



Vazospastična angina pectoris komplikovana akutnim infarktom miokarda i kompletnim atrioventrikularnim blokom

Vasospastic angina pectoris complicated by acute myocardial infarction and complete atrioventricular block

Milan Pavlović, Goran Koraćević, Snežana Ćirić Zdravković, Nebojša Krstić,
Aleksandar Stojković, Miodrag Damjanović, Danijela Djordjević

Klinički centar Niš, Klinika za kardiovaskularne bolesti, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod. Prolongiran vazospazam sa produženim prekidom protoka u koronarnoj arteriji može dovesti do pojave nekroze miokarda sa porastom kardiospecifičnih enzima, a može biti praćen i poremećajima srčanog ritma, sinkopom, čak i naglom smrću. **Prikaz bolesnika.** Bolesnik, star 55 godina, prilikom izlaganja hladnoći osetio je stežući bol iza grudne kosti, u trajanju od 20-ak minuta tokom koga je došlo do gubitka svesti. Na elektrokardiogramu (EKG) nađen je kompletan atrioventrikularni (AV) blok i izražena elevacija ST segmenta u inferiornim odvodima. Ubrzo je došlo do povlačenja EKG promena i normalizovanja elektrokardiograma, ali sa porastom aktivnosti kardiospecifičnih enzima u serumu. Koronografija je pokazala normalan nalaz leve koronarne arterije i suženje na dužem segmentu medijalnog dela desne koronarne arterije, koje se izgubilo posle intrakoronarnog davanja nitroglicerina. Određena je peroralna terapija diltiazemom, amlodipinom, isosorbid mononitratom, molsidominom, aspirinom, simvastatinom. Nakon sedam meseci terapija je obustavljena, ali je došlo do ponavljanja anginoznih napada i zabeležena je tranzitorna elevacija ST segmenta u inferiornim odvodima u EKG-u, uz pojavu učestalih ventrikularnih ekstrasistola, bez porasta enzima. Ponovno uvođenje terapije dovelo je do povlačenja tegoba. **Zaključak.** Koronarni dilatatori u maksimalnim dozama mogu prevenirati napade vazospastične angine.

Ključne reči:

angina pectoris, varijanta; vazokonstrikcija; infarkt miokarda; srce, blok; lečenje lekovima.

Abstract

Background. A prolonged coronary artery spasm with interruption of coronary blood flow can lead to myocardial necrosis and increase of cardiospecific enzymes and can be complicated with cardiac rhythm disturbances, syncope, or even sudden cardiac death. **Case report.** A 55-year old male felt a severe retrosternal pain when exposing himself to cold weather. The pain lasted for 20 minutes and was followed by the loss of conscience. Electrocardiogram (ECG) showed a complete atrioventricular (AV) block with nodal rhythm and marked elevation of ST segment in inferior leads. Electrocardiogram was soon normalized, but serum activities of cardiospecific enzymes were increased. Coronarography showed normal findings for the left coronary artery and a narrowing at the middle part of the right coronary artery, which disappeared after intracoronary application of nitroglycerine. The following therapy was prescribed: Diltiazem, Amlodipin, Isosorbid mononitrate, Molisdomin, Atrovastatin, Aspirin and Nitroglycerine spray. After 7 months medicaments were abandoned and the patient experienced again recurrent chest pain episodes at rest. Transitory ST segment elevation was recorded in inferior leads of ECG, but without increase of cardiospecific enzymes serum activities. After restoration of the medicament therapy anginal episodes ceased. **Conclusion.** Coronary dilators in maximal doses can prevent attacks of vasospastic angina.

Key words:

angina pectoris, variant; vasoconstriction; myocardial infarction; heart block; drug therapy.

Uvod

Za razliku od klasične angine pectoris koja se ispoljava u toku fizičkog napora, vazospastična angina pectoris pojavljuje se u miru, ponavlja u određeno doba dana, najčešće u ranim jutarnjim časovima. Ovaj sindrom prvi je opisao Prin-

zmetal 1959. godine i pretpostavio da se u osnovi poremećaja nalazi prolazni spazam koronarne arterije¹. Izražen i prolongiran vazospazam sa produženim prekidom protoka u koronarnoj arteriji može dovesti do pojave nekroze miokarda sa porastom aktivnosti kardiospecifičnih enzima u serumu. Epizode koronarnog spazma mogu biti praćene poremećaji-

ma srčanog ritma i provođenja, može doći i do pojave sinkopa, čak i nagle srčane smrti.

