμονωδών και ανοσολογικών απαντήσεων. Ο οργανισμός παράγει μια σειρά από αντιγονικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένου των πρωτεϊνών θερμοκικής βλάβης, ουρεάση και λιποπολυσακχαρίδες, οι οποίες προσλαμβάνονται και επεξεργάζονται από τα μακροφάγα και τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κιτοκινών, όπως είναι η IL-1, IL-6, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNFα) και κυρίως η IL-8. Η λοίμωξη με HP επάγει σε ζωικά μοντέλα σημαντική αύξηση στην εισροή λευκοκυττάρων και στην εμφάνιση των συσσωρευμάτων αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων στα γαστρικά φλεβίδια. Στους ασθενείς με λοίμωξη με HP έχουν ανιχνευθεί κυκλοφορούντα συσσωρεύματα αιμοπεταλίων και ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, γεγονός που δεικνύει ότι η αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση και συσσώρευση συμμετέχει στη συνοδευόμενη μικροαγγειακή δυσλειτουργία και επιστράτευση των φλεγμονωδών κυττάρων. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων που μεσολαβεί από την αλληλεπίδραση του HP με τον παράγοντα von Willebrand θεωρείται ότι συμμετέχει στη λοίμωξη που σχετίζεται με τη γαστρική εξέλκωση αλλά επίσης και με μη γαστροεντερικές εκδηλώσεις της λοίμωξης, όπως είναι η καρδιαγγειακή νόσος και η ιδιοπαθής θρομβοκυτοπενία.<sup>36</sup>

## Αντίσταση στην ινσουλίνη

Πολλοί ερευνητές με τη χρήση διαφορετικών μεθόδων αποκάλυψαν την παρουσία υπερινσουλιναιμίας στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου.<sup>37,38</sup> Οι παρεμβάσεις που βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη έχει βρεθεί ότι βελτιώνουν τη μικροαγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία και μειώνουν τη μυοκαρδιακή ισχαιμία στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X.<sup>39</sup> Όλες αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο και μπορεί να είναι ο συνδετικός κρίκος ανάμεσα στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και το καρδιακό σύνδρομο X.

## Έλειψη οιστρογόνων

Η πλειοψηφία των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X είναι περι- ή μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, γεγονός που εμπλέκει στην παθογένεια της νόσου την έλλειψη οιστρογόνων.<sup>40</sup> Η εμμηνόπαυση έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξημένη αορτική σκληρία.<sup>41</sup> Η θεραπεία υποκατάστασης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρδιακό σύνδρομο X βελτίωσε τη λειτουργικότητα του στεφανιαίου ενδοθηλίου και μείωσε την ένταση και τη συχνότητα των στηθαγικών επεισοδίων.<sup>42</sup> Οι μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της θεραπείας υποκατάστασης με 17β εστραδιόλη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σύνδρομο X αποκάλυψαν μείωση στη συχνότητα των στηθαγικών επεισοδίων.<sup>43</sup> Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν ταυτόχρονες μεταβολές στα πριν και μετά θεραπευτικά μέτρα, όπως είναι η καρδιακή συχνότητα, η διάρκεια άσκησης και ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση κατασπάσεων του τμήματος ST.<sup>44</sup> Ο προτεινόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός αυτών των παρατηρήσεων περιλαμβάνει τις διαφορές του φύλου όσον αφορά την αντίληψη του πόνου, την τροποποίηση του συστήματος των μ οπιοειδών και τη βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που συνοδεύει την εμμηνόπαυση.

Σε μια πρόσφατη δική μας μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία δείξαμε ότι η ενδοστεφανιαία χορήγηση 17β εστραδιόλης επάγει αύξηση της στεφανιαίας αιματικής ροής μειώνοντας τη στεφανιαία αγγειοσύσπαση της ταχείας κολπικής βηματοδότησης και σχετίζεται ισχυρά θετικά με τη μείωση των επιπέδων της ενδοθηλίνης 1 στον στεφανιαίο κόλπο.

## Οξειδωτικό στρες

Για τις διαταραχές της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας τα τελευταία χρόνια έχει ενοχοποιηθεί η αυξημένη παραγωγή οξειδωτικών ριζών και το οξειδωτικό στρες, δεδομένου ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει συσχετιστεί με παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης και το κάπνισμα, οι οποίοι ως γνωστόν ενισχύουν την παραγωγή οξειδωτικών ριζών<sup>45-46</sup>. Σε μελέτη τους οι Gur M και συνεργάτες<sup>47</sup> βρήκαν ότι οι ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X (23 ασθενείς) παρουσίαζαν αυξημένη βλάβη του λεμφοκυτταρικού DNA (προκαλούμενη από το αυξημένο οξειδωτικό στρες) και μειωμένα συνολικά αντιοξειδωτικά επίπεδα ορού, συγκριτικά με τη φυσιολογική ομάδα ελέγχου.

Τα ευρήματα για τον σημαντικό ρόλο του οξειδωτικού στρες στην παθογένεια του καρδιακού συνδρόμου X ενισχύθηκαν πρόσφατα με την ανακάλυψη ότι η παραγωγή υπεροξειδίων από τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα σε βασικές συνθήκες είναι αυξημένη και μάλιστα προβλέπει την εμφάνιση μακροπρόθεσμων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Ωστόσο, οι θεραπευτικές μελέτες με στόχο τη μείωση του οξειδωτικού στρες στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X είναι περιορισμένες. Σε μια μελέτη των Pizzi και συνεργατών βρέθηκε ότι η συνδυασμένη θεραπεία ραμιπρίλης και ατορβαστατίνης για 6 μήνες συνοδεύτηκε με μείωση του οξειδωτικού στρες, βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της ποιότητας ζωής των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X.<sup>48</sup> Σε βασικές συνθήκες οι ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X εμφάνιζαν τα υψηλότερα επίπεδα υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD), συγκριτικά με τη φυσιολογική ομάδα ελέγχου και με τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Το SOD θεωρείται ένα από τα ισχυρότερα αντιοξειδωτικά συστήματα του αγγειακού τοιχώματος και η πολύ αυξημένη τιμή του σε βασικές συνθήκες στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X θεωρήθηκε ως αντιροσθητική της αυξημένης παραγωγής οξειδωτικών ριζών, δηλαδή μια προσπάθεια του συστήματος να εξουδετερώσει τις αυξημένες οξειδωτικές ρίζες.

## Ενισχυμένη αντίληψη του πόνου - Η ευαίσθητη καρδιά

Το 1988, οι Shapiro και συν ανέφεραν ότι σε μια ομάδα ασθενών με στηθάγχη και φυσιολογικές επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες η απλή ενδοκολπική χορήγηση φυσιολογικού ορού στον δεξιό κόλπο προκάλεσε προκάρδιο άλγος.<sup>49</sup> Μετέπειτα μελέτες αποκάλυψαν ενισχυμένη αλγινική αντίληψη των καρ-

διακών ερεθισμάτων στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X, συμπεριλαμβανομένων του χειρισμού των ενδοκαρδιακών καθετήρων και της ηλεκτρικής ενεργοποίησης. Επιπλέον, η χορήγηση διπυριδαμόλης, αδενοσίνης και δοβουταμίνης συχνά προκαλεί έντονο τυπικό προκάρδιο άλγος σε τέτοιους ασθενείς, σε αντίθεση με την απουσία σοβαρού ισχαιμικού μυοκαρδιακού άλγους.<sup>50</sup> Με τη βοήθεια της MRI, οι Panting και συνεργάτες βρήκαν ότι το 90% των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X αναφέρουν σοβαρό ή το χειρότερο άλγος που έχουν αισθανθεί ποτέ κατά τη χορήγηση αδενοσίνης, ενώ το 40% της ομάδας ελέγχου ανέφερε ήπια δυσφορία και το υπόλοιπο 60% δεν ανέφερε καμία ενόχληση.

Παραμένει αμφιλεγόμενο το εάν η αυξημένη ευαισθησία στον καρδιακό πόνο είναι μια ειδική καρδιακή διαταραχή ή αποτελεί μέρος μιας γενικευμένης αλγεινής διαταραχής. Μερικές μελέτες έδειξαν ότι τα περιφερικά ερεθίσματα (ηλεκτρική διέγερση του δέρματος, ψυχρά ερεθίσματα, ισχαιμία αντιβραχίου και διέγερση του οισοφάγου) μπορούν να προκαλέσουν ευκολότερα πόνο στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X συγκριτικά με τα υγιή άτομα ελέγχου, αλλά αυτά τα ευρήματα θα πρέπει να αξιολογηθούν με προσοχή, καθώς οι μελέτες ήταν μη ελεγχόμενες. Όντως, στις μελέτες που ακολούθησαν ελεγχόμενα πρωτόκολλα, η γενική ευαισθησία στα αλγεινά ερεθίσματα, όπως αυτή εκτιμήθηκε με θερμικά και ερεθίσματα laser, δεν βρέθηκε αυξημένη στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X. Από την άλλη, σε μια τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη, επιβεβαιώθηκε ότι το άλγος είναι δυνατόν να προκαλείται με χαμηλής συχνότητας κοιλιακή βηματοδότηση στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X αλλά όχι στην ομάδα ελέγχου, εύρημα που απέδειξε την παρουσία αυξημένης αλγεινής ευαισθησίας στα καρδιακά ερεθίσματα.

Ενώ η μικροαγγειακή δυσλειτουργία, όντας ανομοιογενώς κατανομημένη στο μυοκάρδιο, θα είχε σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση ήπιων μορφών υπενδοκαρδιακής ισχαιμίας και σταθερών ή ανεκτών συμπτωμάτων, η παρουσία αυξημένης καρδιακής ευαισθησίας στα αλγεινά ερεθίσματα σε ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X θα τους προδιαθέτει σε συχνά και σοβαρά στηθαγικά επεισόδια, ακόμα και με ήπιου βαθμού ισχαιμία. Ωστόσο, τα αίτια της παθολογικής καρδιακής ευαισθησίας στα αλγεινά ερεθίσματα και η σχέση της με τις διαταραχές της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας παραμένουν άγνωστα.

