

MICROVASCULARIS ANGINA – CORONARIABETEGSÉG A KLINIKAI GYAKORLATBAN

Kísér – nagy probléma

Dr. Szauder Ipoly

Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Anginás betegekben a koronarográfiák 60–70%-ában az ischaemia obstruktív coronariabetegség és más szívbetegség hiányában (INOCA) áll fenn, aminek oka microvascularis diszfunkció (CMD), microvascularis koszorúér-betegség (CMVD) lehet. Ez a korábbi nézettel ellentétben nem jóindulatú, kezeletlenül éppoly, különösen nőkben gyakoribb súlyos szövődményekhez (szívinfarktus, szívelégtelenség) vezethet, mint az obstruktív coronariabetegség. Tekintettel arra, hogy felismerése-kezelése a magyar orvosi gyakorlatban (is) jelentősen alulreprezentált, az alábbiakban részletesen ismertetjük az CMVD különböző formáinak korszerű invazív és noninvazív differenciáldiagnózisát és kezelését, különös tekintettel – gyakorisága miatt – a magas vérnyomás által kiváltott formára és a nők koszorúér-betegségére.

Kulcsszavak: microvascularis diszfunkció, INOCA, microvascularis angina pectoris microvascularis coronaria-betegség, hipertenzív szívbetegség, nők ischaemiás szívbetegsége

**Szauder I: MICROVASCULAR ANGINA – CORONARY DISEASE IN THE CLINICAL PRACTICE.
Small vessel – big problem**

SUMMARY: In patients with angina, the ischemia in the absence of obstructive coronary disease and other heart disease (INOCA) in 60-70% of coronarographies may be due to microvascular dysfunction (CVMD) coronary microvascular artery disease (CMVD). Contrary to previous views, this can lead to non-benign, and – if untreated – just as serious complications (heart attack, heart failure) as obstructive coronary heart disease, more commonly in women. Since the recognition-treatment of CMVD is significantly underrepresented in Hungarian medical practice (too) the advanced invasive and noninvasive differential diagnosis and treatment of various forms of CMVD are described in detail below. In particular, due to its frequency, the form of hypertension and coronary heart disease in women.

Keywords: coronary microvascular dysfunction, INOCA, microvascular angina, coronary microvascular heart disease, hypertensive heart disease, female coronary heart disease.

Magy Belorv Arch 2022; 75: 231–258.

A coronariabetegség az általános orvosi szóhasználatban hagyományosan az epicardialis erek érintettségét jelenti. Mivel alig ismeretes, kevés szó esik a microvascularis diszfunkcióról és következményéről a microvascularis angina-coronariabetegségről.

A kórkép jelentőségére utal, hogy az anginás betegeknek a koronarográfiák mintegy 60–70%-ában nem mutatható ki obstruktív koszorúér-betegség, ezért a Percutan Kardiovaszkuláris Beavatkozások Európai Társasága (EAPCI) 2020-ban kiadott konszenzus dokumentumában kiemelte a nem obstruktív koszorúerekkel járó ischaemia (INOCA) fontosságát.^{1,2} Hangsúlyozza, hogy a korábbi nézettel ellentétben nem jóindulatú, kezeletlenül éppoly – különösen nőkben gyakoribb – súlyos szövődményekhez (szívinfarktus, szív-

elégtelenség) vezethet, mint az obstruktív coronariabetegség.

Gyakorisága és jelentősége ellenére az európaihoz hasonlóan a magyar szakirodalomban és a klinikai gyakorlatban is méltánytalanul alulreprezentált, különösen, mint a hypertonia kardiális szövődményeit kifejező új entitás a hipertenzív szívbetegség egyik, kevésbé ismert megnyilvánulásaként.

A hazai betegek koronarográfiájának mintegy 50%-ában a zárójelentésben csupán a negatív lelet szerepel, hiányzik a microvascularis coronariabetegség (CMVD) felvetése, illetve nem történnek meg az erre irányuló, ezt megerősítő invazív indexek és a noninvazív vizsgálatok, valamint a megfelelő terápia kijelölése, indikálása. Így a témában kevésbé járatos kardiológus vagy

kezelőorvos a negatív koronarográfia láttán nem kezeli-követi megfelelően a MVD-s betegeket, ezért, mint azt az EAPCI ajánlás írja: „a klinikusok tájékoztatlan-ságának csökkentése szükséges, ezzel lehetne megszüntetni az INOCA terápiais nihilizmusát”.²

Az invazív és a noninvazív kardiológiai képalkotó eljárások fejlődésével a coronariaáramlás, a szívizom vérellátásának mérése lehetővé vált a jellemző indexek meghatározásával. Egyezőség-különbözőségük alapján a coronariabetegségek differenciálhatóak: az obstruktív és a nonobstruktív forma (INOCA), valamint kijelölhető az az ischaemiáért felelős coronaria, amelyknél a revaszkularizáció indikált. Mindez lehetővé teszi a microvascularis coronaria diszfunkció (CMD) felismerését, és a microvascularis angina (MVA), microvascularis coronariabetegség (CMVD) diagnosztizálását is. Megjegyzendő, hogy a MVA-CMVD heterogén betegcsoportokat foglal magában, a microvascularis diszfunkció különböző patogenetikai és patofiziológiai mechanizmusaival, a tünetek széles spektrumával, eltérő klinikai következményekkel, ezért eltérő diagnosztikai és terápiais megközelítésekre van szükségük.

