


<p>e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p>Medical Sciences</p> <p>Official website: www.medicisciences.com</p>	
---	--	---

Prinzmetal angina: a literature review

Karina Brizickaja¹, Ieva Daniliauskaitė¹

¹ *Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Prinzmetal angina (PA) is a rare cardiological disease characterized by episodic chest pain due to coronary artery spasm. Cardiovascular spasms can be caused by various pathophysiological mechanisms that disturb the balance of vasoconstrictive and vasodilatory substances. PA can be provoked by various triggers: smoking, alcohol, certain medicaments, stress or hyperventilation. PA diagnostic criteria include nitrate-responsive angina, ischemic electrocardiogram changes and coronary artery spasm detected during cardiac catheterization by drug-induced provocative tests. Acute coronary artery spasm attacks can be relieved by the administration of nitroglycerin. Long-acting nitrates and calcium channel blockers are used to prevent vasospastic episodes. It is also recommended to make healthy lifestyle changes and avoid predisposing factors for coronary spasms to ensure long-term remission of angina. Undiagnosed and untreated PA may lead to life-threatening complications such as myocardial infarction, arrhythmia or sudden cardiac death. Therefore, it is important to understand the potential threat of untreated PA and to promote early identification and diagnosis of this disease. This review reveals the main etiological factors of Prinzmetal angina, its symptoms, diagnostic criteria and treatment peculiarities.

Keywords: Prinzmetal angina, variant angina, chest pain, coronary artery spasm.

Prinzmetalio angina: literatūros apžvalga

Karina Brizickaja¹, Ieva Daniliauskaitė¹

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Prinzmetalio angina (PA) – reta kardiologinė patologija, pasireiškianti ramybės krūtinės skausmu, kuris atsiranda dėl vainikinių arterijų spazmo. Širdies kraujagyslių spazmą gali sukelti įvairūs patofiziologiniai mechanizmai, sutrikdantys vazokonstriktinių ir vazodilatacinių medžiagų pusiausvyrą. Dažnai šią anginos formą gali išprovokuoti įvairūs trigeriai: rūkymas, alkoholis, tam tikri vaistai, stresas, hiperventiliacija. PA diagnozuojama, kai pasireiškia PA būdinga krūtinės angina, praeinanti pavartojus nitratus, bei patvirtinama miokardo išemija elektrokardiogramoje arba nustatomas vainikinių arterijų spazmas širdies kateterizacijos metu atliekant provokacinius mėginius. Ūmiam anginos priepuoliui numalšinti skiriamas nitroglicerinas. Ilgalaikei anginos epizodų profilaktikai skiriami ilgo veikimo nitratai ir kalcio kanalų blokatoriai, kurie veiksmingai slopina vainikinių arterijų spazmus. Taip pat rekomenduojama keisti gyvenimo būdą ir vengti spazmus provokuojančių veiksnių, kad būtų užtikrinta ilgalaikė anginos remisija. Laiku nenustačius ir nepaskyrus tinkamo gydymo, PA gali sukelti tokias gyvybei pavojingas komplikacijas kaip miokardo infarktas, aritmijos ir staigi mirtis. Todėl labai svarbu suprasti potencialią negydomos PA grėsmę ir mokėti laiku atpažinti ir diagnozuoti šią patologiją. Šioje apžvalgoje aptariami pagrindiniai Prinzmetalio anginos rizikos veiksniai, klinikiniai simptomai, diagnostiniai kriterijai ir gydymo ypatumai.

Raktiniai žodžiai: Prinzmetalio angina, variantinė angina, vainikinių arterijų spazmas, krūtinės skausmas.

