

Синдром Тако-цубо

И.А. Латфуллин¹, З.Ф. Ким^{2*}

¹Больница скорой медицинской помощи; ²ГОУ ВПО “Казанский государственный медицинский университет”. Казань, Россия

Takotsubo syndrome

I.A. Latfullin¹, Z.F. Kim^{2*}

¹Urgent Medical Care Hospital; ²Kazan State Medical University. Kazan, Russia

В статье изложены данные исследований, посвященных синдрому Тако-цубо — обратимому локальному или диффузному снижению сократимости миокарда с клинической и электрокардиографической картиной острого инфаркта, повышением уровня кардиоспецифических ферментов в отсутствии ишемии и реперфузии. В обзоре освещены вопросы эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений, диагностики и лечения синдрома “разбитого сердца”.

Ключевые слова: синдром Тако-цубо, дисфункция левого желудочка, стресс-индуцированная кардиопатия.

The paper presents the studies of the Takotsubo syndrome — reversible local or diffuse myocardial hypokinesis, with clinical and electrocardiographical patterns of acute myocardial infarction, and elevated levels of cardio-specific enzymes without myocardial ischemia or reperfusion. Epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnostics, and treatment of Takotsubo syndrome are described.

Key words: Takotsubo syndrome, left ventricular dysfunction, stress-induced cardiomyopathy.

За последние два десятилетия в диагностике, лечении, профилактике и даже прогнозе ишемической болезни сердца (ИБС) достигнуты впечатляющие успехи. Среди всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ИБС в различных ее вариантах прочно занимает лидирующее место. Возможно, это связано с состояниями, имитирующими острый коронарный синдром (ОКС) и инфаркт миокарда (ОИМ), когда боли в грудной клетке, даже сопровождающиеся изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), вызываются рядом других, некоронарогенных, причин: перикардит, миокардит, острое расслоение аорты и пр. Поэтому, на пути к правильной диагностике, необходимо вновь и вновь возвращаться к истокам клинической медицины — пропедевтическому осмотру больных, что в значительной мере позволяет выстроить концепцию, даже несмотря, а может вопреки, высокому уровню современной технизации медицины.

Одним из “новых” клинических синдромов, определение которого и выделение в отдельную нозологию стало возможным в эру высоких диагностических технологий, стал синдром Тако-цубо (СТЦ) или т.н. “синдром разбитого сердца”. Это обратимое, локальное или диффузное снижение сократимости миокарда с клинической и ЭКГ картиной ОИМ, повышением уровня кардиоспецифи-

ческих ферментов в отсутствии ишемии и реперфузии [87]. Название заболевания заимствовано у японских рыбаков, использующих для ловли осьминогов специальное приспособление (“Takotsubo”) в виде кисета; изображение сердца при эхокардиографии (ЭхоКГ) приобретает это характерное очертание. Развивающаяся при этом дисфункция левого желудочка (ЛЖ) в целом имеет благоприятный прогноз и полностью обратима, однако в редких случаях возможны осложнения, ведущие к летальному исходу. СТЦ также известен как кардиомиопатия (КМП) Тако-цубо, стрессовая или стресс-индуцированная КМП, транзиторное катехоламинергическое (или неврогенное) поражение миокарда, транзиторное баллонное расширение верхушки ЛЖ, “ампульная” КМП. Полное восстановление систолической функции миокарда ставит под сомнение уместность термина “кардиомиопатия”, в связи с чем авторы настоящего обзора считают более обоснованным использование понятия “синдром”. Впервые СТЦ описан в 1990г Dote K. с соавт. у японских пациентов. Позже были описаны случаи заболевания европейцев [109,150], американцев [139], гавайцев [36] и др.

В настоящее время в зарубежной печати опубликовано достаточно большое количество материалов, посвященных СТЦ. В основном это наблюдения с одним или

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: profz@yandex.ru
Тел.: (843) 272 66 15

[¹Латфуллин И.А. — профессор, консультант, ²Ким З.Ф. (*контактное лицо) — ассистент кафедры внутренних болезней № 2].

несколькими случаями заболевания, и лишь в единичных работах [58,122] проведено статистическое исследование демографических, клинических характеристик и прогноза СТЦ.

Цель обзора — проанализировать и представить данные из доступных литературных источников и осветить эту необычную, малоизученную и малоизвестную, но важную патологию.

Эпидемиология заболевания

Рассматриваемый СТЦ чаще встречается у женщин в менопаузу [58,70,145]: от 60 % до 93,5 % больных — женщины в возрасте 55–86 лет [2,29,37,44,48,60,77,94,106,122,133], однако есть сообщение о молодой женщине с СТЦ [87].

Была выявлена четкая связь СТЦ и женского пола, низкого роста (<158 см), небольшой поверхности тела (<1,9 м²), гипопластичных коронарных артерий (КА) [37]. По мнению авторов, именно эти признаки свидетельствуют о предрасположенности пациенток (в большинстве случаев это были средиземноморские и индо-азиатские женщины) к развитию СТЦ [37].

Было отмечено, что подавляющее большинство больных с СТЦ — женщины, причем в большинстве случаев (57,2 %) это азиатские женщины, тогда как европейские составляют лишь 40 % [44].

Однако в другом исследовании большинство больных — мужчины среднего возраста (44±15 лет) [11]; также описан СТЦ у 83-летнего мужчины [132].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, у подавляющего большинства больных с СТЦ (> 76 %) выявлена артериальная гипертензия (АГ), у 57 % — гиперлипидемия, далее — курение (18 %) и сахарный диабет (12 %) [144].

Частое развитие СТЦ у пациенток постменопаузального периода объясняют рядом причин. Отмечается, что активность симпатической нервной системы (СНС) у женщин выше, чем у мужчин; более того, у женщин с возрастом она увеличивается [43,110]. В этой связи можно предполагать некоторые особенности реагирования женщин на стресс: особенности эмоционально-поведенческих реакций, эмоциональная лабильность, повышенная тревожность и раздражительность и пр., особенно у лиц старшей возрастной группы (гр.).

Известно, что снижение эстрогенной активности во время менопаузы влечет за собой множество изменений. В числе прочих эффектов женские половые гормоны оказывают влияние на СНС (подавляют активность фермента, участвующего в синтезе катехоламинов, увеличивают плотность и функцию α_2 -адренорецепторов) [3], метаболизм липидов и липопротеидов (проатерогенное влияние), выраженное кардиопротективное воздействие — 70–80 % обусловленное прямым неметаболическим влиянием на эндотелий сосудов [8]. В условиях дефицита эстрогена происходит рост стимуляции глюкокортикоидов, повышаются уровни норадреналина (НА) в крови и происходит выраженное стресс-индуцированное увеличение концентраций НА [1,3,10,16,17,78], формирующиеся метаболические нарушения, а также изменения в эндотелиальных клетках: повышение уровня гомоцистеина, эндотелина-1, тромбоспандина А2, снижение содержания гормона роста и синтеза простациклина [8]). Гиперсимпатикотония приводит к формированию АГ, развитию и быстрому прогрессированию ремоделирования сердечно-сосудистой систе-

мы: повышению индекса периферического сопротивления, снижению сердечного индекса, увеличение толщины стенки ЛЖ [3]).

Таким образом, создается субстрат для развития дисфункции миокарда в виде СТЦ. Исследователи сравнивали сократимость ЛЖ у крыс, перенесших овариэктомию, без эстрогенной заместительной терапии (ЭЗТ): гр. 1, и на ее фоне — гр. 2. Животные подвергались иммобилизационному стрессу (ИС). ИС под общей анестезией ухудшил сократимость ЛЖ в обеих гр., но ЭЗТ предотвратила развитие систолической дисфункции, индуцированной стрессом; артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) повысились незначительно. Для понимания протективного эффекта эстрогенов были изучены экспрессия c-fos mRNA — маркера клеточной активации и экспрессия mRNA — кардиопротективной субстанции сердца, а также содержание белка теплового шока с молекулярной массой 70 кД и предсердного натрийуретического пептида. Согласно полученным результатам, стресс-индуцированная активность гипоталамо-симпато-адреналовой системы, реализующая действие центральной нервной системы (ЦНС) на органы-мишени, была ниже на фоне эстрогенемии. В исследовании продемонстрировано не только опосредованное через ЦНС, но и прямое кардиопротективное влияние эстрогенов [153]. Это положение может существенно изменить отношение кардиологов к ЭЗТ во время климакса.

Патогенез заболевания

Механизмы формирования СТЦ до настоящего времени остаются неясными. Опубликованные результаты эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований позволили прояснить некоторые вопросы этиологии и патогенеза СТЦ.

Согласно одной из гипотез, ключевая роль в патогенезе СТЦ принадлежит повышению уровня катехоламинов (Ктх). Установлено, что в 70–80 % случаев СТЦ связан с чрезмерным продолжительным душевным стрессом и глубокими эмоциональными переживаниями: потеря близкого человека, гнев, раздражение, отчаяние и т. д. [70]. Сообщалось о развитии СТЦ после удара молнии [68]. В 2004г после землетрясения Central Niigata Prefecture японские исследователи в течение 1 мес. наблюдали массовое появление СТЦ, диагностируя заболевание у 16 человек [135] и у 2 [146]; количество случаев СТЦ после катаклизма возросло в 24 раза [135].

Эмоциональный стресс предшествует внезапному появлению симптомов СТЦ в 26,8 % [58]. У 40 % пациентов с СТЦ триггером для СТЦ также послужил эмоциональный стресс [42,133].