Το σημείο της νευρολογικής διαταραχής που είναι υπεύθυνο για την ενισχυμένη αντίληψη του άλ-

γους είναι επίσης υπό συζήτηση. Οι Rosen και συνεργάτες<sup>51</sup> σε μελέτη τους βρήκαν ενεργοποίηση της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής νησίδας στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X, αλλά όχι στην ομάδα ελέγχου, κατά τη διάρκεια στηθάγχης και μεταβολών του τμήματος ST στη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με δοβουταμίνη, επί απουσίας διαταραχών της συσπαστικότητας της αριστερής κοιλίας. Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν τους ερευνητές στην υπόθεση ότι το καρδιακό σύνδρομο X ενδέχεται να είναι ένα «αλγεινό σύνδρομο του φλοιού», το οποίο ενισχύει τη διεργασία μετάδοσης των ερεθισμάτων στην περιοχή του πόνου στον φλοιό του εγκεφάλου, ερεθίσματα τα οποία φυσιολογικά αποκλείονται στο υποφλοιϊκό επίπεδο. Ωστόσο, στην παθολογική ενεργοποίηση των ειδικών εγκεφαλικών περιοχών ενδέχεται να συμμετέχουν εξίσου η υπεραντιδραστικότητα των υποδοχέων του καρδιακού πόνου, η παθολογική μετάδοση και/ή τροποποίηση του αλγεινού σήματος σε υποφλοιϊκό επίπεδο ή ο ποικίλος συνδυασμός όλων αυτών των διαταραχών.

Ωστόσο, άλλα ευρήματα συνηγορούν ότι η διαταραχή εμπλέκει τις καρδιακές προσαγωγές νευρικές απολήξεις, λόγω του ότι α) το υποτροπιάζον προκάρδιο άλγος είναι το μοναδικό άλγος που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς, β) των ευρημάτων ότι η παθολογική αλγεινή ευαισθησία περιορίζεται στην καρδιά και γ) των ευρημάτων παθολογικής λειτουργίας των απαγωγών αδρενεργικών νευρικών ινών στην καρδιά, αλλά όχι σε άλλα όργανα (πνεύμονας, ήπαρ και σιελογόνοι αδένες).

Οι Lanza και συν εκτίμησαν την υπόθεση ότι η ενισχυμένη καρδιακή ευαισθησία στα αλγεινά ερεθίσματα ενδέχεται να είναι αποτέλεσμα της μικροαγγειακής δυσλειτουργίας, δεικνύοντας ότι τα επαναλαμβανόμενα υποκλινικά επεισόδια μυοκαρδιακής ισχαιμίας ενδέχεται να αλλοιώνουν τις καρδιακές νευρικές απολήξεις, τόσο τις προσαγωγές (οδηγώντας σε αυξημένη απάντηση στα συνήθη ανώδυνα ερεθίσματα) όσο και τις απαγωγές (προκαλώντας, μειωμένη πρόσληψη από την καρδιά της <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine-MIBG στις συμπαθητικές ίνες), εύρημα το οποίο διαπιστώθηκε στους 7 από τους 10 ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή.<sup>52</sup>

Ωστόσο, είναι πιθανό να υπάρχουν και άλλες εναλλακτικές συσχετίσεις, όπως μια πρωτοπαθής διαταραχή των καρδιακών νεύρων (προκαλούμενη για παράδειγμα από φλεγμονώδεις διεργασίες), το απαγωγό τμήμα της οποίας ενδέχεται να επηρεάζει αρνητικά τη μικροαγγειακή λειτουργία, ένας κοινός παθο-

γενετικός μηχανισμός που επηρεάζει ταυτόχρονα τη στεφανιαία μικροκυκλοφορία και τη λειτουργία των καρδιακών νεύρων και μια αιτιολογική ανεξάρτητη εμφάνιση και των δύο διαταραχών στον ίδιο ασθενή.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X και αυξημένη καρδιακή ευαισθησία στα αλγεϊνά ερεθίσματα, ενδέχεται και ερεθίσματα πλην της ισχαιμίας να προκαλούν στηθάγχη. Από την άλλη, η αυξημένη καρδιακή αίσθηση μπορεί να είναι η μοναδική αιτία των στηθογχοειδών ενοχλημάτων σε μερικούς ασθενείς με προκάρδιο άλγος και φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες, όπως είναι μερικοί ασθενείς που εμφανίζουν προκάρδιο άλγος το οποίο συσχετίζεται με την εμφάνιση διαλείποντος αποκλεισμού του αριστερού σκέλους. Σε αυτούς τους ασθενείς πολλά ερεθίσματα, συμπεριλαμβανομένης της φυσιολογικής απελευθέρωσης στην καρδιά αδενοσίνης κατά την άσκηση, μπορεί να προκαλεί προκάρδιο άλγος. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αποκαλύπτονται από την έλλειψη ευρημάτων μικροαγγειακής δυσλειτουργίας ή ισχαιμίας σε συνδυασμό με την πρόκληση προκαρδίου άλγους κατά τους ενδοκαρδιακούς χειρισμούς (για παράδειγμα καρδιακή βηματοδότηση). Βεβαίως, αυτή η ομάδα ασθενών θα πρέπει να αποκλείονται από τη διάγνωση του καρδιακού συνδρόμου X.

### Αποκάλυψη της μυοκαρδιακής ισχαιμίας

Μερικοί ερευνητές αμφισβητούν τη μικροαγγειακή/ισχαιμική προέλευση των ευρημάτων από τις κλασικές δοκιμασίες κόπωσης, τονίζοντας ότι η πιστοποίηση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας απαιτεί σαφή και ειδικά ευρήματα, συμπεριλαμβανομένων των τυπικών μεταβολικών μεταβολών και των διαταραχών κινητικότητας της αριστερής κοιλίας.

Βέβαια είναι δύσκολο να έχουμε αντικειμενικά ευρήματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X, λόγω της ετερογένειας της κατανομής της μικροαγγειακής ισχαιμίας. Η απελευθέρωση των ισχαιμικών μεταβολιτών από τις μικρές ισχαιμικές περιοχές ενδέχεται να μην ανιχνευθεί καθώς οι μεταβολίτες αυτοί διαλύονται από τη στεφανιαία αιματική ροή των γειτονικών φυσιολογικών τμημάτων.

Έτσι αρκετές μελέτες δεν κατάφεραν να αναδείξουν μεταβολικές διαταραχές ενδεικτικές μυοκαρδιακής ισχαιμίας κατά τη διάρκεια δοκιμασιών κόπωσης. Ωστόσο, μια συνολική εκτίμηση των δεδομένων της βιβλιογραφίας, δείχνει ότι τα μεταβολικά ευρήματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας κατά τη φόρτιση, έχουν παρατηρηθεί σε τουλάχιστον μια υποομάδα (>20%) ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X.

Η αντικειμενική επιβεβαίωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο με τη χρήση εξειδικευμένων διαγνωστικών μεθόδων (επεμβατικές, φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού, PET) οι οποίες ωστόσο δεν είναι δυνατό να προταθούν προς το παρόν για ευρεία κλινική εφαρμογή.

Οι επεμβατικοί αντικειμενικοί δείκτες μυοκαρδιακής ισχαιμίας, με διενέργεια δοκιμασιών φόρτισης (βηματοδότηση, χειρόσφιξη) κατά τη διάρκεια του καρδιακού καθετηριασμού που έχουν περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία, είναι η απελευθέρωση γαλακτικού και παραγώγων οξείδωσης των λιπιδίων, η μείωση του pH και ο αποκορεσμός του οξυγόνου του στεφανιαίου κόλπου. Η μέτρηση των παραγώγων οξείδωσης των λιπιδίων φαίνεται ότι είναι αρκετά ευαίσθητη μέθοδος για την ανίχνευση μυοκαρδιακής ισχαιμίας στους ασθενείς με μικροαγγειακή στηθάγχη. Ωστόσο, οι επεμβατικές μέθοδοι ενέχουν αδικαιολόγητα αυξημένο κίνδυνο για τον ασθενή και είναι δύσχορηστες για χρήση ρουτίνας.

Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού μπορεί να αποκαλύψει τις ισχαιμικές διαταραχές στον μεταβολισμό του φωσφόρου, υπό συνθήκες φόρτισης. Οι Buchthal και συνεργάτες εκτίμησαν τον μεταβολισμό του μυοκαρδιακού φωσφόρου 31 με αυτή τη μέθοδο και βρήκαν τυπικές μεταβολικές ισχαιμικές μεταβολές κατά τη διάρκεια δοκιμασίας χειρόσφιξης σε περίπου 20% των γυναικών με καρδιακό σύνδρομο X, ποσοστό παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στην ομάδα των ασθενών με στεφανιαία νόσο.<sup>53</sup> Καθώς η δοκιμασία φόρτισης ήταν ήπια και η ανάλυση έγινε μόνο στην περιοχή κατανομής του προσθίου κατιόντα κλάδου, μπορεί να θεωρηθεί ότι το ποσοστό των ασθενών με ευρήματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας θα ήταν υψηλότερο εάν είχε χρησιμοποιηθεί πιο έντονη φόρτιση και εάν ήταν δυνατό να εκτιμηθούν όλα τα καρδιακά τμήματα. Ωστόσο, και αυτή η τεχνική είναι ακριβή, δύσκολα διαθέσιμη και μπορεί να εξετάσει μόνο το πρόσθιο τοίχωμα της καρδιάς.

Παρόμοιοι περιορισμοί ισχύουν και για το PET όπου χρησιμοποιούνται μεταβολικοί δείκτες για την αποκάλυψη της μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

Στον κλασικό ορισμό του καρδιακού συνδρόμου X το βασικό στοιχείο μυοκαρδιακής ισχαιμίας είναι η πρόκληση κατασπάσεων του τμήματος ST στη δοκιμασία κοπώσεως. Επιπλέον, στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X οι κατασπάσεις του τμήματος ST μπορούν επίσης να προκληθούν με κολπική βηματοδότηση ή με φάρμακα ή μπορεί να αποκαλυφθούν στην περιπατητική ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση. Επίσης, αναστρέψιμα ελλείμματα πλή-

ρωσης στο σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, συμβατά με μυοκαρδιακή ισχαιμία, ανιχνεύονται σε περίπου 50% μέχρι και >90% των ασθενών.

Βέβαια η ΗΚΓ δοκιμασία κοπώσεως και το σπινθηρογράφημα δεν μπορούν να θέσουν τη διάγνωση του καρδιακού συνδρόμου X, ωστόσο η πρόκληση στηθάγχης και κατασπάσεων του τμήματος ST χωρίς πρόκληση διαταραχών κινητικότητας στην υπερηχοκαρδιογραφία φόρτισης με διπυριδαμόλη ή δοβουταμίνη είναι ισχυρά ενδεικτικό εύρημα μικροαγγειακή προέλευσης των συμπτωμάτων, όπως επίσης και η πρόωμη εμφάνιση ΗΚΓ διαταραχών και/ή στηθάγχης κατά τη διάρκεια δοκιμασίας φόρτισης μετά από υπογλώσσια χορήγηση νιτροδών.

