

Koronar mikrovaskulyar disfunksiya

T.Ş.Cahangirov¹, R.H.Ələkbərov¹

Abstract

Many patients undergoing coronary angiography because of chest pain syndromes, believed to be indicative of obstructive atherosclerosis of the epicardial coronary arteries, are found to have normal angiograms. In the past two decades, a number of studies have reported that abnormalities in the function and structure of the coronary microcirculation may occur in patients without obstructive atherosclerosis, but with risk factors or with myocardial diseases as well as in patients with obstructive atherosclerosis; furthermore, coronary microvascular dysfunction (CMD) can be iatrogenic. In some instances, CMD represents an epiphenomenon, whereas in others it is an important marker of risk or may even contribute to the pathogenesis of cardiovascular and myocardial diseases, thus becoming a therapeutic target. This review article provides an update on the clinical relevance of CMD in different clinical settings and also the implications for therapy.

Key words: acute coronary syndromes, coronary microvascular dysfunction, myocardial diseases, coronary microvascular obstruction, stable angina.

Xülasə

Döş qəfəsində ağrı sindromu ilə və epikardial koronar damarların obstruktiv aterosklerozunun şübhəsi olan çoxlu sayda pasiyentlərdə koronar angiografiya müayinəsində normal angioqrammalar qeyd edilir.

Son 20 il ərzində risk faktorları olan və obstruktiv aterosklerozu olmayan pasiyentlərdə (və yaxud miokardial xəstəliklər ilə, həmçinin obstruktiv ateroskleroz ilə pasiyentlərdə) koronar mikrosirkulyasiyanın funksiyasında və strukturunda pozulmaların olduğu bir neçə tədqiqatda qeyd olunmuşdur, bundan başqa koronar mikrovaskulyar disfunksiya (KMD) yatroqen xarakterli ola bilər. Bəzi hallarda KMD yanaşı bir fenomen (epifenomen) kimi meydana çıxır, lakin digər hallarda o, riskin vacib markeridir, və ya kardiovaskulyar və miokardial xəstəliklərin patogenezinin bir hissəsidir və müalicə tələb edir. Bu məqalədə koronar mikrovaskulyar disfunksiyanın müxtəlif klinik hallarda əhəmiyyəti və müalicə strategiyasına təsiri haqqında yeni məlumatlar verilir.

Açar sözlər: kəskin koronar sindrom, koronar mikrovaskulyar disfunksiya,

Yazışma üçün əlaqə:

T.Ş.Cahangirov¹, R.H.Ələkbərov¹

1. C.M. Abdullayev adına Elmi-

Tədqiqat Kardiologiya İnstitutu

E-mail: dr.jahangirov@yahoo.com

1047@mail.ru)

miokardial xəstəliklər, koronar mikrovaskulyar obstruksiya, stabil stenokardiya.

Ön söz

Döş qəfəsində ağrı sindromuna əsasən koronar damar xəstəliyinin şübhəsi olan çox sayda pasiyentlərə koronar angioqrafiya müayinəsi aparılır. Lakin, bu xəstələrdən əhəmiyyətli dərəcədə normal koronar arteriyalar aşkar olunur. Bəzi dərc olunmuş məqalələr əsasında koronar angioqrafiya olunan pasiyentlərin 40%-ə qədərini bu kateqoriyaya aid etmək olar [1].

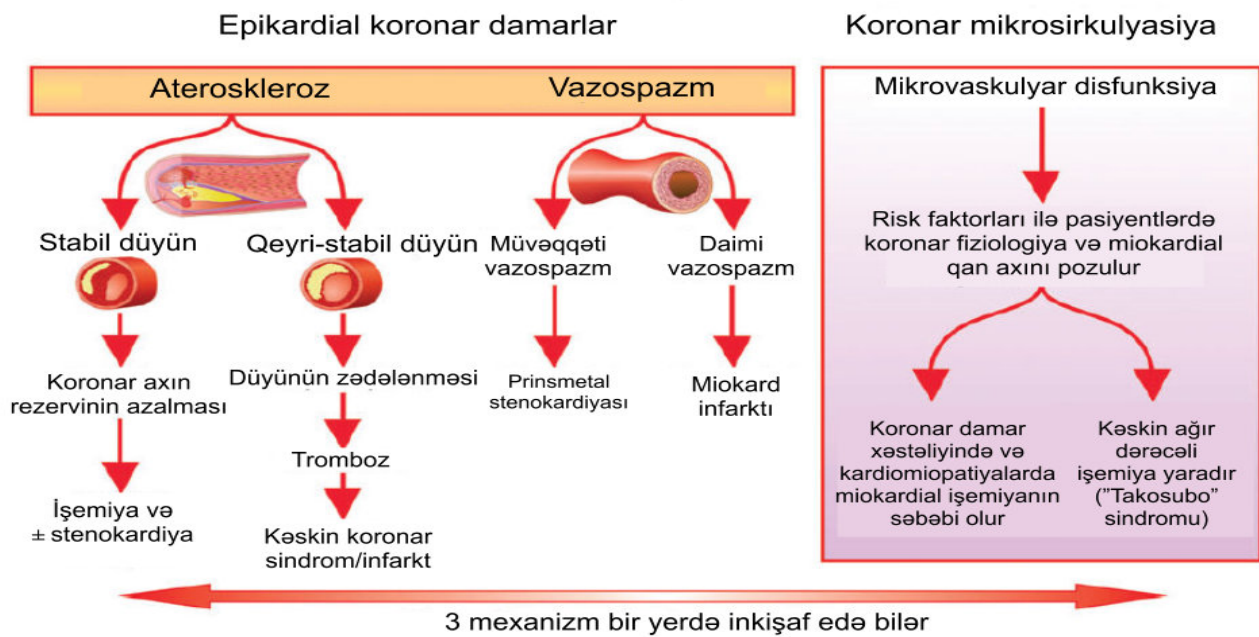
1985-ci ildə Kannon və Epşteyn (Cannon and Epstein [2]) tərəfindən bu pasiyentlər üçün mikrovaskulyar stenokardiya termini təqdim olundu, və onların fikrinə əsasən bu vəziyyət koronar mikrosirkulyasiyanın vazokonstriktor amillərə artmış hissiyatı və məhdudlaşmış mikrovaskulyar vazodilatator qabiliyyəti ilə assosiasiya olunur. Onların fikrinə əsasən bu sindromun patogenetik səbəbi kimi kiçik intramural prearteriolyar koronar damarların disfunksiyası ola bilər [3]. İlkin olaraq bu pasiyentləri bir kateqoriyada qruplaşdırmaq istəyiblər, lakin sonra məlum olub ki, həm patofizioloji, həm də kliniki baxımdan bu cür pasiyentlər bir birindən fərqlidirlər.

Son 20 il ərzində koronar fiziologiyanın invaziv və qeyri-invaziv texnologiyalar ilə qiymətləndirilməsi nəticəsində koronar mikrovaskulyar disfunksiyaya və mikrovaskulyar işemiyaya aid olan çoxsaylı elmi məqalələr çap olunmuşdur. Məsələn, pozitron emission tomoqrafiya (PET) ilə müxtəlif yaş və cinsə aid olan sağlam könüllülərdə aparılan tədqiqatlarda mütləq miokardial qan axınının (MQA, ml/dəq/q) və koronar rezerv axınının (koronar rezerv axını – demək olar ki maksimal koronar vazodilatasiya zamanı MQA-ın ilkin MQA-na olan nisbəti) normal göstəriciləri təyin olunub

[4]. Mütləq miokardial qan axınının və koronar rezerv axının normal göstəricilərinin məlum olması koronar damar xəstəliyinin artıq riski olan pasiyentlərdə, həmçinin normal koronar angioqrammalar olan, lakin simptomlar və əlamətlər əsasında miokardial işemiya şübhəsi olan müxtəlif pasiyentlərdə koronar fiziologiyanın öyrənilməsinə imkan yaradır [5] (Şəkil 1). Qeyd etmək lazımdır ki, normal koronar angioqrammaları və döş qəfəsində ağrı sindromu olan pasiyentlərdə geniş spektr patologiya təyin oluna bilər, o cümlədən mikrovaskulyar stenokardiya.

2007-ci ildə Kamici və Krea (Camici and Crea [6]) bu mövzunu öyrəniblər və koronar mikrovaskulyar disfunksiyasının orijinal kliniki və patofizioloji klassifikasiyanı təqdim ediblər. Bu müəlliflərə əsasən, koronar mikrovaskulyar disfunksiya kliniki göstəricilərinə əsasən əsas dörd növə bölünür: 1) koronar mikrovaskulyar disfunksiya miokardial xəstəliklər və obstruktiv koronar damar xəstəliyi olmayan halda; 2) koronar mikrovaskulyar disfunksiya miokardial xəstəliklər zamanı; 3) koronar mikrovaskulyar disfunksiya obstruktiv koronar damar xəstəliyi zamanı; və 4) yatrogen koronar mikrovaskulyar disfunksiya. Bundan başqa, bu müəlliflərin fikirlərinə əsasən koronar mikrovaskulyar disfunksiya bir neçə patogenetik mexanizmlər əsasında formalaşır, və bu mexanizmlərin əhəmiyyəti müxtəlif kliniki vəziyyətlərdə dəyişilir, və bu patogenetik mexanizmlər bir kliniki vəziyyətdə bir yerdə ola bilirlər (Cədvəl 1). Koronar mikrovaskulyar disfunksiyanın molekulyar mexanizmləri, xüsusilə endotelial və yastı-əzələlərin disfunksiyası çap olunmuş məqalələrdə geniş müzakirə olunub [7, 8]. Bu məqalə bu mövzuda dərc edilmiş sonuncu ədəbiyyatın icmalı əsasında yazılıb.