Az írás célja a klinikusok tájékoztatása a legújabb szakirodalmi adatok összefoglalásával, a szerző könyve alapján.⁴ Elméleti bevezetés után – hangsúlyozva a hypertonia, hypertenzív szívbetegség leggyakoribb oki szerepét – ismerteti a diagnózisra alkalmas invazív, noninvazív eljárásokat, indexek mérését, alkalmazását,

egyezősük-különbözőségük alapján a coronariabetegségek – obstruktív, nonobstruktív microvascularis, vasospasticus – differenciáldiagnosztikáját. A microvasculatura elsődleges betegsége (myocardialis és coronariabetegség nélküli forma- INOCA) után röviden bemutatja a másodlagos formákat, az egyéb betegségekben kialakulható kórformákat: cardiomyopathiák, (DCM, HCM, tako-tsubo) aortastenosis, coronaria allograft vasculopathia, amyloidosis, sarcoidosis, Anderson–Fabry-kór. Kitér a kevésbé ismert formákra: az obstruktív coronariabetegségeknel kialakulható CMVD mellett ismerteti az iatrogen formákat: a revaszkularizációk (PCI, szívsebészeti beavatkozások) után létrejövő CMD-t.

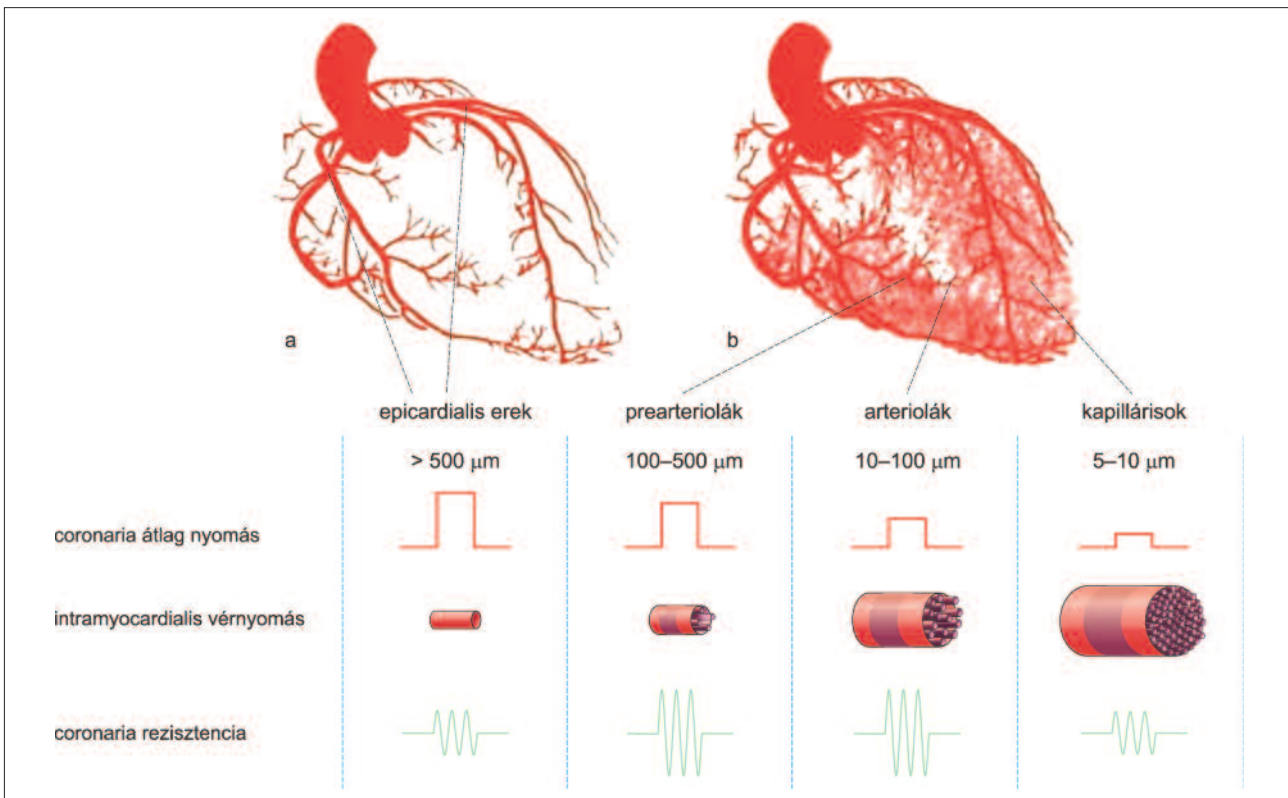
Mint minden más betegségre, erre is igaz: a rendelkezésre álló irányelvek mellett a gyakorlat próbája dönti el orvosi tevékenységünk sikerességét.