Одновременно существует предположение, что пагубным для миокарда может оказаться не только сам стресс с гиперсекрецией стрессовых нейромедиаторов (кортизола и адреналина), но и неадекватная поведенческая реакция пациента (например, курение, приводящее к повышению уровня НА и развитию в последующем органо-патологии) [35].

Значительная роль в патогенезе СТЦ принадлежит стрессам, ассоциированным с медицинскими манипуляциями — стоматологические процедуры [69], велоэргометрия [45], холецистэктомия [77], лечение в палате интенсивной терапии [63], общее обезболивание [76], эпидуральная анестезия [119], интубация трахеи [53], кардиохирургическое вмешательство [75] и др.

Вместе с тем известно, что провоцирующим фактором развития СТЦ могут послужить и другие причины: физический стресс — до 37,8 % [58], массивная травма [52], инсульты, субарахноидальные кровоизлияния, черепно-мозговые травмы, феохромоцитомы и пр.

Факторы, предрасполагающие к развитию СТЦ, весьма разнообразны и могут включать неотложные медицинские состояния: субарахноидальное кровоизлияние [38,65,73,94], лобэктомия [24], менингит и эпидуральный абсцесс шейного отдела спинного мозга, терминальную хроническую почечную недостаточность [92], острое нарушение мозгового кровообращения [50,102], эндокраниальное оперативное вмешательство и эпилептический статус [131], задний лейкоэнцефалопатический синдром [147], амиотрофический латеральный склероз [103], отравление окисью углерода [79], синдром отказа от алкоголя [105] и наркотических препаратов [19,125].

Описаны случаи развития СТЦ, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов — локсопрофен [86], люмиракоксиб (ингибитор циклооксигеназы-2) [80], отмены наркотического анальгетика бупренорфина у детей [97], а также антибиотика левофлоксацина [86].

В ряде случаев причины заболевания могут быть вовсе не выявлены [70]; отсутствие каких-либо известных предшествующих провоцирующих факторов не исключает возможности развития заболевания.

Независимо от природы стрессорных факторов, их влияние на организм реализуется совокупностью метаболических и нейроэндокринных изменений, активированием симпатoadреналовой системы и повышением плазменного уровня Ктх. Гипотеза, рассматривающая симпатическую гиперактивацию в качестве первопричины формирования СТЦ, подтверждена рядом исследований. Установлено, что заболевание может быть спровоцировано чрезмерной симпатической стимуляцией [37,66,56,87], а содержание НА в плазме крови повышено у подавляющего большинства пациентов с СТЦ (74,3 %) [58]. Плазменный уровень НА может превышать нормативные показатели в 3 раза (в среднем 0,98 мкг/л, при норме 0,3 мкг/л) [12,14].

Изучали изменения автономных функций сердца в острую (первые сут. госпитализации) и хроническую (через 3 мес. после выписки из стационара) стадии СТЦ. Динамика результатов анализа вариабельности сердечного ритма подтверждает ключевое значение в формировании СТЦ неврогенного повреждения миокарда вследствие острой автономной дисфункции [13].

Тесная взаимосвязь между уровнем Ктх и стрессовой КМП продемонстрирована в работах [26,55,141]. Исследователи спровоцировали появление СТЦ введением добутамина. Стимуляция β -адренорецепторов миокарда сопровождалась вазоконстрикторной реакцией КА, появлением более за грудиной, элевацией сегмента ST на ЭКГ и характерным для заболевания обратимым нарушением локальной сократимости (ЛС) сердца.

Формирование своеобразной систолической дисфункции миокарда при СТЦ объясняют следующим образом. Предполагают, что клеточные механизмы поражения миокарда при СТЦ отличаются от таковых при эпизодах преходящей ишемии, вызванных стенозом КА. Согласно гипотезе, при изучаемом синдроме высокий уровень циркулирующего адреналина запускает механизм внутриклеточного сигнального движения в кардиомио-

цитах (КМЦ) желудочков, от G (s)-протеинов к G (i)-протеинам, сигнализируя через β_2 -адренорецептор. Несмотря на этот сигнал, G (i)-протеин β_2 -адренорецепторов защищает от проапоптозного эффекта гиперактивации β_1 -адренорецепторов, что и характеризуется отрицательным инотропным эффектом. Последний более выражен в миокарде верхушки, где плотность β -адренорецепторов выше [95]; именно с этим, по мнению исследователей, и связано развитие гипокинеза верхушки ЛЖ при гиперконтрактильности базальных отделов, присущие СТЦ.

Интересна экспериментальная работа, позволяющая объяснить обратимый характер дисфункции миокарда при его катехоламиновом поражении. КМЦ и стволовые клетки подвергались воздействию высоких доз изопротеренола (изадрина), *in vivo* и *in vitro*. Однократное воздействие изопротеренола вызывало диффузную гибель миоцитов, обусловленную потерей Ca^{2+} в связи с дисфункцией рианодиновых рецепторов (кальциевых каналов саркоплазматического ретикула). Стволовые же клетки к пагубным эффектам острого гиперadrenergического статуса оказались резистентными; более того, они активировались и принимали участие в ответе на изадрин-индуцированное повреждение миокарда. Это объясняет способность миокарда быстро восстанавливаться после острого гипервлияния Ктх [49].

Существует мнение, что патофизиологические механизмы повреждения миокарда во время катехоламинового стресса не могут быть окончательно объяснены эпикардиальной коронарной вазоконстрикцией или микрососудистым спазмом с последующей ишемией; в повреждении миокарда также может играть роль прямое Ктх-опосредованное повреждение миоцитов [138], в частности, токсический эффект, во время эмоционального или физического стресса [118].

Наиболее яркой моделью гиперкатехоламинемии может послужить адреналовый криз при феохромоцитоме. Действительно, в условиях избыточного содержания Ктх возможно их токсическое воздействие на миокард с развитием СТЦ и тяжелой острой сердечной недостаточности у пациента с феохромоцитомой; полное восстановление систолической функции и исчезновение клинических симптомов стало возможным после хирургической адреналэктомии [149]; приводят историю заболевания 56-летнего пациента, перенесшего левостороннюю адреналэктомию в связи с доброкачественной феохромоцитомой [85]; наблюдали случай СТЦ, ассоциированного с параганглиомой. Особенности патогенеза заболевания нашли отражение в авторском названии СТЦ — “катехоламинная кардиомиопатия”. По мнению авторов, катехоламинный эксцесс может спровоцировать не только транзиторное баллонирование верхушки, но также и атипичное расширение ЛЖ без вовлечения верхушки [83].

Стрессовую КМП наблюдали у пациента с тяжелым приступом бронхиальной астмы, для купирования которого применен адреналин в больших дозах [127].

Частое развитие заболевания на фоне стресса, а также патологии ЦНС должно побудить исследователей к более тонкому, глубокому изучению взаимосвязи патофизиологических процессов в сердце и головном мозге [94]. Еще в 1961г И.К.Шхвацабая в опытах с введением воздуха в боковые желудочки мозга кролика обнаружил очаговые кровоизлияния, сужение мелких и более крупных артерий и расширение венозных сосудов в сердечной мышце. Возникновение ИМ при длительной стимуляции гипоталамуса кошек описано Mellvil K. et al. в 1963г.

В то же время в ряде исследований катехоламиновая теория подвергается сомнению. Выдвигается гипотеза “абортивного ИМ”, требующая более детального изучения патогенеза и клинических проявлений СТЦ [81]. Авторы, наблюдавшие заболевание у пациентов, перенесших землетрясение, не смогли индуцировать коронароспазм провокационными тестами [146]. Аналогичные результаты были получены в работе [27]. Не выявлена четкая зависимость между плазменным уровнем адреналина и СТЦ [35]; наблюдали пациентку с СТЦ, развившимся при изолированном дефиците АКГТГ (и дефиците (!) Ктх [130].

СТЦ и атеросклероз

Большинство исследователей единогласно отвергают патогенетическую связь между атеротромбозом/атеросклерозом КА и СТЦ: на ангиограммах пациентов критического поражения, обструкции сосудов и других признаков коронарной болезни сердца (КБС) не выявлено [11, 13, 14, 18, 19, 24, 50, 52, 73, 94, 96, 113, 125, 130, 132, 141]. Однако подобные результаты не должны исключать возможность сосуществования СТЦ и атеросклеротического поражения КА (даже вне патогенетической зависимости), что подтверждают исследования.

Было выявлено стенотическое сужение КА пациентов с катехоламиновым поражением миокарда, однако признаков дестабилизации атеросклеротической бляшки (АБ) и атеротромбоза обнаружено не было [64]. Аналогичные результаты получены и другими [20].

Придерживаются мнения, что ИБС не исключает диагноза СТЦ. Подтверждением служит наблюдение за 63-летним европейским мужчиной с диагностированной ранее ИБС, стентированием левой передней огибающей КА и картиной ОКС с подъемом ST (ОКСнST). На ургентной коронароангиографии (КАГ) не обнаружила новых поражений КА, рестенозов, однако вентрикулография выявила такоубоподобную дискинезию верхушки ЛЖ. Полное и быстрое разрешение дисфункции ЛЖ было подтверждено на ЭхоКГ 7 сут. позже. Месяцы спустя, прогрессирование коронарного повреждения привело к повторному ОКС, и вновь была выполнена реваскуляризация [112].