Miokardial işemiyanın mexanizmləri



Cədvəl 1. Koronar mikrovaskulyar disfunksiyanın təsnifatı

Koronar mikrovaskulyar disfunksiyanın növləri	Kliniki göstəriciləri	Əsas patoloji mexanizmləri
1-ci növ: miokardial xəstəliklər və obstruktiv koronar damar xəstəliyi olmayan halda	Risk faktorları Mikrovaskulyar stenokardiya	Endotelial disfunksiya Yastı-əzələ hüceyrələrin disfunksiyası Vaskulyar remodelyasiya
2-ci növ: miokardial xəstəliklər zamanı	Hipertrofik kardiomiopatiya Dilatasion kardiomiopatiya Anderson-Fabri xəstəliyi Amiloidoz Miokarditlər Aortal stenoz	Vaskulyar remodelyasiya Yastı-əzələ hüceyrələrin disfunksiyası Ekstramural kompressiya Damarların daxili diametrinin azalması
3-cü növ: obstruktiv koronar damar xəstəliyi zamanı	Stabil stenokardiya Kəskin koronar sindrom	Endotelial disfunksiya Yastı-əzələ hüceyrələrin disfunksiyası Damarların daxili diametrinin azalması
4-cü növ: yatrogen mənşəli	Koronar angioplastika prosedurları Aorta-koronar şuntlama əməliyyatı	Damarların daxili diametrinin azalması Avtonom disfunksiya

Miokardial xəstəlikləri və obstruktiv ateroskleroza olmayan pasiyentlərdə koronar mikrovaskulyar disfunksiya

Risk faktorları

Aparılmış çox sayda tədqiqatlar endoteliy-asılı disfunksiyanın ənənəvi risk faktorları ilə əlaqəsini təsdiq edirlər və bu vəziyyət pis proqnoz ilə assosiasiya olunur. Əlavə olaraq, aparılmış tədqiqatlar onu göstərir ki, qeyri-normal qeyri-endoteliy-asılı mikrovaskulyar dilatasiya funksional və struktur dəyişikliklər nəticəsində koronar axın rezervini zəiflədir və bu proses yaşdan [9], arterial hipertoniya [10, 11], şəkərli diabetdən [12, 13], dislipidemiya [14, 15], və insulina qarşı rezistentlikdən [16] asılıdır. Bu tədqiqatların əksəriyyətində vazodilatator stimulu kimi adenozin istifadə olunmuşdur, hansı ki, əsasən qeyri-endoteliy-asılı mexanizmlər əsasında qan axını çoxaldır və bu proses hüceyrə-daxili kalsiuma təsir edən mikrovaskulyar yastı əzələ hüceyrələrinin reseptorları ilə icra olunur [17].

Şəkərli diabet

Şəkərli diabet yalnız ürəkdə koronar mikrovaskulyar disfunksiya ilə assosiasiya olunmur – digər orqanlarda da qeyd olunur: gözlərdə, böyrəklərdə, beyində və xüsusi diqqət tələb edir. Xroniki hiperqlikemiya əhəmiyyətli dərəcədə azalmış endoteliy-asılı və qeyri-endoteliy-asılı koronar vazodilatator funksiya ilə assosiasiya olunur [18]. Növbəti tədqiqatlar insulina qarşı rezistentliyin (və ya hiperinsulinemiyanın) əhəmiyyətini təsdiq ediblər [19], və onu göstəriblər ki, insulina qarşı hissiyatı artıran tədbirlər endotelial funksiyanı yaxşılaşdırırlar və qeyri-obstruktiv ateroskleroz ilə pasiyentlərdə miokardial işemiyə azaldırırlar [20].

Xroniki iltihab

Bu nisbətən yeni risk faktorudur, və onun əhəmiyyəti getdikcə artır. Aşağı-dərəcəli xroniki iltihabın markeri kimi C-reaktiv proteinin yüksək səviyyəsi mikrovaskulyar

stenokardiya ilə pasiyentlərdə Xolter-EKG müayinəsi ilə təyin olunmuş artmış işemik epizodları ilə assosiasiya olunur [21, 22], və bu tapıntı bu pasiyentlərdə koronar mikrovaskulyar cavabın modulyasiyasında iltihabın rolunu göstərir. Müvafiq olaraq, qırmızı qurd eşənəyi və revmatik atrit ilə pasiyentlərdə koronar mikrovaskulyar disfunksiya qeyd olunub [23, 24], və bu tapıntı xroniki iltihabın mikrovaskulyar disfunksiyada rolunu göstərir [25].

Digər risk faktorları

Ümumiyyətlə, WISE tədqiqatının nəticələrinə əsasən risk faktorlarının əhəmiyyəti koronar mikrovaskulyar disfunksiya ilə pasiyentlərdə 20% hallarda qeyd olunub [26]. Risk faktorları əsasən qeyri-endoteliy-asılı koronar mikrovaskulyar disfunksiyasında əsasən birincili rol oynayır. Mikrovaskulyar stenokardiya

Yuxarıda qeyd olunan kimi, ÜİX əlamətləri və simptomları olan və koronar angioqrafiya müayinəsinə göndərilən pasiyentlərin 40%-ə qədər koronar angioqrammalarda obstruktiv ateroskleroz əlamətləri qeyd olunmur [1, 27, 28]. Koronar vaskulyar disfunksiyası, stress-EKG testində işemiya əlaməti olan və döş qəfəsində 1 ildən artıq davam edən ağrıları olan pasiyentlərin kliniki gedişinin pisləşməsinin yüksək riski var [29]. WISE tədqiqatın məlumatlarına əsasən ABŞ-da obstruktiv koronar ateroskleroza olmayan və işemiya əlamətləri və simptomları olan ən azı 3-4 million pasiyent var [30, 31], və onlarda həyat keyfiyyətinin aşağı düşməsi qeyd olunur. Müasir tədqiqatların nəticəsinə əsasən biz “stenokardiya normal koronar damarlar ilə” termini əvəzinə “koronar mikrovaskulyar disfunksiya” və “mikrovaskulyar stenokardiya” terminlərini istifadə etməliyik.

İlkin tədqiqatlarda bu cür pasiyentlərdə koronar mikrovaskulyar disfunksiya və miokardial işemiya təyin olunmadı [32], lakin sonrakı müasir tədqiqatlarda işemiyə təyin

etmək üçün hissiyatı daha çox olan üsullar istifadə olunub və nəticədə stress-EKQ test zamanı stenokardiya və ST-seqmentinin depressiyası olan əksər pasiyentlərdə regional miokardial hipoperfuziya [33] və işemiya əlamətləri [34, 35] təyin olunub. Buna uyğun olaraq, digər patofizioloji tədqiqatlarda göstərilib ki, işemiya əlamətləri və simptomları olan və obstruktiv ateroskleroza olmayan pasiyentlərdə tez-tez koronar endotelial və qeyri-endotelial koronar disfunksiya təyin olunur, və bu tapıntılar koronar mikrovaskulyar disfunksiyaya uyğundur. 1991-ci ildə Mazeri və b. (Maseri et al.) tərəfindən fərziyyə olunub ki, patoloji proses əsas koronar damarlara aid olan bütün koronar mikrodamarları əhatə etmir, patoloji proses miokardda qeyri-bərabər yayıla bilər. Miokardial perfuziyanın bu cür qeyri-bərabər pozulması koronar mikrovaskulyar disfunksiyası olan pasiyentlərdə standart diaqnostik testlərin yaranan çətinliklərini izah edir – əksər pasiyentlərdə miokardial işemiyanın obyektiv əlamətləri təyin olunmur. Həqiqətən, miokardial işemiyanın seyrək formasında yayımı EKQ-dəyişikliklərə səbəb ola bilər, həmçinin miokardial perfuziyaya aid ola sintiqrifik defektlər də təyin oluna bilərlər, lakin patoloji ocağı əhatə edən miokard toxumanın normal funksiyası yığılma defektlərinin olmamasının səbəbi ola bilər [36]. Uyğun qaydada, koronar sinusa axan işemik metabolitlər normal toxumalarda axan axın ilə qarışdığına görə təyin oluna bilmirlər [37].

Koronar mikrovaskulyar disfunksiya ilə pasiyentlər “aşağı risk” qrupuna aiddirlər [38]. Lakin bu məsələ (risk qrupu) hal-hazırda kimi birmənalı təyin olunmayıb – invaziv tədqiqatlar göstəriblər ki, bu cür pasiyentlərdə (əsasən qadınlarda) kardioloji hadisələrin riksi daha yüksəkdir [39]. 5,4 il müşahidə ilə aparılan WISE tədqiqatı onu göstərib ki, adenozin ilə sınaqdan sonra

azalmış koronar rezerv axın ilə pasiyentlərdə (əsasən qadınlarda) kardioloji ölümün (53% hallarda qəfləti kardioloji ölüm), insultun və yeni yaranan ürək çatışmazlığı kimi kardioloji hadisələrin çoxalması qeyd olunur [40]. İnvaziv və qeyri-invaziv koronar angiografiya əsasında aparılan yeni tədqiqatlarda koronar mikrovaskulyar disfunksiya daha çox qadınlarda rast gəlir və bu proses daha yüksək ölüm ilə assosiasiya olunur [41].

Hal-hazırda koronar mikrovaskulyar disfunksiyası və epikardial ateroskleroz arasında olan əlaqələr haqqında tam və aydın məlumat yoxdur, və hesab olunur ki, bu bir patoloji prosesdir və intimanın ateroskleroz ilə zədələnməsində cinsdən asılı olan vaskulyar remodelyasiyanın və vaskulyar reaktivliyin rolu var, və buna əsasən koronar mikrovaskulyar disfunksiya əsasən qadınlarda qeyd olunur [42, 43].