Διαταραχές κινητικότητας της αριστερής κοιλίας δεν είναι δυνατό να ανιχνευθούν στην πλειοψηφία των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X<sup>54</sup>. Βέβαια οι Maseri και συν εξήγησαν με σαφήνεια τη δυσκολία ανίχνευσης των διαταραχών κινητικότητας της αριστερής κοιλίας, όπως και των ισχαιμικών μεταβολών, με τις συνήθεις διαγνωστικές μεθόδους, λόγω της ετερογένειας στην κατανομή της μικροαγγειακής ισχαιμίας. Έτσι, η μειωμένη συσπαστικότητα στα μικρά εμπλεκόμενα μυοκαρδιακά τμήματα υπερκαλύπτεται από τη φυσιολογική, ή ακόμα και αυξημένη απόδοση των γειτονικών φυσιολογικών μυοκαρδιακών περιοχών. Αυτή η κατάσταση έρχεται σε αντιδιαστολή με αυτή των ασθενών με σημαντικές επικαρδιακές στεφανιαίες στενώσεις, στους οποίους οι δοκιμασίες φόρτισης προκαλούν ισχαιμία σε μεγάλες υπενδοκαρδιακές περιοχές και επομένως ευκολότερα γίνονται εμφανείς οι προκαλούμενες διαταραχές κινητικότητας και η παραγωγή ισχαιμικών μεταβολιτών.<sup>55</sup>

Η υπόθεση ότι οι διαταραχές της κινητικότητας στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X είναι ετερογενώς κατανεμημένες στο μυοκάρδιο, υποστηρίζεται από μελέτες PET, οι οποίες έδειξαν μεγαλύτερη ετερογένεια της στεφανιαίας αιματικής ροής σε μικρές περιοχές του μυοκαρδίου μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, στη μελέτη με καρδιακή MR οι Panting και συνεργάτες έδειξαν ότι στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X είναι μειωμένη η απάντηση στην αδενουίνη της στεφανιαίας αιματικής ροής στις υπενδοκαρδιακές στοιβάδες και μάλιστα σε αυτή την περιοχή καταλάμβανε μόνο το 47% των περιοχών ενδιφέροντος, στις οποίες είχε χωριστεί το υπενδοκάρδιο.<sup>56</sup> Επίσης, η ομάδα του Lanza προσφάτως ανακοίνωσε ελλείμματα γαδολινίου στην καρδιακή MRI κατά τη διάρκεια φόρτισης με δοβουταμίνη, τα οποία ήταν συμβατά με υπενδοκαρδιακή ισχαιμία, παρά

την απουσία διαταραχών κινητικότητας των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας, σε έναν σημαντικό ποσοστό ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X.

### Διαγνωστικός αλγόριθμος

Σύμφωνα με τον προτεινόμενο ορισμό, η διάγνωση του καρδιακού συνδρόμου X απαιτεί, μαζί με την παρουσία τυπικής στηθάγχης και φυσιολογικών (ή σχεδόν φυσιολογικών) στεφανιαίων επικαρδιακών αγγείων στη στεφανιογραφία και κάποια ευρήματα συμβατά με μυοκαρδιακή ισχαιμία ή στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία ή και τα δύο.

Η διερεύνηση αυτών των ασθενών θα πρέπει να εστιάζει στις κλινικές εκδηλώσεις, στον αποκλεισμό του προκάριο άλγους μη καρδιακής αιτιολογίας, στην εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο και στην αποκάλυψη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Οι μη επεμβατικές δοκιμασίες, όπως είναι η δοκιμασία κοπώσεως και η φόρτιση με δοβουταμίνη μπορεί να βοηθήσουν στην αποκάλυψη των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X και θα πρέπει πάντα να πραγματοποιούνται πριν προχωρήσουμε στις επεμβατικές δοκιμασίες. Η πρόκληση τυπικής, συχνά σοβαρής στηθάγχης κατά την υπερηχοκαρδιογραφική δοκιμασία φόρτισης με διπυριδαμόλη ή δοβουταμίνη επί παρουσίας κατασπάσεων του τμήματος ST, αλλά χωρίς διαταραχές στη συσπαστικότητα της αριστερής κοιλίας, υπονοεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και μπορεί να δεικνύει την παρουσία καρδιακού συνδρόμου X, αν και η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μπορεί επίσης να παραμένει ανεπιρρέαστη στους ασθενείς με ήπιες μορφές στεφανιαίας νόσου. Η επανάληψη της δοκιμασίας κοπώσεως μετά τη χορήγηση υπογλωσσίως νιτροδών μπορεί επίσης να βοηθήσει στην αποκάλυψη των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X. Όντως, η προληπτική χορήγηση των βραχείας δράσης νιτροδών στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο συνήθως βελτιώνει τις μεταβολές του τμήματος ST κατά την άσκηση καθώς και τα συμπτώματα, ενώ στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X τα νιτρώδη βραχείας δράσης παραδόξως επιτείνουν τις ισχαιμικές μεταβολές του τμήματος ST, οι οποίες εμφανίζονται νωρίτερα και συχνά συνοδεύονται με επιδείνωση του προκαρδίου άλγους.

Τα αντικειμενικά ευρήματα ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι κλινικά χρήσιμα καθώς η παρουσία τους αναδεικνύει μια ομάδα ασθενών υψηλότερου κινδύνου. Η στεφανιαία αιματική ροή, αν και χρήσιμη για τη μέτρηση της ροής δια μέσου των επι-

καρδιακών στεφανιαίων αρτηριών, προσφέρει μόνο έμμεσες πληροφορίες όσον αφορά τη ροή δια μέσου της μικροκυκλοφορίας. Ο χρυσός κανόνας στην εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας είναι ο επεμβατικός καθορισμός της στεφανιαίας εφεδρείας ροής με τους οδηγούς καθετήρες Doppler στο εργαστήριο καρδιακών καθετηριασμών, με τη χορήγηση αδενοσίνης και ακετυλοχολίνης. Οι δοκιμασίες ανίχνευσης της δυσλειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας θα πρέπει να ελέγχουν τόσο την αγγειοδιασταλτική όσο και την αγγειοσυσπαστική δραστηριότητα της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας. Στους ασθενείς με σταθερή μικροαγγειακή στηθάγχη, οι αγγειοδιασταλτικές δοκιμασίες είναι πρώτης επιλογής, αλλά η απάντηση στα αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα θα πρέπει να ελέγχεται όταν είναι φυσιολογικές ή μη διαγνωστικές οι αγγειοδιασταλτικές δοκιμασίες. Ωστόσο, η ολοκληρωμένη εκτίμηση είναι σύνθετη και χρονοβόρος και εμφανίζει αδικαιολόγητους επιπρόσθετους κινδύνους για τον ασθενή.

Αντιθέτως, οι μη επεμβατικές δοκιμασίες είναι συνήθως ακίνδυνες και επιτρέπουν την επαναλαμβανόμενη εκτίμηση της στεφανιαίας μικροαγγειακής λειτουργίας υπό πολλαπλά ερεθίσματα. Η ιδανική μη επεμβατική μέθοδος θα πρέπει να είναι εύκολη στην πραγματοποίησή της, αναπαραγώγιμη, ευρέως διαθέσιμη και πιθανότατα οικονομική. Οι διαθωρακικές υπερηχοκαρδιογραφικές καταγραφές Doppler της στεφανιαίας αιματικής ροής πληρούν πολλές από αυτές τις απαιτήσεις και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέθοδος πρώτης γραμμής για την αποκάλυψη της δυσλειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας στους ασθενείς με φυσιολογικές επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες και υποψία μικροαγγειακής στηθάγχης. Με τις διαθωρακικές υπερηχοκαρδιογραφικές καταγραφές Doppler εκτιμάται η στεφανιαία μικροαγγειακή αγγειοδιασταλτική λειτουργία ως ο λόγος μεταξύ διαστολικής ταχύτητας της στεφανιαίας αιματικής ροής στο μέγιστο της αγγειοδιαστολής και της ταχύτητας της στεφανιαίας αιματικής ροής σε βασικές συνθήκες. Ένας λόγος <2,0 σαν απάντηση στην αδενοσίνη (ή διπυριδαμόλη) αποτελεί ισχυρό δείκτη δυσλειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας. Ωστόσο, η ήπια δυσλειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας είναι πιθανό να μην αποκαλυφθεί με τη διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία. Επιπλέον, η δυσλειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας είναι δυνατόν να εκτιμηθεί μόνο στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο, επειδή η άλλες στεφανιαίες αρτηρίες δεν απεικονίζονται επαρκώς υπερηχοκαρδιογραφικά.

Η υπερηχοκαρδιογραφία φόρτισης με χορήγηση

αντιθετικού παράγοντα είναι μια υποσχόμενη μέθοδος για την ανίχνευση της δυσλειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας σε διαφορετικά μυοκαρδιακά τμήματα και μπορεί να εφαρμοσθεί όταν η διαθωρακική καταγραφή Doppler της στεφανιαίας αιματικής ροής είναι αρνητική ή μη διαγνωστική. Προσφάτως βρέθηκε υψηλή συσχέτιση ανάμεσα σε αυτές τις δύο μεθόδους όσον αφορά τη μέτρηση της απάντησης της στεφανιαίας αιματικής ροής στην αδενοσίνη. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να καθοριστεί ο διαγνωστικός ρόλος της υπερηχοκαρδιογραφίας φόρτισης με χορήγηση αντιθετικού παράγοντα στους ασθενείς με μικροαγγειακή στηθάγχη.

Η μαγνητική τομογραφία με φαρμακευτική φόρτιση και με χορήγηση γαδολίνιου ως δείκτη ροής, είναι πιθανότατα η περισσότερο υποσχόμενη μέθοδος για τη μη επεμβατική εκτίμηση της δυσλειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας. Είναι αξιόπιστη στην αποκάλυψη τμηματικών ή εστιακών ελλειμμάτων πλήρωσης, όπως και μειωμένης συνολικής και τμηματικής στεφανιαίας αιματικής ροής. Ωστόσο, προς το παρόν, είναι ακριβή, πολύπλοκη και χρονοβόρος τεχνική ώστε να μπορεί να τύχει ευρείας εφαρμογής στην κλινική πρακτική.

Τέλος, η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων επιτρέπει τη μέτρηση της μέσης στεφανιαίας αιματικής ροής ανά γραμμάριο μυοκαρδιακού ιστού και επομένως μπορεί να εφαρμοστεί στην αποκάλυψη της δυσλειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας. Ωστόσο, στην κλινική πρακτική η μέθοδος αυτή έχει περιορισμένη εφαρμογή, κυρίως λόγω της έλλειψης διαθεσιμότητας και του υψηλού κόστους.