Некоторые называют классический коронарный атеросклероз возможными причинами рецидивов эпизодов СТЦ [155].

Возможно, пусковым звеном патогенеза СТЦ является тяжелый преходящий спазм большинства или всех КА (ангиографически неизмененных). Описано расширение верхушки ЛЖ у пациентов при ацетилхолиновом тесте [18], что косвенно может свидетельствовать о патогенетической роли дисфункции эндотелия (ДЭ) и вазоконстрикции эпикардиальных артерий. Находят некоторое сходство (по патогенетическим механизмам) между СТЦ и стенокардией Принцметала [18].

Также выдвигают предположение о значении множественного сосудистого коронарного спазма: подъем ST в прекардиальных отведениях в день госпитализации и через 1 день и повторный транзиторный подъем ST в противоположных (нижних) отведениях [132].

Считают, что ключевое значение в развитии СТЦ принадлежит диффузному нарушению коронарного кровообращения [59, 89]. Наблюдения [99] свидетельствуют в пользу этой гипотезы. Серия неинвазивных тестов с внутривенным (в/в) введением аденозина демонстриру-

ет транзиторное ухудшение микроциркуляции (МЦ) в острую фазу заболевания и восстановление подвижности стенок параллельно динамическому улучшению МЦ [99].

Был проведен сравнительный анализ инструментальных показателей больных с неврогенным поражением и ОИМ (острый, подострый и хронический периоды заболеваний). Результаты исследования, приведенные в таблице 1, подтверждают важную роль состояния МЦ русла в качестве триггера СТЦ [74].

Нельзя исключить, что первичным патогенетическим звеном заболевания может служить ДЭ КА, которая провоцирует диффузный вазоспазм и динамическую окклюзию сосудов. В связи с тем, что в исследовании [18] СТЦ был спровоцирован интракоронарным введением ацетилхолина, можно предложить одну из возможных моделей формирования СТЦ. В настоящее время установлено, что ацетилхолин при наличии ДЭ не только вызывает вазоспастическую реакцию в эпикардиальных КА, но и влияет на сосуды МЦР [124]. При этом миокардиальный кровоток может снижаться, оставаться неизменным или даже увеличиваться [9, 30, 47, 67, 123, 124, 158, 159]. В последнем случае сосуды, находящиеся вне бассейна дилатированной артерии, могут испытывать относительную недостаточность коронарного кровообращения [124]. В результате миокард испытывает ишемию, что и может послужить причиной снижения его ЛС.

Непосредственной причиной ДЭ и склонности КА к вазоспастическим реакциям могут послужить и естественные инволютивные процессы, и патологические состояния — коронариит (васкулит), гипоплазия КА или ранние атеросклеротическое поражение стенки сосуда. Напомним, что у большинства пациентов выявлены факторы риска, общие с атеросклерозом; у ряда больных диагностирована ИБС (даже в отсутствии признаков гемодинамически значимого стеноза). ДЭ в данном случае может оказаться ранней важной детерминантой атеросклеротического процесса, а больные с СТЦ — когортой пациентов, которых следует отнести к группе повышенного риска развития ОКС, независимо от возможного сценария их формирования (окклюзирующий или неокклюзирующий тромб, длительная диффузная вазоконстрикция и пр.). Можно предположить, что атеросклероз КА на стадии стабильной АБ лишь “соседствует” с СТЦ, но в случае эрозии или надрыва АБ, тромбоза, диссекции интимы и других признаков “ранимой”, нестабильной АБ, развивается истинный ОКС. Таким образом, СТЦ и ИБС не являются взаимоисключающими заболеваниями, возможно сосуществование обеих патологий, патогенетическая взаимосвязь которых должна послужить предметом дальнейших научных изысканий. Этого требует и клиника ИМ, где патология с изменениями на ЭКГ в отведении V4 (верхушка ЛЖ), протекает значительно сложнее и нередко завершается летальным исходом.

В приведенных ниже исследованиях освещена пусковая роль в развитии СТЦ нарушений процессов энергообразования на клеточном уровне. Наблюдали 71-летнюю пациентку с клинико-инструментальными критериями неврогенного поражения миокарда и дефицитом CD36 [93]. Напомним, что рецептор CD36 активирует пассивное проникновение свободных жирных кислот (СЖК) в клетку. Этот рецептор обнаружен в больших количествах в КМЦ, жировой ткани, скелетной мускулатуре и факти-

Таблица 1

Результаты инструментального обследования больных с СТЦ и ОИМ [74]

Показатель	СТЦ (n=7)	ОИМ (n=7)
КАГ	отсутствие стеноза	тяжелейшие стенозы (с/без окклюзии)
Общая элевация сегмента ST	7,8 ± 3,7 мм	7,3 ± 3,9 мм
Изменения подвижности стенок ЛЖ, баллы:		
- острая std. — приступ	14,2 ± 4,6	14,0 ± 4,3
- подострая std. — 2-14 сут.	4,7 ± 4,0	11,4 ± 3,9
- хроническая std. — 1 мес.	1,7 ± 2,0	8,8 ± 3,6
- II хроническая std. — 3 мес.	0,5 ± 0,4	5,2 ± 4,8
Нарушения перфузии миокарда, баллы:		
- острая std. — приступ	11,8 ± 3,5	16,2 ± 4,3
- подострая std. — 2-14 сут.	3,2 ± 3,0	13,9 ± 4,6
- хроническая std. — 1 мес.	0,5 ± 1,2	7,9 ± 4,6
- II хроническая std. — 3 мес.	0,2 ± 0,4	5,0 ± 4,5
Нарушения накопления ЖК в миокарде, баллы:		
- подострая std. — 2-14 сут.	12,6 ± 3,7	16,5 ± 5,1
- хроническая std. — 1 мес.	6,8 ± 3,2	14,7 ± 4,8
- II хроническая std. — 3 мес.	0,4 ± 0,6	7,5 ± 4,5
Изменения симпатической иннервации миокарда, баллы:		
- подострая std. — 2-14 сут.	14,8 ± 4,0	18,6 ± 6,5
- хроническая std. — 1 мес.	8,8 ± 4,0	16,8 ± 6,8
- II хроническая std. — 3 мес.	0,4 ± 0,6	12,9 ± 5,2
Нарушения накопления радиофарм-препарата ^{99m} Tc-РРР в миокарде	У всех пациентов в острый период	У всех пациентов в острый период

чески отсутствует в печени и почках [57]. Недостаточное содержание CD36 ассоциировано со значительным нарушением транспорта СЖК — субстрата для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и обеспечения клетки энергией, метаболическими расстройствами и множеством ССЗ [57,93].

Другим клиническим предположением митохондриальных расстройств у пациента может послужить следующее наблюдение. Клиническая картина заболевания, прогрессирующего в течение 2,5 лет, включала мышечные судороги, птоз, фасцикуляции, тетрапарез. Мышечная слабость привела к дыхательной недостаточности, требующей искусственной вентиляции легких (ИВЛ). На 5 сут. после интубации развился СТЦ с желудочковой тахикардией “torsades de pointes”. Заболевание полностью разрешилось в течение 7 нед., на фоне лечения биспрололом. Авторы заключают, что причиной СТЦ могут послужить митохондриальные нарушения, ИВЛ, а одним из возможных пусковых механизмов — дыхательная недостаточность, интубация, боль во время трахеостомии или стресс от механической вентиляции, лечения или от возможного неблагоприятного прогноза [53].

Описанные в обоих наблюдениях заболевания (дефицит CD36 или митохондриальные нарушения) могут носить наследственный характер и обусловить генетическую детерминированность к развитию СТЦ или его вариантов. Последнее предположение подтверждено исследованиями, где наблюдали случаи СТЦ у членов одной семьи в разных поколениях [34]. Особенности строения КА, а именно гипоплазию верхушечной ветви (возможно, наследуемую), выявили у 40 % пациенток с СТЦ [37].

Не исключено развитие СТЦ при поражении собственн. КА. Есть сообщение о СТЦ, развившемся в острую фазу микроскопического полиангиита у пациентки 70 лет. Систолическая дисфункция ЛЖ была купирована на фоне

пульс-терапии метилпреднизолоном и применения преднизолона в дозе 40 мг/сут. [136]. Сходная клиническая картина заболевания представлена в работе [147]. СТЦ диагностирован у пациентки с перинуклеарными антинейтрофильскими цитоплазматическими антителами (p-ANCA), быстрым прогрессированием гломерулонефрита, микроскопическим полиангиитом, аллергическим грануломатозным ангиитом и мононейропатией [147].

Снижение ЛС верхушки миокарда может быть также связано с особенностями строения КА. Известно о диагностике макроангиопатии у 3 больных с СТЦ [121].

Таким образом, патогенез СТЦ может явиться следствием взаимодействия многих факторов; это может быть цепь или череда событий, причем каждая из предполагаемых причин может оказаться первичной в патогенезе заболевания. Гиперадренергическое состояние (стрессовое, или вследствие органического заболевания ЦНС — кровоизлияния, опухоли и пр.) рассматривается некоторыми авторами как основное звено в патогенезе СТЦ. При этом триггерная роль может принадлежать как повышенному уровню Ктх, изменениям плотности и чувствительности β-адренорецепторов, так и прямому токсическому воздействию нейромедиаторов на КМЦ и метаболическими расстройствами. Не исключено, что СТЦ носит генетически детерминированный характер.