Stabil mikrovaskulyar stenokardiya

Klinisistlər tərəfindən qeyd olunan “normal” koronar damarları olan qadınlarda döş qəfəsində ağrıların xarakteri fərqlidir. Buna baxmayaraq, WISE tədqiqatına əsasən, koronar angiografiya müayinəsini keçən qadınlarda tipik və atipik stenokardiya simptomuna əsasən uyğun olaraq obstruktiv və qeyri-obstruktiv koronar damar xəstəliyini differensiasiya etmək olmur [44], və adətən müxtəlif aşağı fiziki aktivlik fonunda mikrovaskulyar stenokardiyanın provokasiyası qeyd olunur, məsələn aşağı nəbz ilə emosional gərginlik və ya ürəkdöyünmə hissi mikrovaskulyar stenokardiyanın “işə salma” mexanizmi ola bilərlər, nəinki obstruktiv ateroskleroz olan hallarda. Bundan başqa, fiziki yüklənməni dayandırdıqdan sonra mikrovaskulyar stenokardiyanın döş qəfəsindəki ağrıların tipik davamiyyəti adətən bir neçə dəqiqə ərzində saxlanılır, və/ya qısa-müddətli nitratlara zəif və ya ləng cavab qeyd olunur [45]. Stress-EKQ testi zamanı sublingval

qəbul olunmuş nitroqliserinə olan cavab differensial diaqnostikada əlavə köməkçi rol oynaya bilər. Həqiqətən, adətən obstruktiv ateroskleroza olan pasiyentlərdə stress-EKQ testin nəticəsi sublinqval qəbul olunmuş nitroqliserinə görə yaxşılaşır, lakin mikrovaskulyar stenokardiya ilə pasiyentlərdə bu test dəyişilməz qalır, və yaxud hətta pisləşmə qeyd oluna bilər [46]. Koronar angiografiyadan sonra uzun illər döş qəfəsində ağrıları qalan "normal" koronar damarları olan qadınlarda gələcəkdə koronar ateroskrozun inkişafının və pis proqnozunun riski daha çoxdur [47].

Pozitron Emissiyon Tomografiya [48], Kardial Maqnit Rezonans Tomografiya [49] və ya transtorakal Doppler Exokardioqrafiya [50] ilə təyin olunmuş koronar rezerv axınının azalması diaqnoz üçün faydalı ola bilər. Bundan başqa, adenozin və ya dipiridamol ilə aparılan Stress-Exokardioloji test zamanı stenokardiya və ST-seqmentinin depressiyasının olması və eyni zamanda regional divar hərəkətində pozulmaların olmaması mikrovaskulyar stenokardiyanı fərqləndirən bir xüsusiyyətdir [51]. Obstruktiv koronar damar xəstəliyi olmayan və döş qəfəsində ağrıları olan pasiyentlərin təxminən yarısında perfuziyanı görüntüləmə müayinələri ilə koronar axın rezervinin azalması sübut olunub [52]. Döş qəfəsində ağrıların özü-özündən və yaxud dərmanlar ilə azalması mikrovaskulyar funksiyanın yaxşılaşması ilə assosiasiya olunur [53].

Hal-hazırda, invaziv koronar vazomotor testlər koronar mikrovaskulyar disfunksiyanın diaqnostikası üçün qızıl standartlar kimi qalıblar, və bu testlər üçün risk/fayda nisbəti təyin olunub [28, 54, 55]. Mikrovaskulyar stenokardiya ilə əhəmiyyətli dərəcədə çox pasiyentlərdə, çox güman ki mikrovaskulyar sistemi də əhatə edən distal epikardial koronar damarlara qədər yayılmış diffuz koronar spazm asetilxolinin

intrakoronar inyeksiyası ilə provokasiya edilə bilər. Asetilxolin 37°C fizioloji məhlulda (asetilxolinin konsentrasiyası 5 ml məhlul əldə etmək üçün istənilən doza üçün uyğunlaşdırılır) həll olunmalıdır və artan dozalarda 20 saniyə ərzində inyeksiya olunmalıdır (20, 50 və 100 mkq sol koronar arteriyasına, 20 və 50 mkq sağ koronar arteriyasına). Asetilxolinin artan dozaları hər 5-dəqiqəlik interval ilə daxil olunmalıdır. Koronar angiografiya hər inyeksiyanın başlanğıcından 1 dəqiqə sonra olunmalıdır. Angiografiya EKQ-da işemik dəyişikliklər və ya döş qəfəsində ağrılar olan hallarda dərhal olunmalıdır. Nitratlar mütləq testlərin axırında və yaxud distal spazmın əlamətləri olduqda həmişə istifadə olunmalıdırlar [56]. Qeyri-stabil mikrovaskulyar stenokardiya Kəskin koronar sindromu olan pasiyentlərdə "normal" koronar angiogrammalar (təyin olunan daralmalar <50%) nisbətən daha tez-tez qeyd olunub, o cümlədən 10-25% qadınlarda və 6-10% kişilərdə [57]. Davam edən tədqiqatlar qadınlarda obstruktiv koronar damar xəstəliyinin və miokardial infarktların daha yüngül dərəcəsinə baxmayaraq daha pis kliniki proqnozun olmasının paradoksunu izah etmək üçün aparılır [58-60].

Takosubo sindromu

Stress-mənşəli və yaxud Takosubo sindromu kimi tanınan apikal disfunksiya sindromunun patogenezinə koronar mikrovaskulyar disfunksiya iştirak edə bilər. Elə hesab olunur ki, Takosubo sindromu olan pasiyentlərdə obstruktiv koronar xəstəliyi yoxdur, lakin bu cür pasiyentlərdə qeyri-normal miokardial perfuziya [61], exokardioqrafiya ilə təyin olunmuş qeyri-normal koronar axın rezervi [62], və qeyri-normal Pozitron Emissiyon Tomografik görüntüləri əks perfuziya/metabolizm uyğunsuzluğunu nümayiş edirlər [63]. Takosubo sindromu olan pasiyentlərdə miokardial perfuziya, sol mədəcikin

funksiyası və yığılma qabiliyyəti venadaxili adenozinin inyeksiyasından sonra çox dərəcədə yaxşılaşır, lakin kəskin miokardial infarktı ilə pasiyentlərdə bu fakt qeyd olunmur [64, 65]. Bundan başqa, anamnezində Takosubo sindromu olan pasiyentlərdə uzun müddət ərzində aparılan tədqiqat əsasında kəskin əqli stressə endoteliy-asılı cavabın azalması nümayiş olunub [66]. Aparılan tədqiqatlar bu sindromun səbəbi kimi uzun müddət subklinik koronar mikrovaskulyar disfunksiya fonunda intensiv mikrovaskulyar spazminin olduğunu nümayiş ediblər, və ola bilsin ki, bu proses endotelial disfunksiya fonunda yaranır.

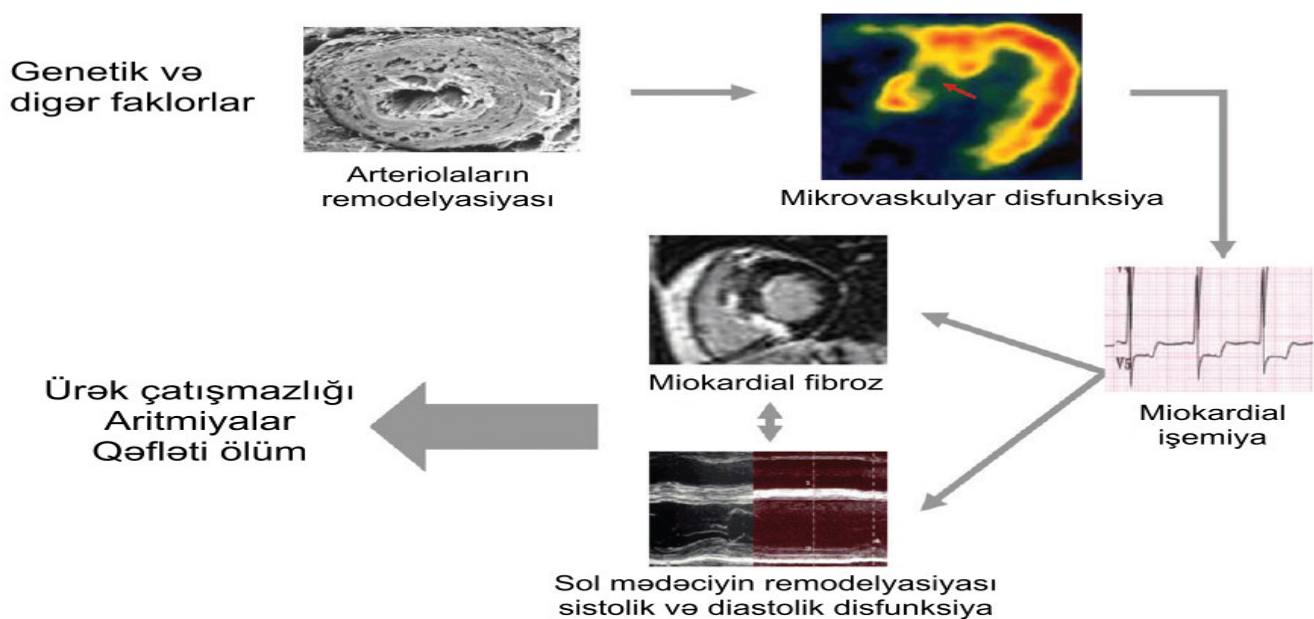
Miokardial xəstəliklər və koronar mikrovaskulyar disfunksiya

Hipertrofik kardiomiopatiya

Koronar mikrovaskulyar disfunksiya səbəbinə görə yaranan ağır miokardial işemiya hipertrofik kardiomiopatiyada təyin olunmuş patofizioloji əlamətdir, və kliniki proqnoza təsir edən vacib xəstəlik-asılı ağrılaşmalar ilə assosiasiya oluna bilər [67]. Kiçik intramural koronar damarların

əhəmiyyətli struktur patologiyaları (medial hipertrofiya, intimal hiperplaziya və damarların daxili diametrinin azalması) hipertrofik kardiomiopatiyada koronar mikrovaskulyar disfunksiyayı və miokardial işemiyanı yaradan əsas əhəmiyyətli dərəcəli amillər hesab olunurlar [6]. Hipertrofik kardiomiopatiya ilə pasiyentlərdə sarkomer miofilament mutasiyaları fonunda daha ağır dərəcəli koronar mikrovaskulyar disfunksiya və daha çox yayılmış miokardial fibroz qeyd olunur, müqayisə üçün genotip-sərbəst pasiyentlərdə bu tapıntılar qeyd olunmurlar [68].

