



Przewlekły ból w klatce piersiowej

Problem kliniczny

Dławicopodobny ból w klatce piersiowej jest objawem alarmującym. Jest powszechną przyczyną zgłoszenia się do oddziału pomocy doraźnej i stanowi znaczne obciążenie dla kardiologów. Ocena kliniczna sięga od prostych badań jak np. elektrokardiogram (EKG) (spoczynkowe, jak i wysiłkowe) i echokardiogram, aż do droższych i bardziej inwazyjnych badań jak koronarografia oraz test obciążenia farmakologicznego. U pacjentów z nawracającymi objawami bez wyraźnej przyczyny w dalszej ocenie wyklucza się kardiomiopatie, choroby mikronaczyniowe oraz choroby osierdzia. Jednakże 10–50% pacjentów wykazujących silne dławicopodobne bóle wystarczająco poważne, aby uzasadnić inwazyjne badania serca nie ma jednak choroby kardiologicznej [30] i u nich ból jest sklasyfikowany jako ból klatki piersiowej pochodzenia nie-kardiogenego (Non-Cardiac Chest Pain NCCP).

Epidemiologia oraz aspekt socjalny i ekonomiczny

NCCP jest częstym schorzeniem w krajach rozwiniętych. Prawie 30% pacjentów poddanych koronarografii z powodu bólu w klatce piersiowej ma prawidłowe tętnice wieńcowe [15]. Najnowsza meta-analiza w 14 oddzielnych populacjach, obejmujących 25,000 badanych, wykazała łączną chorobowość NCCP na poziomie 13% (95% CI, 9–16). Chorobowość była podobna u kobiet i u mężczyzn, ale była znacząco wyższa u badanych, którzy chorowali na refluks żołądkowo – przełykowy (GERD) [19]. Inne czynniki ryzyka obejmowały otyłość, dodatni wywiad rodzinny w kierunku GERD, palenie tytoniu, stosowanie analgetyków [13]. Rokowanie u chorych z NCCP jest korzystne. Zawał mięśnia serca występuje w najwyżej 1% przypadków [31,44], a nagła śmierć sercowa występuje u jedynie 0.6% w ciągu 10-letniej obserwacji. Dla kontrastu, u pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych ograniczoną do jednego naczynia śmiertelność wynosi 15% w ciągu 48 miesięcy oraz 35% w ciągu 11 lat [10]. Obciążenie ekonomiczne jest znaczące. W jednym z amerykańskich badań, koszty opieki zdrowotnej były oszacowane na więcej niż 315 milionów dolarów US rocznie z powodu licznych wizyt klinicznych i w oddziałach pomocy doraźnej, hospitalizacji oraz przepisywanych leków [36]. W Australii koszty NCCP stanowią przynajmniej 30 milionów dolarów rocznie z budżetu ochrony zdrowia [14].

Charakterystyka kliniczna kardiologicznych i przełykowych przyczyn bólu w klatce piersiowej

U pacjentów z NCCP rozważane jest występowanie schorzeń żołądkowo-jelitowych, płucnych, mięśniowo-szkieletowych, infekcyjnych, związanych z lekami oraz schorzeń psychologicznych. Jednakże schorzenia przełyku uważane są za najczęstszą przyczynę bólu dławicopodobnego w klatce piersiowej pochodzenia nie-kardiogenego [16]. Co interesujące, w wywiadzie klinicznym często nie jesteśmy w stanie zróżnicować kardiogenych i przełykowych przyczyn bólu w klatce piersiowej, ponieważ ból pochodzenia przełykowego może być zlokalizowany zamostkowo z promieniowaniem do ramion, szyi, żuchwy lub grzbietu. Ból jest często opisywany jako ściskający lub palący i może być wywoływany połykaniem, ale także ćwiczeniami fizycznymi. U pacjentów z dusznicą bolesną obecność zgagi lub zaburzeń połykania może zwiększać prawdopodobieństwo współwystępowania schorzenia przełyku [2]; jednakże 50% pacjentów z kardiogenymi przyczynami bólu w klatce piersiowej może skarżyć się na zgagę, regurgitacje i zaburzenia połykania [7]. Przyczyny kardiogenne i przełykowe mogą się na siebie wzajemnie nakładać, np. u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca refluks żołądkowo-przełykowy może indukować zmiany odcinka ST w EKG i ból w klatce piersiowej [29]. Stąd występowanie schorzenia kardiologicznego czy przełyku nie może być podejrzewane jedynie na podstawie objawów klinicznych. Pomimo tych często mylących okoliczności, pacjenci z NCCP zwykle są młodszy i częściej mają prawidłowy spoczynkowy zapis EKG w porównaniu do pacjentów z dusznicą bolesną [11].