Prikaz bolesnika

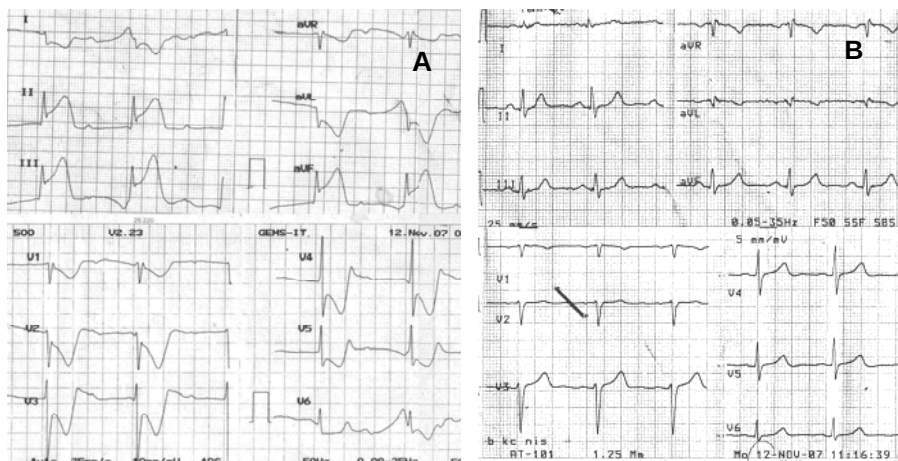
Bolesnik, star 55 godina, prilikom izlaganja hladnoći posle izlaska iz tople prostorije, osetio je stežući bol iza grudne kosti. Bol je bio rastućeg intenziteta, trajao je 20-ak minuta, bio je praćen gušenjem i malaksalošću, a zatim je došlo do gubitka svesti i pada na ulici. Bolesnik je bio ranije lečen od opstruktivne plućne bolesti. Pušio je preko 20 cigareta dnevno, i nije imao druge faktore rizika za nastanak koronarne bolesti.

Pri pregledu bio je bled, hladno preznjen. Prilikom ukazivanja prve pomoći izmeren mu je snižen krvni pritisak 90/60 mmHg. Nađena je bradikardija i srčani tonovi oslabljenog inteziteta. Na elektrokardiogramu (EKG) pri prijemu bolesnika, posle intravenskog davanja fiziološkog rastvora i ampule atropina (1 mg) na terenu od strane lekara hitne pomoći, nađen je kompletan AV blok, sa nodalnim ritmom i srčanom frekvencijom od 50/min. Registrovana je elevacija ST segmenta od 8 mm u inferiornim odvodima D3, AVF, elevacija ST manjeg stepena u D2, i slika depresije ST segmenta u recipročnim odvodima D1 i AVL. Ubrzo je došlo do popravljavanja elektrokardiograma, nestanka kompletnog AV bloka i pojave sinusnog ritma sa srčanom frekvencijom 80/min (slika 1).

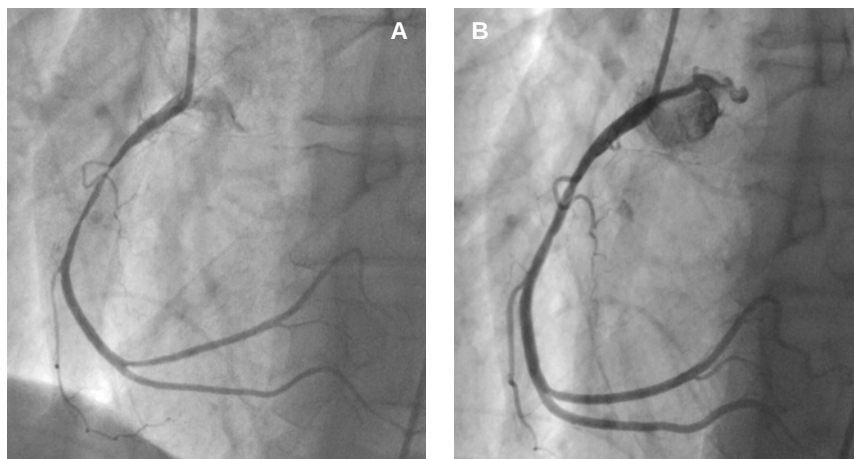
Bolesnik je hospitalizovan i ehokardiografski utvrđena