Hal-hazırda sübut olunub ki, Kardial Maqnit Rezonans Tomografiya ilə vizualizasiya olunan qadolinium ilə gec güclənmə effekti hipertrofik kardiomiopatiyada miokardial fibrozun əlamətidir [69, 70]. Bu tədqiqatların əsasında göstərilib ki, koronar mikrovaskulyar disfunksiya uzun müddət ərzində təkrarlanan işemiya epizodlarını yarada bilər və nəticədə miositlərin ölümünə səbəb ola bilər, və bu sahələr getdikcə fibrozlaşır [71] (Şəkil 2).



Şəkil 2. Hipertrofik kardiomiopatiyada təklif olunmuş patoloji proseslərin ardıcılığı: miokardial işemiya törədən qeyri-normal koronar arteriolaların remodyasiyası, fibroz və sol mədəciyin remodyasiyası, və nəticədə ürək çatışmazlığının inkişafı.

Bu vacib kliniki əlamətlər hipertrofik kardiomiopatiya ilə pasiyentlərdə uzun müddətli proqnozunu göstəricisidir. Həqiqətən, pasiyentlərin üçdə birində xəstəliyin kliniki gedişində progressiv pisləşmə qeyd olunur və nəticədə əlavə simptomlar və ağırlaşmalar əmələ gəlir, məsələn qulaqcıqların fibrilliyası və insult və ürək çatışmazlığı ilə əlaqədar ölüm daha tez rast gəlinir [72]. Pasiyentlərin bu alt-qrupunda koronar mikrovaskulyar disfunksiyasının kliniki pisləşmənin və pis proqnozunu vacib həlledici faktorları olduğu kliniki tədqiqatlarda göstərilir.

Buna uyğun olaraq, hipertrofik kardiomiopatiya ilə 1000-dən çox pasiyentləri əhatə edən və > 3 il müşahidə vaxtı olan müasir meta-analiz onu göstərib ki, qadolinium ilə gec güclənmə effekti ürək çatışmazlığının inkişafı, bütün və ürək ölümü (o cümlədən, qəfləti ölüm) ilə əhəmiyyətli dərəcədə korrelyasiya olunur [73]. Bu tədqiqatlara əsaslanaraq, hal-hazırda Kardial Maqnit Rezonans Tomografiya ilə vizualizasiya olunan qadolinium ilə gec güclənmə effekti hipertrofik kardiomiopatiya xəstəliyində artmış qəfləti ölüm riskinin əlavə bir əlamətidir (digər klassik əlamətlərə aiddir: qəfləti ürək ölümünün ailəvi anamnezi, izah olunmayan bayılma, sol mədəciyin divarının qalınlığı >30mm, Xolter-EKQ monitoring zamanı davamsız mədəcik taxikardiyası və fiziki hərəkət zamanı qan təzyiqinin hipotenziv və yaxud zəif artım reaksiyası) [74].

Dilatasion kardiomiopatiya

Son vaxtlara qədər elə hesab olunub ki, dilatasion kardiomiopatiyanın patogenezinə miokardial işemiya vacib rol oynamır, ona görə ki idiopatik dilatasion kardiomiopatiya xəstəliyinin diaqnostikası üçün əhəmiyyətli dərəcədə epikardial koronar damar xəstəliyinin olmaması tələb olunur [75]. Aparılan tədqiqatlar onu

göstəriblər ki, miokardial qan axınının patologiyası xəstəliyin erkən dövründə əmələ gəlir və koronar mikrovaskulyar disfunksiyaya görə yaranan miokardial işemiyanın bu xəstəliyin progressivləşməsində müstəqil rolu var [76, 77].

Hipertrofik kardiomiopatiyalı pasiyentlərdə olduğu kimi, koronar mikrovaskulyar disfunksiyasının ağırlıq dərəcəsi ürək hadisələrinin müstəqil risk faktorudur və qəfləti ürək ölümünün artmış riski və ürək çatışmazlığının progressivləşməsi ilə assosiasiya olunur [78, 79].

Miokarditlər

Müasir tədqiqatların əsasında göstərilir ki, virus miokarditlərinin ən çox rast gəlinən səbəblərinə parvovirus B19 və insan herpesvirus 6 aiddir [80], və miokarditi olan pasiyentdə xəstəliyin kliniki şəkli virusun növündən asılıdır [81]. Miokardial parvovirus B19 infeksiyası olan pasiyentdə kliniki gedişdə əsasən döş qəfəsində ağrılar qeyd olunur, lakin miokardial herpesvirus 6 (və ya kombinasiya olunmuş parvovirus B19/herpesvirus 6) infeksiyası olduqda əsas planda ürək çatışmazlığının simptomları qeyd olunur. Endotelial hüceyrələr parvovirus B-19 ilə assosiasiya olunan miokarditin spesifik hədəfidirlər [82-84].

Aortal stenoz

Koronar angiografiyada normal epikardial arteriyaların olmasına baxmayaraq, ağır dərəcəli aortal stenoz ilə pasiyentlərin təxminən yarısında anginoz ağrılar qeyd olunur [85]. Asimptomatik pasiyentlər ilə müqayisədə anginoz ağrılar ilə pasiyentlərdə qəfləti ürək ölümünün riski daha çoxdur [86]. Bir neçə mexanizm əsasında aortal stenozda koronar axın rezervi azalır [87]: 1) diastolanın qısalması; 2) sol mədəciyin diastolik dolma və intramiokardial təzyiqinin artması – hər ikisinin çoxalması subendokard sahələrinin hipoperfuziyasına

səbəb olur [88]; 3) kapilyar sıxlığın azalması [89]; 4) koronar perfuziya təzyiqinin azalması; 5) intramiokardial sistolik təzyiqin çoxalması və son-sistolada miokardial relaksasiyanın ləngiməsi – nəticədə koronar dolma və perfuziya vaxtı azalır. Bir neçə tədqiqat əsasında müəyyən olunub ki, aortal stenozda subendokardial perfuziya çox dərəcədə azalır, və göstərilir ki, koronar axın rezervinin azalması aortal qapaq sahəsindən, sol mədəciyin hemodinamik yüklənməsindən və diastolik perfuziya vaxtının azalmasından daha çox dərəcədə asılıdır, nəinki sol mədəciyin artmış çəkisindən [90, 91].

Obstruktiv koronar ateroskleroz və koronar mikrovaskulyar disfunksiya Stabil koronar damar xəstəliyi

Koronar angioqrafiya müayinəsində stenokardiya və miokardial işemiya əlamətləri ilə çox sayda pasiyentlərdə koronar ateroskleroz əlamətləri təyin olunmur. Və əksinə, ağır dərəcəli koronar ateroskleroz ilə bəzi pasiyentlərdə stenokardiya qeyd olunmur. Buna uyğun olaraq, koronar damar xəstəliyinin birinci əlaməti kimi kəskin koronar sindrom ilə təxminən 50% pasiyentlərdə koronar angioqrafiyada bir neçə damarın stenozu qeyd olunur [92]. Bu müşahidələr birmənalı onu göstərir ki, saxlanılmış mikrovaskulyar funksiya və yaxşı formalaşmış kollateralaların hesabına mövcud olan koronar damar xəstəliyi kliniki olaraq özünü göstərmir (stenokardiya və işemiya əlamətləri qeyd olunmur).

Bir neçə müasir meta-analiz və çoxsaylı tədqiqatlar onu göstərib ki, medikamentoz terapiya ilə yanaşı aparılan revaskulyarizasiya yalnız simptomları yaxşılaşdırır, miokardial infarktların və ölümün azalması müşahidə olunmur, və əksər pasiyentlərdə stenokardiya ağrıları 2-3 ildən sonra yenidən qeyd olunur.

Bu tədqiqatlar Kəskin Koronar Sindrom ilə pasiyentlərdə aparılan revaskulyarizasiya prosedurlarının mənasızlığını göstərmirlər – bu hallarda koronar revaskulyarizasiya ağır fəsadların qarşısını almaq üçün aparılmalıdır, lakin stabil pasiyentlərdə obstruktiv aterosklerozun müalicəsi üçün əsas müalicə metodu kimi revaskulyarizasiyanın olmasını sual altına qoyurlar. Ona görə də, miokardial işemiyanın böyük sahəsini əhatə etməyən stabil stenokardiya ilə pasiyentlərdə müalicənin əsas prinsipləri risk faktorlarının kontrolu və həm böyük epikardial arteriyanı həm də koronar mikrosirkulyasiyanı əhatə edən anti-anginal terapiya olmalıdır.

