

Prinzmetal Angina Pektoris: Patofizyolojik, Klinik Özellikler ve Tedavide Yeni Yaklaşımlar

Doç. Dr. Ahmet ÜNALIR, Y. Doç. Dr. Bülent GÖRENEK
Osmanгази Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Prinzmetal angina (PA), kararlı ya da kararsız angina pektoris kadar sık görülmeyen, esas olarak vazospazmın sorumlu olduğu bir angina pektoris türüdür. Hastaların çoğunda retrosternal baskı ya da ezilme hissi şeklinde tanımladıkları göğüs ağrısı yakınması mevcuttur. Genellikle birkaç dakika süren bu ağrı kendiliğinden ya da nitratlarla geçebilmektedir. Tanıda göğüs ağrısının varlığı, EKG'de ST segment yüksekliğinin bulunması ve bu bulguların kısa bir süre içinde gerilemesi, olay sırasında kardiyak marker'lerde belirgin bir değişikliğin olmaması önemlidir. Hastalar çoğunlukla uzun etkili nitratlara ve kalsiyum kanal blokerlerine iyi yanıt verirlerse de, olgularda akut miyokard infarktüsü, hayati tehdit edici aritmiler ve ani kardiyak ölüm gibi ciddi klinik tablolar da gelişebilmektedir. Biz bu yazımızda özellikle son yıllarda üzerinde pek çok araştırmanın yapıldığı PA konusunda bazı önemli noktaları özetleyerek sunmayı hedefledik.

Anahtar kelimeler: Angina pektoris, prinzmetal angina, vazospazm

İlk kez 1959 yılında Prinzmetal ve arkadaşları tarafından Prinzmetal angina (PA) olarak tanımlanan 32 olgu yayınlanmış ve daha sonra A. Ekmekçi ve N. Bar'ın da dahil olduğu grup tarafından konu üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır (1a-c). Yazarlar bu hastalardaki göğüs ağrısı için oluşumunda eforun ya da emosyonel stresin bulunmaması sebebi ile "variant angina" tanımını da kullanmışlardır. Araştırmacılar ayrıca bu yeni tanımladıkları angina pektoris türünün patogeneğinde, değişik derecelerdeki aterosklerotik plak bulunan koroner arterlerde geçici tonus artışı neticesinde ortaya çıkan vazospazmın rol oynadığına dikkat çekmişlerdir. Bu angina pektoris tipinde ağrıların genelde istirahat sırasında gözlenmesi, oldukça düzenli bir sirkadiyen ritim göstermesi, kendiliğinden ya da nitratlarla geçmesi, kalsiyum kanal blokerleri ve uzun etkili nitratlara oldukça iyi yanıt vermesi karakteristik bulgular arasında yer almaktadır.

Alındığı tarih: 5 Ekim 1999, revizyon 26 Ocak 2000
Yazışma adresi: Doç. Dr. Ahmet Ünalır, İ. İnönü Cad. 45/2
Eskişehir
Tlf: (0222) 234 8159 Faks: (0222) 239 5370

Prinzmetal anginanın klinik özellikleri

Prinzmetal anginalı hastalarda çoğu kere retrosternal baskı veya ezilme hissi şeklinde tanımladıkları göğüs ağrısı yakınması en önemli semptomdur. Görülme sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte kararlı ve kararsız anginadan daha düşüktür. Göğüs ağrısı sıklıkla sabah saatlerinde ve istirahat sırasında oluşur ve genellikle dakikalar içinde sonlanır. Ancak, birkaç koroner arterin etkilendiği durumda, spazmın ve dolayısı ile göğüs ağrısının süresi ve şiddeti daha fazla olabilmektedir (2). Bu hastalarda hayatı tehdit edici komplikasyonlar da gelişebilmektedir (3). Komplikasyonların görülme sıklığı hastaneye ilk geliş anında ve taburcu edildikten hemen sonra daha fazla olmaktadır. Vazospazma eşlik eden belirgin aterosklerotik lezyonların bulunduğu olgularda akut miyokard infarktüsüne, sağ koroner arter tutulumunda ise bradiaritmilere daha sık rastlanılmaktadır (3). Hastaların egzersiz kapasitesi, beraberinde kritik aterosklerotik plak lezyonu bulunanlar dışında normaldir (4).