A coronaria keringés funkcionális anatómiája

Epicardialis koszorúerek: kis ellenállásúak, tágulékonyak, systole alatt megnövekedett vértartalmukkal, rugalmasságukkal elasztikus energiát tárolnak. Átmérőjük néhány mm, az átlagos átmérő férfiaknál $2,88 \pm 0,37$ mm, nőknél $2,86 \pm 0,37$, koronarográfiaival jól láthatóak.

Microvascularis coronariák: a prearteriolák és az arteriolák.

Prearteriolák: a proximalisak felelősek az áramlás



1. ábra. a: epicardialis coronariák, b: a teljes coronaria rendszer a microvascularis erekkel

változásáért, míg a distalisak a nyomásváltozásokért. A perfúzió-nyomásváltozásokkor megfelelő tónusváltozásokkal tartják fenn az áramlást.

Arteriólák: distalisan helyezkednek el, itt jelentős a nyomáscsökkenés. Tónusukat a myocardium metabolitjai befolyásolják. Átmérőjük kisebb, mint 100 µm (1. ábra).

Kapillárisok: 10 µm-nél kisebb átmérőjűek, az artériás és a vénás rendszer közötti számos anastomosisal. Az artériás oxigén tenzió csökkenéséhez a szívizom igen nagyszámú kapilláris kinyitásával és az interkapilláris távolság csökkentésével alkalmazkodik.

Venulák: átmérőjük általában 10–50 µm közötti, felveszik és továbbítják a kapilláris szinten dezoxigenizált és anyagcseretermékeket tartalmazó vért.

Arteriovenosus anastomosis – shunt. A kollaterális erek szerepe és jelentősége: krónikus szívbetegségek vagy regionális ischaemiás károsodások esetén a szívizom perfúziójának megőrzésében az arteriovenosus anastomosis-shunt a keringést kompenzáló kommunikáció lehetőségét biztosítja. Ez a kollaterális keringés közvetlenül kapcsolja össze az artériákat vagy arteriálákat a vénákkal vagy venulákkal, megkerülve a kapilláris ágyat.^{1, 2, 3, 4, 5, 6}

A szívizom vérellátása, különös tekintettel a microvascularis coronariakeringésre

A szívizom vérellátását, a coronariakeringést befolyásoló nyomásviszonyok

Intravascularis nyomási tényezők

A koszorúér vérátáramlás arányos a coronariaágyra ne-

hezető nyomással, ami a különféle ér-rezisztenciák arányában oszlik el. Az aortától a sinus coronariusig a microvasculaturában kifejezetten jelentős a nyomáscsökkenés. A szív ciklus hatásaiként systoleben nincs coronariaáramlás, sőt visszaáramlás is lehetséges, különösen a kis epicardialis arteriákban, míg a diastoleben jelentős áramlás van.

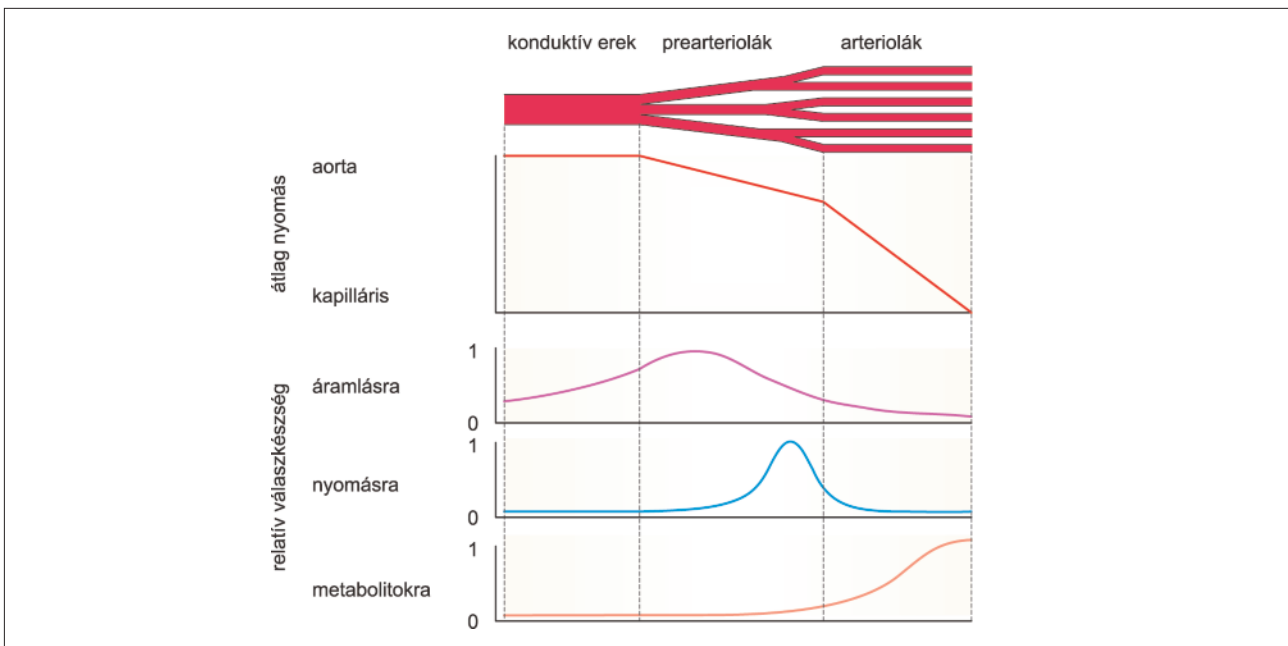
Az extravascularis systolés kompresszió:

Intracavitalis bal kamrai nyomás, ami közvetlenül hat az endocardiumra, de csekély mértékben az epicardiumra.

Intramyocardialis nyomás: a systole alatt létrejövő subepicardiumtól a subendocardiumig terjedő nyomásnövekedés, amely a subendocardialis erek szűkületét akár elzáródását okozza. A falfeszülés növelésével jobban emeli a subendocardium myocardium oxigénigényét, mint az epicardialis réteget, a csökkent perfúzióra érzékenyebb endocardium korábban károsodik, mint az epicardium. A coronariaátáramlást befolyásoló áramlási és nyomásviszonyokat a 2. ábra szemlélteti.^{2, 3, 4, 5, 7, 8}

A myocardium oxigénfogyasztását meghatározó tényezők:

- Az endothel által termelt autacoidok: nitrogén-oxid más néven nitrogén-monoxid (NO, prosztaglandinok, endotheliumból származó (endotheliumdependens) hiperpolarizáló faktor (EDHF), endothelin.
- Az adventitia által termeltek: hisztamin, kininek, leukotriének.
- A keringő thrombocytákból kibocsátottak: tromboxan A₂, szerotonin.



2. ábra. A coronariák nyomásviszonyai és válaszkészsége az áramlásra, nyomásra és metabolitokra (Crea et al.⁸ után)

- A szívfrekvencia kétszeres emelkedése az O₂ fogyasztást is megkétszerezi.
- A szív elő- és utóterhelésének (preload és afterload) a fokozódása jelentősen növeli az O₂ fogyasztást.
- Aortanyomás: 75-ről 175 Hgmm-ra emelkedése kétszeres O₂ fogyasztást jelent.
- Myocardium inotrop állapotának a fokozódása pl. a postextrasystolés potenciálás megduplázza a szívizom oxigénfogyasztását.

A megváltozott áramlás hatása

Nyíróerő: az érfalra hat, arányos a véráramlás sebességével és a viszkozitásával. A magas vagy alacsony nyíróerő károsíthatja a vérelemek és az endothelium közötti interakciót. Flow (áramlás) mediálta dilatáció jön létre a csökkent perfúziós nyomás következtében a proximális prearteriolában a distalis prearteriolák tágulása során, valamint az arteriolák dilatációja válaszul a szívizom megnövekedett oxigénfogyasztására – szívizom-ischaemiára.

Áramlás (Flow) mediálta dilatáció: endotheldependens: az endothelsejtekből a megnövekedett érfali nyíróerőre válaszul kibocsátott NO és EDHF, prosztaciklin okozzák.^{2, 3, 4, 6, 8, 9, 10}

Autoreguláció: válasz a perfúziós nyomás változására

Amennyiben a metabolikus körülmények nem változnak, a coronaria perfúziós nyomásváltozások ellenére a coronaria véráramlás állandó mértékű maradhat a coronaria vasculatura intrinsic eredetű működése révén, ezt a mechanizmust nevezik autoregulációnak.

Az autoreguláció a distalis prearteriolák myogen válasza a nyomásváltozás okozta falfeszülés változásaira: tágulnak a perfúziós nyomás csökkenésére és szűkülnek annak emelkedésére, ez a válasz független az endotheli-umtól és kifejezettebb a subepicardialis, mint a subendo-cardialis rétegben. A perfúziós nyomás növekedés okozta falfeszülést ugyanis a vascularis simaizom sejtek mintegy szenzorként érzékelve, a membrán depolarizációja jön létre (az extracellularis mátrix-integrin interakciója révén), amely jelként működik a nonspecifikus kation csatornák (Na és Ca beáramlás) megnyitására, de ezekben a folyamatokban egyéb, még nem tisztázott mechanizmusok is szerepet játszanak.^{2, 3, 4, 8, 10, 11}

Metabolikus reguláció: válasz a myocardialis oxigénfogyasztásának változására

A myocardium oxigénfogyasztásának változására, hypoxiára a coronariakeringés komplex és integrált microvascularis reakcióval válaszol: az autoreguláció mellett a myocardium metabolitok az arteriolák dilatációja által csökkentik a prearteriolák rezisztenciáját és nyomását, amely viszont a myogen hatások révén indukálja az erek dilatációját.