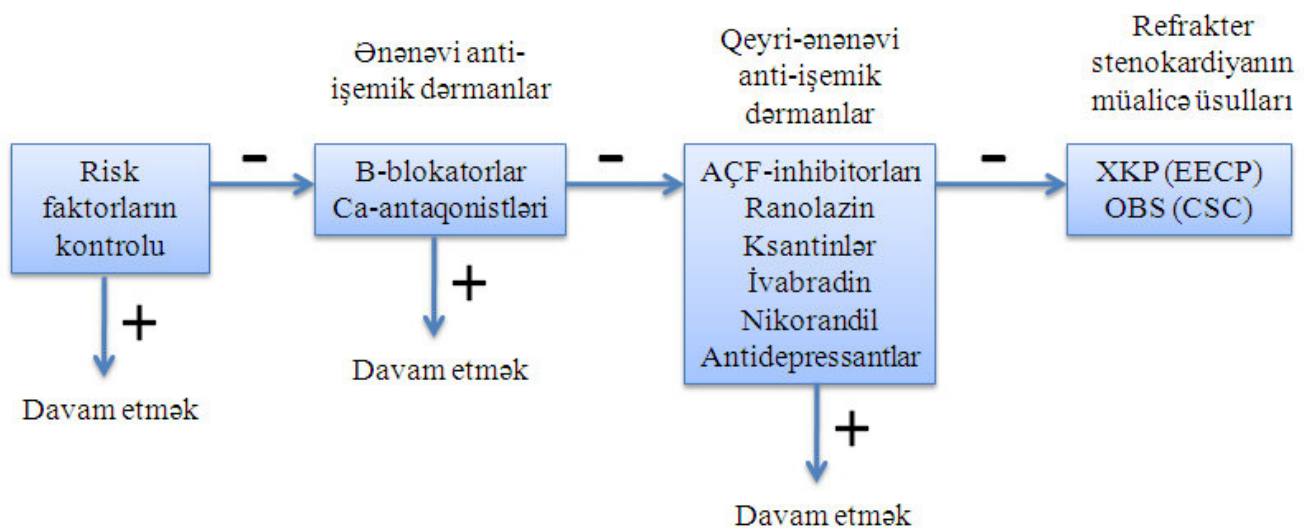
Koronar mikrovaskulyar disfunksiyasının müalicəsi

Miokardial və obstruktiv koronar aterosklerozun olmayan hallarında koronar mikrovaskulyar disfunksiyasının müalicəsi Hipertoniya və sol mədəciyin hipertrofiyası ilə pasiyentlərdə perindopril və indapamid ilə 6 ay ərzində aparılan müalicə fonunda miokardial qan axınının və koronar axın rezervinin kifayət dərəcədə yaxşılaşması qeyd olunmuşdur. Mikrovaskulyar stenokardiya ilə pasiyentlərdə vacib birincili-xətt müalicəsi həyat tərzinin modifikasiyası (siqaret çəkmənin dayanması və artıq çəkinin azalması) məsləhət görülməlidir [93-116]. Bu populyasiyada fiziki məşğələlərin sübut olunmuş faydası [117] adrenergik modulyasiyanın vacib rolu haqqında məlumat dərc olunub. Bundan başqa, hipertoniya ilə pasiyentlərdə endotelial disfunksiyanı yaxşılaşdıran statinlər və AÇF-inhibitorlarının təyini mikrovaskulyar stenokardiya ilə pasiyentlərdə birinci-xətt terapiya kimi istifadə olunmalıdır [118, 119].

Koronar mikrovaskulyar disfunksiya ilə pasiyentlərin müalicəsində simptomların yaxşılaşması müalicənin bir məqsədidir. Bir neçə anti-ışemik dərman preparatlarının effektləri qiymətləndirilib və məlum olub ki,

kalsium kanallarının antaqonistləri koronar axın rezervini və əsas simptomları yaxşılaşdırmırlar [120], lakin beta-blokatorlar döş qəfəsində ağrıların azalması üçün effektivdirlər [121]. Hal-hazırda sağlamlıq statusuna uzun-müddətli nitratların effektləri öyrənilməyib, və sublingval nitratların effekti obstruktiv koronar damar xəstəliyi ilə müqayisədə daha zəifdir [122, 123]. Mikrovaskulyar stenokardiya ilə pasiyentlərin anginoz statusu və stress-EKQ testinin yaxşılaşması ivabradin və plasebo ilə müqayisədə ranolazin üçün bir tədqiqatda

göstərilib [124]. Mikrovaskulyar stenokardiya ksantin preparatlarının, nikorandilin və fasudilinin müsbət effektləri qeyd olunub [125-133]. Menopauzada olan qadınlara hormonal terapiya emosional statusu yaxşılaşdırır bilər, simptomlar saxlanılır. Digər müalicə metodlarına Güclənmiş Xarici Kontrpulsasiya və onurğa beyininin stimulyasiyası aiddir [134, 135]. Mikrovaskulyar stenokardiya ilə pasiyentlərin müalicə algoritmi 3-cü şəkildə göstərilir.



Şəkil 3. Mikrovaskulyar stenokardiya ilə pasiyentlərin müalicə algoritmi (XKP- Xarici KontrPulsasiya, OBS – onurğa beyinin stimulyasiyası) .

Bütün pasiyentlərdə risk faktorları nəzarət altında saxlanılmalıdır. Simptomlar pis nəzarət olduğu halda əlavə anti-ışemik dərman preparatlarının istifadəsi tövsiyə olunur. Refrakter simptomları və həyat keyfiyyətinin çox dərəcədə məhdud olan pasiyentlər üçün Güclənmiş Xarici Kontrpulsasiya və yaxud Onurğa Beyininin Stimulyasiyası tövsiyə oluna bilər.

Miokardial xəstəliklər və koronar mikrovaskulyar disfunksiya

Baxmayaraq ki, əksər miokardial xəstəliklər üçün koronar mikrovaskulyar disfunksiyanın

patogenetik rolu nümayiş olunub, müalicəyə aid olan tədqiqatların sayı çox azdır. Hipertrofik kardiomiopatiyada alkoqol ilə septal ablasia çox güman ki, koronar axın rezervini və septal endokardial-epikardial miokardial qan axınını yaxşılaşdırır [136-137], halbuki, verapamil, dizopiramid və AÇF-inhibitorları miokardial perfuziyayı yaxşılaşdırmırlar [138-141]. Dilatasion kardiomiopatiya ilə pasiyentlərdə koronar mikrovaskulyar disfunksiyasına müsbət effektləri beta-blokatorlar verirlər, nəinki kalsium antaqonistləri və yaxud AÇF-

inhibitorları [142, 143, 144]. Əlavə olaraq, koronar mikrovaskulyar disfunksiyanın yaxşılaşması allopurinol ilə müalicədə qeyd olunub [145]. Hal-hazırda elə hesab olunur ki, koronar mikrovaskulyar disfunksiya kəskin miokarditlərdə vacib rol oynayır, lakin bu məqamda heç bir tədqiqat aparılmayıb. Yuxarıda qeyd olunan kimi, aortal stenoz ilə pasiyentlərdə qısa diastolik vaxt koronar axın rezervinin azalmasında və stenokardiya ağrılarında vacib rol oynayır. Ona görə də, bu cür pasiyentlərdə diastolik vaxtı uzadan dərman preparatları (məsələn, beta-blokatorlar) miokardial işemiyənin və stenokardiyanın inkişafını ləngidə bilər. Beta-blokatorlara əks göstəriş və yaxud dözümsüzlük olarsa, alternativ dərman preparatı kimi ivabradin istifadə oluna bilər, hansı ki, qan təzyiqini aşağı salmadan nəbzi azaldır.

Obstruktiv koronar damar xəstəliyi və koronar mikrovaskulyar disfunksiya

Revaskulyarizasiya prosedurlarının mümkün olmayan hallarında kollateral qan axınını stimulyasiya edən terapevtik prosedurların refrakter stenokardiya ilə pasiyentlərin proqnozuna və simptomlarına müsbət rol var. Angiogenezi və kollateral qan axınını stimulyasiya edən bir neçə müalicə üsulları təklif olunub, lakin onların rolu bu vaxta qədər tam aydın deyil [146]. Gen terapiyasının refrakter stenokardiya mikrosirkulyasiyanın və kollateral axının yaxşılaşmasında rolu nəzarət edilən randomizə olunmuş tədqiqatlarda yoxlanılıb, və nəticələr kafi olmayıb: nəzarət qrupu ilə müqayisədə simptomların və miokardial işemiyənin yaxşılaşması qeyd olunmadı [147, 148].

Hal-hazırda refrakter stenokardiya mikrosirkulyasiyanın və kollateral axının yaxşılaşması üçün ən geniş istifadə edilən müalicə metodu Güclənmiş Xarici Kontrpulsasiyadır (EECP). Güclənmiş Xarici Kontrpulsasiyanın müsbət effektləri bir neçə

randomizə olunmuş tədqiqatlarda müəyyən edilib [135].

Kəskin koronar sindrom ilə pasiyentlərdə birincili koronar intervensiyadan sonra əsas və vacib məqsəd mikrovaskulyar obstruksiyanın qarşısını almaqdır. Bu cür prosedurlarda əsas rolu qan laxtaları ilə distal embolizasiya oynayır. İki kiçik tədqiqatda trombon əl ilə aspirasiyası miokardial reperfuziyaya daha müsbət effektlər (əsas kardioloji hadisələrin azalması) ilə assosiasiya olundu [149, 150]. Bundan başqa, bir neçə kiçik tədqiqatlarda işemik pre-kondisiya molekulyar mexanizmini stimulyasiya edən siklosporin və qulaqcıq natriuretik peptidin infarkt sahəsini azaltması öyrənilmişdir [151-161].