1. Įžanga

Prinzmetalio angina (PA), arba variantinė angina – tai reta krūtinės anginos forma, kuriai yra būdingas ramybėje pasireiškiantis krūtinės skausmas, atsirandantis dėl vainikinių arterijų spazmo [1]. PA dažniausiai nustatoma 40-70 metų amžiaus asmenims, ir ją dažniau serga moterys ir Japonijos gyventojai [2, 3]. Be krūtinės anginos simptomų, Prinzmetalio angina gali sukelti miokardo infarktą, kairiojo skilvelio nepakankamumą, aritmijas ar net staigią mirtį [4]. Šios gyvybei pavojingos komplikacijos pasireiškia apie 25% pacientų, sergančių PA [5]. Todėl yra labai svarbu mokėti atpažinti ir diagnozuoti šią ligą bei laiku paskirti tinkamą gydymą, kad galima būtų išvengti mirtinų komplikacijų. Šioje apžvalgoje atskleidžiami pagrindiniai Prinzmetalio anginos etiologiniai veiksniai, simptomai bei diagnostikos ir gydymo ypatumai.

2. Etiologija

Nors tikslus Prinzmetalio anginos išsivystymo mechanizmas nėra žinomas, manoma, kad pagrindinis vaidmuo tenka epikardinių vainikinių arterijų spazmui. Spazmas gali atsirasti dėl parasimpatinio aktyvumo susilpnėjimo, padidėjusios vazokonstrikcinių medžiagų sintezės, oksidacinio streso arba kraujagyslių endotelio disfunkcijos, dėl kurios sutrinka azoto oksido išskyrimas ir mažėja kraujagysles plečiantis poveikis [6]. Dėl kraujagyslių spazmo mažėja miokardo aprūpinimas deguonimi, vystosi kardiomiocitų išemija, kuri pasireiškia anginai būdingais klinikiniais simptomais.

PA dažnai išsivysto asmenims be vainikinių arterijų stenozės, todėl šia liga sergantys pacientai dažnai neturi tipinių širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, išskyrus rūkymą, kuris didina vazospazmo riziką [7]. Be to, anginos epizodas gali būti išprovokuotas įvairių veiksnių [4]. Žalingi įpročiai – rūkymas, alkoholio ar narkotinių medžiagų (ypač kokaino ar amfetamino) vartojimas – gali išprovokuoti arterijų spazmą ir miokardo infarktą [7]. β -adrenoblokatoriai, medikamentai nuo migrenos arba chemoterapiniai vaistai pasižymi vazokonstrikciniu poveikiu ir gali sukelti anginos epizodą. Emocinis stresas, šalto oro poveikis, hiperventiliacija ir Valsalvos mėginys taip pat priskiriami prie PA predisponuojančių veiksnių [4, 8].

3. Klinikiniai simptomai

Prinzmetalio anginai yra būdingas krūtinės skausmas, atsirandantis ramybėje ir trunkantis nuo 5 iki 30 minučių [9]. Dažniausiai žmonės patiria skausmą nakties metu arba anksti ryte [10]. Anginos epizodas gali pasireikšti ir dėl predisponuojančių veiksnių įtakos. PA būdingas skausmas sumažėja ar praeina pavartojus nitratus [1]. Svarbu mokėti atskirti PA nuo stabilios krūtinės anginos. Pagrindiniai Prinzmetalio ir stabilios krūtinės anginos skirtumai pateikti Lentelėje 1.

PA gali pasireikšti ne tik krūtinės skausmu, jai būdingi ir kiti simptomai. Jų pasireiškimas priklauso nuo spazmo paveiktos kraujagyslės dydžio ir lokalizacijos. Trumpalaikiai smulkių arterijų spazmai gali likti nepastebėti. Ilgai užtrukę spazmai gali sukelti miokardo infarktui ar aritmijoms būdingus simptomus ir požymius arba retais atvejais staigią mirtį [1].