A myocardium normális működését biztosító energiatermelés az oxidatív foszforilációtól függ, a Szent-Györgyi–Krebs-ciklus (citromsavciklus) általi dekarboxiláció révén az oxigénfelhasználáskor szén-dioxid keletkezik, mely az arteriolákra vazodilatatív hatású.

Tekintetbe véve azonban, hogy a hypoxia létrejöttében számos patológiai feltétel, tényező játszik szerepet (amelyek révén különböző mértékű, átmeneti, tartós vagy terhelésre kialakuló myocardialis ischaemia jöhet létre), nem lehet egyértelműen meghatározni, hogy a coronaria vascularis rezisztencia csökkenését az oxigéntenzio csökkenése önmagában, vagy a vazóaktív metabolitok (mint pl. adenzin, prosztaglandinok), általi reguláló hatásokban keresendők.^{2, 3, 4, 8, 10, 12}

Az endothel funkciója és jelentősége a CMVD-ben

Az endothelium egy aktív szerv, nemcsak egy barrier, ami kontrollálja a thrombosis és thrombolysis, a vérlemezke és leukocytaadhézió folyamatait, hanem a normális vascularis tónus fenntartásában is fontos szerepe van. A vascularis homeosztázis megbomlása, az endothel diszfunkció vazokonstriktióhoz, fokozott thrombosis-készséghez és az érfali simaizomsejtek proliferációjához vezethet. Ezek következményeként kóros állapotok alakulnak ki, mint a hypertonia betegség az atherosclerosis és a diabeteses érelváltozások.

Az endothel által termelt autacoidok

Nitrogén-monoxid (NO): más néven endotheliumból származó relaxációs faktor (endothelium derived relaxing factor – EDRF), az endothelialis sejtek bocsátják ki az intravazális nyomásváltozásra, a nyíróerők hatására. A NO-termelés és kibocsátás az endothelium-mediálta vazodilatáció (áramlásmediálta úgynevezett endotheldependens) legfontosabb mechanizmusa, ugyanakkor gátolja a thrombocyták adhézióját és aggregációját, a vascularis simaizomsejtek migrációját és proliferációját, valamint antiinflammatorikus hatású, egy biológiai barrieret is képez.

Endothelin: endothelium által termelt kontrakciós faktor (endothelium derived contracting factor-EDCF) játssza a fő szerepet a kardiovaszkuláris rendszerben létrejövő vazokonstriktióban.

Endotheldependens (endothelialis) hiperpolarizáló faktor (EDHF): vazodilatációt idéző elő, hatását a káliumcsatornákon keresztül fejti ki.^{2, 3, 4, 8, 10, 13, 14, 15}

Prostaglandinok

A prosztaciklinok hormonhatással rendelkező lipidmolekulák. A különböző szövetekben változatos hatásúak, hatásuk egyik szervben akár ellentétes is lehet egy másik szervben kifejtettel. A prosztaciklinek és a tromboxanok. Az előbbiek a véredények falaiban képződnek, hatékony helyi értágítók, valamint a thrombocytáaggregáció akadályozásával gátolják a véralvadást és a vérrögképződést. A gyulladási folyamatokban is részt vesz-

nek. Ezzel szemben a thrombocytákban szintetizált tromboxanok vazokonstriktor hatásúak és elősegítik a thrombocytáaggregációt.^{2, 3, 4, 8, 10, 14, 16}

Az adventitia által termelt autacoidok

Hisztamin: neurotransmitter, amely részt vesz a szervezet immunválaszának kialakításában, illetve a gyulladásos folyamatokban.

Kallikrein-kinin rendszer: a RAAS-al párhuzamosan működve bizonyos funkcióiban az angiotenzinogen II-vel és az aldosteronnal ellentétes hatású, elősegíti a vazodilatátor, a natriuretikus és az antitrophicus anyagok képződését.

Leukotriének: gyulladásos mediátorok. Lipid szignállóként a termelő sejt számára (autokrin szignál) vagy a szomszédos sejtek számára (parakrin szignál), szabályozzák az immunválaszt. Termelődésüket általában hisztamin és prosztaglandinok termelése kíséri, amelyek gyulladásos mediátorként is működnek.^{2, 3, 4, 8, 10, 17, 18}

A keringő thrombocytákból kibocsátott autacoidok

Tromboxan A₂: (TXA₂) az aktivált thrombocyták termelik a vérzéscsillapítás során. Protrombotikus tulajdonságokkal rendelkezik: serkenti az új thrombocyták aktiválódását, valamint növeli aggregációjukat, ugyanakkor szintén vazokonstriktor hatású.