je normalna veličina leve komore. Registrovana je hipokinezija inferoposteriornog zida u bazalnom delu i očuvana globalna kontraktilna funkcija leve komore. Na radiografiji (Rtg) pluća i srca nađena je normalna srčana senka, hiperinflacija pluća i spuštene plućne baze. Na 24-časovnom Holter elektrokardiogramu registrovan je sinusni ritam sa minimalnom srčanom frekvencijom od 58/min, maksimalnom frekvencijom od 119/min i srednjom srčanom frekvencijom od 72/min. Nije bilo pauza u srčanom radu (> 2 sec), niti poremećaja u atrioventrikularnom provođenju. Zabeležene su retke atrijalne i ventrikularne ekstrasistole i nije bilo značajnijih promena ST segmenta niti T-talasa. Laboratorijske analize pokazale su povećane vrednosti troponina I 0,36 $\mu\text{g/L}$ i CKMB 10,4 ng/mL, (gornja granica normalnih vrednosti je 0,04 $\mu\text{g/L}$ za troponin i 3,5 ng/mL za CKMB) i normalne vrednosti glikemije, lipida, ureje, kreatinina, elektrolita i krvne slike.

Koronarografija je pokazala normalni nalaz sistema leve koronarne arterije i suženje na dužem segmentu medijalnog dela desne koronarne arterije (slika 2). Posle intrakoronarnog davanja nitroglicerina došlo je do izraženog povlačenja suženja desne koronarne arterije. Rezidualna stenoza medijalnog segmenta posle vazodilatacije nije više značajno sužavala lumen desne koronarne arterije, ali je mogla da ukaže na bolest zida arterije kao teren za nastanak vazospazma. Predloženo je dalje medikamentno lečenje.



Sl. 1 – Elektrokardiogram u toku epizode vazospastične angine pectoris (A) i tri sata posle ataka (B)



Sl. 2 – Arteriogram desne koronarne arterije pre (A) i posle (B) intrakoronarnog davanja nitroglicerina

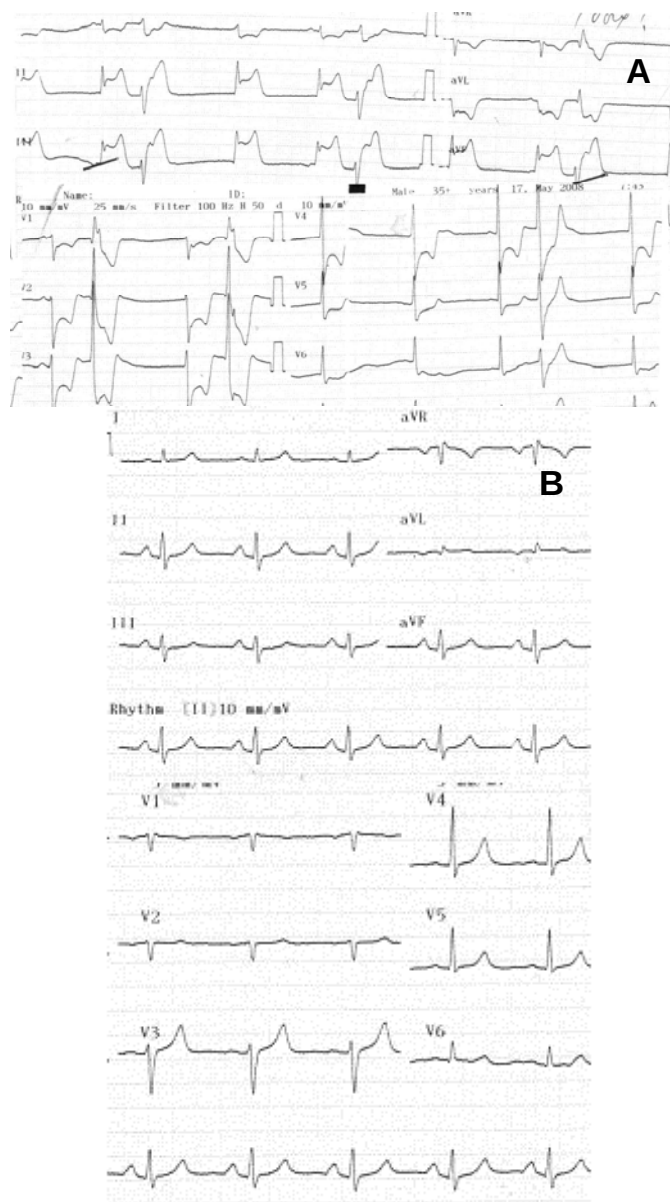
Bolesnik je primljen sa slikom akutnog infarkta inferiornog zida, sa porastom aktivnosti kardiospecifičnih enzima u serumu. Infarkt je u akutnoj fazi komplikovan pojavom Adam Stokes-ovog sindroma, u sklopu tranzitornog kompletnog AV bloka. Koronarografijom je nađeno postojanje spazma desne koronarne arterije i odsustvo fiksne opstruktivne koronarne stenozе.