Lentelė 1. Prinzmetalio ir stabilios krūtinės anginos skirtumai [4]

Kriterijus	Prinzmetalio angina	Stabili krūtinės angina
Dažnis	Reta liga	Pakankamai dažna liga
Amžius	Jaunesnių žmonių liga	Vyresnių žmonių liga
Lytis	Dažnesnė moterims	Dažnesnė vyrams
Etninė priklausomybė	Dažna japonams	Nenustatyta specifinės etninės priklausomybės
Rizikos veiksniai	Rūkymas, alkoholis, narkotikai, vaistai, hiperventiliacija	Klasikiniai kardiovaskuliniai rizikos veiksniai
Cirkadinis ritmas	Epizodai dažnesni naktį arba anksti ryte	Nenustatyta ryšio tarp paros laiko ir epizodų pasireiškimo dažnio
Ramybė/fizinis krūvis	Angina atsiranda ramybėje ar lengvo fizinio krūvio metu	Angina atsiranda fizinio krūvio metu
EKG	ST segmento pakilimas	ST segmento nusileidimas

4. Diagnostika

2013 m. buvo sukurta Tarptautinė vainikinių kraujagyslių sutrikimų tyrimų grupė (angl. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS)). Šios grupės tikslas buvo tarptautiniu mastu suvienodinti vainikinių kraujagyslių vazomotorinių sutrikimų diagnostinius kriterijus. PA diagnostika apima

tris aspektus: klasikinių PA klinikinių simptomų pasireiškimą, miokardo išemijos dokumentavimą savaiminių anginos epizodų metu ir vainikinių arterijų spazmo patvirtinimą [11]. Variantinės anginos diagnostiniai kriterijai apibendrinti Lentelėje 2.

Lentelė 2. Prinzmetalio anginos diagnostiniai kriterijai [11]

Diagnostiniai kriterijai	Apibūdinimas
1. Nitratais kontroliuojama krūtinės angina	Savaiminis epizodas, kuriam būdingas vienas iš žemiau išvardintų požymių: <ul style="list-style-type: none"> • Krūtinės angina ramybėje, ypač naktį arba anksti ryte • Fizinio krūvio tolerancijos sumažėjimas ryte • Anginos epizodas gali būti išprovokuotas hiperventiliacijos • Kalcio kanalų blokatoriai (bet ne β-adrenoblokatoriai) slopina epizodus
2. Laikini išeminiai pokyčiai, nustatyti elektrokardiogramoje (EKG)	Būdingas vienas iš žemiau išvardintų požymių bent dviejuose gretimose derivacijose: <ul style="list-style-type: none"> • ST segmento pakilimas $\geq 0,1$ mV • ST segmento nusileidimas $\geq 0,1$ mV • Naujai atsiradusios neigiamos U bangos
3. Vainikinių arterijų spazmas	Trumpalaikė pilna ar dalinė ($> 90\%$ susiaurėjimas) vainikinės arterijos okliuzija su krūtinės angina ir išeminiiais EKG pokyčiais, kuri atsiranda savaime arba kaip atsakas į provokuojantį dirgiklį (dažniausiai į acetilcholiną, ergometriną arba hiperventiliaciją)

Remiantis diagnostiniais kriterijais, nustatoma neabejotinos arba įtariamos PA diagnozė. Neabejotina PA diagnozuojama, kai patvirtinami 1 ir 2 arba 3 kriterijai. Įtariama PA nustatoma, kai variantinei angina būdinga krūtinės angina pasireiškia be EKG pokyčių ir vainikinių arterijų spazmo arba pastarieji nėra užfiksuojami [11].