Patofizyoloji

Prinzmetal anginada çoğunlukla eksenrik organik darlık bulunan bir noktada damar çapında dinamik bir değişiklik söz konusudur. Bu anginada koroner arterlerdeki geçici vazospazmın asıl etiolojide rol oynadığı bildirilmiştir (1). Hastaların koroner anjiyografilerinde, eşlik eden kritik darlık olsun ya da olmasın, geçici bir vazospazmın varlığı gösterilmiştir (5). Anjiyografik olarak çoğu kere normal gibi görülen vazospastik bölgelerin intravasküler ultrasonografi ile incelenmesinde değişik derecelerdeki aterosklerotik değişikliklerin olduğu dikkat çekmektedir (6). Koroner vazospazm PA'lı hastalarda vasküler zedelenmeyi ve neointima formasyonunu kolaylaştırabilmektedir. Şiddetli ve uzun süreli koroner arter spazmı, aterosklerotik plaktaki kapiller ağının yırtılması sonucunda intramural hemorajiye sebep olabilir.

mektedir. Meydana gelen bu hemoraji organik stenozun progresyonunu kolaylaştırmaktadır (7). Bu nedenle koroner spazm PA'lı hastalarda hızlı ilerleyen koroner arter stenozu için oldukça önemli bir rol oynamaktadır (8).

Prinzmetal anjinalı olgularda vazospazmın gözleendiği bölgelerde endotel disfonksiyonu vardır ve bu bölgelerde media düz kas hücreleri vazokonstriktör maddelere (katekolaminler, tromboksan A₂, serotonin, histamin, endotelin, arginin ve vazopresin gibi) hiperaktif yanıt vermektedir (9). Bu hastalarda tespit edilen endotel disfonksiyonunun nedeni, vazodilatör faktörlerle (NO, prostasiklin, endotel hiperpolarize edici faktör gibi) vazokonstriktör faktörlerin (endotelin, anjiyotensin II gibi) dengesizliğidir. Nakayama ve arkadaşları bir çalışmalarında mutasyona uğramış endotel nitrik oksit sentetaz geninin bulunduğu hastalarda yeterince nitrik oksit yapılamadığını, bu mutasyona maruz kalan genin varlığının koroner arter spazmı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır (10). Homozigot gen mutasyonu bulunan kişilerde şiddetli koroner arter spazmı, hatta akut miyokard infarktüsü (anjiyografik olarak koroner arterler normal görünse bile) daha sık izlenebilmektedir. Bu gen defekti olanlarda lokal endotelin düzeyi daha yüksek bulunmuştur, ayrıca serotonin ve nor-adrenaline verilen agonist yanıtın arttığı gözlenmiştir. Gen mutasyonuna bağlı disfonksiyon sadece koroner sirkülasyonu etkilememekte, geni taşıyan tüm dokuların etkilenmesi de söz konusu olmaktadır ve neticede çeşitli klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir (Raynaud hastalığı, oküler spazm, migren gibi) (11). Gen mutasyonunun izlendiği hastalarda koroner aterosklerozun gelişim şansı da fazladır (12).

Prinzmetal anjinalı hastalarda artmış sempatik aktivitenin önemi büyüktür. Nitekim olgularda sempatik aktivitenin azaltılması ile spontan koroner arter spazmına bağlı iskemik atakların rekürensisi de azalmaktadır (13). Prinzmetal anjinalı olgularda koroner yatakta serotonin tarafından düzenlenen nitrik oksit salınımının bozulduğu da gösterilmiştir (14).

Endotel fonksiyonların PA'lı hastalarda bozulduğu genel olarak kabul edilse de, üç ay kadar önce yayınlanmış bir yazıda periferik dolaşımda endotele bağımlı vazodilatasyonun PA'lı (aktif ya da inaktif) olgularda bozulmadığına, bu durumun da sistemik endotel disfonksiyonunun koroner arter spazmının ge-

rek patogenezinin gerekse aktivitesinden sorumlu olmadığını gösterdiğine dikkat çekilmektedir (13).

Prinzmetal anjinalı hastalarda artmış sempatik aktivitenin önemi büyüktür. Nitekim olgularda sempatik aktivitenin azaltılması ile spontan koroner arter spazmına bağlı iskemik atakların rekürensisi de azalmaktadır (14). Prinzmetal anjinada koroner arter spazmının oluşumunda otonom sinir sistemindeki dengelerin de önemli bir yeri vardır. Sempatik-parasempatik aktivite arasındaki dengenin özellikle sabah erken saatlerde sempatik aktivite lehinde bozulması, koroner arter spazmının sirkadiyen bir özellik göstermesine sebep olmaktadır (15). Bu hastalarda koroner arter spazmı ve bunun sebep olduğu iskemik ataklara bağlı gelişen ventriküler aritmilerinin de bir sirkadiyen ritiminin olduğu ve bunun koroner arter spazmına bağlı iskemik olayların sirkadiyen ritmine paralellik gösterdiği de kanıtlanmıştır (16).