Szerotonin: sok é ellentétes hatása van a szív- és érrendszerben. A szerotonerg rendszer rendellenességei fontos szerepet játszhatnak a szív- és érrendszeri betegségek, például a szisztémás magas vérnyomás, primer pulmonalis hipertonia és perifériás érbetegségek esetében.^{2, 3, 4, 8, 18, 19}

Adipocitokinek

A zsírszövet által kiválasztott biológiailag aktív anyagok A leptin fontos szerepet játszik az obesitással összefüggő multiplex atherogenetikus folyamatok előidézésében, proliferatív, proinflammatorikus, prothrombotikus és prooxidáns hatása révén. A krónikus hyperleptinaemia a károsodott vazodilatáción és a megnövekedett vazokonstriktión révén emeli a vérnyomást (ebben szerepet játszik a rezisztin és az aktív A-leptin-apelin). Ezzel ellentétben az adiponektin, amely az obesitasban alulregulált, a cardiovascularis atherosclerotikus folyamatokban kardioprotektív, védő szereppel bír.^{2, 3, 4, 8, 20}

Az autonóm idegrendszeri szabályozás

Az autonóm idegrendszer a szívfrekvencia és a szív kontraktilis választ váltja ki, valamint a perifériás keringés is megváltozik. Fizikai terhelés alatt az adrenerg autonóm idegrendszer aktivitásának növekedése következtében a szívverésszám és a kontraktilitás is nő, ezáltal a szív több vért bocsát ki, növekszik a perc-térfogat.

Szimpatikus idegrendszer: megnövekedett aktivitása a vérnyomás emelkedésének meghatározó tényező-

je. Mai tudásunk szerint a szimpatikus idegrendszer aktivációja játssza az egyik fő szerepet a hipertonia előidézésében és fenntartásában.

Alfa-adrenoreceptor vazokonstriktio: a szimpatikus idegrendszeri hatás aktiválódása következtében a szívfrekvencia és a szívizom kontraktilitása nő, mindkettő emeli a szívizom oxigénigényét és fogyasztását, mérsékelten, de általános kiterjedtséggel csökkenti a coronariaáramlást.

Béta-adrenerg vazodilatáció: amikor a szimpatikus aktivitás (noradrenalin) az alfa-adrenoreceptorokon vazokonstriktiót idéz elő, a közepes és nagy coronaria-kon a béta-adrenerg receptorok vazodilatációt hoznak létre, csökkentve ezzel a vascularis rezisztenciát, s növelve a vérátáramlást.

Paraszimpatikus aktivitás okozta vazodilatáció mediátora a NO, amely a carotis baroreceptoraira és a kemoreceptorokra hat.^{2, 3, 4, 8, 10, 21, 22}

Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS)

A RAAS-t az artériás vérnyomás csökkenésével a vese perfúziójának csökkenése aktiválja: a vese kiválasztotta renin hatására az angiotenzinogénből kialakult angiotenzin I és II konstriktív hatásúak a rezisztencia erekre. Az aldoszteron, a vese nátriumreabszorpciót stimuláló hatású, a RAAS növeli a szimpatikus tónust, mitogen hatása kedvezőtlen sejthyperplasiát és hypertrophiát is indukálhat, ezáltal vazokonstriktiót okoz. Az úgynevezett keringő RAAS mellett fontos szerepe van a szöveti RAAS-nak is, valamint az endothelium termelte angiotenzinnek. A RAAS hatások szöveti fibrosishoz és sejthypertrophiához vezetnek, mely révén a cardiovascularis rendszer megfelelő részeinek károsodása alakulhat ki. A perifériás érellenállás változtatásával közvetlenül, az aldoszteron elválasztással közvetetten (az extracellularis folyadékterek elektrolit/só-víz forgalmának változtatásával) járul hozzá a vérnyomás szabályozásához.

Hormonális szabályozás jelentősége

A perifériás rezisztencia fokozódásakor úgynevezett hátramenő károsodás (utóterhelés-afterload) jön létre a kamrákban, valamint a bal pitvarban is. A bal pitvar kitágul (ez korai jellemzője a hypertoniás szívbetegségnek is). A pitvar vagy kamra fal feszülése következtében a veséből az ANP, BNP (A és B típusú natriuretikus peptid), választódik ki, amelyek fiziológias körülmények között natriuretikus hormonnaként működnek. A diastolés diszfunkció-szív-elégtelenség (HFpEF) felismerésére alkalmas az N-terminál proBNP-szint meghatározása.^{2, 3, 4, 8, 10, 23, 24, 25}

A myocardialis ischaemia – angina pectoris

Szívizom-ischaemia alakul ki, amikor a szívizom oxigénigényét a koszorúér-vérellátás nem tudja kielégíteni. Ilyenkor a szívizomsejtek aerob anyagcseréje anaerob irányba tolódik el, a mechanikai és az elektromos funkciók progresszív károsodásával. A myocardialis

ischaemia leggyakoribb klinikai megnyilvánulása az angina pectoris, amit a koszorúerekben és a szívizomban lévő szenzoros (afferens) idegvégződések kémiai és mechanikai ingerlése okoz. Az adozin lehet az anginás fájdalom fő kémiai közvetítője, ugyanis az ischaemia során az ATP adozinná bomlik le, amely az extracelluláris térbe történő diffundálás után okozza az anginás fájdalmat azáltal, hogy stimulálja a szív afferens idegvégződéseiben az A1 receptorokat.