Gələcək perspektivlər

Kardiovaskulyar xəstəliklərdə koronar mikrovaskulyar disfunksiya aid olan və bu məqalədə müzakirə edilən faktlar onu göstərir ki, pasiyentlərin optimal müalicəsi üçün koronar mikrosirkulyasiyanı qiymətləndirmək lazımdır. Buna baxmayaraq, bəzi hallarda koronar mikrovaskulyar disfunksiya epifenomen (əhəmiyyəti olmayan yanaşı bir fenomen) kimi özünü göstərir. Daha çox hallarda, koronar mikrovaskulyar disfunksiya hipertrofik və dilatasion kardiomiopatiyada riskin qiymətləndirilməsi üçün istifadə oluna bilər. Əgər koronar mikrovaskulyar disfunksiya kardiovaskulyar və yaxud miokardial xəstəliklərin patogenezinə rol oynayarsa, onda terapiya üçün hədəf sayıla bilər, o cümlədən birincili angioplastikadan sonra yaranan mikrovaskulyar obstruksiyada [162].

Ədəbiyyat

1. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886–895.

2. Cannon RO, Epstein SE. 'Microvascular angina' as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;61:1338–1343.
3. Epstein SE, Cannon RO. Site of increased resistance to coronary flow in patients with angina pectoris and normal epicardial coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:459–461.
4. Chareonthaitawee P, Kaufmann P, Rimoldi O, Camici PG. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovasc Res* 2001;50:151–161.
5. Camici PG, Rimoldi OE. The clinical value of myocardial blood flow measurement. *J Nucl Med* 2009;50:1076–1087.
6. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356: 830–840.
7. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J* 2012;33:829–837.
8. Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Rho-kinase: important new therapeutic target in cardiovascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301: H287–H296.
9. Moreau P, d'Uscio LV, Luscher TF. Structure and reactivity of small arteries in aging. *Cardiovasc Res* 1998;37:247–253.
10. Antony I, Nitenberg A, Foulst JM, Aptekar E. Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:514–520.
11. Rizzoni D, Palombo C, Porteri E, Muiesan ML, Kozakova M, La Canna G, Nardi M, Guelfi D, Salvetti M, Morizzo C, Vittone F, Rosei EA. Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodelling in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;21:625–631.
12. Nahser PJ Jr, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD. Maximal coronary flowreserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1995;91:635–640.
13. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali JR. Impairment of coronary vascular reserve and ach-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 1993;42:1017–1025.
14. Dayanikli F, Grambow D, Muzik O, Mosca L, Rubenfire M, Schwaiger M. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. *Circulation* 1994;90: 808–817.
15. Kaufmann PA, Gneocchi-Ruscione T, Schafers KP, Luscher TF, Camici PG. Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:103–109.
16. Dagres N, Saller B, Haude M, Husing J, von Birgelen C, Schmermund A, Sack S, Baumgart D, Mann K, Erbel R. Insulin sensitivity and coronary vasoreactivity: Insulin sensitivity relates to adenosine-stimulated coronary flow response in human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:724–731.
17. Tune JD, Gorman MW, Feigl EO. Matching coronary blood flow to myocardial oxygen consumption. *J Appl Physiol* 2004;97:404–415.
18. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1387–1393.
19. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993;44:121–131.

20. Jadhav S, Ferrell W, Greer IA, Petrie JR, Cobbe SM, Sattar N. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:956–963.
21. Cavallo Perin P, Pacini G, Giunti S, Comune M, Conte MR, Cassader M, Pagano G. Microvascular angina (cardiological syndrome X) per se is not associated with hyperinsulinaemia or insulin resistance. *Eur J Clin Invest* 2000;30:481–486.
22. Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S, Kaski JC. C-reactive protein, clinical presentation, and ischaemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1468–1474.
23. Ishimori ML, Martin R, Berman DS, Goykhman P, Shaw LJ, Shufelt C, Slomka PJ, Thomson LE, Schapira J, Yang Y, Wallace DJ, Weisman MH, Bairey Merz CN. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:27–33.
24. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:660–667.
25. Tondi P, Santoliquido A, Di Giorgio A, Sestito A, Sgueglia GA, Flore R, Careri G, Pinnacchio G, Lanza GA, Crea F. Endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilation in patients with cardiac syndrome X: role of inflammation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:1074–1077.
26. Wessel TR, Arant CB, McGorray SP, Sharaf BL, Reis SE, Kerensky RA, von Mering GO, Smith KM, Pauly DF, Handberg EM, Mankad S, Olson MB, Johnson BD, Merz CN, Sopko G, Pepine CJ. Coronary microvascular reactivity is only partially predicted by atherosclerosis risk factors or coronary artery disease in women evaluated for suspected ischemia: results from the NHLBI women's ischemia syndrome evaluation (WISE). *Clin Cardiol* 2007;30:69–74.
27. Cox ID, Botker HE, Bagger JP, Sonne HS, Kristensen BO, Kaski JC. Elevated endothelin concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:455–460.
28. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VA somotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2023;59:655–662.
29. Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ, Reis SE, Kelsey SF, Sopko G, Rogers WJ, Mankad S, Sharaf BL, Bittner V, Bairey Merz CN. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE) study. *Eur Heart J* 2006;27:1408–1415.
30. Merz NB, Johnson BD, Kelsey PSF, Reis SE, Lewis JF, Reichek N, Rogers WJ, Pepine CF, Shaw LJ. Diagnostic, prognostic, and cost assessment of coronary artery disease in women. *Am J Manag Care* 2001;7:959–965.
31. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Wessel TR, Arant CB, Pohost GM, Lerman A, Quyyumi AA, Sopko G. Insights from the NHLBI-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE)

study: part i: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S4–S20.

32. Cannon RO, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992;85:883–892.

33. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, Pennell DJ. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002;346:1948–1953.

34. Buchthal SD, den Hollander JA, Bairey Merz CN, Rogers WA, Pepine CJ, Reichek N, Reis S, Kelsey SF, Pohost GM. Metabolic evidence of myocardial ischemia by ³¹P spectroscopy in women with chest pain but no significant coronary stenoses: pilot phase results from the NHLBI-sponsored WISE study. *N Engl J Med* 2000;342: 829–835.

35. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, Ramazzotti V, Crea F, Giardina B, Maseri A. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H2627–H2633.

36. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Pepine CJ, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Pohost GM, Lerman A, Quyyumi AA, Sopko G. Insights from the NHLBI-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE) study: Part ii: Gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S21–S29.

37. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:499–506.

38. Lamendola P, Lanza GA, Spinelli A, Sgueglia GA, Di Monaco A, Barone L, Sestito A, Crea F. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X. *Int J Cardiol* 2010; 140:197–199.

39. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, Zineh I, Kelsey SF, Arnsdorf MF, Black HR, Pepine CJ, Merz CN. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the women's ischemia syndrome evaluation study and the St James women take heart project. *Arch Intern Med* 2009;169:843–850.

40. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, Johnson BD, Sopko G, Bairey Merz CN. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the national heart, lung and blood institute WISE (women's ischemia syndrome evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2825–2832.

41. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jorgensen E, Kelbaek H, Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734–744.

42. Kaski JC. Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. *Cardiovasc Res* 2002; 53:620–626.

43. Shaw LJ, Bugiardini R, Bairey Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561–1575.

44. Gulati M, Shaw LJ, Bairey Merz CN. Myocardial ischemia in women: lessons from the NHLBI WISE study. *Clin Cardiol* 2012;35:141–148.

45. Lanza GA. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart* 2007;93:159–166.

46. Lanza GA, Manzoli A, Bia E, Crea F, Maseri A. Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome X. Clinical and pathophysiological implications. *Circulation* 1994;90:2695–2700.

47. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 2004;109:2518–2523.

48. Marroquin OC, Holubkov R, Edmundowicz D, Rickens C, Pohost G, Buchthal S, Pepine CJ, Sopko G, Sembrat RC, Meltzer CC, Reis SE. Heterogeneity of microvascular dysfunction in women with chest pain not attributable to coronary artery disease: implications for clinical practice. *Am Heart J* 2003;145:628–635.

49. Lanza GA, Buffon A, Sestito A, Natale L, Sgueglia GA, Galiuto L, Infusino F, Mariani L, Centola A, Crea F. Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:466–472.

50. Sestito A, Lanza GA, Di Monaco A, Lamendola P, Careri G, Tarzia P, Pinnacchio G, Battipaglia I, Crea F. Relation between cardiovascular risk factors and coronary microvascular dysfunction in cardiac syndrome X. *J Cardiovasc Med* 2011;12:322–327.

51. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121:2317–2325.

52. Cavusoglu Y, Entok E, Timuralp B, Vardareli E, Kudaiberdieva G, Birdane A, Gorenek B, Unalir A, Goktekin O, Ata N.

Regional distribution and extent of perfusion abnormalities, and the lung to heart uptake ratios during exercise thallium-201 SPECT imaging in patients with cardiac syndrome X. *Can J Cardiol* 2005;21:57–62.

53. Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in cardiac syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation* 2004;109:53–58.

54. Wei J, Mehta PK, Johnson BD, Samuels B, Kar S, Anderson RD, Azarbal B, Petersen J, Sharaf B, Handberg E, Shufelt C, Kothawade K, Sopko G, Lerman A, Shaw L, Kelsey SF, Pepine CJ, Merz CN. Safety of coronary reactivity testing in women with no obstructive coronary artery disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (women's ischemia syndrome evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:646–653.

55. von Mering GO, Arant CB, Wessel TR, McGorray SP, Bairey Merz CN, Sharaf BL, Smith KM, Olson MB, Johnson BD, Sopko G, Handberg E, Pepine CJ, Kerensky RA. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the national heart, lung, and blood institute-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109:722–725.

56. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008). *Circ J* 2010;74:1745–1762.

57. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477–484.

58. Humphries KH, Pu A, Gao M, Carere RG, Pilote L. Angina with 'normal' coronary arteries: sex differences in outcomes. *Am Heart J* 2008;155:375–381.

59. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, Brogan GX Jr, Boden WE, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB, Newby LK. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the crusade (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) national quality improvement initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:832–837.
60. Vaccarino V, Badimon L, Corti R, de Wit C, Dorobantu M, Hall A, Koller A, Marzilli M, Pries A, Bugiardini R. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2011;90:9–17.
61. Elesber A, Lerman A, Bybee KA, Murphy JG, Barsness G, Singh M, Rihal CS, Prasad A. Myocardial perfusion in apical ballooning syndrome correlate of myocardial injury. *Am Heart J* 2006;152:469 e9–469e13.
62. Rigo F, Sicari R, Citro R, Ossena G, Buja P, Picano E. Diffuse, marked, reversible impairment in coronary microcirculation in stress cardiomyopathy: a Doppler transthoracic echo study. *Ann Med* 2009;41:462–470.
63. Feola M, Rosso GL, Casasso F, Morena L, Biggi A, Chauvie S, Ribichini F, Uslenghi E. Reversible inverse mismatch in transient left ventricular apical ballooning: perfusion/metabolism positron emission tomography imaging. *J Nucl Cardiol* 2006;13: 587–590.
64. Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, Paraggio L, Barchetta S, Locorotondo G, Rebuzzi AG, Crea F. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in apical ballooning or Takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2010;31:1319–1327.
65. Barletta G, Del Pace S, Boddi M, Del Bene R, Salvadori C, Bellandi B, Coppo M, Saletti E, Gensini GF. Abnormal coronary reserve and left ventricular wall motion during cold pressor test in patients with previous left ventricular ballooning syndrome. *Eur Heart J* 2009;30:3007–3014.
66. Martin EA, Prasad A, Rihal CS, Lerman LO, Lerman A. Endothelial function and vascular response to mental stress are impaired in patients with apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1840–1846.
67. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;349:1027–1035.
68. Olivotto I, Girolami F, Sciagra R, Ackerman MJ, Sotgia B, Bos JM, Nistri S, Sgalambro A, Grifoni C, Torricelli F, Camici PG, Cecchi F. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofilament gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:839–848.
69. Kwon DH, Smedira NG, Rodriguez ER, Tan C, Setser R, Thamilarasan M, Lytle BW, Lever HM, Desai MY. Cardiac magnetic resonance detection of myocardial scarring in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with histopathology and prevalence of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:242–249.
70. Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, Robson MD, Francis JM, Doll HA, Selvanayagam JB, Neubauer S, Watkins H. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation* 2007;115:2418–2425.

71. Maron MS, Olivotto I, Maron BJ, Prasad SK, Cecchi F, Udelson JE, Camici PG. The case for myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:866–875.
72. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287: 1308–1320.
73. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:370–377.
74. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH III, Spirito P, Ten Cate FJ, Wigle ED; ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy). *Eur Heart J* 2003;24:1965–1991.
75. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman C, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807–1816.
76. Neglia D, Parodi O, Gallopin M, Sambucetti G, Giorgetti A, Pratali L, Salvadori P, Michelassi C, Lunardi M, Pelosi G, Marzilli M, L'Abbate A. Myocardial blood flow response to pacing tachycardia and to dipyridamole infusion in patients with dilated cardiomyopathy without overt heart failure. A quantitative assessment by positron emission tomography. *Circulation* 1995;92:796–804.
77. Noue T, Sakai Y, Morooka S, Hayashi T, Takaianagi K, Yamanaka T, Kakoi H, Takabatake Y. Coronary flow reserve in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1993;125:93–98.
78. Koutalas E, Kanoupakis E, Vardas P. Sudden cardiac death in non-ischaemic dilated cardiomyopathy: a critical appraisal of existing and potential risk stratification tools. *Int J Cardiol* 2013;167:335–341.
79. Lehrke S, Lossnitzer D, Schoß M, Steen H, Merten C, Kemmling H, Pribe R, Ehlermann P, Zugck C, Korosoglou G, Giannitsis E, KatusHA. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2011;97:727–732.
80. Kandolf R. Virus etiology of inflammatory cardiomyopathy. *Dtsch MedWochenschr* 2004;129:2187–2192.
81. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock CT, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006;114:1581–1590.
82. Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 1993;262:114–117.
83. Kuhl U, Pauschinger M, Bock T, Klingel K, Schwimmbeck CP, Seeberg B, Krautwurm L, PollerW, Schultheiss HP, Kandolf R. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:945–950.

84. Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Meinhardt G, Voehringer M, Kispert EM, Deluigi C, Baccouche H, Spodarev E, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis. *Heart* 2008;94:1456–1463.
85. Gould KL, Carabello BA. Why angina in aortic stenosis with normal coronary arteriograms? *Circulation* 2003;107:3121–3123.
86. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61–67.
87. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Marcus ML. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med* 1982;307:1362–1366.
88. Dunn RB, Griggs DM. Ventricular filling pressure as a determinant of coronary blood flow during ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1983;244:H429–H436.
89. Breisch EA, Houser SR, Carey RA, Spann JF, Bove AA. Myocardial blood flow and capillary density in chronic pressure overload of the feline left ventricle. *Cardiovasc Res* 1980;14:469–475.
90. Schwartzkopff B, Frenzel H, Dieckerhoff J, Betz P, Flasshove M, Schulte HD, Mundhenke M, Motz W, Strauer BE. Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur Heart J* 1992;13(Suppl D):17–23.
91. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B, Pennell DJ, Sheridan DJ, Camici PG. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 2002;105:470–476.
92. Niccoli GP, Giubilato S, Di Vito L, Leo A, Cosentino N, Pitocco D, Marco V, Ghirlanda G, Prati F, Crea F. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a first acute coronary event: a diabetes paradox. *Eur Heart J* 2013;34:729–741.
93. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:312–319.
94. Lerman A, Holmes DR, Herrmann J, Gersh BJ. Microcirculatory dysfunction in ST-elevation myocardial infarction: cause, consequence, or both? *Eur Heart J* 2007;28:788–797.
95. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
96. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:950–957.
97. Lincoff AM, Topol EJ. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993;88:1361–1374.
98. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:281–292.
99. Niccoli G, Kharbada RK, Crea F, Banning AP. No-reflow: again prevention is better than treatment. *Eur Heart J* 2010;31:2449–2555.
100. Brosh D, Assali AR, Mager A et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol* 2007;99:442–445.
101. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, Santoro GM, Buonamici P, Cerisano G, Antoniucci D. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary

coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:1121–1126.

102. Montalescot G, Ongen Z, Guindy R, Sousa A, Lu SZ, Pahlajani D, Pellois A, Vicaut E; for the RIVIERA Investigators. Predictors of outcome in patients undergoing PCI. Results of the RIVIERA study. *Int J Cardiol* 2008;129:379–387.

103. Collet JP, Montalescot G. The acute reperfusion management of STEMI in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2005;2: 136–143.

104. Golino P, Maroko PR, Carew TE. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion/reperfusion. *Circulation* 1987;75:292–298.

105. Rezkalla SH, Kloner RA. Ischaemic preconditioning and preinfarction angina in the clinical arena. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2004;1:96–102.

106. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GG, Agostoni P, Latini RA, Bedogni F, Porto I, Banning AP. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *QJM* 2009;102:369–378.

107. Uren NG, Crake T, Lefroy DC, de Silva R, Davies GJ, Maseri A. Delayed recovery of coronary resistive vessel function after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:612–662.

108. Guliernos V, Menschikowski M, Dill H, Eller M, Thiele S, Tugtekin SM, Jaross W, Schueler S. Interleukin-1, interleukin-6 and myocardial enzyme response after coronary artery bypass grafting—a prospective randomized comparison of the conventional and three minimally invasive surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:594–601.

109. Clive Landis R, Murkin JM, Stump DA, Baker RA, Arrowsmith JE, De Somer F, Dain SL, Dobkowski WB, Ellis JE, Falter F, Fischer G, Hammon JW, Jonas RA, Kramer RS, Likosky DS, Paget Milsom F, Poullis M, Verrier ED, Walley K, Westaby S. Consensus statement: minimal criteria for reporting the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Heart Surg Forum* 2010;13:E116–E123.

110. Ren G, Dewald O, Frangogiannis NG. Inflammatory mechanisms in myocardial infarction. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2003;2:242–256.

111. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002;53:31–47.

112. Spyrou N, Khan MA, Rosen SD, Jagathesan R, Foale R, Davies W, Sogliani F, De Lisle Stanbridge R, Camici PG. Persistent but reversible coronary microvascular dysfunction after bypass grafting. *Am J Physiol* 2000;279:H2634–H2640.

113. Lim CC, Cuculi F, van Gaal WJ, Testa L, Arnold JR, Karamitsos T, Francis JM, Digby JE, Antoniadou C, Kharbanda RK, Neubauer S, Westaby S, Banning AP. Early diagnosis of perioperative myocardial infarction after coronary bypass grafting: a study using biomarkers and cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Thorac Surg* 2011;92:2046–2053.

114. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, West D, Cuthbertson BH. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 2006;114: 1468–1475.

115. Neglia D, Fommei E, Varela-Carver A, Mancini M, Ghione S, Lombardi M, Pisani P, Parker H, d'Amati G, Donato L, Camici PG. Treatment of hypertension with perindopril plus indapamide leads to reverse coronary

microvascular remodelling and improved blood flow. *J Hypertens* 2011;29:364–372.

116. Lim TK, Choy AJ, Khan F, Belch JJ, Struthers AD, Lang CC. Therapeutic development in cardiac syndrome X: a need to target the underlying pathophysiology. *Cardiovasc Ther* 2009;27:49–58.