Prinzmetal anjinalı olgularda koroner yatakta serotonin tarafından düzenlenen nitrik oksit salınımının bozulduğu da gösterilmiştir (17).

Kolaylaştırıcı faktörler

Şu anki bilgilerimize göre PA'nın kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Buna karşılık sigara içenlerde PA görülme olasılığı yüksektir (18). Ayrıca alkol ve kokain kullanımı, insülin rezistansı PA gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Alkolün PA'yı provoke edebildiği bildirilmiş ise de, bunun hangi mekanizma ile gerçekleştiği tam olarak anlaşılabilmemiş değildir. Ancak sınırlı sayıda olguda alkol alımından sonra plazma endotelin-1 düzeyinde meydana gelen artışın olaydan sorumlu olabileceği gösterilmiştir (19). Son yıllarda yapılan çalışmalarda PA'lı olgularda LDL-kolesterolün lipit peroksidaz modifikasyonunda önemine de değinilmektedir (20). Bununla birlikte koroner arter spazmının oluşumunda okside HDL-kolesterolün okside LDL-kolesterolden daha önemli rol oynadığı konusunda da yayınlar dikkati çekmektedir (21). Bazı ilaçların da bu tür anjinaları provoke edebildiği kanıtlanmıştır (22). Bunlar arasında ergonovin, serotonin, beta blokerler ve opioidler oldukça önemlidir. PA'nın bazı ülkelerde daha sık görüldüğü rapor edilmiştir. Örneğin bir yazıda Japonya, İtalya ve Kanada'da PA insidansının daha fazla olduğuna dikkat çekilmektedir (23). Bu yıl İtalya'dan yayımla-

nan bir çalışmada ise miyokard infarktüsü geçiren vakalarda asetil kolin enjeksiyonu ile koroner arter spazmının Japonlarda Kafkasyalılara göre üç misli fazla olduğuna ve yine Japonlarda nonspesifik koroner arter segmentlerinde asetil kolin ile daha fazla vazokonstriksiyon meydana geldiğine değinilmektedir (24).

Prinzmetal anginalı olgularda anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmi gibi genetik faktörlerin rolü de ortaya konmuş olmakla beraber, bu tür anginanın oluşumunu kolaylaştıran diğer bir faktör olan sigaranın öneminin genetik faktörlerden çok daha fazla olduğu belirtilmektedir (25). Prinzmetal anginalı hastalarda plazma E vitamini düzeyleri ciddi oranda düşük olarak tespit edilmiştir. Bu sebeple, E vitamini eksikliği ile koroner arter spazmı arasında bir ilişkinin varlığı düşünülmektedir (26).

Literatürde muhtemelen kemoterapi ve radyoterapiye bağlı olarak gelişen vazospatik angina vakalarından söz edilmektedir. Fukuda ve arkadaşlarının bu konudaki bir yazılarında, 73 ve 61 yaşlarındaki akciğer kanserli iki erkek hastada cisplatin kemoterapisi ve göğüs radyasyonu sırasında PA ataklarının başladığı, bu durumun rastlantısal da olabileceği, ancak onkologların özellikle koroner arter hastalığı risk faktörlerinin fazla olduğu yaşlı hastalarda ya da radyoterapi alanlarda anti-neoplastik ajanlara bağlı gelişebilecek vazospazm ve miyokard iskemileri bakımından uyanık olmaları istenmektedir (27). Yine literatürde izole adrenokortikotropin yetersizliğine bağlı koroner vazospazm ve bunun neticesinde akut miyokard infarktüsü gelişiminden de söz edilmektedir (28).

Tanı

Prinzmetal angina pektoris tanısında göğüs ağrısı ile birlikte EKG'de ST segment yüksekliğinin gözlenmesi, ağrının ve EKG değişikliklerinin spontan olarak ya da nitratlarla gerilemesi ve ortadan kalması çok önemlidir. İskemik atak sırasında PA'da EKG'de ST segment yükselmesinin görülmesi önemli bir bulgu iken, vazospastik nedenli olmayan angina pektoriste ST segment yükselmesi beklenen bir bulgu değildir. Koroner anjiyografinin tanısal değeri büyüktür. Bu işlem sırasında sıklıkla koroner arterlerin belli bir lokalizasyonunda, daha nadir olarak da yaygın vazospazm görülür. Sağ koroner arter tutulumu-