Η αντιδραστικότητα της βραχιόνιας αρτηρίας και η περιφερική αρτηριακή τονομετρία έχει βρεθεί ότι συσχετίζονται με τους επεμβατικούς δείκτες και μπορεί να αποτελέσουν κλινικά αποδεκτές εναλλακτικές λύσεις.

Με την πρόοδο της τεχνολογίας, οι νεότερες τεχνικές, όπως είναι η στεφανιογραφική πολυτομική σπειροειδής αξονική τομογραφία, η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων και η καρδιαγγειακή MRI, ενδέχεται να αποτελέσουν μέρος του μελλοντικού διαγνωστικού αλγόριθμου.

## Πρόγνωση

Μόνο μερικές μελέτες, με περιορισμένο αριθμό ασθενών, έχουν εκτιμήσει τη μακροπρόθεσμη κλινική έκβαση χρησιμοποιώντας ακριβή διάγνωση του καρδιακού συνδρόμου X κατά την εκδήλωση. Αντιθέτως, η πλειοψηφία των μελετών έχουν συμπεριλάβει ευρύτερες ομάδες ασθενών με προκάρδιο άλγος και φυσι-

ολογικά στεφανιαία αγγεία ή μη σημαντική στεφανιαία νόσο, γεγονός που θέτει σε αμφισβήτηση τα αποτελέσματά τους. Παρόλο που ένας άγνωστος αριθμός από τους συμμετέχοντες σε αυτές τις μελέτες θα είχαν καρδιακό σύνδρομο X, ωστόσο ο συνολικός πληθυσμός ήταν ετερογενής, με το προκάρδιο άλγος να οφείλεται σε διαφορετικά αίτια, τόσο καρδιακά όσο και μη καρδιακά. Επομένως, τα αποτελέσματά τους θα πρέπει να το δούμε με σκεπτικισμό όταν προσπαθούμε να καθορίσουμε με ακρίβεια την κλινική έκβαση των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X.

Για αυτό τον λόγο και τα δεδομένα από τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X είναι αντικρουόμενα. Οι περισσότερες παλαιότερες μελέτες ανέφεραν σταθερά την καλή μακροπρόθεσμη κλινική έκβαση παρά την παρουσία του προκαρδίου άλγους για πολλά έτη.<sup>57</sup>

Οι πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η πρόγνωση των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X ενδεχομένως να μην είναι τόσο καλοήθης όπως πίστευαν παλαιότερα, ιδιαίτερος στους ασθενείς με ευρήματα ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, όπως αυτή διαπιστώνεται από την απουσία αγγειοδιαστολής στην ενδοστεφανιαία χορήγηση ακετυλοχολίνης. Οι Cannon και συνεργάτες<sup>58</sup> βρήκαν αυξημένα ποσοστά καρδιαγγειακών επεισοδίων σε έναν πληθυσμό χωρίς αποφρακτική στεφανιαία νόσο αλλά με στεφανιαία ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Οι Bugiardini και συν παρατήρησαν ότι τα άτομα με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμφανίζουν σχετικά πτωχή πρόγνωση.<sup>59</sup> Βρήκαν ότι οι 14 από τους 22 ασθενείς με παράδοξη αγγειοσύσπαση των στεφανιαίων σαν απάντηση στην έγχυση ακετυλοχολίνης (σε αυξανόμενες δόσεις  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  mmol/L) είχαν ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα (1 καρδιακός θάνατος και 13 ανέπτυξαν στεφανιαία νόσο) και εμμένοντα συμπτώματα μετά από 10 έτη παρακολούθησης. Άλλες πρόσφατες μελέτες έδειξαν επίσης αυξημένη εμφάνιση συμβαμάτων και επιδείνωση της απόδοσης της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς με προκάρδιο άλγος και φυσιολογικές ή σχεδόν φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες αλλά με ευρήματα δυσλειτουργίας του στεφανιαίου ενδοθηλίου.

Σε μια υποομάδα ασθενών της μελέτης WISE με μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο, η οποία βέβαια δεν είναι τυπική του καρδιακού συνδρόμου X, βρέθηκε ότι οι γυναίκες με εμμένοντα συμπτώματα προκαρδίου άλγους εμφανίζουν διπλάσιο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα (συμπεριλαμβανομένων του εμφράγματος του μυοκαρδίου, ΑΕΕ, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και καρδιαγγειακού

θανάτου) σε περίοδο παρακολούθησης 5,2 ετών, συγκριτικά με την ομάδα ασθενών που δεν είχε εμμένοντα συμπτώματα.

Τελευταία, οι Lamendola και συν παρακολούθησαν 155 ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X για  $137 \pm 78$  μήνες (εύρος 24-372) από την έναρξη των συμπτωμάτων (μη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μελέτη και με το μεγαλύτερο follow up)<sup>60</sup> Κανένας ασθενής δεν απεβίωσε από καρδιαγγειακά αίτια και δεν υπέστη κανένα μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα. Οι επανεισαγωγές στα νοσοκομεία για υποτροπή του προκαρδίου άλγους αναφέρθηκαν στους 89 ασθενείς (58%) και οι 33 (22%) υπεβλήθησαν τουλάχιστον σε επαναληπτική στεφανιογραφία. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, το προκάρδιο άλγος παρέμενε αμετάβλητο στο 33% των ασθενών και επιδεινώθηκε στο 14% των ασθενών. Ωστόσο, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών εμφάνισε παραμονή ή επιδείνωση των συμπτωμάτων, όπως επίσης και επαναληπτικές ιατρικές επισκέψεις. Λόγω της ανθεκτικής φύσης των συμπτωμάτων, σε πολλούς από αυτούς τους ασθενείς, κυρίως γυναίκες, παραμένει σημαντική λειτουργική ανικανότητα και αντιπροσωπεύει σημαντικό οικονομικό κόστος για τα νοσοκομεία.

Οι Shao Sung Huang και συν από την Ταϊβάν παρακολούθησαν 108 ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X για 5 έτη και βρήκαν ότι τα μειωμένα επίπεδα σε βασικές συνθήκες της χολερυθρίνης του ορού, σε συνδυασμό με την αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίου από τα μονοκύτταρα συνοδεύτηκε με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Επιπλέον, τα επίπεδα της χολερυθρίνης, μαζί με την ηλικία και τη βασική παραγωγή υπεροξειδίου από τα μονοκύτταρα, παρά οι άλλοι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου ή οι δείκτες αγγειακής φλεγμονής, μπόρεσαν να προβλέψουν ανεξάρτητα τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση, δεικνύοντας ότι το αυξημένο οξειδωτικό στρες και η ανεπάρκεια των μηχανισμών αντιοξειδωτικής προστασίας εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του καρδιακού συνδρόμου X.<sup>61</sup>

Ενώ η χολερυθρίνη παλαιότερα θεωρούνταν απλά τα μεταβολικό υποπροϊόν της αποδόμησης της αίμης, σήμερα θεωρείται ένας δυναμικός ενδογενής αναστολέας της αθηροσκλήρωσης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες έχει βρεθεί ότι είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό, είτε υπό την ελεύθερη είτε υπό τη συνδεδεμένη μορφή της με τις πρωτεΐνες και είτε άμεση είτε συζευγμένη. Τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι η χολερυθρίνη αποτελεί μέρος των μηχανισμών κυτταρικής άμυνας ενάντια στο οξειδωτικό στρες, πιθανότατα μέσω εκκαθάρισης των ελευθέρων ριζών

οξυγόνου και αναστολής της οξειδωσης της LDL χοληστερόλης. Μελέτες έχουν αναδείξει τη μειωμένη αντιοξειδωτική δράση της χολερυθρίνης στις αθηροσκληρωτικές βλάβες και την αντίστροφη συσχέτιση των επιπέδων της χολερυθρίνης του ορού με τον κίνδυνο στεφανιαίας ή περιφερικής αρτηριακής νόσου.

Η προγνωστική αξία της παραγωγής υπεροξειδίων από τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X έχει επιβεβαιωθεί από το 2006, από την ομάδα των Hsin-Bang Leu και συν παρακολούθησαν 92 ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X για περίπου τρία έτη και διαπίστωσαν ότι μόνο η παραγωγή υπεροξειδίων σχετίζονταν με τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στα τρία έτη παρακολούθησης εμφανίστηκαν συνολικά 12 συμβάματα (κανένας θάνατος ή έμφραγμα του μυοκαρδίου, αλλά 8 επανεισαγωγές για ACS, τρεις για ΑΕΕ και μία για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια).<sup>62</sup>

Οι Repine C και συν στα πλαίσια της μελέτης WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), η οποία είχε χρηματοδοτηθεί από το Εθνικό Ίδρυμα Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος των ΗΠΑ, μελέτησαν τη σχέση ανάμεσα στα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη στεφανιαία εφεδρεία ροής μετά από ενδοστεφανιαία χορήγηση αδενουσίνης (εκτίμηση μη ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής) σε 189 γυναίκες με προκάρδιο άλγος ύποπτο για ισχαιμία.<sup>63</sup> Παρόλο που στη μελέτη αυτή υπήρχαν και ασθενείς με στεφανιαία νόσο, ωστόσο τα αποτελέσματα ήταν σταθερά και σημαντικά και για την ομάδα των γυναικών με φυσιολογικά επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία. Έτσι, σε περίοδο παρακολούθησης 5,4 ετών βρήκαν σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη στεφανιαία εφεδρεία ροής και τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα (θάνατος, μη θανατηφόρο ΕΜ, μη θανατηφόρο ΑΕΕ ή εισαγωγές για καρδιακή ανεπάρκεια), συμπεραίνοντας ότι η στεφανιαία αντιδραστικότητα της μικροκυκλοφορίας στην αδενουσίνη βελτιώνει σημαντικά την πρόβλεψη για ανεπιθύμητα συμβάματα συγκριτικά με την αγγειογραφική μόνο εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και τους παραδοσιακούς παράγοντες στεφανιαίου κινδύνου. Βρέθηκε ότι τιμή CFR <2,32 συνοδεύτηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητα συμβάματα (λόγος κινδύνου: 1,20 με 95% διάστημα ασφαλείας: 1,05 με 1,38,  $p < 0,008$ ).

## Θεραπεία

Η θεραπεία της σταθερής πρωτοπαθούς μικροαγγειακής στηθάγχης είναι εμπειρική εξαιτίας φυσικά των περιορισμένων γνώσεων που έχουμε όσον αφορά τα

γενεσιουργά της αίτια. Έχουν προταθεί διαφορετικές θεραπευτικές στρατηγικές, ανάλογα με τον κύριο παθογενετικό μηχανισμό, τη συνοσηρότητα και την κλινική εκδήλωση. Η αδυναμία να αντιμετωπιστεί η υποκείμενη παθοφυσιολογική αιτία μπορεί να οδηγήσει σε μη βέλτιστη αντιμετώπιση και πτωχό έλεγχο των συμπτωμάτων. Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν φαρμακευτικά και μη φαρμακευτικά μέτρα, τα οποία συχνά συνυπάρχουν.