Insistirano je da bolesnik prestane da puši i predloženo dobro utoplјavanje prilikom izlaganja hladnoći. Data je sledeća peroralna medikamentna terapija: diltiazem 90 mg, ujutru i uveče; amlodipin 5 mg uveče; isosorbid mononitrat 40 mg, ujutru i u podne; molsidomin 8 mg uveče; aspirin 100 mg ujutru; simvastatin 40 mg uveče i nitroglicerин u spreju po potrebi. Predloženo je da bolesnik nastavi raniju terapiju za opstruktivnu bolest pluća i da ponovi 24-časovni Holter EKG i test opterećenja. U toku hospitalnog lečenja bolesnik nije imao anginoznih tegoba niti ishemijskih promena na EKG-u.

Nakon sedam meseci bolesnik je postepeno smanjivao doze medikamentne terapije. Iz terapije su isključeni diltiazem, amlodipin i isosorbid mononitrat. Ponavljano su počeli da se javljaju bolovi u sredogrđu u trajanju od desetak minuta, u miru, izraženije u ranim jutarnjim časovima, zbog čega je bolesnik ponovo hospitalizovan.

Na EKG-u u toku anginoznog napada u miru (slika 3) ponovo je zabeležena tranzitorna elevacija ST segmenta u D2, D3 i AVF, i depresija ST segmenta u D1, AVL, kao i u prekordijalnim odvodima V1–V5, uz pojavu učestalih ventrikularnih ekstrasistola. Neposredno posle prestanka epizode vazospastične angine došlo je do potpune normalizacije EKG-a. Troponin i drugi markeri nekroze miokarda prilikom ove hospitalizacije nisu bili povećani i nisu registrovani poremećaji atrioventrikularnog provođenja.

Bolesniku je vraćena intenzivna medikamentna terapija i u toku narednih meseci nisu se više javljale anginozne tegobe. Na Holter EKG-u nije registrovana ishemijska miokarda.



Sl. 3 – Elektrokardiogram nakon sedam meseci, a posle obustavljanja terapije: u toku epizode vazospastične angine pektoris (A) i 30 minuta posle ataka (B)

Diskusija

Za razliku od klasične angine pectoris koja se ispoljava u toku fizičkog napora, vazospastičnu anginu pectoris ne provocira fizičko opterećenje, pojavljuje se u miru, ponavljano u određeno doba dana, najčešće u ranim jutarnjim časovima. Ovaj sindrom prvi je opisao Prinzmetal 1959. godine i pretpostavio da se u osnovi poremećaja nalazi prolazni spazam koronarne arterije¹. Ova koncepcija kasnije je potvrđena koronarnom arteriografijom i testovima koji provociraju vazospazam^{2,3}. Najčešće se spazam pojavljuje na jednom segmentu koronarne arterije, može dovesti do potpunog prekida protoka krvi i pojave transmuralne ishemije miokarda, sa anginoznim bolom i elevacijom ST segmenta na elektrokardiogramu.