A szívizom-ischaemiát okozhatja az epicardialis (konduktív) koszorúerek fix és/vagy dinamikus szűkülete, vagy a coronaria mikrocirkulációt alkotó microvascularis rezisztencia erek kóros állapota: konstriktiója vagy a vazodilatációjuk elmaradása, valamint – különböző okokból – a vér oxigénszállító képességének csökkenése. A myocardium oxigénigényét-fogyasztását meghatározó tényezők: szívfrekvencia (kétszeres emelkedése az O₂ fogyasztást is megduplázza), aortanyomás (75-ről 175 Hgmm-re emelkedése kétszeres O₂ fogyasztást jelent), preload növekedése.

A myocardialis ischaemia microvascularis coronariabetegségben

A myocardialis ischaemia kialakulásában különbségek vannak az epicardialis és a microvascularis eredetű perfúziós zavar-deficit következtében. Az epicardialis (konduktív) erek szűkületénél a csökkent perfúzió következtében a szívizom-ischaemia homogén módon oszlik el azokban a szívizomrészekben, amelyeket a szűk artéria perfundál a kontraktilis funkció károsodását okozva, amely szegmentális falmozgási zavar formájában mutatható ki, ebből lehet következtetni a stenotikus érszakaszra. Microvascularis eredet-elváltozá-

sok esetén a myocardialis ischaemia – ami többnyire a subendocardialis régióban fordul elő – csak kis myocardialis területeken lokalizálódik, foltosan, mintegy szigetszerűen oszlik el a myocardiumban. Részben ezért nem vezet kimutatható szegmentális kontraktilitási eltéréshez, részben azért nem, mert az ugyanezen területen lévő a normális kontraktilitású szívizomsejtek működése ezt elfedheti. A ritkán, foltosan elhelyezkedő szívizom ischaemiás gócok ischaemiás metabolitjainak a sinus coronariusban történő felszabadulása nem észlelhető, mivel a normál myocardialis területekről érkező nagyobb áramlásban felhígulnak (3. ábra). Ezek magyarázzák, hogy a MVA betegeknek a rutin klinikai gyakorlatban alkalmazott módszerek (EKG, echokardiográfia) segítségével általában nem lehet az ischaemiát kimutatni és objektív módon igazolni, ehhez speciális invazív mérések és/vagy noninvazív képalkotó eljárások szükségesek.^{1, 2, 3, 4, 26, 27, 28}

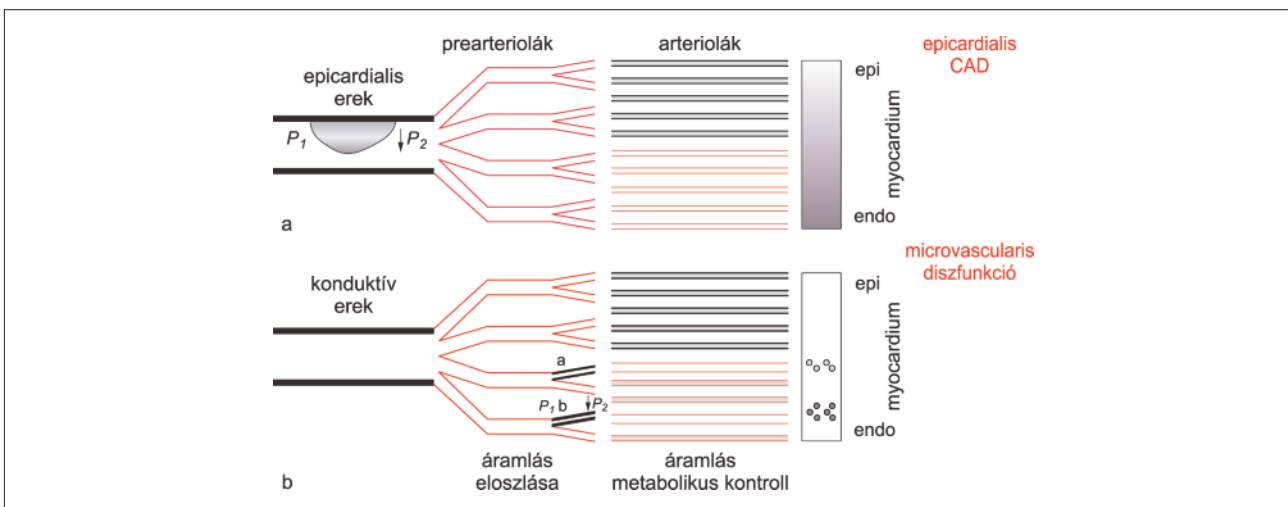
A coronaria microvascularis diszfunkció patomechanizmusa

A coronaria microvascularis diszfunkció patomechanizmusában a károsodott vazodilatációt és/vagy a megnövekedett vazokonstriktiót számos tényező okozhatja (4. ábra).