Įtarus Prinzmetalio anginą, reikalingi papildomi invaziniai arba neinvaziniai tyrimai, patvirtinantys miokardo išemiją ir vainikinių arterijų spazmą. Neinvaziniams tyrimams priklauso EKG (epizodo metu) arba Holter

monitoravimas, taip pat provokaciniai fizinio krūvio arba hiperventiliacijos testai, kurių metu registruojama EKG [12]. Nustačius būdingus išeminius EKG pokyčius (ST pakilimas, ST nusileidimas arba neigiamos U bangos), patvirtinama PA [13]. Vis dėlto aukšniu standartu laikomi invaziniai provokaciniai mėginiai, kai širdies kateterizacijos metu į vainikines arterijas suleidžiami spazmus provokuojantys vaistai (acetilcholinai arba ergometrinai). Toks tyrimas leidžia tiesiogiai nustatyti tam tikros vainikinės arterijos šakos spazmą ir patvirtinti anginos vazospazminę

kilmę [12, 13]. Italijoje atliktas tyrimas patvirtino, kad invaziniai provokaciniai mėginiai yra saugūs ir tinkami identifikuoti didelę vazospazmo riziką turinčius pacientus [14].

Be to, būtina atlikti troponino tyrimus miokardo infarktui diferencijuoti ir atidžiai įvertinti EKG dėl galimų aritmijų, kad laiku būtų pastebėtos gyvybei pavojingos PA komplikacijos ir būtų imtasi tinkamų veiksmų.

5. Gydymas

Prinzmetalio anginos gydymas apima ūmių anginos epizodų malšinimą ir vainikinių arterijų spazmų prevenciją. Krūtinės anginos epizodai palengvėja skyrus nitroglicerino po liežuvio arba purškiant jo į burną. Jei spazmai atsparūs nitroglicerino vartojimui per burną, nitroglicerinas gali būti švirkščiamas į veną. Organizme nitroglicerinas paverčiamas azoto oksidu (NO), kuris pasižymi kraujagysles plečiančiu poveikiu [15]. Tokiu būdu paveikiama PA patogenezės grandis, kai sutrikusi endotelio ląstelių funkcija išskirti NO kompensuojama egzogeniniu jo patekimu.

Ilgo veikimo nitratai ir kalcio kanalų blokatoriai (KKB) skiriami pacientams vazospazminių priepuolių profilaktikai [16]. Kalcio kanalų blokatoriai slopina kalcio jonų įtekėjimą į lygiųjų raumenų ląsteles per įtampai jautrius kalcio jonų kanalus, taip sukeldami kraujagyslių išsiplėtimą [15]. Atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad geriausiai spazmus mažina dihidropiridininiai KKB, ypač benidipinas [17, 18].

Be to, nikorandilis, atveriantis kalcio kanalus, ir fasudilis, rho-kinazės inhibitorius, taip pat yra veiksmingi užkertant kelią vainikinių

arterijų spazmui ir yra naudojami PA gydyti [16, 19]. Statinai pasižymi azoto oksido aktyvumą didinančiu poveikiu, todėl yra rekomenduojami PA gydyti, nes jie pagerina prognozę [15, 20]. B-adrenoblokatoriai gali pasunkinti vainikinių arterijų spazmą, todėl jie yra kontraindikuotini [10, 21]. Papildomai pacientams, kuriems išsivystė aritmijos, skiriami įvairūs antiaritminiai vaistai [22]. Vaistams atspariems spazmams gali būti taikomas vainikinių arterijų stentavimas [23]

Anginos epizodų profilaktikai svarbu keisti gyvenimo būdą: būtina mesti rūkyti, vengti didelio intensyvumo fizinės veiklos, mažinti svorį ir cholesterolio vartojimą [22]. Patartina vengti spazmus provokuojančių veiksnių – nevertoti alkoholio ir narkotinių medžiagų, vengti streso, šalto oro ir hiperventiliacijos.

6. Išvados

Prinzmetalio angina yra reta liga, kurios prognozė yra pakankamai gera, jei pacientai laiku pradeda vartoti vaistus ir vengia predisponuojančių veiksnių. Tačiau išlieka problema, kad ši liga neįtariama ir nediagnozuojama, kol nepasireiškia gyvybei pavojingos komplikacijos, kurios paveikia širdies funkciją ir gyvenimo kokybę. Be to, trūksta šiuolaikinių mokslinių tyrimų bei oficialių gairių, nagrinėjančių ir apžvelgiančių PA ir jos diagnostikos bei gydymo algoritmus, todėl reikėtų skatinti pasaulio gydytojus atlikti daugiau mokslinių tyrimų šia tema.