nun sola nisbeten daha sık izlendiği rapor edilmiştir (29). Prinzmetal angina pektorisli hastalarda, vazospazm olmadığı olgulara oranla daha fazla spazmofilik aktivitenin ve daha çok sayıda sabit stenozun varlığı dikkat çekicidir (30). Tanısal maksatla bazı provoke edici testlerden de yararlanılmaktadır. Bunlar, intravenöz ya da intrakoroner ergonovin, intrakoroner asetil kolin, hiperventilasyon ve soğuk su testleridir. Ayrıca, dobutamin stres testi ile vazospazmın provoke edildiği olgular da bildirilmiştir (31). Son yıllarda mental stres testinin PA'lı hastalarda kullanımı da dikkat çekmektedir. Yoshida'nın geçen yıl yayınlanan bir çalışmasında bu testin PA ataklarını oluşturmada etkili bir yöntem olduğu ortaya konmuş ve test sırasında anginal atakların nörohumoral vazokonstriktif refleksi ve/veya artmış sol ventrikül ard yükü ile indüklenmiş olabileceğine değinilmiştir (32). Vazospazmın çok damarda olduğu hastalarda ciddi komplikasyonlar sık görülmektedir. Bu sebeple hastaların takibinde mutlaka nitroglicerinin ve kalsiyum kanal blokerlerinin intravenöz formları her an gerekli olabileceği düşüncesi ile el altında bulundurulmalıdır.

Prinzmetal anginanın provokasyonunda yukarıda değinilen intrakoroner ergonovin uygulamasının önemli bir yeri vardır. Ancak epizotların haftada birden az olduğu hastalarda PA'nın çeşitli testler ile provoke edilmesi oldukça güçtür. Vazospazm ataklarının haftada birden daha sık gözlemlendiği olgularda intrakoroner ergonovin uygulanması gibi provokasyon testleri ile vazospazm çoğu zaman kolaylıkla indüklenebilmektedir (33).

Prognoz

Hastaların çoğu uzun etkili nitratlara ve kalsiyum kanal blokerlerine iyi yanıt verirler. Bu tür bir tedavi ile göğüs ağrılarının en az 6 ay kaybolduğu hastalarda medikal tedavi kesildiğinde semptomların büyük oranda kaybolduğu görülmektedir. Az sayıda hastada ise semptomların ortadan kalktığı ve alevlendiği dönemler birbirini takip eder. PA'lı hastalarda beş yıllık hayatta kalma oranının %89-97 arasında olduğu bildirilmiştir (34). Olgularda prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerden birisi anjiyografik olarak koroner arter düzensizliğinin varlığı, bir diğeri ise hipertansiyondur (35). Spontan olarak semptomların meydana geldiği, provokasyon testleri ile ST seg-

ment elevasyonunun izlendiği, kalsiyum kanal blokeri kullanılmasına rağmen ergonovin testinin pozitif olduğu hastaların prognozu daha kötüdür.

Prinzmetal anjinalı hastalarda prognozu belirleyen faktörler arasında etkilenen damar sayısının önemi büyüktür. Çok damar tutulumu olan ya da aynı damarda birden fazla bölgenin etkilendiği durumlarda hastalığın prognozu daha kötü olmaktadır (36).

Prinzmetal anginada hastalığın seyrini olumsuz olarak etkileyen diğer nedenler; eşlik eden sol ventrikül disfonksiyonunun bulunması, sigara içimi ve uygun tıbbi tedavinin alınmamasıdır (37).

Komplikasyonlar

Prinzmetal anjinalı hastalarda gözlenebilecek belli başlı komplikasyonlar, akut miyokard infarktüsü, yüksek dereceli atriyoventriküler bloklar, ciddi aritmiler ve ani kardiyak ölümdür. Bu komplikasyonlar, PA tanısı konulduktan sonraki ilk üç ay içinde daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Akut miyokard infarktüsü riskinin hastaneye ilk yatış sırasında ve taburcu edildikten hemen sonra daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Anılan komplikasyonlar birden fazla koroner arterde spazmın olduğu hastalarda daha sıktır. Prinzmetal anjinalı hastaların ortama olarak 3.4 yıl takibinin yapıldığı bir çalışmada akut miyokard infarktüsü ve ani ölüm insidansı sırası ile %5 ve %2 tespit edilmiştir. Ciddi aritmilerin ağrısız olgularda daha yüksek oranda görüldüğü, bradikardilerin sağ koroner arter vazospazmında daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (3). Ventrikül aritmilerinin görülme sıklığının ise etkilenen koroner arter ile belirgin bir ilişkisi gösterilememiştir.