Spazam koronarne arterije može nastati zbog disfunkcije endotela arterije i predominacije vazokonstriktornih uticaja nad vazodilatatornim faktorima. Smanjena lokalna produkcija vazodilatatornih supstanci – azot oksida i prostaciklina i/ili povećano oslobađanje vazokonstriktornih supstanci – kateholamina angiotenzina II, tromboksana A₂, serotonina, endotelina, histamina, leukotriena i vazopresina, mogu dovesti do konstrikcije glatke muskulature medije arterije i pojave spazma koronarne arterije. Poremećaj simpatičke inervacije i lokalni disbalans simpatičke i parasimpatičke aktivnosti na nivou koronarnih arterija, može imati za posledicu povećanje senzitivnosti vazokonstriktornih alfa adrenergičkih receptora i pojavu koronarnog spazma¹.

Spazam koronarne arterije može nastati na terenu ateroskleroze koji značajno sužava lumen arterije, ali i na segmentu arterije bez vidljivog fiksnog aterosklerotskog suženja. Produženi spazam koronarne arterije sa prekidom protoka krvi može dovesti i do aktivacije i agregacije trombocita, kao i pokretanja kaskade koagulacije, sa razvojem koronarne tromboze i infarkta miokarda¹.

Koronarni spazam može biti superponiran i na aterosklerozi sa rupturom ili erozijom endotela i imati manji ili veći značaj u evoluciji akutnog koronarnog sindroma. Aktivacija trombocita na mestu rupturisanog trombotičkog plaka dovodi do oslobađanja tromboksana A₂ i serotonina koji imaju vazokonstriktorni uticaj i dovode do daljeg sužavanja lumena koronarne arterije¹.

Epizode spazma koronarne arterije u vazospastičnoj angini pectoris, po pravilu, javljaju se nevezano od fizičkog napora, u miru, pa je termin varijantna angina i uveden da označi bol u sredogruđu sa drugačijim karakteristikama pojave u odnosu na klasičnu anginu pectoris. U varijantnoj angini bol se pojavljuje u cikličnim intervalima i ponavlja se obično u isto doba dana, češće u ranim jutarnjim časovima. Periodi pogoršanja tegoba mogu biti kombinovani sa dužim ili kraćim intervalima smanjenja tegoba i stabilizovanja stanja, u trajanju od nekoliko nedelja ili meseci. Studije sa 24 časovnim ambulatornim EKG-om bolesnika sa vazospastičnom anginom pectoris pokazale su da postoje i asimptomatske ishemijske epizode, izraženije u ranim jutarnjim časovima. Nađeno je i postojanje udruženosti koronarnog spazma i drugih vazospastičnih poremećaja kao što su migrena, Raynaud fenomen itd. Bolesnici sa varijantnom anginom pe-

ktoris su mladi u odnosu na bolesnike sa klasičnom anginom pectoris. Kod njih su obično u manjoj meri prisutni klasični faktori rizika od ateroskleroze, sa izuzetkom pušenja¹.

Izražen i prolongiran vazospazam sa produženim prekidom protoka u koronarnoj arteriji može dovesti do pojave nekroze miokarda sa porastom aktivnosti kardiospecifičnih enzima u serumu i do razvoja *non Q* ili *Q*-infarkta miokarda⁴⁻⁷. Može doći i do pojave tranzitornog *Q*-zupca u elektrokardiogramu, što je posledica prolaznog gubitika električne aktivnosti membrane miokardnih ćelija u toku spazma. Napad vazospastične angine pectoris može, u ređim situacijama provocirati pojavu akutne srčane insuficijencije¹.

Epizode koronarnog spazma mogu biti praćene poremećajima srčanog ritma i provođenja, može doći i do pojave sinkopa, čak i nagle srčane smrti^{5,6}. Pojava transmuralne ishemije miokarda uzrokovane spazmom koronarne arterije može dovesti do poremećaja srčanog ritma koji se mogu ispoljiti simultano sa nastankom ishemije, a mogu se pojaviti i kasnije, u toku reperfuzije, sa popuštanjem koronarnog spazma⁷. U toku spazma koronarne arterije može doći do prolaznih poremećaja AV ili intraventrikularnog provođenja i bradikardije. Pojava kompletnog AV bloka može biti komplikovana nastankom ventrikularnih malignih poremećaja ritma. Kod bolesnika sa varijantnom anginom učestalost pojave sinkope iznosi i do 25% i predstavlja znak nepovoljnije prognoze bolesnika.