Literatūros šaltiniai

1. Picard F, Sayah N, Spagnoli V, Adjedj J, Varenne O. Vasospastic angina: a literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis* 2019; 112 (1): 44–55.
2. Hung MJ, Hu P, Hung MY. Coronary artery spasm: review and update. *Int J Med Sci* 2014; 2811(11): 1161–71.
3. Ruisi M, Ruisi P, Rosero H, Schweitzer P. A series of unfortunate events: Prinzmetal angina culminating in transmural infarction in the setting of acute gastrointestinal hemorrhage. *Case Rep Cardiol* 2013; 2013: 641348.
4. Slavich M, Patel RS. Coronary artery spasm: current knowledge and residual uncertainties. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2016; 10: 47–53.
5. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Ogawa H, Kugiyama K, Ishizaka H, Sumida H, Fujii H, Matsunaga T, Tsunoda R. Diffuse disorder of coronary artery vasomotility in patients with coronary spastic angina. Hyperreactivity to the constrictor effects of acetylcholine and the dilator effects of nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(1): 45–52.
6. Cenko E, Bergami M, Varotti E, Bugiardini R. Vasospastic angina and its relationship with the coronary microcirculation. *Curr Pharm Des* 2018; 24(25): 2906–2910.
7. Rodriguez Ziccardi M, Hatcher JD. Prinzmetal angina. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
8. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation* 2011; 18124(16): 1774–82.
9. Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, Harada E, Mizuno Y. Coronary artery spasm – clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol* 2008; 51(1): 2–17.
10. Song JK. Coronary artery vasospasm. *Korean Circ J* 2018; 48(9): 767–777.
11. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Merz CN. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017; 38(33): 2565–2568.
12. Zaya M, Mehta PK, Merz CN. Provocative testing for coronary reactivity and spasm. *J Am Coll Cardiol* 2014; 2163(2): 103–9.
13. JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J* 2014; 78(11): 2779–2801.
14. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Camma G, Lanza GA, Crea F. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018; 39(2): 91–98.
15. Yasue H, Mizuno Y, Harada E. Coronary artery spasm – clinical features, pathogenesis and treatment. *Proc Jpn Acad* 2019; Ser. B 95: 53–66.
16. Beltrame JF. Variant angina. *E-journal of Cardiology Practice* [Internet] 2013;

- 11: Article 10 [cited 2020 May 05]. Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-11/Variant-Angina>
17. Miwa Y, Masai H, Shimizu M. Differential effects of calcium-channel blockers on vascular endothelial function in patients with coronary spastic angina. *Circ J* 2009; 73(4): 713–717.
18. Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, Fukumoto Y, Yasuda S, Sueda S, Urata H, Shimokawa H, Minatoguchi S. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina – a meta-analysis. *Circ J* 2010; 74(9): 1943–1950.
19. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Urakami L, Usui M, Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002; 105(13): 1545–1547.
20. Yasue H, Mizuno Y, Harada E, Itoh T, Nakagawa H, Nakayama M, Ogawa H, Tayama S, Honda T, Hokimoto S, et al. Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, on coronary spasm after withdrawal of calcium-channel blockers. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1742–1748.
21. Kaski JC, Papadopoulou S. Coronary artery spasm: risk stratification in clinical practice. American College of Cardiology, Washington, USA, 2014.
22. Panesar K. The management of angina pectoris. *US Pharm* 2010; 35(10): 78–87.
23. Van Spall HG, Overgaard CB, Abramson BL. Coronary vasospasm: a case report and review of the literature. *Can J Cardiol* 2005; 21(11): 953–7.