Tedavi

Prinzmetal anginanın medikal tedavisinde en iyi yaklaşım, uzun etkili nitratlarla birlikte ya da tek başına kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımıdır. Kalsiyum kanal blokerleri kalsiyum iyonlarının düz kas hücreleri içine girmesini inhibe ederler ve böylece koroner arterlerin relaksasyonunu sağlarlar. Amlodipin, nifedipin, verapamil ve diltiazem bu maksatla kullanılan ve hemen hemen eşit derecede etkiye sahip ilaçlardır. Hastaların yaklaşık olarak yarısı bu ajanlarla asemptomatik hale gelirler. Kalsiyum

kanal blokerleri ile genellikle yüksek dozlarda daha iyi yanıt alınmaktadır (örneğin, 80 mg/gün nifedipin, 360 mg/gün diltiazem, 480 mg/gün verapamil gibi).

Kalsiyum kanal blokerlerinden diltiazem ile bu konuda yapılan son çalışmalardan biri Yamasaki ve arkadaşları (38) tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmada PA'lı hastalarda diltiazemin sempatik hiperaktivite üzerine olan etkilerini arterial kan basıncını ve kalp hızı değişikliklerinin spektral analizi ile incelemişler, sempatik vazomotor tonusun artmasının ve kardiyak sempatik predominansın PA'lı hastalarda önemli olduğunu ve 60-120 mg/gün dozunda diltiazemin bu olgularda sempatik hiperaktiviteyi düzelttiğini ortaya koymuşlardır (38). Tek bir kalsiyum antagonisti ile yeterli faydanın sağlanamadığı olgularda sıklıkla nifedipin-verapamil ya da nifedipin-diltiazem tedavileri yararlı olabilir. Bu hastalarda kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımının miyokard infarktüsü riskini azalttığı tespit edilmiştir.

Bazı olgularda kalsiyum kanal bloker tedavisine nitratların eklenmesine rağmen anjinal semptomların devam ettiği görülmektedir. Hastaların %20'sinde kalsiyum kanal blokeri ile birlikte nitrat tedavisinden olumlu sonuç alınmamaktadır. Bu gibi tedaviye rezistan hastalarda amiodaron, guanethidine ve clonidine kullanımı yararlı olabilmektedir (39,40).

Uygun kalsiyum kanal blokeri ve/veya nitrat tedavisi ile artık istirahat halinde anjinal semptomlar oluşmuyorsa, provokasyon testleri ile vazospazm indüklenebiliyorsa, ilaçlar doz azaltılarak kesilmelidir. Bu ilaçların birden kesilmesinin rebound etkisinin olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Beta blokerler semptomları arttırabileceğinden dolayı PA'lı hastalarda kullanılmamalıdır (41).

Uzun süre nitrat kullanan hastalarda tolerans gelişimi önemli bir sorundur. Tolerans gelişimini önlemek maksadı ile hastanın 10 saat nitratsız kalmasını sağlayacak şekilde tedavi düzenlenmelidir. Bir selektif alfa adrenoreseptör blokeri olan prazosinin bazı PA'lı olgularda yararlı olduğu gösterilmiştir.

Prinzmetal anjinalı hastalarda magnezyum eksikliğine rastlanabilmektedir. Efor testi sırasında oluşan koroner arter spazmının i.v magnezyum uygulaması ile bazı hastalarda süprese olabileceği, bununla bir-

likte i.v magnezyum ile eforda gözlenen ST segment yükselmesinin süpresyonunun magnezyum noksanlık düzeyi ile ilişkili olmadığı ortaya konmuştur.

Bu sebeple i.v magnezyumun PA'lı ve efor testinde ST yüksekliği olan hastalarda yararı sınırlıdır (42).

Asetil salisilik asit (ASA) kararsız anginada yararlı bir ilaç olmasına karşın, koroner vazodilatatör etkili prostasiklinin biosentezini inhibe etmesi dolayısı ile PA'lı hastalarda koroner spazma yol açabilmektedir. Septomların nedeninin spazm olduğu kanıtlanacak olursa ASA kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

Prinzmetal anginalı hastalarda plazma vitamin E konsantrasyonlarında azalmanın varlığı gösterilmişse de (26) vitamin E tedavisi klasikleşmiş bir tedavi şekli değildir.