В качестве потенциальных патогенетических механизмов повреждения миокарда при СТЦ рассматривают повышение уровня Ктх, коронарный вазоспазм, надрыв АБ, миокардит, Ктх-индуцируемый гиперкинез базальных сегментов ЛЖ и генетическую предрасположенность [144].

Возможно, каждая из предполагаемых причин СТЦ может послужить триггерным фактором. Не стоит однозначно трактовать результаты проведенных исследований

и выделять в качестве ведущей лишь одну из причин. Вне зависимости от первопричины все они могут привести к развитию “синдрома разбитого сердца”.

Клиника

В большинстве случаев СТЦ дебютирует ангинозной болью за грудиной и в прекардиальной области, одышкой, подъемом сегмента ST на ЭКГ, умеренным повышением уровня кардиоспецифических ферментов и снижением сократимости верхушки ЛЖ. Наиболее типичные клинические проявления СТЦ, описанные в литературе, представлены в таблице 2.

Клинические проявления и изменения ЭКГ, сопровождающие СТЦ, напоминают ОИМ, что может привести к ошибочной диагностике ОКСпСТ. По данным разных авторов, доля подобных “псевдо-инфарктов” составляет 0,5 % [29], 0,8 % [133], 0,7–2,5 % [122], 2 % [58], 2,2 % [60] и даже 28,63 % [145] от общего числа пациентов, госпитализированных с ОКС. Доля пациентов с клиникой ОКСпСТ и нормальными КА (по данным КАГ) составляет 7,8 % [145], 5,74 % [11]. У 41 из 714 (5,74 %) пациентов с ОКСпСТ на ангиограммах не выявлено аномалий (атеросклеротического поражения) КА; у 2 из них ретроспективно диагностирован СТЦ, у 11 — пери-, миокардит, у остальных — скрытый ОИМ [11].

Практически во всех работах, посвященных СТЦ, описываются характерные для данного заболевания изменения ЭКГ, динамика которых позволяет проследить определенную стадийность. В острую стадию [156] (фаза I [84]) тотчас после приступа и далее в течение нескольких ч [144] регистрируется подъем сегмента ST в нескольких смежных отведениях (напр., I, aVL, and V1–V5 [72] или I, II, III aVL, aVF, V2–V6 [91, 107]), зубец R сохранен, интервал QT не удлиннен [156]. Вторая стадия (подострая) проявляется инверсией зубца T и удлинением интервала QT [156]; признаки сохраняются 2 ч [120] — 3 сут [106]. Далее выделяют фазу углубления (вплоть до гигантского) отрицательного зубца T в течение 2–4 сут. Процесс завершается стадией “разрешения” [156] — персистирование отрицательного зубца T и нормализация интервала QT в течение нескольких сут. — нед. [156] до полного восстановления нормальной ЭКГ картины. Персистирование отрицательного T и удлинненного QT может продолжаться ≥ 2 мес., причем повторная инверсия зубца T может быть значительно глубже предыдущей [106]. Изменения ЭКГ могут имитировать не только ОИМ: гигантский отрицательный зубец T может навести клинициста на мысль об инфарктоподобном варианте течения гипертрофической КМП, в случае позднего обращения пациента за медицинской помощью (на 3 стадии развития СТЦ). На возможность повторного появления отрицательного зубца T на ЭКГ следует обращать внимание при диспансерном наблюдении больного с СТЦ.

При наблюдении СТЦ в течение 11 лет пришли к выводу, что массивная инверсия зубца T преобладает у женщин; прогноз заболевания не зависит от ЭКГ-изменений [156].

В числе атипичных клинических проявлений СТЦ выделяют боль в спине [114], безболевого вариант [63], синкопе [29,144], тошноту [120], дисфункцию правого желудочка (ПЖ) [61,111], полное отсутствие реакции кардиомаркеров [92], появление патологического зубца Q [58,133] или QS [33,157], персистирование отрицательного T в течение нескольких мес [144], транзиторный пов-

торный подъем ST в противоположных отведениях (сначала — грудные, повторно — II, III, aVF) [132], депрессию сегмента ST [63].

Отсутствие болей в грудной клетке, одышка и тошнота нередко сопровождают СТЦ у афроамериканских женщин, что побудило выделить сочетание указанных симптомов в особенности клинической картины заболевания у данной категории пациентов [120].

У 26 % больных СТЦ была выявлена обратимая дисфункция ПЖ, причем чаще всего в процесс были вовлечены верхушечнобоковые (89 %), переднебоковые (67 %) и нижние его сегменты (67 %). Нарушения подвижности стенки ПЖ могут свидетельствовать о более тяжелом поражении ЛЖ и послужить причиной появления плеврального выпота [61].

При гистологическом изучении миокарда пациентки с фатальной баллонной акинезией верхушки, персистирующим подъемом сегмента ST и отсутствием характерной для СТЦ эволюции ЭКГ помимо трансмурального некроза с геморрагиями (на стороне поражения), в других участках миокарда были обнаружены фокусы коагуляции и контрактурный некроз с моноклеарной лимфоцитарной инфильтрацией. Выраженность и распространенность этих патологических изменений соответствовали распространенности нарушений сократимости, полученных при вентрикулографии. Систолическая дисфункция ЛЖ при СТЦ может быть обусловлена чередованием фокусов коагуляции и некроза в миокарде; признаки катехоламиновой токсичности (в виде контрактурного некроза) могут отражать симпатическую гиперактивность при данном заболевании [126].

При ИБС в миокарде обнаруживают как хронические, так и острые проявления заболевания. Наиболее часто встречаются склеротические изменения (4–68 %), сочетающиеся с гипертрофией сердечной мышцы [4,7,22]. К острым проявлениям ИБС большинство авторов относят отек стромы миокарда, контрактурную дегенерацию I–III степени (ст.), фрагментацию мышечных волокон, дистрофические изменения КМЦ в виде участков повышенной эозинофилии саркоплазмы, появления феноменов фуксинофилии и фуксиноррагии [5]. Согласно экспериментальным исследованиям контрактурные изменения КМЦ различной ст появляются на ранних стадиях формирования ОИМ вначале в зоне ишемии, распространяясь до перинфарктной зоны, и определяются уже через 30 мин после начала ишемии [4,5]. К гистологическим признакам ишемии миокарда также относятся расстройства МЦ кровообращения в виде неравномерного кровенаполнения капилляров миокарда, микрогеморрагий, а также застойного полнокровия вен и венозных синусов. Одним из специфических гистологических проявлений ишемии миокарда является феномен волнообразной деформации мышечных волокон [15,25], чаще встречающийся в межжелудочковой перегородке в первые часы от начала развития ОИМ [137]. Однако исследования [4,137] подобной специфичности этого феномена в отношении ишемии миокарда не подтверждают. Тем не менее, волнообразная деформация мышечных волокон обнаружена уже не только при экспериментальном ИМ, но и в миокарде внезапно умершего человека [6].

В настоящее время накоплен значительный практический опыт по инструментальному обследованию больных с СТЦ. При этом большая часть работ описывает характерные для заболевания нарушения региональной сократимости,

Таблица 2

Частота основных проявлений СТЦ по литературным данным за период 1991–2008 гг.

Ссылка на литературный источник	Боль в груди, %	Одышка, %	Обморок, %	Подъем сегмента ST, %	Инверсия зубца Т, %	Удлинение QT, %	Патологический зубец Q, %	Повышение кардио-ферментов, %	ФВ ЛЖ, %
Gianni M. et al. [58]	67,8	17,8		81,6	64,3		31,8	86,2	20 — 49
Pilgrim TM et al. [122]	83,4	20,4		71,1				85,0	20–49,9
Inoue F et al. [73]									21
Akashi YJ et al. [13]									45,7 ± 8,8
Donohue D et al. [44]	65,9	16,2		87,5					
Santos W et al. [133]	40				100		20	100 (40 % — Т, I)	
Cangella F et al. [29]	100	33	16	50	50	50			
Lee YP et al. [94]				70					
В среднем	71,42	21,85	16	72,04	71,44	50	25,9	90,4	23,31–51,13

расширение и акинезию верхушки и гиперконтрактильность базальных отделов ЛЖ, с использованием различных (в зависимости от оснащённости клиники и возможностей исследователей) методов исследования: позитронной эмиссионной скintiграфии [28], контраст-индуцированной кардиоваскулярной магнитной резонансной томографии (МРТ) [62], МРТ [104,116]. По результатам ЭхоКГ у больных СТЦ выявляются изменения подвижности переднебоковой (66,66 %) и боковой (33,33 %) стенок ЛЖ [29]. В то же время опубликованы данные, свидетельствующие о возможном атипичном расположении баллонного расширения ЛЖ [41].

Фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) в острый период колеблется от 21 % [73] до 45,7±8,8 % [13] и прогрессивно возрастает до 69,8±6,8 % [13] в последующем.

Интересно исследование, посвященное сравнительному анализу инструментальных находок при СТЦ и ОИМ. ЛЖ был поделен на 9 регионов, а отклонения оценивались по шкале от 0–норма до 4–тяжелейшие изменения. Полученные результаты (таблица 2) свидетельствуют о возможно более выраженном, но полностью обратимом характере изменений при СТЦ, а само заболевание может быть представлено как поражение миокарда, вызванное нарушением коронарной МЦ [74].