## Υγιεινοδιαιτητική συμμόρφωση

Η φυσική άσκηση έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την ικανότητα άσκησης και μειώνει τα στηθαγικά επεισόδια στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X. Η διακοπή του καπνίσματος βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και είναι σημαντικός παράγοντας στην πρόληψη των στεφανιαίων συμβαμάτων. Η επίτευξη ιδανικού σωματικού βάρους επίσης έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και αποτελεί μια σύσταση χαμηλού κινδύνου/υψηλού οφέλους στους κατάλληλους ασθενείς. Αν και η βέλτιστη δίαιτα για τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας δεν είναι γνωστή, η μεσογειακή διατροφή εμφανίζει τα πιο πειστικά ευρήματα για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Όλες οι παραπάνω παρεμβάσεις μπορούν επίσης να μειώσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία έχει βρεθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου και μπορεί να συμμετέχει ως συνδετικός κρίκος ανάμεσα στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και το καρδιακό σύνδρομο X.

## Αντιισχαιμική θεραπεία

Οι συμβατικοί αντιισχαιμικοί παράγοντες (νιτρώδη, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, αναστολείς των αδρενεργικών υποδοχέων και νικορανδίλη) είναι αποτελεσματικοί ιδιαίτερος στους ασθενείς στους οποίους το προκάρδιο άλγος και οι ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές είναι ενδεικτικές μυοκαρδιακής ισχαιμίας, καθώς και στους ασθενείς με αντικειμενικά ευρήματα ισχαιμίας. Αν και δεν είναι διαθέσιμες ελεγχόμενες μελέτες, οι β αναστολείς φαίνεται να είναι οι περισσότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας της στηθάγχης και στη βελτίωση της ικανότητας άσκησης, γι αυτό και θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής. Βελτιώνουν επίσης την ικανότητα άσκησης και μειώνουν τα συμπτώματα. Αυτοί οι παράγοντες ενδέχεται να είναι ιδιαίτερος χρήσιμοι στους ασθενείς με ταχυκαρδία σε βασικές συνθήκες ή στους ασθενείς με ταχεία αύξηση της καρδιακής συ-

χνότητας ή της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της άσκησης<sup>64</sup>. Σε μια τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη η ατενολόλη 100 mg ημερησίως βρέθηκε ότι βελτιώνει σημαντικά τα στηθαγχικά επεισόδια, συγκριτικά με την αμλοδιπίνη (10 mg/ημέρα) ή τα νιτρώδη.<sup>65</sup> Άλλη μια μελέτη ανέφερε παρόμοια οφέλη σε 16 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με 120-160 mg προπρανολόλης ημερησίως. Οι Erdamar και συν βρήκαν ότι η χορήγηση νεπιβολόλης (5 mg ημερησίως) συγκριτικά με τη μετοπρολόλη (50 mg ημερησίως) σε 30 ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X μείωση σημαντικά το οξειδωτικό στρες, όπως αυτό εκτιμήθηκε από τα επίπεδα της μαλονδιαλδεΐδης, της μυελοπεροξυδάσης και της υπεροξειδικής δισμουτάσης. Επιπλέον, ο ομάδα της νεπιβολόλης παρουσίασε σημαντική βελτίωση στους δείκτες άσκησης.<sup>66</sup>

Άλλα φάρμακα που έχουν μελετηθεί στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X περιλαμβάνουν τους αναστολείς των διαύλων ασβεστίου (διλτιαζέμη, νισολδιπίνη, αμλοδιπίνη και νιφεδιπίνη) και τον ενεργοποιητή των καναλιών καλίου, νικορανδίλη.

Σε μια μικρή τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, ένας μήνας θεραπείας με αναστολείς διαύλων ασβεστίου, που περιελάμβαναν τη νιφεδιπίνη (διυδροπυριδίνη) ή τη βεραπαμίλη (μη διυδροπυριδίνη) βρέθηκε ότι έχει σημαντική επίδραση στον έλεγχο των στηθαγχικών επεισοδίων και στη βελτίωση της ικανότητας άσκησης στους ασθενείς με προκάρδιο άλγος και μειωμένη στεφανιαία αγγειοδιασταλτική εφεδρεία.<sup>67</sup> Μετέπειτα, σε μια μη ελεγχόμενη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Montorsi και συν βρέθηκε ότι ένας μήνας θεραπεία με υπογλώσσια νιφεδιπίνη βελτίωσε την κατάσπαση του τμήματος ST κατά τη διάρκεια άσκησης μέσω σημαντικής αύξησης της στεφανιαίας ροής.<sup>68</sup> Επιπλέον, σε μια μικρή μελέτη χωρίς ομάδα εικονικού φαρμάκου, η νισολδιπίνη (διυδροπυριδίνη) και η ραμπριλίλη σε έναν μήνα θεραπείας βρέθηκαν εξίσου αποτελεσματικές όσον αφορά την αύξηση της διάρκειας άσκησης και του χρόνου μέχρι την εμφάνιση της στηθάγχης κατά την κόπωση στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X.<sup>69</sup> Από την άλλη, η ενδοφλέβια διλτιαζέμη (μη διυδροπυριδίνη) απέτυχε να δείξει βελτίωση στη στεφανιαία εφεδρεία ροής στους ασθενείς με μικροαγγειακή στηθάγχη.<sup>70</sup> Σε μια άλλη τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Bugiardini και συν, οι επτά ημέρες θεραπείας με βεραπαμίλη βρέθηκε να μην ωφελεί στη μείωση του ισχαιμικού φορτίου καθώς δεν υπήρχε διαφορά στα επεισόδια κατασπάσεων του τμήματος ST στην

48ωρη περιπατητική ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή ανάμεσα στους ασθενείς της βεραπαμίλης και του εικονικού φαρμάκου.<sup>71</sup> Έτσι, βλέπουμε ότι υπάρχει ποικίλη ανταπόκριση στη χορήγηση των αναστολέων διαύλων ασβεστίου και η αποτελεσματικότητά τους αναμένεται να επιβεβαιωθεί στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X.

Η νικορανδίλη είναι ένας ενεργοποιητής των καναλιών καλίου και χαρακτηρίζεται από αρτηριακές αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Η έρευνα των Carr και Yellon αποκάλυψε την προστατευτική της δράση όταν χορηγείται προεπεμβατικά ενάντια της υποξίας και της βλάβης επαναμιάτωσης σε απομονωμένο ανθρώπινο κολπικό μυοκάρδιο.<sup>72</sup> Στη συνέχεια, η ίδια ομάδα ερευνητών έδειξε επίσης τις αντιισχαιμικές και καρδιοπροστατευτικές δράσεις της νικορανδίλης μέσω της ικανότητας της να περιορίζει την εμφραγματική περιοχή.<sup>73</sup> Οι Yamabe και συν έδειξαν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση νικορανδίλης κατά τη διάρκεια σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου με Θάλλιο 201 οδηγεί σε σημαντική βελτίωση τόσο της έκτασης όσο και της βαρύτητας των ελλειμμάτων πλήρωσης στους ασθενείς με στηθάγχη και σχεδόν φυσιολογικά στεφανιαία επικαρδιακά αγγεία στη στεφανιογραφία.<sup>74</sup> Σε μια άλλη τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η θεραπεία για δύο εβδομάδες με νικορανδίλη (5 mg ημερησίως) στους ασθενείς με μικροαγγειακή στηθάγχη οδηγεί σε σημαντική βελτίωση στην πρόκληση ισχαιμίας κατά την κόπωση μέσω σημαντικής αύξησης του χρόνου μέχρι την εμφάνιση κατάσπασης 1 mm του τμήματος ST, καθώς και στη συνολική διάρκεια άσκησης συγκριτικά με τους ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.<sup>75</sup> Παρόλο που τα παραπάνω δεδομένα δεν είναι πολλά επισημαίνουν τον ρόλο που πιθανότατα θα διαδραματίσει η νικορανδίλη στο μέλλον, όσον αφορά την αντιμετώπιση των ασθενών με μικροαγγειακή στηθάγχη.

Παρόλο που η θεραπεία με νιτρώδη έχει δείξει σε παλαιότερες μελέτες ότι είναι χρήσιμη στον έλεγχο των συμπτωμάτων στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, η αποτελεσματικότητά της στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X είναι απογοητευτική. Σε μια παρατηρητική μελέτη, η υπογλώσσια θεραπεία με νιτρώδη βρέθηκε ότι είναι αποτελεσματική μόνο στο 42% των ασθενών με τυπική στηθάγχη και φυσιολογικά επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία στη στεφανιογραφία.<sup>76</sup> Οι Bugiardini και συν έχουν δείξει ότι υπάρχει βελτίωση στον χρόνο μέχρι την εμφάνιση στηθάγχης και στη μέγιστη κατάσπαση του τμήματος ST τόσο με την ενδοστεφανιαία όσο και με την υπογλώσσια χορήγηση νιτρωδών.<sup>77</sup> Παρομοίως, οι Radice και συν έδειξαν

ότι η διάρκεια άσκησης και ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση κατάσπασης 1 mm του τμήματος ST βελτιώνονται στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X αλλά σημαντικά λιγότερο συγκριτικά με τους ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο.<sup>78</sup> Από την άλλη, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η υπογλώσσια θεραπεία με νιτρούδη επιδεινώνει ή αποτυγχάνει να βελτιώσει την ικανότητα άσκησης.<sup>79,80</sup> Επιπλέον, δεν υπάρχει μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη που να εκτιμά τη δράση των νιτροδών στους ασθενείς με τυπική στηθάγχη και φυσιολογικά στεφανιαία επικαρδιακά αγγεία στη στεφανιογραφία. Έτσι, υπάρχουν διαφωνίες όσον αφορά τη χρήση των νιτροδών στην αντιμετώπιση των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X.

### Βελτίωση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

Λόγω των αυξανόμενων ευρημάτων που υποστηρίζουν τον σημαντικό ρόλο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και του οξειδωτικού stress στην εκδήλωση της νόσου, μελετώνται έντονα οι θεραπευτικές στρατηγικές που στοχεύουν σε αυτές τις διεργασίες. Αυτές οι νέες φαρμακευτικές θεραπείες περιλαμβάνουν τους αναστολείς του ΜΕΑ, τις στατίνες, τα διγουανίδια και τους αναστολείς οξειδωσης των ξανθινών, φάρμακα τα οποία έχει φανεί τα τελευταία χρόνια ότι βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία και μειώνουν το ισχαιμικό φορτίο.