Bir insülin sensitizeri olan troglitazonun PA ataklarının gözlemlendiği diabetes mellituslu olgularda kullanımı ile ilgili çalışmalar ilgi çekicidir. Murakami ve arkadaşlarının yedi ay kadar önce yayınlanan bir yazısında, diabetes mellituslu hastalarda troglitazonun PA ataklarının sayısını azalttığı, endotel fonksiyonlarını iyileştirdiğine dikkat çekilmektedir (43).

Köpeklerde yapılmış deneysel çalışmalarda yeni bir potasyum kanal açıcısı olan JTV-506'nın ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını aktive ederek koroner vazorelaksasyonu temin ettiği gösterilmiştir. Her ne kadar alınan bu sonuç ümit verici ise de ajanın klinik kullanımındaki yararı henüz ortaya çıkarılmamıştır (44).

Prinzmetal anginalı olgularda organik kritik koroner arter darlığını ekarte etmek için sublingual nitrat uygulamalarından sonra egzersiz testi yapılabilir (45), gerektiğinde bu test miyokard perfüzyon sintigrafisi ile kombine edilebilir. Egzersiz testinin pozitif olduğu hastalarda koroner anjiyografi önerilmektedir. Eğer bu işlemde koroner arterlerde intrakoroner nitrat uygulamalarına rağmen sebat eden ciddi bir darlık tespit edilmişse revaskülarizasyon girişimleri düşünülmelidir (transkateter tedavi ya da cerrahi).

Koroner anjiyoplasti ve koroner arter bypass cerrahisi diskret, proksimal fiks obstruktif lezyonlarda yararlı olabilmektedir. Tıkayıcı lezyonun olmadığı, izole koroner arter spazmının bulunduğu olgularda cerrahi kontraendike kabul edilmektedir.

Prinzmetal anginalı olgularda transkateter tedavilerin yeri konusundaki önemli çalışmalardan biri Gasparone ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Yazarlar, tıbbi tedaviye yanıt vermeyen fokal koroner arter spazmlı hastalarda stent uygulamalarının yoğun tıbbi tedaviye alternatif bir yöntem olabileceğini belirtmişlerdir. Ancak anılan çalışmada stent uygulanan hastaların ciddi bir eliminasyon ile seçilmiş vakalar olduğu akılda bulundurulmalıdır (46). Kuppens ve arkadaşlarının yayınladıkları bir olgu sunumunda ise 44 yaşında, maksimal tıbbi tedaviye rağmen göğüs ağrıları devam eden 44 yaşındaki bir bayan hastada sol ön inen artere NIR stent uygulaması ile semptomların kaybolduğundan söz edilmektedir (47). Burn'un iki yıl önce takdim ettiği bir olgu sunumunda ise, tek koroner arterinde geçici vazospastik oklüzyonların ve buna bağlı ventrikül aritmilerinin ve senkopal atakların görüldüğü bir hastada balon anjiyoplasti ile semptomların kaybolduğu belirtilmektedir (48). Transkateter tedavi sonrası hastalarda en az 6 ay kalsiyum antagonistlerine devam edilmesi önerilmektedir.

Ciddi ventriküler aritmilerin gözlemlendiği olgularda antiaritmik tedavinin başlanması gereklidir. Prinzmetal anginalı hastalarda nadir de olsa ventrikül aritmilerinin antiaritmik tedaviye yanıtız kalabileceği ve literatürde bu gibi durumlarda "implantable cardioverter defibrillator" uygulamasına gerek duyulan vakaların olduğu da akılda tutulmalıdır (49).

Özetlemek gerekirse, 1959 yılından bu yana PA'in mekanizması tam olarak çözülememiş olsa da, PA'de vasküler seviyede ne gibi değişikliklerin ortaya çıktığı, ne gibi faktörlerin olayı kolaylaştırdığı konusundaki bilgilerimiz yeni çalışmalarla giderek artmaktadır. Son yıllarda gerçekleştirilen araştırmalar tıbbi tedavi ile yüz güldürücü sonuçların alınmadığı seçilmiş vakalarda girişimsel kardiyolojik yaklaşımları bir alternatif olarak bizlere sunmaktadır. Bununla birlikte geçen kırk yılda olduğu gibi, önümüzdeki yıllarda da PA konusunda pek çok yeni çalışmaların yapılacağını, özellikle de PA'yı oluşturan sebeplerin çözülmeye çalışılacağını tahmin ediyoruz.