Patofizjologia NCCP

Najczęstsze przyczyny bólu w klatce piersiowej pochodzenia przełykowego obejmują GERD, nadwrażliwość trzewna oraz zaburzenia motoryki przełyku. Spośród nich GERD jest najczęstszą przełykową przyczyną bólu NCCP. Pomiar przełykowego pH wykazał, iż około połowa pacjentów z NCCP ma nieprawidłowe narażenie na kwaśne środowisko [9,41]. Niejasne jest dlaczego narażenie przełyku na kwasy powoduje zgagę u niektórych pacjentów, a u innych ból w klatce piersiowej. Nadwrażliwość trzewna jest zjawiskiem, w którym nasiloną jest świadoma percepcja bodźców trzewnych. Pacjenci z NCCP, w porównaniu do

zdrowych ochotników, wykazują wyższe wyniki nasilenia bólu w ekspozycji na stymulację przełyku włącznie z rozciąganiem balonem, infuzją kwasu oraz elektryczną i termiczną stymulacją [28,35].

Proponowane mechanizmy odpowiedzialne za nadwrażliwość przełyku u pacjentów z NCCP obejmują sensytyzację obwodowych aferentnych włókien nerwowych (sensytyzacja obwodowa) oraz sensytyzację neuronów rogów tylnych rdzenia kręgowego (sensytyzacja ośrodkowa [25]). Pacjenci z zaburzeniami motoryki jak objawowy rozlany skurcz przełyku lub achalazja mogą odczuwać dławicopodobny ból zamostkowy, a 30% pacjentów z NCCP wykazuje nieprawidłowości w badaniach manometrycznych przełyku [8,24]. Związek pomiędzy wynikami badań manometrycznych a bólem w klatce piersiowej jest złożony. Pacjenci zwykle nie mają objawów w momencie wykrycia nieprawidłowości motoryki. W końcu również, zastosowanie leków modyfikujących motorykę nie koreluje z ustąpieniem objawów [37]. W kilku badaniach wykazano u pacjentów z NCCP wysoką zapadalność na schorzenia psychiatryczne, jak napady paniki, uogólnione zaburzenia lękowe, depresja i somatyzacja [6,23].

Ocena diagnostyczna

Ocena kliniczna przewodu pokarmowego ma na celu wykazanie patologicznego refluksu żołądkowo-przełykowego, nadwrażliwości przełyku lub zaburzeń motoryki przełyku.

Ocena refluksu żołądkowo-przełykowego: (i) *Inhibitory pompy protonowej:* Terapia empiryczna z użyciem PPI (test PPI) jest zalecana przed wykonaniem badań inwazyjnych w diagnostyce NCCP związanego z GERD. Dawki omeprazolu stosowane w teście PPI sięgają od 40 mg do 80 mg dziennie w ciągu 7 do 28 dni [17,21]. Jeżeli nasilenie objawów ulegnie poprawie więcej niż o 50–75% w stosunku do poziomu wyjściowego, test uważany jest za pozytywny. W różnych badaniach czułość testu PPI dla NCCP związanego z GERD wynosi od 69% do 95%, a specyficzność wynosi od 67% do 86% [18]. Test PPI jest oszczędnościowym postępowaniem, które zmniejsza znacząco ilość inwazyjnych badań diagnostycznych. (ii) *Monitorowanie refluksu:* Monitorowanie przełykowego pH wykazuje patologiczny GERD u 62% pacjentów z NCCP [9,32]. Grupa pacjentów może mieć prawidłowe narażenie na kwasy, ale nadal jest u nich znacząca czasowa korelacja pomiędzy epizodami refluksu a napadami bólu w klatce piersiowej. Uważa się, że u tych pacjentów występuje przełyk nadwrażliwy na kwasy [39]. (iii) *Endoskopia:* Endoskopia przewodu pokarmowego wykazuje refluksowe zapalenie przełyku u prawie 31% pacjentów z NCCP [43]. Endoskopia powinna być zarezerwowana dla pacjentów z NCCP, u których występują objawy alarmowe jak dysfagia, odynofagia, utrata masy ciała lub anemia.