При СТЦ градиент давления между верхушкой и базальными отделами ЛЖ может достигать 60 мм рт.ст., ПЖ — 28 мм рт.ст. После восстановления сократимости миокарда градиент давления выявлен не был. Между тем, добутаминовый стресс приводит к градиенту давления между верхушкой ЛЖ и аортой в 60 мм рт.ст. [91].

Отдельные клинические ситуации

Как указывалось ранее, СТЦ часто ассоциирован с патологией ЦНС. Однако нередко случаи развития СТЦ у пациентов с нарушениями дыхания — как проявление острого легочного сердца (тяжелый приступ бронхиальной астмы и острая эмфизема легких) [140], острой одышкой (укорочением дыхания) [20], дыхательной недостаточностью и отеком легких [23], пневмонией [115].

Помимо приведенных выше типичных проявлений СТЦ, в литературе описаны практические наблюдения исследователей, изучавших в разное время признаки заболевания у пациентов с сепсисом [94], пневмоперикардом [128], у ВИЧ-инфицированного европейца [21], у пациентов на гемодиализе [56], миастенией gravis [143], гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом [148], системной красной волчанкой [101], различными миопатиями [54].

Весьма многочисленна группа больных кардиологического профиля с СТЦ. Опубликованы наблюдения развития СТЦ на фоне гипертрофической необструктивной КМП [107], преходящего образования тромба без повреждения ЛЖ [39], апикального тромба ЛЖ [71,88], имплантации электрокардиостимулятора [84,90], тяжелой брадикардии [36], тяжелой митральной регургитации, значимой обструкцией выносящего тракта ЛЖ и развившимся впоследствии отеком легких [32] или кардиогенным шоком [46], желудочковыми аритмиями [33]. Очень часто СТЦ сопровождается удлинением QT, что, как известно, ассоциировано с развитием нарушенного ритма сердца (НРС) и внезапной смерти (ВС). Известны случаи наблюдения молодого пациента с желудочковой тахикардией типа “torsade de pointes” и ВС в анамнезе и сократительной дисфункцией миокарда по типу СТЦ [40]; описан СТЦ у молодой женщины после синкопальной атаки, связанной с “torsades de pointes” и удлинением QT [134]. Наблюдения пациента с пневмонией, “torsade de pointes”, удлинением QT и СТЦ [115]. Выдвинуто предположение о возможной связи между постуральным тахикардальным синдромом и развитием СТЦ [82].

Возможные исходы заболевания

Для СТЦ характерно доброкачественное течение. В подавляющем большинстве случаев — до 95,9 % [122], заболевание обратимо. Процесс восстановления функции миокарда, по данным разных авторов, колеблется от 4,5±1,5 сут. до 15 мес. [13,14,28,33,48,56,65,84,91,104,122,134,139,157].

Однако известно, что СТЦ может послужить причиной серьезных осложнений (до 18,9 %) [58], вплоть до летального исхода. Частота развития кардиогенного шока составляет 4,2 %, фибрилляции желудочков (ФЖ) — 1,5 %, у ~ 9 % больных развиваются жизнеугрожающие НСР [115]. Известны такие осложнения заболевания, как обструкция выносящего тракта или тромб верхушки ЛЖ [133,142], инсульт, острый перикардит [60], в т.ч. экссудативный [98], признаки СН [37]. В исследовании [29] в острый период заболевания кардиогенный шок развился у 33 % пациентов, СН — у 16 % [29]. Редко СТЦ может послужить причиной формирования аневризмы ЛЖ в отсутствие коронаропатии; описан случай аневризматического выпячивания стенки ЛЖ на 18 сут. от начала заболевания [154].

В 3,5 % случаев возможен рецидив заболевания [58]. Внутрибольничная летальность при СТЦ, по данным

разных авторов, составляет 1,1 % [58], 1,7 % [12], 3,2 % [44]. Установлено, что в острую фазу СТЦ возможен летальный исход вследствие полиорганной недостаточности, кардиогенного шока (у пациентов без коронарных ФР [109]) [129], ФЖ и разрыва миокарда [144], разрыва свободной стенки ЛЖ [96], тяжелой СН [128], острой ПН [14].

При этом ранними предикторами возможного неблагоприятного исхода заболевания являются возраст, общая тяжесть состояния, наличие сопутствующих соматических заболеваний, рвота и анорексия [128,129], а также ФВ ЛЖ [152].

Длительный прогноз пациентов не известен, однако известно, что в период наблюдения 0,5-5 лет рецидивов заболевания не было [14].

Диагностика

Предложены следующие диагностические критерии СТЦ [29]:

- транзиторное нарушение подвижности стенок ЛЖ в результате расширения (по данным контрастированной вентрикулографии или ЭхоКГ);
- нормальные КА по данным КАГ в первые 5±9 ч госпитализации;
- новые “псевдоишемические” изменения ЭКГ (подъем сегмента ST или инверсия зубца T);
- эмоциональный или физический стресс или событие в качестве триггерного фактора [29].

Исключение диагноза СТЦ, основанное на случайном выявлении атеросклероза КА, не оправдано; более уместно принятие диагностического решения в каждой конкретной клинической ситуации [64,112].

Существует рекомендация диагностировать СТЦ после исключения феохромоцитомы [108].

Целесообразно применение ацетилхолинового теста в специализированных центрах в качестве рутинного для выполнения проспективных специфических исследовательских протоколов [18].

Возможно, в будущем произойдет стратификация СТЦ на подгруппы в связи с тем, что у некоторых пациентов наблюдаются фокальные или диффузные изменения подвижности стенок сердца.

Следует напомнить, что диагностика не должна проводиться ради диагностики. При сомнениях с инфарктоподобной картиной заболевания лучше гипердиагностика и лечение ОИМ и только затем разумный анализ новых данных (динамика ЭКГ, ЭхоКГ).

Лечение синдрома Тако-цубо

Исходя из основных предположений о патогенезе заболевания, наиболее оправданным представляется применение β-адреноблокаторов (β-АБ) [29,118] и антагонистов медленных кальциевых каналов (АК) (дилтиазем [33]). Исследователи предлагают в схему лечения СТЦ включать также аспирин, антигипертензивные и антиатеросклеротические препараты [29,31,145], ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и диуретики (парентеральные) [31,100], нитраты и Ктх [144]. Необходим мониторинг пациентов с СТЦ (как при ОИМ). После постановки диагноза лечение должно соответствовать состоянию пациента.

Продолжительность терапии СТЦ не установлена. В связи с отсутствием клинических данных и доказательной базы о лечении СТЦ в острый период был

проведен мультицентровой ретроспективный анализ историй заболевания 36 пациентов с СТЦ [51]. При этом авторы оценивали эффективность терапии аспирином, ИАПФ, β-АБ и АК, начатой в острый период заболевания и продолженной в течение 30 сут. В качестве конечной точки оценки исследователи выбрали динамику клинических и инструментальных показателей. В период госпитализации авторы не выявили значимых различий между лечеными пациентами и контрольной группой, за время наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая рецидива заболевания. Согласно результатам исследования, длительное применение аспирина, ИАПФ, β-АБ и АК не показано и не件лезно для пациентов СТЦ. Подчеркивается важность ранней корректной дифференциальной диагностики заболевания для отказа от любой длительной терапии этой категории пациентов. Считают, что использование β-АБ, аспирина, ИАПФ, АК не件 показано для длительного хронического лечения СТЦ [31].

Во избежание лишнего риска тромболизиса у пациентов с СТЦ очень важна своевременная постановка этого потенциально опасного диагноза. Кроме того, это обеспечит раннее начало и выбор адекватной терапевтической тактики, а также позволит успокоить пациента, имеющего хорошие шансы к полному восстановлению функции ЛЖ [59].

В связи с тем, что у части больных с СТЦ может развиваться кардиогенный шок, возникает терапевтическая дилемма, т. к. инотропная поддержка предполагает использование экзогенных Ктх (адреналин, добутамин, допамин), что может иметь неблагоприятные последствия для исхода заболевания, вызванного избытком Ктх. Опубликованы результаты успешного применения в 2 случаях левосимендана (кальциевого сенситизатора — некатехоламинового инотропа) для купирования кардиогенного шока у больных СТЦ [117]. Другие авторы, основываясь на собственных наблюдениях, предлагают для лечения пациентов с СТЦ и устойчивым к традиционной терапии (внутриаортальная баллонная помпа, инфузия жидкостей и инотропных препаратов) кардиогенным шоком, применять чрескожную кардиопульмонарную поддерживающую систему, причем важно ее раннее назначение [83].

Церебральные поражения могут способствовать развитию синдрома транзиторного баллонирования ЛЖ, имитирующего ОИМ. Фибринолитическая терапия или применение GR IIb/IIIa — антагонистов должны быть показаны в случае неврологического расстройства или случаях с подъемом ST [102].

При известном СТЦ в анамнезе, для предупреждения рецидивов заболевания перед медицинскими манипуляциями рекомендована полноценная седация [69].

Учитывая возможное развитие СТЦ на фоне повышения уровней Ктх, вызванного стрессом, для профилактики этого заболевания необходимо контролировать стрессовую реактивность и снижение концентрации Ктх [69].

Очевидно одно, кардиологи нуждаются в данных, основанных на крупномасштабных, проспективных исследованиях, проведенных в ближайшем будущем, для определения клинического значения медикаментозного, в т.ч. длительного, лечения СТЦ.