Οι αντισπασμικοί παράγοντες θεραπεύουν κυρίως τα συμπτώματα και την ισχαιμία του καρδιακού συνδρόμου X, ενώ οι παράγοντες που στοχεύουν στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει προταθεί ότι βελτιώνουν την πρόγνωση.

### Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης

Υπάρχουν ευρήματα που υποστηρίζουν ότι υπάρχει όφελος από τη χρήση των ΑΜΕΑ στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης παραμένει άγνωστος, αν και σε μερικές μελέτες βρέθηκε να εμπλέκεται η αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου. Οι ΑΜΕΑ βρέθηκε ότι είναι χρήσιμοι στους ασθενείς με αυξημένο αδρενεργικό τόνο, με οριακή συστηματική αρτηριακή υπέρταση και με επιβεβαιωμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Οι Nalbantgil και συν στη διπλή τυφλή τους μελέτη παρατήρησαν αύξηση του χρόνου άσκησης και του χρόνου μέχρι την εμφάνιση κατασπάσεων του τμήματος ST στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X που έλαβαν τον ΑΜΕΑ σιλαζαπρίλη.<sup>81</sup> Οι Hirooka και συνεργάτες με-

λέτησαν την επίδραση της βαλοσαρτάνης και την αμιλοδιπίνης σε υπερτασικούς ασθενείς και βρήκαν σημαντική βελτίωση στην ενδοθηλιακή λειτουργία στην ομάδα της βαλοσαρτάνης, συγκριτικά με την ομάδα της αμιλοδιπίνης ( $p < 0,001$ ).<sup>82</sup> Πρόσφατα δεδομένα επίσης δείχνουν βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας ιδιαίτερα στους υπερτασικούς ασθενείς, με τον συνδυασμό ΑΜΕΑ και αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτασίνης.<sup>83</sup>

### Στατίνες

Κλινικά και πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι οι στατίνες βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία, τόσο μέσω της μείωσης της χοληστερόλης όσο και μέσω ανεξάρτητων μηχανισμών. Οι Kayikcio και συνεργάτες έδειξαν βελτίωση στην ικανότητα άσκησης, όσον αφορά τη διάρκεια, τον χρόνο μέχρι την εμφάνιση ηλεκτροκαρδιογραφικών μεταβολών και στην προκαλούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας μετά από τη θεραπεία με στατίνες.<sup>84</sup> Ο ακριβής μηχανισμός του οφέλους δεν είναι γνωστός και έχουν γίνει διάφορες υποθέσεις. Σε μια πρόσφατη μελέτη οι Rodriguez και συν παρατήρησαν ότι οι ατορβαστατίνη και η σιμβαστατίνη αυξάνουν τη δραστηριότητα του ενζύμου οξειδάση της λυσίνης, η οποία συνήθως καταστέλλεται από τους προαθηρωγόνους και προφλεγμονώδεις παράγοντες, βελτιώνοντας έτσι την ενδοθηλιακή λειτουργία.<sup>85</sup> Η οξειδάση της λυσίνης είναι ένα εξωκυττάριο ένζυμο το οποίο καταλύει τον σχηματισμό των γεφυρώσεων λυσίνης και υδροξυλυσίνης στον ιστό του κολλαγόνου και της ελαστίνης. Αυτή η δραστηριότητα του ενζύμου είναι πολύ σημαντική για τη φυσιολογική δομή της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, καθορίζοντας τις μηχανικές ιδιότητες του αγγείου. Η αναστολή του ενζύμου οδηγεί σε διαταραχές του συνδετικού ιστού και έχει συνδεθεί με τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Οι Chen και συν αποκάλυψαν σε ζωικά μοντέλα ότι η διατροφική πλούσια σε λιπαρά προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και φλεγμονώδη ενεργοποίηση, βλάβες οι οποίες αναστρέφονται με τη χορήγηση ατορβαστατίνης.<sup>86</sup> Επιπλέον, βρήκαν ότι η αιφνίδια διακοπή των στατινών μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονώδη ενεργοποίηση και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ανεξάρτητα από τις μεταβολές των λιπιδίων, τα οποία μπορεί να είναι υπεύθυνα για τα αυξημένα καρδιαγγειακά συμβάματα μετά τη διακοπή των στατινών.

### Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη έχει βρεθεί ότι διαθέτει ειδικές αγγει-

οπρυστατευτικές δράσεις και μπορεί να βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία.<sup>87</sup> Οι Jadhav και συν σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη έδειξαν ότι η μετοφορμίνη βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία της μικροκυκλοφορίας και μειώνει τη μυοκαρδιακή ισχαιμία σε μια μικρή μελέτη σε μη διαβητικές γυναίκες με καρδιακό σύνδρομο X.<sup>88</sup> Οι ίδιοι ερευνητές παρατήρησαν επίσης μια σημαντική βελτίωση στη μέγιστη κατάσπαση του τμήματος ST στη δοκιμασία κοπώσεως, στο σκωρ Duke και στην επίπτωση του προκάρδιου άλγους στην ομάδα της μετοφορμίνης. Σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη εκτίμησης της δοκιμασίας κοπώσεως σε ασθενείς με προκάρδια δυσφορία χωρίς αύξηση των δεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης, η θεραπεία με μετοφορμίνη συνοδεύτηκε με σημαντική λιγότερη ισχαιμία και χαμηλότερο καταληκτικό ισχαιμία και/ή εμφράγματος συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (ινσουλίνη συν εκκριτικά ινσουλίνης).<sup>89</sup> Αυτά τα δεδομένα δείχνουν το δυνητικό όφελος από τη μετοφορμίνη στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X, μέσω βελτίωσης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αντίστασης στην ινσουλίνη.

### Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Με βάση τον υψηλό επιπολασμό του καρδιακού συνδρόμου X στις γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, έχει προταθεί μια πιθανή αιτιολογική σχέση ανάμεσα στο καρδιακό σύνδρομο X και στην έλλειψη οιστρογόνων. Έχουν μελετηθεί διάφοροι συνδυασμοί, όπως διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων, συζευγμένα οιστρογόνα ήπυ, οιστρογόνα με προγεστερόνη και έχουν βρεθεί ποικίλα αποτελέσματα. Ωστόσο, λόγω των πρόσφατων μελετών που δείχνουν ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα και αυξημένο σχετικό κίνδυνο για καρτίνο του μαστού, δεν προτείνεται η χορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης ως θεραπεία του καρδιακού συνδρόμου X.<sup>90</sup>

Επιπλέον, υπάρχουν ευρήματα που υποστηρίζουν ότι το βραχυπρόθεσμο αρχικό όφελος της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης πιθανόν δεν διατηρείται μακροπρόθεσμα.

### Αλλοπουρινόλη

Η αλλοπουρινόλη είναι ένας ισχυρός αναστολέας της οξειδωσης των ξανθινών και χρησιμοποιείται ευρέως για την προφυλακτική θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (ποδάγρας) καθώς έχει λάβει έγκριση από τον FDA το 1966 για την πρωτοπαθή και δευ-

τεροπαθή υπερουριχαιμία.<sup>91</sup> Ωστόσο, αρχικά είχε δοκιμαστεί στην αναστολή της οξειδωσης της 6 μερκαπτοπουρίνης και στην ενίσχυση των αντικαρκινικών ιδιοτήτων της.<sup>92</sup> Προσφάτως, υπάρχουν πολλά ευρήματα που υποστηρίζουν ότι η αλλοπουρινόλη έχει αγγειοπροστατευτικές δράσεις πέραν της δράσης της στη μείωση του ουρικού και στην αναστολή της οξειδωσης των ξανθινών.<sup>93</sup> Η αλλοπουρινόλη και ο ενεργός της μεταβολίτης οξυπουρινόλη έχουν δείξει σε προηγούμενες μελέτες ωφέλιμες δράσεις στη μυοκαρδιακή ισχαιμία και στη βλάβη επαναιμάτωσης, στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και στις φλεγμονώδεις παθήσεις, τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους. Επιπλέον, η βελτίωση της ηλεκτρομηχανικής σύζευξης από την αλλοπουρινόλη πραγματοποιείται είτε μέσω μείωσης της κατανάλωσης οξυγόνου για την ίδια καρδιακή παροχή είτε μέσω αύξησης της καρδιακής παροχής χωρίς αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί δυνητικά να έχει αντιισχαιμικές δράσεις και να βελτιώνει τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση.<sup>94</sup>

Τα ευρήματα για τον σημαντικό ρόλο του οξειδωτικού στρες στην παθογένεια του καρδιακού συνδρόμου X έχουν ισχυροποιηθεί από τις πρόσφατες παρατηρήσεις ότι η παραγωγή υπεροξειδίου σε βασικές συνθήκες προβλέπει τα μελλοντικά ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>95</sup>

Ωστόσο, οι θεραπευτικές μελέτες με στόχο τη μείωση του οξειδωτικού στρες στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X είναι περιορισμένες. Έχει προταθεί ότι η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας που παρατηρείται με τη συνδυασμένη θεραπεία στατίνης και ΑΜΕΑ σχετίζεται με τη μείωση του οξειδωτικού στρες. Προσφάτως βρέθηκε ότι η υψηλή δόση αλλοπουρινόλης (600 mg/ημερησίως) είναι ικανή να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, μέσω της ικανότητας της να μειώνει το οξειδωτικό στρες, ανεξάρτητα από όποια δράση της στα επίπεδα του ουρικού. Όντως, η υψηλή δόση αλλοπουρινόλης εξαφάνισε το αγγειακό οξειδωτικό στρες σε αυτή τη μελέτη, γεγονός που έκανε την αλλοπουρινόλη βασικό υποψήφιο για τη μείωση του οξειδωτικού στρες στο σύνδρομο X. Επιπλέον, η παρατηρούμενη βελτίωση στην ενδοθηλιακή λειτουργία ήταν 143%, ποσοστό που δεν έχει καταγραφεί σε άλλη μελέτη.<sup>96</sup> Η δράσεις της θεραπείας με αλλοπουρινόλη στην ενδοθηλιακή λειτουργία και στο οξειδωτικό στρες στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X εκτιμώνται στην υπό εξέλιξη μελέτη APE (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00512057>).<sup>97</sup>