Badania wrażliwości przełyku: (i) *Badanie perfuzji kwasu:* Kwas solny podawany w jednej trzeciej środkowej przełyku może wywołać ból w klatce piersiowej. Test perfuzji kwasu jest pozytywny u 10–38% pacjentów z NCCP [3,32]. Czulość i specyficzność testu wynosi odpowiednio 57% i 62% [20]. (ii) *Test rozciągania balonem:* Mały balon jest umieszczany w dolnej części przełyku i jest wypełniany aż do momentu zgłoszenia bólu przez pacjenta [35]. Richter i wsp. oraz inni badacze obserwowali, iż u pacjentów z NCCP rozciąganie balonem powoduje ból w klatce piersiowej przy niższych objętościach wypełnienia niż w grupie kontrolnej [28,34]. Czulość testu oceniano na 5% do 50% [34].

Badania motoryki przełyku: (i) *Manometria wysokiej rozdzielczości (HRM)* jest złotym standardem w rozpoznaniu i klasyfikacji schorzeń motoryki przełyku. Znaczący odsetek pacjentów (48–64%) z achalazją odczuwa ból w klatce piersiowej [12]. Najnowsze badania z użyciem HRM wykazały, iż pacjenci z NCCP wrażliwym na kwas wykazują odrębny wzór wzmożonej motoryki w mięśniówce gładkiej przełyku [26]. (ii) *Farmakologiczne testy prowokacyjne:* Testy prowokacyjne z użyciem edrophonium, ergonowiny, betanecholu i pentagastryny zostały opracowane w celu identyfikacji pacjentów z NCCP pochodzenia przełykowego [38]. Ogólnie, farmakologiczne testy prowokacyjne są inwazyjne, związane z objawami niepożądanymi, nie są standaryzowane, mają niską czułość diagnostyczną dla NCCP, nie pozwalają przewidzieć wyniku terapeutycznego.

Leczenie NCCP

Leczenie NCCP jest wyzwaniem z powodu zróżnicowanego charakteru choroby. (i) *Zahamowanie wydzielania kwasu:* Kilka otwartych badań następujących po pierwszym opisie przez DeMeester i wsp. w 1982, wykazało skuteczność zahamowania produkcji kwasu z zastosowaniem zarówno PPI jak i antagonistów receptora histaminowego H₂ [9]. Od pierwszego podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania zahamowania wydzielania kwasu u pacjentów z NCCP przeprowadzonego przez Achem i wsp. [1,5], podobne badania kontrolowane wykazywały konsekwentnie skuteczność leczenia z użyciem PPI w NCCP. (ii) *Leki rozkurczające mięśnie gładkie:* W leczeniu NCCP z zaburzeniami motoryki były stosowane nitraty, inhibitory 5-fosfodiesterazy, leki antycholinergiczne, blokery kanałów wapniowych. Większość badań dotyczyła małej liczby badanych, niewiele było kontrolowanych placebo, co powstrzymuje nas przed dokonaniem jakichkolwiek ostatecznych wniosków na temat skuteczności tych leków. (iii) *Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TCA):* Kilka badań klinicznych oceniało skuteczność TCA w NCCP. W podwójnie zaślepionym kontrolowanym placebo badaniu [4] na 60 pacjentach, imipramina (50 mg) znacząco zmniejszała ilość napadów bólu w klatce piersiowej u 52% pacjentów. Prakash i Clouse [33] wykazali, iż 75% pacjentów z NCCP odczuwa zmniejszenie objawów podczas długoterminowego stosowania TCA na okres do 3 lat. (iv) *Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny:* W podwójnie zaślepionym kontrolowanym badaniu z sertralina versus placebo u 30 pacjentów z NCCP w ciągu 8 tygodni, sertralina powodowała znaczące zmniejszenie nasilenia bólu w porównaniu z placebo [42]. Jednakże inne badanie [40] wykazało brak różnicy pomiędzy paroksetyną a placebo. (v) *Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI):* Ostatnio Lee i wsp. oceniali wenlafaksynę vs. placebo w podwójnie zaślepionym kontrolowanym badaniu w NCCP, donosząc iż u 52% pacjentów odnotowano poprawę w porównaniu do 4% otrzymujących placebo [27]. (vi) *Inne metody leczenia:* Odnotowano poprawę stanu pacjentów z NCCP otrzymujących adenozyne dożylnie oraz doustnie. Badania małej skali wykazały poprawę po endoskopowym podaniu toksyny botulinowej, terapii poznawczo-