Литература

1. Ахметханова Л.Э. Кардиоваскулярная система в менопаузе. Горно-Алтайск: Академия Холдинг 2003; 272 с.
2. Вихерт А.М., Галахов Е.И., Матова Е.Е. и др. Гистология миокарда в случаях внезапной смерти. Внезапная смерть: Материалы 2-го совет.-амер. симп. М: Медицина 1982; 130-50.
3. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Менопаузный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Взгляд гинеколога-эндокринолога. Трудный пациент 2007; 9: 29-34.
4. Кактурский Л.В. Внезапная сердечная смерть (клиническая морфология). М: Медицина для всех 2000; 127 с.
5. Латфуллин И.А. Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при экспериментальном инфаркте миокарда. Казань: Медицина 1982; 110 с.
6. Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Хромова А.М. Депрессия сегмента ST у больных нестабильной стенокардией (клинико-прогностическое значение). Казань: "Медицина" 2003; 126 с.
7. Янушкевичус З.И., Блужас Ю.Н., Сталиорайтите Е.Ю. и др. О клинико-морфологической характеристике внезапной коронарной смерти. 2-й Всерос. съезд кардиологов: Тез. докл. Саратов 1977; 99-101.
8. Руководство по геронтологии. Под ред. Акад. РАМН В.Н. Шабалина. М.: "Цитадель-трейд" 2005; 800 с.
9. Сергиенко В.Б., Саютина Е.В., Самойленко Л.Е. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизмененными коронарными артериями. Кардиология 1999; 1: 25-30.
10. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB. Inhibition of coronary atherosclerosis by 17-beta-estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of effect of added progesterone. Arteriosclerosis 1990; 10(6): 1051-7.
11. Ahmar W, Lefkowitz J. Acute ST elevation myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries: Causes and outcomes. Int J Cardiol 2008; 128(1): 131-3.
12. Akashi YJ, Anker SD. Takotsubo cardiomyopathy. Int J Cardiol 2006; 112(1): 114-5.
13. Akashi YJ, Barbaro G, Sakurai T, et al. Cardiac autonomic imbalance in patients with reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. QJM 2007; 100(6): 335-43.
14. Akashi YJ, Musha H, Kida K, et al. Reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2005; 7(7): 1171-6.
15. Alexandru E. Etude concernant les fibres ondulantes myocardi-querelite morphologique de l'ischemie aigue du myocarde. Rev Med.-chir (RSR) 1978; 82; 3: 449-59.
16. Andersson B. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. Diabetes Care 1994; 17: 405-11.
17. Andersson B, Mattsson L, Hahn L, et al. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity & improves glucose homeostasis & plasma lipids in postmenopausal woman with noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(2): 638-43.
18. Angelini P. Transient left ventricular apical ballooning: A unifying pathophysiologic theory at the edge of Prinzmetal angina. Catheter Cardiovasc Interv 2008; 71(3): 342-52.
19. Arora S, Alfayoumi F, Srinivasan V. Transient left ventricular apical ballooning after cocaine use: is catecholamine cardiotoxicity the pathologic link? Mayo Clin Proc 2006; 81(6): 829-32.
20. Br H, Katus HA, Mereles D. Biventricular involvement in transient apical ballooning syndrome. Int J Cardiol 2008. [Epub ahead of print]
21. Barbaro G, Pellicelli A, Barbarini G, et al. Takotsubo-like left ventricular dysfunction in an HIV-infected patient. Curr HIV Res 2006; 4(2): 239-41.
22. Baroldi G, Falzi G, Mariani F. Sudden coronary death. Am Heart J 1979; 97(1): 20-31.
23. Bennett JR, McCarty D, Wilson CM, et al. Takotsubo cardiomyopathy: an uncommon cause of ST segment elevation in intensive care. Anaesthesia 2007; 62(10): 1083-4.
24. Berman M, Saute M, Porat E, et al. Takotsubo cardiomyopathy: expanding the differential diagnosis in cardiothoracic surgery. Ann Thorac Surg 2007; 83(1): 295-8.
25. Bouchardy B, Majno G. Histopathology of early myocardial infarcts. Am J Pathol 1974; 74(2): 321-3.
26. Brewington SD, Abbas AA, Dixon SR, et al. Reproducible microvascular dysfunction with dobutamine infusion in Takotsubo cardiomyopathy presenting with ST segment elevation. Catheter Cardiovasc Interv 2006; 68(5): 769-74.
27. Burgdorf C, von Hof K, Schunkert H, et al. Regional alterations in myocardial sympathetic innervation in patients with transient left-ventricular apical ballooning (Tako-Tsubo cardiomyopathy). J Nucl Cardiol 2008; 15(1): 65-72.
28. Bybee KA, Murphy J, Prasad A, et al. Acute impairment of regional myocardial glucose uptake in the apical ballooning (takotsubo) syndrome. J Nucl Cardiol 2006; 13(2): 244-50.
29. Cangella F, Medolla A, De Fazio G, et al. Stress induced cardiomyopathy presenting as acute coronary syndrome: Tako-Tsubo in Mercogliano, Southern Italy. Cardiovasc Ultrasound 2007; 5: 36.
30. Cannon RO. Does coronary endothelial dysfunction cause myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease? Circulation 1997; 96: 3251-4.
31. Celik T, Iyisoy A, Yuksel C. Stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy: A transient disorder. Int J Cardiol 2009; 131(2): 265-6.
32. Chandrasegaram MD, Celermajer DS, Wilson MK. Apical ballooning syndrome complicated by acute severe mitral regurgitation with left ventricular outflow obstruction--case report. J Cardiothorac Surg 2007; 2: 14.
33. Chen YL, Yu TH, Fu M. Takotsubo cardiomyopathy--transient left ventricular apical ballooning mimicking acute myocardial infarction. J Formos Med Assoc 2006; 105(10): 839-43.
34. Cherian J, Angelis D, Filiberti A, et al. Can takotsubo cardiomyopathy be familial? Int J Cardiol 2007; 121(1): 74-5.
35. Christensen NJ, Jensen EW. Effect of psychosocial stress and age on plasma norepinephrine levels: a review. Psychosom Med 1994; 56(1): 77-83.
36. Chun SG, Kwok V, Pang DK, et al. Transient left ventricular apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy) as a complication of permanent pacemaker implantation. Int J Cardiol 2007; 117(1): e27-30.
37. Cocco G, Chu D. Stress-induced cardiomyopathy: A review. Eur J Intern Med. 2007; 18(5): 369-79.
38. Das M, Gonsalves S, Saha A, et al. Acute subarachnoid haemorrhage as a precipitant for takotsubo cardiomyopathy: A case report and discussion. Int J Cardiol 2007 [Epub ahead of print].
39. de Gregorio C, Cento D, Di Bella G, et al. Minor stroke in a Takotsubo-like syndrome: A rare clinical presentation due to transient left ventricular thrombus. Int J Cardiol 2008; 130(2): e78-80.
40. Denney SD, Lakkireddy DR, Khan IA. Long QT syndrome and torsade de pointes in transient left ventricular apical ballooning syndrome. Int J Cardiol 2005; 100(3): 499-501.
41. Derian W, Soundarraj D, Rosenberg MJ. Stress-induced cardiomyopathy: not always apical ballooning. Rev Cardiovasc Med 2007; 8(4): 228-33.
42. Dhar S, Koul D, Subramanian S, et al. Transient apical ballooning: sheep in wolves' garb.- Cardiol Rev 2007; 15(3): 150-3.