## Τροποποίηση του άλγους

Έχουν προταθεί διάφοροι τύποι αναλγητικών παρεμβάσεων με βάση την υπόθεση ότι είναι ενισχυμένη η σωματική και σπλαγχνική αντίληψη του άλγους στους ασθενείς με καρδιακό σύνδρομο X. Τα τελευταία χρόνια έχουν χρησιμοποιηθεί φάρμακα όπως η ιμιπραμίνη και η αμινοφυλλίνη, καθώς και η ηλεκτρική νευροενεργοποίηση με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Τα παράγωγα των ξανθινών (αμινοφυλλίνη) μπορούν να αποτελέσουν θεραπεία πρώτης γραμμής με σκοπό την επίτευξη αναλγητικής δράσης οφειλόμενης στον αποκλεισμό των υποδοχέων αδενουσίνης. Η αδενουσίνη αποτελεί έναν κύριο μεσολαβητή του καρδιακού άλγους και η ενισχυμένη απελευθέρωση της από τις ισχαιμικές περιοχές έχει προταθεί ως η αιτία της αυξημένης αίσθησης του άλγους στη μικροαγγειακή στηθάγχη. Ωστόσο, οι ωφέλιμες δράσεις αυτών των φαρμάκων μπορεί να οφείλονται και σε μια αντισχαιμική τους δράση, μέσω της ικανότητάς τους να αναδιανέμουν τη στεφανιαία αιματική ροή προς τις ισχαιμικές περιοχές. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο τυπικός αναστολέας του χρονίου σπλαγχνικού άλγους, η ιμιπραμίνη, ένα τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό, για τη θεραπεία της ανθεκτικής μικροαγγειακής στηθάγχης.<sup>98</sup> Οι Cannon και συνεργάτες έδειξαν ότι η ιμιπραμίνη μειώνει τη συχνότητα του προκαρδίου άλγους στους ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία μέχρι και 50%.<sup>99</sup> Έτσι, οι κατευθυντήριες οδηγίες του ACC για το καρδιακό σύνδρομο X, που δεν ανταποκρίνεται στην επιθετική τροποποίηση των παραγόντων κίνδυνου, στους β αναστολείς, στους αναστολείς διαύλων ασβεστίου ή στα νιτροώδη, έχουν ως σύσταση τάξης IIb την έναρξη θεραπείας με ιμιπραμίνη.<sup>100</sup> Ωστόσο, η χρήση της παραμένει περιορισμένη λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζει. Έχει επίσης προταθεί η χρήση των βενζοδιαζεπινών, λόγω των αναλγητικών, νευρικών, αντιφλεγμονωδών και μυοχαλαρωτικών τους ιδιοτήτων.<sup>101</sup>

Στους ασθενείς με ανθεκτική μικροαγγειακή στηθάγχη, χρησιμοποιείται και η ηλεκτρική νευροενεργοποίηση, η οποία έχει δείξει αντισχαιμικές δράσεις και έχει βρεθεί ότι μειώνει τα στηθαγγικά επεισόδια και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός αλλά έχει προταθεί η υπόθεση ότι η ενεργοποίηση του σπονδυλικού σωλήνα έχει άμεση δράση πάνω στον τόνο της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας οδηγώντας σε αύξηση της στεφανιαίας αιματικής ροής και βελτίωση των ηλεκτροκαρδιογραφικών μεταβολών που προκαλούνται από την άσκηση. Οι Ridker και συν.<sup>102</sup> έδει-

ξαν ότι η ενεργοποίηση της σπονδυλικής στήλης οδηγεί σε μια σημαντική μείωση του προκαρδίου άλγους και βελτίωση της ποιότητας ζωής σε περίπου 50% των ανθεκτικών σε οποιαδήποτε άλλη θεραπεία ασθενών. Οι μελέτες ηλεκτρικών συσκευών νευροτροποποίησης, όπως είναι η διαδερμική συσκευή ηλεκτρικής νευροενεργοποίησης ήταν μετρίως επιτυχείς στη θεραπεία των ασθενών με καρδιακό σύνδρομο X.

## Ενισχυμένη εξωτερική αντιώθηση

Η ενισχυμένη εξωτερική αντιώθηση είναι μια τεχνική που αυξάνει την αρτηριακή πίεση και την ανάδρομη αορτική ροή κατά τη διάρκεια της διαστολής (διαστολική ενίσχυση). Αυτή η τεχνική μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα μέσω βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας, αύξησης της παράπλευρης κυκλοφορίας, ενίσχυσης της κοιλιακής απόδοσης, καθώς και μέσω περιφερικών δράσεων που παρομοιάζουν με τις δράσεις της τακτικής φυσικής άσκησης.<sup>103</sup> Οι Bonetti και συν ανέφεραν επιτυχή θεραπεία του καρδιακού συνδρόμου X με σοβαρή συμπτωματική δυσλειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας επί απουσίας αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου, με συνολικά 35 ωριαίες ημερήσιες συνεδρίες.<sup>104</sup> Οι Kronhaus και συν.<sup>105</sup> προσφάτως ανέφεραν την εμπειρία τους με 30 ασθενείς με ανθεκτική στηθάγχη λόγω καρδιακού συνδρόμου X που αντιμετώπιστηκαν με ενισχυμένη εξωτερική αντιώθηση και βρήκαν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων, η οποία διήρκεσε για περίπου 11,9 μήνες στο 87% των ασθενών χωρίς να αναφερθούν μειζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα σε κανέναν από αυτούς τους ασθενείς.<sup>106</sup>

## Συμπεράσματα

Εδώ και 50 χρόνια με τη βοήθεια της στεφανιογραφίας έχουμε κατανοήσει καλά τη δομή των μεγάλων επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών και τη λειτουργική τους συμπεριφορά επί παρουσίας σταθερής ή δυναμικής απόφραξης. Ωστόσο, η στεφανιαία μικροκυκλοφορία διαδραματίζει τον κύριο ρόλο στη ρύθμιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης και δυστυχώς οι γνώσεις μας όσον αφορά τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στη σταθερή πρωτοπαθή μικροαγγειακή στηθάγχη παραμένουν στοιχειώδεις. Απαιτείται συνεχόμενη έρευνα για την αποκάλυψη των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, για την κατανόηση του ρόλου τους στην πρόκληση των ισχαιμικών συνδρόμων, για την επίτευξη ομόφωνων συστάσεων όσον αφορά τους ορισμούς

και τέλος για την ανακάλυψη θεραπειών που θα τροποποιούν την πρόοδο της μικροαγγειακής νόσου.

Είναι μακρύς ακόμα ο δρόμος. Μα «*Κι αν πτωχική τη βρεις, η Ιθάκη δεν σε γέλασε. Έτσι σοφός που έγινες, με τόση πείρα, ήδη θα το κατάλαβες η Ιθάκης τι σημαίνουν*». Κ. Π. Καβάφης.

## Βιβλιογραφία

- Cannon RO III, Camici PG, Epstein SE. The pathophysiologic dilemma of angina-like chest pain despite normal coronary angiograms. *Circulation*. 1992; 85: 883-892.
- Lanza Gaetano, Crea Filippo. Primary coronary microvascular dysfunction. Clinical presentation, pathophysiology and management. *Circulation*. 2010; 121: 2317-2325.
- Richard O, Cannon, III. Microvascular Angina and the Continuing Dilemma of Chest Pain With Normal Coronary Angiograms. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 54: 877-885.
- Likoff W, Segal BL, Kasparian H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Eng J Med*. 1967; 276: 1063-1066.
- Herman MV, Elliott WC, Gorlin R. An electrocardiographic, anatomic and metabolic study of zonal myocardial ischemia in coronary heart disease. *Circulation*. 1967; 35: 834-836.
- Kemp HG Jr, Vokonas PS, Cohn PF, Goriin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms: report of a six year experience. *Am J Med*. 1973; 54: 735-742.
- Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL, et al. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 7: 479-483.
- Arbogast R, Bourassa MG. Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. Comparison with patients having significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1973; 32: 257-263.
- Kemp Harvey. Left Ventricular Function in Patients with the Anginal Syndrome and Normal Coronary Arteriograms. *Am J Cardiol*. 1973; 375-376.
- Shaw LJ, Bugiardini R, Bairey Merz CN. Women and Ischemic Heart Disease. *Evolving Knowledge*. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1561-1575.
- Kaski JC, Rosano GMC, 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* 1995; 25: 807-814.
- Vermeltfoort IAC, Raijmakers PGIM, Riphagen II, et al. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data. *Clin Res Cardiol* (2010) 99: 475-481.
- Lanza GA. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart*. 2007; 93: 159-166.
- Mukesh Singh, Sarabjeet Singh, Rohit Arora, Sandeep Khosla. Cardiac syndrome X: Current concepts. *International Journal of Cardiology* 2010; 142: 113-119.
- Opherk D, Zebe H, Weihe E, et al. Reduced coronary dilator capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation*. 1981; 63: 817-825.
- Bottcher M, Botker 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: 1795-801.
- Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal sub-endocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002; 346: 1948-53.
- Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Eur Heart J*. 1997; 18: 60-68.
- Motz W, Vogt M, Rabenau O, Scheler S, Luckhoff A, Strauer BE. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991; 68: 996-1003.
- Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1659-1664.
- Huang PH, Chen YH, Chen YL, et al. Vascular endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with cardiac syndrome X. *Heart*. 2007; 93: 1064-1070.
- Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1983; 1: 1359-1373.
- Koren W, Koldanov R, Peleg E, Rabinowitz B, Rosenthal T. Enhanced red cell sodium-hydrogen exchange in microvascular angina. *Eur Heart J*. 1997; 18: 1296-1299.
- Michael F. O'Rourke, and Wilmer W. Nichols. Microvascular Angina or "Vis a Tergo". *J Am. Coll. Cardiol*. 2010; 55: 611.
- O'Rourke M. How stiffening of the aorta and elastic arteries leads to compromised coronary flow. *Heart*. 2008; 94: 690-691.
- Hoffman JIE. A critical review of coronary reserve. *Circulation*. 1987; 75(Suppl I): I6-11.
- Reis S, Holubkov R, Lee J, et al. Coronary flow velocity response to adenosine characterizes coronary microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary disease: results from the pilot phase of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll. Cardiol* 1999; 33: 1469-1475.
- O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1-13.
- Borlaug B, Melenovsky V, Redfield M, et al. Impact of load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1570-1577.
- Ferro G, Duilio C, Spinelli L, Liucci GA, Mazza F, Indolfi C. Relation between diastolic perfusion time and coronary artery stenosis during stress induced coronary ischemia. *Circulation*. 1995; 92: 342-347.
- O'Rourke M. Microvascular Angina or "Vis a Tergo". *JACC* Vol. 55, No. 6, 2010.
- Lanza GA, Sestito A, Cammarota G, et al. Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol*. 2004; 94: 40-44.
- Tousoulis D, Davies GJ, Asimakopoulos G, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 serum level in patients with chest pain and normal coronary arteries (syndrome X). *Clin Cardiol*. 2001; 24: 301-304.
- Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S, Kaski JC. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1468-1474.
- Teragawa H, Fukuda Y, Matsuda K, et al. Relation between C-reactive protein concentration and coronary microvascular endothelial function. *Heart* 2004; 90: 750-754.
- Turgay Celik, Atila Iyisoy, U. Cagdas Yuksel. Possible pathoge-