Piśmiennictwo

- [1] Achem SR, Kolts BE, MacMath T, Richter J, Mohr D, Burton L, Castell DO. Effects of omeprazole versus placebo in treatment of noncardiac chest pain and gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1997;42:2138–45.
- [2] Bak YT, Lorang M, Evans PR, Kellow JE, Jones MP, Smith RC. Predictive value of symptom profiles in patients with suspected oesophageal dysmotility. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:392–7.
- [3] Breumelhof R, Nadorp JH, Akkermans LM, Smout AJ. Analysis of 24-hour esophageal pressure and pH data in unselected patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1990;99:1257–64.
- [4] Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB, Geraci MF, Black BC, Uhde TW, Waclawiw MA, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994;330:1411–7.
- [5] Chambers J, Cooke R, Anggiansah A, Owen W. Effect of omeprazole in patients with chest pain and normal coronary anatomy: initial experience. *Int J Cardiol* 1998;65:51–5.
- [6] Cormier LE, Katon W, Russo J, Hollifield M, Hall ML, Vitaliano PP. Chest pain with negative cardiac diagnostic studies. Relationship to psychiatric illness. *J Nerv Mental Dis* 1988;176:351–8.
- [7] Davies HA, Page Z, Rush EM, Brown AL, Lewis MJ, Petch MC. Oesophageal stimulation lowers exertional angina threshold. *Lancet* 1985;1:1011–4.
- [8] Dekel R, Pearson T, Wendel C, De Garmo P, Fennerty MB, Fass R. Assessment of oesophageal motor function in patients with dysphagia or chest pain: the Clinical Outcomes Research Initiative experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1083–9.
- [9] DeMeester TR, O'Sullivan GC, Bermudez G, Midell AI, Cimochoowski GE, O'Drobinak J. Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. *Ann Surg* 1982;196:488–98.
- [10] Detre KM, Peduzzi P, Hammermeister KE, Murphy ML, Hultgren HN, Takaro T. Five-year effect of medical and surgical therapy on resting left ventricular function in stable angina: Veterans Administration Cooperative Study. *Am J Cardiol* 1984;53:444–50.
- [11] Dumville JC, MacPherson H, Griffith K, Miles JN, Lewin RJ. Non-cardiac chest pain: a retrospective cohort study of patients who attended a Rapid Access Chest Pain Clinic. *Fam Pract* 2007;24:152–7.
- [12] Eckardt VF, Stauf B, Bernhard G. Chest pain in achalasia: patient characteristics and clinical course. *Gastroenterology* 1999;116:1300–4.
- [13] Eslick GD. Noncardiac chest pain: epidemiology, natural history, health care seeking, and quality of life. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33:1–23.
- [14] Eslick GD, Talley NJ. Non-cardiac chest pain: squeezing the life out of the Australian healthcare system? *Med J Aust* 2000;173:233–4.
- [15] Fass R, Achem SR. Noncardiac chest pain: epidemiology, natural course and pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:110–23.
- [16] Fass R, Malagon I, Schmulson M. Chest pain of esophageal origin. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:376–80.
- [17] Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, Sampliner RE, Fennerty MB. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2161–8.
- [18] Fass R, Ofman JJ, Sampliner RE, Camargo L, Wendel C, Fennerty MB. The omeprazole test is as sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnosing gastro-oesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:389–96.
- [19] Ford AC, Suares NC, Talley NJ. Meta-analysis: the epidemiology of noncardiac chest pain in the community. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:172–80.
- [20] Ghillebert G, Janssens J. Provocation tests versus 24-h pH and pressure measurements. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:1141–6.
- [21] Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, Hernqvist H, Bengtsson L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:15–20.
- [22] Jones H, Cooper P, Miller V, Brooks N, Whorwell PJ. Treatment of non-cardiac chest pain: a controlled trial of hypnotherapy. *Gut* 2006;55:1403–8.