43. Dinunno FA, Jones PP, Seals DR, et al. Limb blood flow and vascular conductance are reduced with age in healthy humans: relation to elevations in sympathetic nerve activity and declines in oxygen demand. *Circulation* 1999; 100(2): 164-70.
44. Donohue D, Movahed MR. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Heart Fail Rev* 2005; 10(4): 311-6.
45. Dorfman T, Aqel R, Allred J, et al. Takotsubo cardiomyopathy induced by treadmill exercise testing: an insight into the pathophysiology of transient left ventricular apical (or midventricular) ballooning in the absence of obstructive coronary artery disease. *JACC* 2007; 49(11): 1223-5.
46. Dorfman TA, Iskandrian AE, Aqel R. An Unusual Manifestation of Takotsubo Cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2008; 31(5): 194-200.
47. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659-64.
48. El Mahmoud R, Leyer F, Michaud P, et al. Transient left ventricular apical ballooning syndrome or Takotsubo cardiomyopathy. About 11 cases. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2006; 55(4): 210-5.
49. Ellison GM, Torella D, Karakikes I, et al. Acute beta-adrenergic overload produces myocyte damage through calcium leakage from the ryanodine receptor 2 but spares cardiac stem cells. *J Biol Chem* 2007; 282(15): 11397-409.
50. Ennezat PV, Pesenti-Rossi D, Aubert JM, et al. Transient left ventricular basal dysfunction without coronary stenosis in acute cerebral disorders: a novel heart syndrome (inverted Takotsubo). *Echocardiography* 2005; 22(7): 599-602.
51. Fazio G, Pizzuto C, Barbaro G, et al. Chronic pharmacological treatment in takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 127(1): 121-3.
52. Finn BC, Young P, Bruetman JE. Takotsubo, reversible apical ballooning of the left ventricle. Report of 4 cases. *Medicina (B Aires)* 2005; 65(5): 415-8.
53. Finsterer J, Stillerberger C, Sehnaal E, et al. Apical ballooning (Takotsubo syndrome) in mitochondrial disorder during mechanical ventilation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8(10): 859-63.
54. Finsterer J, Stillerberger C. Primary myopathies and the heart. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42(1): 9-24.
55. Fujiwara S, Takeishi Y, Isoyama S, et al. Responsiveness to dobutamine stimulation in patients with left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 100(10): 1600-3.
56. Fukui M, Mori Y, Tsujimoto S, et al. 'Takotsubo' cardiomyopathy in a maintenance hemodialysis patient. *Ther Apher Dial* 2006; 10(1): 94-100.
57. Fuse K, Fujita T, Ebe K, et al. Pneumopericardium: a rare triggering factor for Takotsubo cardiomyopathy. *Intern Med* 2006; 45(15): 931-2.
58. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27(13): 1523-9.
59. Graven T, Dalen H, Klykken B, et al. Takotsubo cardiomyopathy--potential differential diagnosis to myocardial infarction. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; 125(19): 2641-4.
60. Guevara R, Aguinaga-Meza M, Hazin MI, et al. Takotsubo cardiomyopathy complicated with acute pericarditis and cardiogenic shock. *J Natl Med Assoc* 2007; 99(3): 281-3.
61. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27(20): 2433-9.
62. Haghi D, Fluechter S, Suselbeck T, et al. Delayed hyperenhancement in a case of Takotsubo cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005; 7(5): 845-7.
63. Haghi D, Fluechter S, Suselbeck T, et al. Takotsubo cardiomyopathy (acute left ventricular apical ballooning syndrome) occurring in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2006; 32(7): 1069-74.
64. Haghi D, Papavassiliu T, Hamm K, et al. Coronary artery disease in takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2007; 71(7): 1092-4.
65. Hakeem A, Marks AD, Bhatti S, et al. When the worst headache becomes the worst heartache! *Stroke* 2007; 38(12): 3292-5.
66. Hansen PR. Stress induced "Takotsubo" cardiomyopathy: you can die from a broken heart! *Ugeskr Laeger* 2007; 169(13): 1209-11.
67. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR, et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997; 96: 3390-5.
68. Hayashi M, Yamada H, Agatsuma T, et al. A case of takotsubo-shaped hypokinesis of the left ventricle caused by a lightning strike. *Int Heart J* 2005; 46(5): 933-8.
69. Higuchi H, Maeda S, Miyawaki T, et al. Dental management of a patient with takotsubo cardiomyopathy: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(3): e26-9.
70. <http://www.takotsubo.com>
71. Iengo R, Marrazzo G, Rumolo S, et al. An unusual presentation of "tako-tsubo cardiomyopathy". *Eur J Echocardiogr* 2007; 8(6): 491-4.
72. Ikeda E, Maekawa K, Kawamoto K, et al. Takotsubo cardiomyopathy manifesting as no reflow pattern in coronary flow by transthoracic Doppler echocardiography and prolonged recovery of regional left ventricular wall motion abnormality: a case report. *J Cardiol* 2006; 47(1): 39-46.
73. Inoue F, Tsuzuki T, Thoma Y, et al. Subarachnoid hemorrhage complicated with different manifestations of transient abnormal left ventricular wall motion: two case reports. *J Cardiol* 2006; 47(5): 245-54.
74. Ito K, Sugihara H, Kinoshita N, et al. Assessment of Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning) using ^{99m}Tc-tetrofosmin, ^{123I}-BMIPP, ^{123I}-MIBG and ^{99m}Tc-PYP myocardial SPECT. *Ann Nucl Med* 2005; 19(6): 435-45.
75. Itoh H, Miyake Y, Hioki I, et al. Report of takotsubo cardiomyopathy occurring during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol* 2007; 39(2): 109-11.
76. Jabaudon M, Bonnin M, Bolandard F, et al. Takotsubo syndrome during induction of general anaesthesia. *Anaesthesia* 2007; 62(5): 519-23.
77. Jensen JB, Malouf JF. Takotsubo cardiomyopathy following cholecystectomy: a poorly recognized cause of acute reversible left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol* 2006; 106(3): 390-1.
78. Kafonek SD. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction (A review). *Drugs* 1994; 47: 16-24.
79. Kawashima T, Okashiro M, Ishii N, et al. Can magnetic resonance imaging of the brain in the acute phase of carbon monoxide intoxication forecast delayed encephalopathy? *Chudoku Kenkyu* 2007; 20(2): 117-24.
80. Ker J, Van Wyk CJ. A case of takotsubo cardiomyopathy precipitated by lumiracoxib, a selective COX-2 inhibitor. *Cardiovasc J Afr* 2007; 18(6): 383-4.
81. Khallafi H, Chacko V, Varveralis N, et al. "Broken heart syndrome": catecholamine surge or aborted myocardial infarction? *J Invasive Cardiol* 2008; 20(1): E9-13.
82. Khurana RK. Takotsubo cardiomyopathy in a patient with postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2008; 18(1): 43-7.
83. Kim HS, Chang WI, Kim YC, et al. Catecholamine cardiomyopathy associated with paraganglioma rescued by percutaneous cardiopulmonary support: inverted Takotsubo contractile pattern. *Circ J* 2007; 71(12): 1993-5.

84. Kitaoka T, Ogawa Y, Kato J, Shiokoshi T, et al. Takotsubo-like left ventricular dysfunction with delayed recovery of left ventricular shape: a case report. *J Cardiol* 2006; 47(4): 197-205.
85. Koeth O, Mark B, Cornelius B, et al. Cardiogenic shock after adrenalectomy for pheochromocytoma. *Internist (Berl)* 2007; 48(2): 189-93.
86. Koide M, Ito K, Taniguchi T, et al. A case of takotsubo cardiomyopathy provoked by taking a new quinolone antibiotic drug and a non-steroidal anti-inflammatory drug. *Kaku Igaku* 2006; 43(1): 1-6.
87. Korlakunta HL, Thambidorai SK, Denney SD, et al. Transient left ventricular apical ballooning: a novel heart syndrome. *Int J Cardiol* 2005; 102(2): 351-3.
88. Korosoglou G, Haars A, Kuecherer H, et al. Prompt resolution of an apical left ventricular thrombus in a patient with takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007; 116(3): e88-91.
89. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary microcirculation in patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J* 2005; 69(8): 934-9.
90. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Persistent left ventricular dysfunction in takotsubo cardiomyopathy after pacemaker implantation. *Circ J* 2006; 70(5): 641-4.
91. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Takotsubo-like transient biventricular dysfunction with pressure gradients. *Intern Med* 2005; 44(7): 727-32.
92. Kusaba T, Sasaki H, Sakurada T, et al. Takotsubo cardiomyopathy thought to be induced by MRSA meningitis and cervical epidural abscess in a maintenance-hemodialysis patient: case report. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2004; 46(4): 371-6.
93. Kushiro T, Saito F, Kusama J, et al. Takotsubo-shaped cardiomyopathy with type I CD36 deficiency. *Heart Vessels* 2005; 20(3): 123-5.
94. Lee YP, Poh KK, Lee CH, et al. Diverse clinical spectrum of stress-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008 [Epub ahead of print]
95. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(1): 22-9.
96. Mafrici A, Proietti R, Fusco R, et al. Left ventricular free wall rupture in a Caucasian female with Takotsubo syndrome: a case report and a brief literature review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006; 7(12): 880-3.
97. Maruyama S, Nomura Y, Fukushima T, et al. Suspected takotsubo cardiomyopathy caused by withdrawal of buprenorphine in a child. *Circ J* 2006; 70(4): 509-11.
98. Maruyama T, Hanaoka T, Nakajima H. Acute pericarditis in the recovery phase of transient left ventricular apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy). *Intern Med* 2007; 46(22): 1857-60.
99. Meimoun P, Malaquin D, Sayah S, et al. The coronary flow reserve is transiently impaired in tako-tsubo cardiomyopathy: a prospective study using serial Doppler transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(1): 72-7.
100. Metzl MD, Altman EJ, Spevack DM, et al. A case of Takotsubo cardiomyopathy mimicking an acute coronary syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3(1): 53-6; quiz 57.
101. Meyer Neto JG, Benchimol CB, Penna GL, et al. A rare association of systemic lupus erythematosus, morbid obesity and Takotsubo Syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87(4): e116-21.
102. Miljak T, Birkemeyer R, Jung W. A 40-year-old female with headache and infarction ECG. *Internist (Berl)* 2007; 48(10): 1151-6.
103. Mitani M, Funakawa I, Jinnai K. Transient left ventricular apical ballooning, "Takotsubo" cardiomyopathy, in an amyotrophic lateral sclerosis patient on long-term respiratory support. *Rinsho Shinkeigaku* 2005; 45(10): 740-3.
104. Mitchell JH, Hadden TB, Wilson JM, et al. Clinical features and usefulness of cardiac magnetic resonance imaging in assessing myocardial viability and prognosis in Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning syndrome). *Am J Cardiol* 2007; 100(2): 296-301.
105. Mitchell SA, Crone RA. Takotsubo cardiomyopathy: a case report. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19(9): 1190.e9-10.
106. Mitsuima W, Kodama M, Ito M, et al. Serial electrocardiographic findings in women with Takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 100(1): 106-9.
107. Miyoshi S, Hara Y, Ogimoto A, et al. Repeated changes of electrocardiogram caused by Takotsubo-type cardiomyopathy: a case with hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2005; 42(1): 112-5.
108. Nanda S, Bhatt SP, Dale TH. Takotsubo cardiomyopathy — A new variant and widening disease spectrum. "Inverted takotsubo" pattern related to catecholamine toxicity. *Int J Cardiol* 2008; [Epub ahead of print]
109. Nepal M. Takotsubo disease. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2007; 46(165): 44-8.
110. Ng AV, Callister R, Johnson DG, et al. Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans. *Hypertension* 1993; 21: 498-503.
111. Novak G, Kross K, Follmer K, et al. Transient biventricular apical ballooning: a unique presentation of the "broken heart". *Clin Cardiol* 2007; 30(7): 355-8.
112. N ez-Gil IJ, Garc a-Rubira JC, Fern ndez-Ortiz A. Apical ballooning syndrome and previous coronary artery disease: A novel relationship. *Int J Cardiol* 2008; 130(2): e60-2.
113. Ob n Azuara B, Ortas Nadal MR, Guti rrez C a I, et al. Takotsubo cardiomyopathy: transient apical dysfunction of the left ventricle. *Med Intensiva* 2007; 31(3): 146-52.
114. Ohtsubo M, Sakai H, Takano H, et al. Atypical takotsubo cardiomyopathy with preservation of apical contraction: a case report including pathological findings. *J Cardiol* 2005; 46(6): 237-42.
115. Okada T, Miyata S, Hashimoto K, et al. Takotsubo cardiomyopathy associated with torsades de pointes and long QT interval: a case report. *J Cardiol* 2007; 50(1): 83-8.
116. Otsuka Y, Noguchi T, Goto Y, et al. Hyperintensity on T2-weighted magnetic resonance imaging in Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 130(1): 113-6.
117. Padayachee L. Levosimendan: the inotrope of choice in cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy? *Heart Lung Circ* 2007; 16 (Suppl 3): S65-70.
118. Palecek T, Linhart A, Jansa P, et al. Takotsubo cardiomyopathy: case report and literature review. *Cas Lek Cesk* 2005; 144(6): 405-8.
119. Parodi G, Antoniucci D. Transient left ventricular apical ballooning syndrome after inadvertent epidural administration of potassium chloride. *Int J Cardiol* 2008; 124(1): e14-5.
120. Patel HM, Kantharia BK, Morris DL, et al. Takotsubo syndrome in African-American women with atypical presentations: a single-center experience. *Clin Cardiol* 2007; 30(1): 14-8.
121. Pfister R, Erdmann E, Hoppe UC. The Takotsubo syndrome — a psychosomatic cardiac complication? *MMW Fortschr Med* 2007; 149(1-2): 41-3.
122. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol* 2008; 124(3): 283-92.
123. Quyyumi AA, Cannon ROIII, Panza JA, et al. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation* 1992; 86: 1864-71.
124. Rahman N, Tai J, Soofi A. Left ventricular apical ballooning syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007; 17(9): 562-3.
125. Rivera JM, Lockett AJ, Fritz KD, et al. "Broken heart syndrome" after separation (from OxyContin). *Mayo Clin Proc*