KAYNAKLAR

1. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bo N: Angina pectoris, a variant form of angina pectoris. Am J Med 1959; 27: 375-88

- 1a. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N: I.** A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959; 27: 372
- 1b. Prinzmetal M, Ekmekçi A, Toyoshima H, Kwoczyński JK:** Angina pectoris. III. Demonstration of a chemical origin pectoris of S-T deviation in classic angina pectoris, its variant form, early myocardial infarction and some noncardiac conditions. *Am J Cardiol* 1961; 3: 276
- 2. Fukai T, Koyanagis S, Takeshita A:** Role of coronary vasospasm in the pathogenesis of myocardial infarction: study in patients with no significant coronary stenosis. *Am Heart J* 1993; 126: 1305-11
- 3. Nakamura M, Takeshitan N:** Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation* 1987; 75: 1110-6
- 4. MacAlpin RN, Kattus AA, Alvaro AB:** Angina pectoris at rest with preservation of exercise capacity: Prinzmetal's variant angina. *Circulation* 1973; 47: 946-58
- 5. Maseri A, Pesola A, Marzilli M, et al:** Coronary vasospasm in angina pectoris. *Lancet* 1977; 1: 713-7
- 6. Willerson JT, Hillis LD, Winniford M, Buja LM:** Speculation regarding mechanisms responsible for acute ischemic heart disease syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:245-50
- 7. Kuga T, Tagawa H, Tomoike H, et al:** Role of coronary artery spasm in progression of organic coronary stenosis and acute myocardial infarction in a swine model. Importance of mode of onset and duration of coronary artery spasm. *Circulation* 1993; 87: 573-82
- 8. Suzuki H, Kawai S, Aizawa T, et al:** Histological evaluation of coronary plaque in patients with variant angina: relationship between vasospasm and neointimal hyperplasia in primary coronary lesions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 198-205
- 9. Shepherd JT, Katsic ZS:** Endothelium-derived vasoactive factors: Endothelium dependant relaxation. *Hypertension* 1991;18(suppl.III):76-85
- 10. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al:** T-786 C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation* 1999; 99: 2864-70
- 11. Luscher TF, Noll G:** Is it all in the genes...? Nitric oxide synthase and coronary vasospasm. *Circulation* 1999; 99: 2855-7
- 12. Gertz SD, Uretsky G, Wajnberg RS, et al:** Endothelial cell damage and thrombus formation after partial arterial constriction: relevance to the role of coronary artery spasm in the pathogenesis of myocardial infarction. *Circulation* 1981; 63: 476-86
- 13. Ito K, Akita H, Kanazawa K, et al:** Systemic endothelial function is preserved in men with both active and inactive variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1347-9
- 14. Takasugawa M, Komori S, Umetani K, et al:** Alterations of autonomic nervous activity in recurrence of variant angina. *Heart* 1999; 82: 75-81
- 15. Miwa K, Igawa A, Miyagi Y, et al:** Alterations of autonomic nervous activity preceding nocturnal variant angina: sympathetic augmentation with parasympathetic impairment. *Am Heart J* 1998; 135: 762-71
- 16. Lanza GA, Patti G, Pasceri V, et al:** Circadian distribution of ischemic attacks and ischemia-related ventricular arrhythmias in patients with variant angina. *Cardiologia* 1999; 44: 913-9
- 17. Shimada T, Murakami Y, Hashimoto M, et al:** Impairment of serotonin-mediated nitric oxide release across the coronary bed in patients with spastic angina. *Am J Cardiol* 1999; 15: 953-5
- 18. Mayer S, Hillis LD:** Prinzmetal's variant angina. *Clin Cardiol* 1998; 21: 243-6
- 19. Kaku B, Mizuno S, Ohsata K, et al:** Plasma endothelin-1 elevation associated with alcohol-induced variant angina. *Jpn Circ J* 1999; 63: 554-8
- 20. Napoli C:** Low density lipoprotein oxidation and variant angina: role of methodologic procedures in assessment of oxidizability of low density lipoprotein. *J Am Coll Cardiol* 1996; 15: 1637-8
- 21. Ohmura H, Watanabe Y, Hatsumi C, et al:** Possible role of high susceptibility of high density lipoprotein to lipid peroxidative modification and oxidized high-density lipoprotein in genesis of coronary artery spasm. *Atherosclerosis* 1999; 142: 179-84
- 22. Unverdorben M, Haag M, Fuerste T, et al:** Vasospasm in smooth coronary arteries as a cause of asystole and syncope. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 41: 430-4
- 23. Mauritsen DR, Peshack RM, Winniford MD, et al:** Prinzmetal's variant angina. Is it transmitted genetically? *Am Heart J* 1982; 103: 1049-50
- 24. Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, et al:** Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 14: 101.1102-8
- 25. Kim HS, Lee MM, Oh BH, et al:** Variant angina is not associated with angiotensin I converting enzyme gene polymorphism but rather with smoking. *Coron Artery Dis* 1999; 10: 227-33
- 26. Miva K, Miyagi Y, Igawa A, et al:** Vitamin E deficiency in variant angina. *Circulation* 1996; 94: 14-18
- 27. Fukuda M, Oka M, Itoh N, et al:** Vasopastic angina likely related to cisplatin-containing chemotherapy and thoracic irradiation for lung cancer. *Intern Med* 1999; 38: 436-8
- 28. Isotani H, Kameoka, K, Kinoshita I, et al:** Acute myocardial infarction due to vasospasm in isolated adrenocorticotropin deficiency. *Endocr J* 1998; 45: 806-7
- 29. Ozaki Y, Keane D, Serruys PW:** Progression and regression of coronary stenosis in the long-term follow-up of vasospastic angina. *Circulation* 1995; 92: 2446-56
- 30. Sueda S, Mineoi K, Kondo T, et al:** Circadian differences between variant and non-variant angina pectoris. *J Cardiol* 1998; 32: 83-8