Ključ dijagnoze vazospastične angine je pojava tranzitorne elevacije ST segmenta, udružene sa anginoznim bolom u mirovanju. Ambulantni 24 časovni Holter EKG pokazao je da preko 70% ishemijskih epizoda u varijantnoj angini pectoris nije praćeno simptomima. U provociranju vazospazma koristi se test hiperventilacije i test izlaganja hladnoći. Hiperventilacija u toku 6 min, u jutarnjim časovima, izolovana ili udružena sa fizičkim naporom u testu opterećenja, je metod za ispitivanje varijantne angine pectoris. Ovaj test nema senzitivnost kakvu imaju testovi sa ergonovinom ili acetilholinom^{2,3}. Bolesnici sa pozitivnim nalazom u testu imaju izraženiju aktivnost bolesti i ozbiljnije poremećaje srčanog ritma i provođenja, a mogu imati i spazam na više segmenata različitih koronarnih arterija.

U lečenju varijantne angine pectoris neophodno je prekinuti pušenje. Najvažniji lekovi su antagonisti kalcijuma u kombinaciji sa dugodelujućim nitratima. Potrebno je da se medikamentna terapija sprovodi u dužem vremenskom periodu.

Antagonisti kalcijuma smanjuju koncentraciju intracelularnog kalcijuma, redukuju kontraktilnost glatkih mišićnih ćelija u medijalnom sloju arterije i smanjuju tonus koronarnih arterija. Efikasni su u prevenciji koronarnog spazma i treba ih prepisivati u maksimalno podnošljivoj dozi⁸. Ukoliko se jednim antagonistom kalcijuma ne postigne zadovoljavajući rezultat, može se dodati antagonist kalcijuma druge klase. Mogu se kombinovati diltiazem ili verapamil sa nekim dugodelujućim dihidropiridinskim preparatom i, na ovaj način, dobija se dobar i balansiran efekt na srčanu frekvenciju. Kod napada vazospastične angine pectoris može se koristiti, pored nitroglicerina, i nifedipin sublingvalno u cilju popuštavanja koronarnog spazma, uz rizik pojave hipotenzije i reflek-

sne tahikardije. Antagonisti kalcijuma druge generacije, amlodipin i felodipin, i treće generacije, lercanidipin, takođe, pokazali su efikasnost u prevenciji pojave vazospazma, a pogodnostima je u doziranju jednom dnevno, zbog produženog trajanja dejstva^{8,9}.

U terapiji vazospastične angine pectoris važno mesto imaju i nitrati. Nitroglicerina sublingvalno ili intravenski obično brzo prekida napad vazospastične angine, a dugodelujući nitrati korisni su u prevenciji anginoznih napada. Nitrati su značajni zbog koronarne vazodilatacije, a takođe i zbog smanjenja miokardne potrošnje kiseonika. Glavno ograničenje nitrata je tolerancija, koja se brzo razvija sa kontinuiranom primenom leka. Ovaj problem može se prevazići uvođenjem pauza uzimanja leka u toku noći, tako što se nitrat dozira ujutru i u podne, uz pokrivanje noći molsidominom, a ne nitratnim koronarnim dilatatorom⁸.

ACE inhibitori pokazali su nešto nižu efikasnost u prevenciji koronarnog spazma, u poređenju sa antagonistima kalcijuma i nitrata. Ukoliko i pored pune terapije maksimalnim dozama dva antagonista kalcijuma i nitrata i dalje postoje napadi vazospastične angine pectoris, može se pokušati sa uvođenjem alfa blokatora doksazosina⁸.

Magnezijum ispoljava neke efekte antagonista kalcijuma i doprinosi stabilizaciji bolesti. Kardioselektivni beta blokatori mogu se koristiti kod ovih bolesnika, ali samo zajedno sa nitrata i dihidropiridinskim antagonistima kalcijuma. Neselektivni beta blokatori se ne preporučuju, s obzirom da blokadom beta-2 receptora koronarnih arterija mogu dovesti do predominacije vazokonstriktornog uticaja preko slobodnih alfa receptora i pogoršanja napada vazospazma. Aspirin u maloj dozi indikovao je kod bolesnika sa varijant-

nom anginom, a posebno značajno mesto ima u akutnom koronarnom sindromu. Statini popravljaju funkciju endotela koronarne arterije i doprinose stabilizaciji vazospastične angine pectoris¹⁰.