- 2006; 81(6): 825-8.
126. Sacha J, Maselko J, Wester A, et al. Left ventricular apical rupture caused by takotsubo cardiomyopathy--comprehensive pathological heart investigation. *Circ J* 2007; 71(6): 982-5.
 127. Saeki S, Matsuse H, Nakata H, et al. Case of bronchial asthma complicated with Takotsubo cardiomyopathy after frequent epinephrine medication. *Nihon Kokyoku Gakkai Zasshi* 2006; 44(10): 701-5.
 128. Sakai K, Ochiai H, Katayama N, et al. A serious clinical course of a very elderly patient with takotsubo cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2005; 20(2): 77-81.
 129. Sakai K, Ochiai H, Katayama N, et al. Ventricular septal perforation in a patient with takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2005; 69(3): 365-7.
 130. Sakihara S, Kageyama K, Nigawara T, et al. Ampulla (Takotsubo) cardiomyopathy caused by secondary adrenal insufficiency in ACTH isolated deficiency. *Endocr J* 2007; 54(4): 631-6.
 131. Sakuragi S, Tokunaga N, Okawa K, et al. A case of takotsubo cardiomyopathy associated with epileptic seizure: reversible left ventricular wall motion abnormality and ST-segment elevation. *Heart Vessels* 2007; 22(1): 59-63.
 132. Sansen V, Holvoet G. Takotsubo cardiomyopathy presenting as multivessel coronary spasm syndrome: case report and review of the literature. *Acta Cardiol* 2007; 62(5): 507-11.
 133. Santos W, Pereira S, Cacodcar S, et al. Apical ballooning syndrome--a review of five cases. *Rev Port Cardiol* 2007; 27(9): 843-52.
 134. Sasaki O, Nishioka T, Akima T, et al. Association of takotsubo cardiomyopathy and long QT syndrome. *Circ J* 2006; 70(9): 1220-2.
 135. Sato M, Fujita S, Saito A, et al. Increased incidence of transient left ventricular apical ballooning (so-called 'Takotsubo' cardiomyopathy) after the mid-Niigata Prefecture earthquake. *Circ J* 2006; 70(8): 947-53.
 136. Sato T, Hagiwara K, Nishikido A, et al. Takotsubo (ampulla-shaped) cardiomyopathy associated with microscopic polyangiitis. *Intern Med* 2005; 44(3): 251-5.
 137. Saukko P. Evaluation of diagnostic methods for early myocardial injury in sudden cardiac death. *Series D* 1983; 107: 3-55.
 138. Serdoz LV, Pitzorno C, Rakar S, et al. Syncope in a patient presenting to the emergency room with chest pain, shock, and neurological disorders. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8(8): 636-8.
 139. Seth PS, Aurigemma GP, Krasnow JM, et al. A Syndrome of Transient Left Ventricular Apical Wall Motion Abnormality in the Absence of Coronary Disease: A Perspective from the United States. *Cardiology* 2003; 100: 61-6.
 140. Shimizu M, Kato Y, Masai H, et al. Recurrent episodes of takotsubo-like transient left ventricular ballooning occurring in different regions: a case report. *J Cardiol* 2006; 48(2): 101-7.
 141. Silberbauer J, Hong P, Lloyd GW. Takotsubo cardiomyopathy (left ventricular ballooning syndrome) induced during dobutamine stress echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9(1): 136-8.
 142. Singh V, Mayer T, Salanitri J, et al. Cardiac MRI documented left ventricular thrombus complicating acute Takotsubo syndrome: an uncommon dilemma. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23(5): 591-3.
 143. Sousa JM, Knobel M, Buchelle G, et al. Transient ventricular dysfunction (Takotsubo cardiomyopathy). *Arq Bras Cardiol* 2005; 84(4): 340-2.
 144. St Ilberger C, Finsterer J, Schneider B. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction: clinical presentation, instrumental findings, additional cardiac and non-cardiac diseases and potential pathomechanisms. *Minerva Cardioangiol* 2005; 53(2): 139-45.
 145. Strunk B, Shaw RE, Bull S, et al. High incidence of focal left ventricular wall motion abnormalities and normal coronary arteries in patients with myocardial infarctions presenting to a community hospital. *J Invasive Cardiol* 2006; 18(8): 376-81.
 146. Tagawa M, Nakamura Y, Ishiguro M, Satoh K et al. Transient left ventricular apical ballooning developing after the Central Niigata Prefecture Earthquake: two case reports. *J Cardiol* 2006; 48(3): 153-8.
 147. Tajima Y, Matsumoto A. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in p-ANCA-associated vasculitis. *Intern Med* 2006; 45(20): 1169-71.
 148. Takeoka Y, Nakamae M, Nakamae H, et al. Two cases of ampulla (takotsubo-shaped) cardiomyopathy associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Haematol* 2007; 117(4): 205-10.
 149. Takizawa M, Kobayakawa N, Uozumi H, et al. A case of transient left ventricular ballooning with pheochromocytoma, supporting pathogenetic role of catecholamines in stress-induced cardiomyopathy or takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007; 114(1): e15-7.
 150. Tamura A, Kawano Y, Watanabe T, et al. A report of 2 cases of transient mid-ventricular ballooning. *Int J Cardiol* 2007; 122(2): e10-2.
 151. Teo B. A mimicry of an acute coronary syndrome. *Emerg Med J* 2007; 24(4): e25.
 152. Terefe YG, Niraj A, Pradhan J, et al. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries in the contemporary era. *Coron Artery Dis* 2007; 18(8): 621-6.
 153. Ueyama T, Ishikura F, Matsuda A, et al. Chronic estrogen supplementation following ovariectomy improves the emotional stress-induced cardiovascular responses by indirect action on the nervous system and by direct action on the heart. *Circ J* 2007; 71(4): 565-73.
 154. Vasconcelos JT, Martins S, Sousa JF, et al. Takotsubo cardiomyopathy. A rare cause of cardiogenic shock simulating acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85(2): 128-30.
 155. Vydut T, Dubois C, Papas C, et al. Once apical ballooning, always apical ballooning? *Int J Cardiol* 2008; 127(3): e132-3.
 156. Walder LA, Spodick DH. Global T wave inversion: long-term follow-up. *JACC* 1993; 21: 1652-6.
 157. Yanagawa Y, Nishi K, Tomiharu N, et al. A case of takotsubo cardiomyopathy associated with Kounis syndrome. *Int J Cardiol* 2007. [Epub ahead of print]
 158. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991; 325: 1551-6.
 159. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, et al. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391-401.

Поступила 23/01-2009