- netic role of *Helicobacter pylori* infection in cardiac syndrome X. *International Journal of Cardiology*. 2010; 142: 193-210.
37. Dean JD, Jones CJ, Hutchison SJ, Peters JR, Henderson AH. Hyperinsulinaemia and microvascular angina ('syndrome X'). *Lancet*. 1991; 337: 456-457.
  38. Botker HE, Moller N, Ovesen P, et al. Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet*. 1993; 342: 136-140.
  39. Jadhav S, Ferrell W, Greer IA, Petric JR, Cobbe SM, Sattar N. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 956-963.
  40. Rosano GM, Collins P, Kaski JC, Lindsay DC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA. Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency. *Eur Heart J*. 1995; 16: 610-614.
  41. Hayward CS, Kelly RP, Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res*. 2000; 46: 28-49.
  42. Roque M, Heras M, Roig E, et al. Short-term effects of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal results on coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 139-143.
  43. Albertsson PA, Emanuelsson H, Milsom I. Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and ST segment depression in syndrome X. *Int J Cardiol*. 1996; 54: 13-20.
  44. Rosano GM, Peters NS, Lefroy D, et al. 17-beta-Estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 1500-1505.
  45. Ulrich Förstermann. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Arch-Eur J Physiol*. 2010; 459: 923-939.
  46. Julio A. Panza. Coronary atherosclerosis: extending to the microcirculation? *European Heart Journal*. 2010; 31: 905-907.
  47. Gur M, Yildiz A, Demirbag R, et al. Increased lymphocyte deoxyribonucleic acid damage in patients with cardiac syndrome X. *Mutat Res*. 2007; 617: 8-15.
  48. 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: 53-58.
  49. Shapiro LM, Crake T, Poole-Wilson PA. Is altered cardiac sensation responsible for chest pain in patients with normal coronary arteries? Clinical observation during catheterisation. *BMJ* 1988; 296: 170-171.
  50. Rosen SD, Paulesu E, Wise RJS, et al. Central neural contributing to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart*. 2002; 87: 513-519.
  51. Rosen SD, Paulesu E, Wise RJ, Camici PG. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart* 2002; 87: 513-519.
  52. Lanza GA, Giordano AG, Pristipino C, et al. Abnormal cardiac adrenergic never function in patient with syndrome X detected by [123] metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Circulation*. 1997; 96: 821-826.
  53. Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CN, et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 2000; 342: 829-835.
  54. Nihoyannopoulos P, Kaski JC, Crake T, Maseri A. Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18: 1463-1470.
  55. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17: 499-506.
  56. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal sub-endocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1948-1953.
  57. Chauhan A, Mullins PA, Thuraisingham SI, Petch MC, Schofield PM. Clinical presentation and functional prognosis in syndrome X. *Br Heart J*. 1993; 70: 346-351.
  58. Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Schenke WH, et al. Abnormal cardiac sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16: 1359-1366.
  59. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1391-1395.
  60. Priscilla Lamendola, Gaetano A. Lanza, Antonella Spinelli, et al. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X. *International Journal of Cardiology* 2010; 140: 197-199.
  61. Shao-Sung Huang, Po-Hsun Huang, Hsin-Bang Leu, et al. Serum bilirubin predicts long-term clinical outcomes in patients with cardiac syndrome X. *Heart* 2010; 96: 1227-1232.
  62. Hsin-Bang Leu, Chih-Pei Lin, Wen-Tsai Lin, Tao-Cheng Wu, Shing-Jong Lin, Jaw-Wen Chen. Circulating mononuclear superoxide production and inflammatory markers for long-term prognosis in patients with cardiac syndrome X. *Free Radical Biology & Medicine*. 2006; 40: 983-991.
  63. Pepine Carl, David Anderson, Barry L. Sharaf, et al. Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Outcome in Women Evaluated for Suspected Ischemia Results From the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *JACC*. 2010; 55: 2825-2832.
  64. Fragasso G, Chierchia SL, Pizzetti G, et al. Impaired left ventricular filling dynamics in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effects of  $\beta$  adrenergic blockade. *Heart*. 1997; 77: 32-39.
  65. 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.
  66. Husamettin Erdamar, Nihat Sen, Yusuf Tavitil, et al. The effect of nebivolol treatment on oxidative stress and antioxidant status in patients with cardiac syndrome-X. *Coronary Artery Disease*. 2009, 20: 238-244.
  67. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol*. 1985; 56: 242-246.
  68. Montorsi P, Cozzi S, Loaldi A, et al. Acute coronary vasomotor effects of nifedipine and therapeutic correlates in syndrome X. *Am J Cardiol*. 1990; 66: 302-307.
  69. Ozcelik F, Altun A, Ozbay G. Antianginal and anti-ischemic effects of nisoldipine and ramipril in patients with syndrome X. *Clin Cardiol*. 1999; 22: 361-365.
  70. Sutsch G, Oechslin E, Mayer I, Hess OM. Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol*. 1995; 52: 135-143.
  71. Bugiardini R, Borghi A, Biagetti L, Puddu P. Comparison of verapamil versus propranolol therapy in syndrome X. *Am J Cardiol*. 1989; 63: 286-290.
  72. Carr CS, Yellon DM. Ischaemic preconditioning may abolish the protection afforded by ATP-sensitive potassium channel openers in isolated human atrial muscle. *Basic Res Cardiol*. 1997; 92: 252-260.

73. Imagawa J, Baxter GF, Yellon DM. Myocardial protection afforded by nicorandil and ischaemic preconditioning in a rabbit infarct model in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998; 31: 74-79.
74. Yamabe H, Namura H, Yano T, et al. Effect of nicorandil on abnormal coronary flow reserve assessed by exercise 201Tl scintigraphy in patients with angina pectoris and nearly normal coronary arteriograms. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1995; 9: 755-761.
75. Chen JW, Lee WL, Hsu NW, et al. Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 32-38.
76. 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*. 1995; 25: 807-814.
77. Bugiardini R, Borghi A, Pozzati A, Ottani F, Morgagni GL, Puddu P. The paradox of nitrates in patients with angina pectoris and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 1993; 72: 343-347.
78. Radice M, Giudici V, Albertini A, Mannarini A. Usefulness of changes in exercise tolerance induced by nitroglycerin in identifying patients with syndrome X. *Am Heart J*. 1994; 127: 531-535.
79. Radice M, Giudici V, Pusineri E, et al. Different effects of acute administration of aminophylline and nitroglycerin on exercise capacity in patients with syndrome X. *Am J Cardiol*. 1996; 78: 88-92.
80. Lanza GA, Manzoli A, Bia E, Crea F, Maseri A. Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome X. Clinical and pathophysiological implications. *Circulation*. 1994; 90: 2695-2700.
81. Nalbantgil I, Onder R, Altintig A, et al. Therapeutic benefits of cilazapril in patients with syndrome X. *Cardiology*. 1998; 89: 130-133.
82. Hirooka Y, Kimura Y, Sagara Y, Ito K, Sunagawa K. Effects of valsartan or amlodipine on endothelial function and oxidative stress after one year follow-up in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens Apr* 2008; 30: 267-276.
83. Morimoto S, Maki K, Aota Y, Sakuma T, Iwasaka T. Beneficial effects of combination therapy with angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor on vascular endothelial function. *Hypertens Res Aug*. 2008; 31: 1603-1610.
84. Kayikcio M, Payzih S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can L, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome X. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1999-2005.
85. Rodríguez C, Alcludia JF, Martínez-González J, et al. Statins normalize vascular lysyl oxidase down-regulation induced by proatherogenic risk factors. *Cardiovasc Res Aug 1*. 2009; 83: 595-603.
86. Chen YX, Wang XQ, Fu Y, et al. Pivotal role of inflammation in vascular endothelial dysfunction of hyperlipidemic rabbit and effects by atorvastatin. *Int J Cardiol*. 2009. [Electronic publication ahead of print]. doi:10.1016/j.ijcard.2009.06.019.
87. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1344-1350.
88. Jadhav S, Ferrell W, Greer IA, Petrie JR, Cobbe SM, Sattar N. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 956-963.
89. Kapinya K, Nijjar PS, Stanek M, Amanullah A. Insulin-sensitizing antihyperglycaemic medications are associated with better outcome in patients with diabetes undergoing cardiac stress testing. *Intern Med J*. 2008; 38: 259-264.
90. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 41927.
91. Rundles RW. The development of allopurinol. *Arch Intern Med*. 1985; 145: 1492-1503.
92. George J, Struthers AD. The role of urate and xanthine oxidase inhibitors in cardiovascular disease. *Cardiovasc Ther*. 2008; 26: 59-64.
93. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: Renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev*. 2006; 58: 87-114.
94. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001; 104: 2407-2411.
95. Leu HB, Lin CP, Lin WT, Wu TC, Lin SJ, Chen JW. Circulating mononuclear superoxide production and inflammatory markers for long-term prognosis in patients with cardiac syndrome X. *Free Radic Biol Med*. 2006; 40: 983-991.
96. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006; 114: 2508-2516.
97. Tiong K. Lim, AnnaMaria J Choy, Faisal Khan, Jill JF Belch, Allan D Struthers, Chim C Lang. Therapeutic Development in Cardiac Syndrome X: A Need to Target the Underlying Pathophysiology. *Cardiovascular Therapeutics*. 2009; 27: 49-58.
98. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. *Drugs*. 1991; 42: 730-748.
99. Cannon III RO, Quyyumi AA, Mincemoyer R, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1411-1417.
100. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 159-168.
101. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation*. 2004; 109: 2993-2999.
102. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, Aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997; 336: 973-979.
103. Manchanda A, Soran O. Enhanced external counterpulsation and future directions: step beyond medical management for patients with angina and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1523-1531.
104. Bonetti PO, Gadasalli SN, Lerman A, Barsness GW. Successful treatment of symptomatic coronary endothelial dysfunction with enhanced external counterpulsation. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79: 690-692.
105. Kronhaus KD, Lawson WE. Enhanced external counterpulsation is an effective treatment for Syndrome X. *Int J Cardiol*. 2009; 135: 256-257.
106. Serkan Cay, Tahir Durmaz. Cardiac syndrome X: Is it a treatable disease? *Int J Cardiol* (2009), doi:10.1016/j.ijcard.2009.08.018.