31. Deligönül U, Armbruster R, Hailu A: Provocation of coronary spasm by dobutamine stress echocardiography in a patient with angiographically minimal coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1996; 19:755-758 1999; 84: 96-8
32. Yoshida K, Utsunomiya T, Morooka T, et al: Mental stress test is an effective inducer of vasospastic angina pectoris: comparison with cold pressor, hyperventilation and master two-step exercise test. *Int J Cardiol* 1999; 70: 155-63
33. Previtoli M, Panciroli C, De Ponti R, et al: Time-related decrease in sensitivity to ergonovine in patients with variant angina. *Am Heart J* 1989; 117: 92-9
34. Waters DD, Bouchard A, Theroux P: Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 195-9
35. Okumura K, Yasue H, Horio Y, et al: Multivessel coronary spasm in patients with variant angina: a study with intracoronary injection of acetylcholine. *Circulation* 1988; 77: 535-42
36. Onaka H, Hirota Y, Shimada S, et al: Prognostic significance of the pattern of multivessel spasm in patient with variant angina. *Jpn Circ J* 1999; 63: 509-13
37. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, et al: Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988; 78: 1-9
38. Yamasaki F, Sato T, Sugimoto K, et al: Effect of diltiazem on sympathetic hyperactivity in patients with vasospastic angina as assessed by spectral analysis of arterial pressure and heart rate variability. *Am J Cardiol* 1998; 81: 137-40
39. Rutitzky B, Girotti AL, Rosenbaum MB: Efficacy of chronic amiodarone therapy in patients with variant angina pectoris and inhibition of ergonovine coronary constriction. *Am Heart J* 1982; 103: 38-43
40. Frenneaux M, Kaski JC, Brown M, Maseri A: Refractory variant angina relieved by guanethidine and clonidine. *Am J Cardiol* 1988; 62: 832-3
41. Hillis LD, Braunwald E: Coronary-artery spasm. *N Engl J Med* 1978; 28: 695-702
42. Sueda S, Saeki H, Otani T, et al: Limited efficacy of magnesium for the treatment of variant angina. *J Cardiol* 1999; 34: 139-47
43. Murakami, T, Mizuno S, Ohsato K, et al: Effects of troglitazone on frequency of coronary vasospastic-induced angina pectoris in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1999; 84: 92-4
44. Hirata Y, Kanada A, Miyadi H, et al: Effects of the new potassium channel opener JT-506 on coronary vessels in vitro and in vivo. *Arzneimittelforschung* 1999; 49: 199-206
45. Crea F: Variant angina in patients without obstructive coronary atherosclerosis: a benign form of spasm. *Eur Heart J* 1996; 17: 980-2
46. Gespardon A, Tomai F, Versaci F, et al: Coronary artery stent in patients with variant angina refractory to medical treatment. *Am J Cardiol* 1999; 84: 96-8
47. Kuppens C, Put P, Mertens D, et al: Coronary NIR stent implantation for refractory variant angina. *Acta Cardiol* 1998; 53: 169-71
48. Burn S, Schilling R, Kaye GC: Cardiac syncope due to transient coronary artery occlusion: the role of percutaneous angioplasty. *Postgrad Med J* 1998; 74: 361-2
49. Fuertes J, Gallego P, Peinado R, Merino JL: Implantable cardioverter defibrillator as therapeutic option for sudden cardiac death secondary to severe coronary vasospasm. *Int J Cardiol* 1998; 63: 181-3