117. Eriksson BE, Tyni-Lenne R, Svedenhag J, Hallin R, Jensen-Urstad K, Jensen-Urstad M, Bergman K, Selven C. Physical training in syndrome X: physical training counteracts deconditioning and pain in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1619–1625.

118. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X. *Eur Heart J* 2003;24:1999–2005.

119. Chen JW, Hsu NW, Wu TC, Lin SJ, Chang MS. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome x. *Am J Cardiol* 2002;90:974–982.

120. Sutsch G, Oechslin E, Mayer I, Hess OM. Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol* 1995;52:135–143.

121. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999;84:854–856.

122. Kaski JC, Rosano GMC, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function: long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:807–814.

123. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, Shufelt C, Wei J, Yang Y, Gill E, Minissian M, Shaw LJ, Slomka PJ, Slivka M, Berman DS, Bairey Merz CN. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial

ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:514–522.

124. Villano A, Di Franco A, Nerla R, Sestito A, Tarzia P, Lamendola P, Di Monaco A, Sarullo FM, Lanza GA, Crea F. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol* 2013;112:8–13.

125. Emdin M, Picano E, Lattanzi F, L'Abbate A. Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1450–1453.

126. Elliott PM, Krzyzowska-Dickinson K, Calvino R, Hann C, Kaski JC. Effect of oral aminophylline in patients with angina and normal coronary arteriograms (syndrome X). *Heart* 1997;77:523–526.

127. Crea F, Gaspardone A, Araujo L, Da Silva R, Kaski JC, Davies G, Maseri A. Effects of aminophylline on cardiac function and regional myocardial perfusion: implications regarding its anti-ischaemic action. *Am Heart J* 1994;127:817–824.

128. Crea F, Pupita G, Galassi AR, el-Tamimi H, Kaski JC, Davies G, Maseri A. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 1990;81:164–172.

129. Chen JW, Lee WL, Hsu NW, Lin SJ, Ting CT, Wang SP, Chang MS. Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina. *Am J Cardiol* 1997;80:32–38.

130. Botker HE, Sonne HS, Schmitz O, Nielsen TT. Effects of doxazosin on exercise-induced angina pectoris, ST-segment depression, and insulin sensitivity in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1998;82:1352–1356.

131. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, Masumoto A, Takeshita A. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents

myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:15–19.

132. Cannon RO III, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB, Geraci MF, Black BC, Uhde TW, Waclawiw MA, Maher K, Benjamin SB. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994; 330:1411–1417.

133. Adamson DL, Webb CM, Collins P. Esterified estrogens combined with methyltestosterone improve emotional well-being in postmenopausal women with chest pain and normal coronary angiograms. *Menopause* 2001;8:233–238.

134. Sgueglia GA, Sestito A, Spinelli A, Cioni B, Infusino F, Papacci F, Bellocchi F, Meglio M, Crea F, Lanza GA. Long-term follow-up of patients with cardiac syndrome X treated by spinal cord stimulation. *Heart* 2007;93:591–597.

135. Kronhaus KD, Lawson WE. Enhanced external counterpulsation is an effective treatment for Syndrome X. *Int J Cardiol* 2009;135:256–257.

136. Jaber WA, Yang EH, Nishimura RA, Sorajja P, Rihal CS, Elesber A, Eeckhout E, Lerman A. Immediate improvement in coronary flow reserve after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart* 2009; 95:564–569.

137. Soliman OI, Geleijnse ML, Michels M, Dijkmans PA, Nemes A, van Dalen BM, Vletter WB, Serruys PW, ten Cate FJ. Effect of successful alcohol septal ablation on microvascular function in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;101:1321–1327.

138. Choudhury L, Elliott P, Rimoldi O, Ryan M, Lammertsma AA, Boyd H, McKenna WJ, Camici PG. Transmural myocardial blood flow distribution in hypertrophic

cardiomyopathy and effect of treatment. *Basic Res Cardiol* 1999;94:49–59.

139. Gistri R, Cecchi F, Choudhury L, Monteregeggi A, Sorace O, Salvadori PA, Camici PG. Effect of verapamil on absolute myocardial blood flow in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;74:363–368.

140. Hongo M, Nakatsuka T, Takenaka H, Tanaka M, Watanabe N, Yazaki Y, Sekiguchi M. Effects of intravenous disopyramide on coronary hemodynamics and vasodilator reserve in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Cardiology* 1996;87:6–11.

141. Kyriakidis M, Triposkiadis F, Dernellis J, Androulakis AE, Mellas P, Kelepeshis GA, Gialafos JE. Effects of cardiac versus circulatory angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular diastolic function and coronary blood flow in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:1342–1347.

142. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Ciftci O, Baycan S, Yildirim A, Muderrisoglu H. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2007;93:319–324.

143. Fan Y, Lin JH, Dong G, Zhu J, Yin F, Yang SS. The effect of carvedilol on coronary flow reserve in patients with dilated cardiomyopathy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2010;49: 217–219.

144. Neglia D, Sambucetti G, Giorgetti A, Bartoli M, Salvadori P, Sorace O, Puccini G, L'Abbate A, Parodi O. Effects of long-term treatment with verapamil on left ventricular function and myocardial blood flow in patients with dilated cardiomyopathy without overt heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:744–750.

145. Erdogan D, Tayyar S, Uysal BA, Icli A, Karabacak M, Ozaydin M, Dogan A. Effects of allopurinol on coronary microvascular and left ventricular function in patients with

idiopathic dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2012;28:721–727.

146. Chilian WM, Penn MS, Pung YF, Dong F, Mayorga M, Ohanyan V, Logan S, Yin L. Coronary collateral growth—back to the future. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52: 905–911.

147. Henry TD, Grines CL, Watkins MW, Dib N, Barbeau G, Moreadith R, Andrasfay T, Engler RL. Effects of Ad5FGF-4 in patients with angina: an analysis of pooled data from the AGENT-3 and AGENT-4 trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1038–1046.

148. Losordo DW, Henry TD, Davidson C, Sup Lee J, Costa MA, Bass T, Mendelsohn F, Fortuin FD, Pepine CJ, Traverse JH, Amrani D, Ewenstein BM, Riedel N, Story K, Barker K, Povsic TJ, Harrington RA, Schatz RA; ACT34-CMI Investigators. Intramyocardial, autologous CD34+ cell therapy for refractory angina. *Circ Res* 2011; 109:428–436.

149. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, Mazzari MA, Rebuzzi AG, De Vita M, Garramone B, Giannico F, Niccoli G, Biondi-Zoccai GG, Schiavoni G, Mongiardo R, Crea F. Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:371–376.

150. Silva-Orrego P, Colombo P, Bigi R, Gregori D, Delgado A, Salvade P, Oreglia J, Orrico P, de Biase A, Piccalo G, Bossi I, Klugmann S. Thrombus aspiration before primary angioplasty improves myocardial reperfusion in acute myocardial infarction: the DEAR-MI (Dethrombosis to Enhance Acute Reperfusion in Myocardial Infarction) study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1552–1559.

151. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA,

Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915–1920.

152. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;358: 557–567.

153. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, Aasa M, Angera's O, Calais F, Danielewicz M, Erlinge D, Hellsten L, Jensen U, Johansson AC, Ka'regren A, Nilsson J, Robertson L, Sandhall L, Sjögren I, Ostlund O, Harnek J, James SK. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1587–1597.

154. Niccoli G, Rigattieri S, De Vita MR, Valgimigli M, Corvo P, Fabbicocchi F, Romagnoli E, De Caterina AR, La Torre G, Lo Schiavo P, Tarantino F, Ferrari R, Tomai F, Olivares P, Cosentino N, D'Amario D, Leone AM, Porto I, Burzotta F, Trani C, Crea F. Open-label, randomized, placebo controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6: 580–589.

155. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischaemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–1136.

156. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, Aupetit JF, Bonnefoy E, Finet G, Andre'-Foue't X, Ovize M.

Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005;112:2143–2148.

157. Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Aupetit JF, Finet G, André-Fouët X, Macia JC, Raczka F, Rossi R, Itti R, Kirkorian G, Derumeaux G, Ovize M. Long term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008;117:1037–1044.

158. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Bøttcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, Munk K, Andersen NH, Hansen TM, Trautner S, Lassen JF, Christiansen EH, Krusell LR, Kristensen SD, Thuesen L, Nielsen SS, Rehling M, Sørensen HT, Redington AN, Nielsen TT. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:727–734.

159. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, Elbelghiti R, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Macia C, Raczka F, Sportouch C, Gahide G, Finet G, André-Fouët X, Revel D, Kirkorian G, Monassier JP, Derumeaux G, Ovize M. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;359:473–481.

160. Mewton N, Croisille P, Gahide G, Rioufol G, Bonnefoy E, Sanchez I, Cung TT, Sportouch C, Angoulvant D, Finet G, André-Fouët X, Derumeaux G, Piot C, Vernhet H, Revel D, Ovize M. Effect of cyclosporine on left ventricular remodeling after reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1200–1205.

161. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, Seguchi O, Myoishi M, Minamino T, Ohara T, Nagai Y, Nanto S, Watanabe K, Fukuzawa S, Hirayama A, Nakamura N, Kimura K, Fujii K, Ishihara M, Saito Y, Tomoike H, Kitamura S;

J-WIND investigators. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 2007;370:1483–1493

162. Filippo Crea, Paolo G. Camici, Cathleen Noel Bairey Merz. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014;35:1101–1111.

Əlavə məlumatlar.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlar araşdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rol malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.

Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (AKC, Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1. Akad. C.Abdullayev adına Elmi-Tədqiqat Kardiologiya İnstitutu

Göndərilib: 9 sentyabr 2015-ci il. **Qəbul edilib:** 11 sentyabr 2015-ci il. **Elektron nəşr** 12 sentyabr 2015-ci il.