Kada dođe do remisije simptoma može se pokušati postepeno smanjenje medikamentne terapije, ali je ipak potrebno ostaviti dugodelujući antagonist kalcijuma. Bolesnici sa vazospastičnom anginom komplikovanom tranzitornim kompletnim AV blokom ili malignim srčanim tahiaritmijama imaju povećan rizik od nagle srčane smrti. Prognoza bolesnika sa varijantnom anginom pectoris je nepovoljnija kod bolesnika koji imaju opstruktivne (fiksne) aterosklerotske lezije koronarnih arterija¹¹. Opstruktivna koronarna bolest leči se pored medikamentne terapije i revaskularizacionim postupcima – perkutanom koronarnim intervencijama ili hirurškom revaskularizacijom.

Zaključak

Izražen i prolongiran vazospazam sa produženim prekidom protoka u koronarnoj arteriji može dovesti do pojave nekroze miokarda sa porastom aktivnosti kardiospecifičnih enzima u serumu. Bolesnici sa vazospastičnom anginom komplikovanom tranzitornim kompletnim AV blokom ili malignim srčanim tahiaritmijama imaju povećan rizik od nagle srčane smrti. Lekovi sa dilatatornim efektom na koronarne arterije – nitrati i antagonisti kalcijuma sa dugotrajnim dejstvom, dati u maksimalnim dozama, mogu uspešno prevenirati napade vazospastične angine. Statini sa antiinflamatornim vaskularnim uticajem povoljno utiču u stabilizovanju vazospastične angine pectoris.

L I T E R A T U R A

1. Mayer S, Hillis LD. Prinzmetal's variant angina. Clin Cardiol 1998; 21(4): 243–6.
2. Sueda S, Fukuda H, Watanabe K, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, et al. Usefulness of accelerated exercise following mild hyperventilation for the induction of coronary artery spasm: comparison with an acetylcholine test. Chest 2001; 119(1): 155–62.
3. Hirano Y, Uehara H, Nakamura H, Ikuta S, Nakano M, Akiyama S, et al. Diagnosis of vasospastic angina: comparison of hyperventilation and cold-pressor stress echocardiography, hyperventilation and cold-pressor stress coronary angiography, and coronary angiography with intracoronary injection of acetylcholine. Int J Cardiol 2007; 116(3): 331–7.
4. Sueda S, Saeki H, Otani T, Mineoi K, Kondou T, Yano K, et al. Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. Am J Cardiol 2000; 85(3): 391–4, A10.
5. Hung MJ, Cheng CW, Yang NI, Hung MY, Cherng WJ. Coronary vasospasm-induced acute coronary syndrome complicated by life-threatening cardiac arrhythmias in patients without hemodynamically significant coronary artery disease. Int J Cardiol 2007; 117(1): 37–44.
6. Unverdorben M, Haag M, Fuerste T, Weber H, Vallbracht C. Vasospasm in smooth coronary arteries as a cause of asystole and syncope. Cathet Cardiovasc Diagn 1997; 41(4): 430–4.
7. Lip GY, Gupta J, Khan MM, Singh SP. Recurrent myocardial infarction with angina and normal coronary arteries. Int J Cardiol 1995; 51(1): 65–71.
8. Kijima M. Treatment and prognosis of vasospastic angina. Nippon Rincho 2003; 61(suppl 5): 159–66.
9. Antman E, Muller J, Goldberg S, MacAlpin R, Rubenfire M, Tabatznik B, et al. Nifedipine therapy for coronary-artery spasm. Experience in 127 patients. N Engl J Med 1980; 302(23): 1269–73.
10. Tanabe Y, Itoh E, Suzuki K, Ito M, Hosaka Y, Nakagawa I, et al. Limited role of coronary angioplasty and stenting in coronary spastic angina with organic stenosis. J Am Coll Cardiol 2002; 39(7): 1120–6.
11. Shimokawa H, Nagasawa K, Irie T, Egashira S, Egashira K, Sagara T, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with variant angina. A comparative study between western and Japanese populations. Int J Cardiol 1988; 18(3): 331–49.

Primljen 13. X 2009.
Revidiran 19. II 2010.
Prihvaćen 3. III 2010.