- [23] Katon W, Hall ML, Russo J, Cormier L, Hollifield M, Vitaliano PP, Beitman BD. Chest pain: relationship of psychiatric illness to coronary arteriographic results. *Am J Med* 1988;84:1–9.
- [24] Katz PO, Dalton CB, Richter JE, Wu WC, Castell DO. Esophageal testing of patients with noncardiac chest pain or dysphagia. Results of three years' experience with 1161 patients. *Ann Intern Med* 1987;106:593–7.
- [25] Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2008;57:674–83.
- [26] Kushnir VM, Prakash Gyawali C. High resolution manometry patterns distinguish acid sensitivity in non-cardiac chest pain. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:1066–72.
- [27] Lee H, Kim JH, Min BH, Lee JH, Son HJ, Kim JJ, Rhee JC, Suh YJ, Kim S, Rhee PL. Efficacy of venlafaxine for symptomatic relief in young adult patients with functional chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1504–12.
- [28] Mehta AJ, De Caestecker JS, Camm AJ, Northfield TC. Sensitization to painful distention and abnormal sensory perception in the esophagus. *Gastroenterology* 1995;108:311–9.
- [29] Mellow MH, Simpson AG, Watt L, Schoolmeester L, Haye OL. Esophageal acid perfusion in coronary artery disease. Induction of myocardial ischemia. *Gastroenterology* 1983;85:306–12.
- [30] Ockene IS, Shay MJ, Alpert JS, Weiner BH, Dalen JE. Unexplained chest pain in patients with normal coronary arteriograms: a follow-up study of functional status. *N Engl J Med* 1980;303:1249–52.
- [31] Pasternak RC, Thibault GE, Savoia M, DeSanctis RW, Hutter AM, Jr. Chest pain with angiographically insignificant coronary arterial obstruction. Clinical presentation and long-term follow-up. *Am J Med* 1980;68:813–7.
- [32] Peters L, Maas L, Petty D, Dalton C, Penner D, Wu W, Castell D, Richter J. Spontaneous noncardiac chest pain. Evaluation by 24-hour ambulatory esophageal motility and pH monitoring. *Gastroenterology* 1988;94:878–86.
- [33] Prakash C, Clouse RE. Long-term outcome from tricyclic antidepressant treatment of functional chest pain. *Dig Dis Sci* 1999;44:2373–9.
- [34] Rao SS, Gregersen H, Hayek B, Summers RW, Christensen J. Unexplained chest pain: the hypersensitive, hyperreactive, and poorly compliant esophagus. *Ann Intern Med* 1996;124:950–8.
- [35] Richter JE, Barish CF, Castell DO. Abnormal sensory perception in patients with esophageal chest pain. *Gastroenterology* 1986;91:845–52.
- [36] Richter JE, Bradley LA, Castell DO. Esophageal chest pain: current controversies in pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Ann Intern Med* 1989;110:66–78.
- [37] Richter JE, Dalton CB, Bradley LA, Castell DO. Oral nifedipine in the treatment of noncardiac chest pain in patients with the nutcracker esophagus. *Gastroenterology* 1987;93:21–8.
- [38] Richter JE, Hackshaw BT, Wu WC, Castell DO. Edrophonium: a useful provocative test for esophageal chest pain. *Ann Intern Med* 1985;103:14–21.
- [39] Shi G, Bruley des Varannes S, Scarpignato C, Le Rhun M, Galmiche JP. Reflux related symptoms in patients with normal oesophageal exposure to acid. *Gut* 1995;37:457–64.
- [40] Spinhoven P, Van der Does AJ, Van Dijk E, Van Rood YR. Heart-focused anxiety as a mediating variable in the treatment of noncardiac chest pain

by cognitive-behavioral therapy and paroxetine. *J Psychosom Res* 2010;69:227–35.

- [41] Stahl WG, Beton RR, Johnson CS, Brown CL, Waring JP. Diagnosis and treatment of patients with gastroesophageal reflux and noncardiac chest pain. *South Med J* 1994;87:739–42.
- [42] Varia I, Logue E, O'Connor C, Newby K, Wagner HR, Davenport C, Rathey K, Krishnan KR. Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. *Am Heart J* 2000;140:367–72.
- [43] Voskuil JH, Cramer MJ, Breumelhof R, Timmer R, Smout AJ. Prevalence of esophageal disorders in patients with chest pain newly referred to the cardiologist. *Chest* 1996;109:1210–4.
- [44] Wielgosz AT, Fletcher RH, McCants CB, McKinnis RA, Haney TL, Williams RB. Unimproved chest pain in patients with minimal or no coronary disease: a behavioral phenomenon. *Am Heart J* 1984;108:67–72.