A microvaszkuláris diszfunkció – coronariabetegség (CMD-CMVD) patomechanizmusa

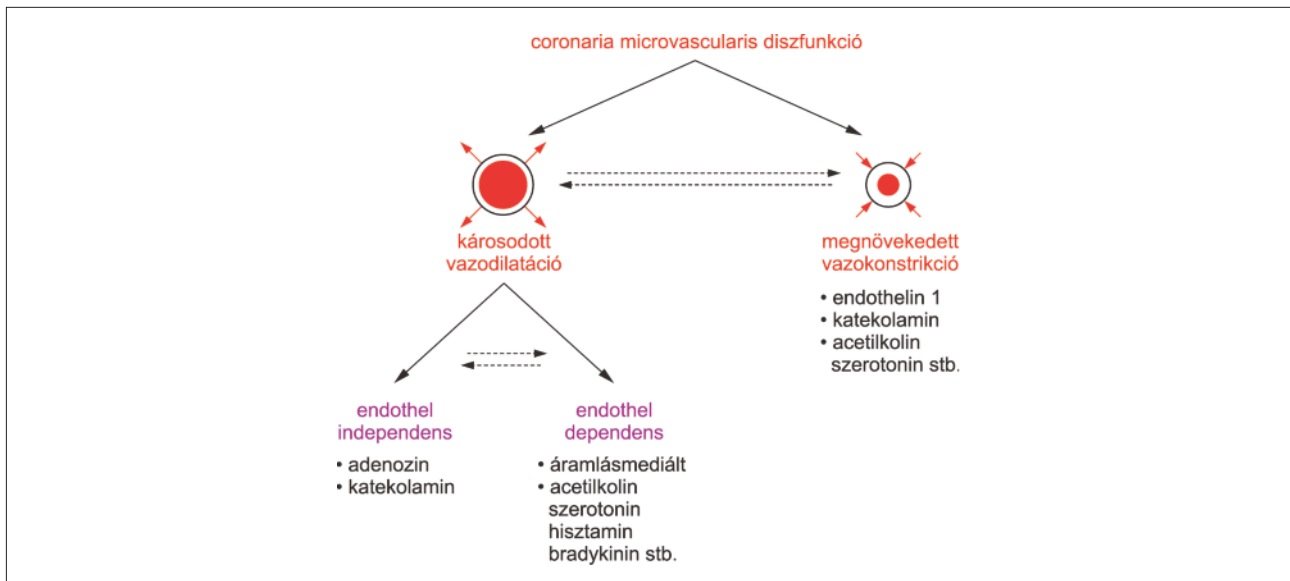
Strukturális eltérések

Az intramuralis coronariák (arteriolák) kedvezőtlen remodelingje: leggyakoribb tényező, elsősorban a hypertonia, valamint a hypertrophiás cardiomyopathia (HCM)



3. ábra. Az epicardialis és a microvascularis vérellátás: az áramlás és metabolikus kontrolljának sematikus rajza (Crea et al.⁸ után)

A szürke terület jelzi az epicardialis (Epi) szűkületnél a diffúz myocardialis ischaemiát. Az endocardialis területen (Endo) a kis körök jelzik a microvascularis elváltozások okozta, csak kis területeken lokalizálódó, foltos jellegű ischaemiát. Az a és b a microvascularis diszfunkciót jelzik; a P1 és P2 az obstruált epicardialis erek proximális és disztális nyomását



4. ábra. A coronaria microvascularis diszfunkció patomechanizmusa, tényezői (Crea et al.⁸ után, módosítva)

okozta balkamra-hypertrophia növeli a coronariák vascularis rezisztenciáját (CVR) és csökkenti a coronaria-áramlási tartalékot (CFR).

Intravascularis eltömődés okozta elzáródás: a microvascularis erek részleges vagy teljes elzáródását atherosclerotikus törmelékek vagy thrombus részecskének a PCI beavatkozás alatti plakkokról történő leválása okozhatják, különösen a károsodott vena saphena graftoknál. Ilyen esetben rossz prognózisú myocardialis infarctus léphet fel. Mikroembolus és leukocyta, thrombocytáaggregáció okozta elzáródás a STEMI rekanalizációjánál, primer PCI-nél, esetleg thrombolysisnél léphet fel.

Funkcionális eltérések

Az endothel-dependens vazodilatáció károsodása: az NO termelés és kibocsátás csökkenése, magnövekedett degradációja, vagy az endothel-independens vazodilatáció károsodása.

Extravazális mechanizmusok

Extramuralis kompresszió: ha megnő a systoles intromyocardialis és a ventricularis nyomás (pl. balkamra hypertrophia) – csökken a myocardium perfúziója.

A diastole megrövidülése: a diastole alatt csökken a coronariatelődés (CBF).

Myocardium oedema: myocarditisek, nyitott szív-műtétek után fordulhat elő.^{1, 2, 3, 4, 8, 26, 28, 29}

A microvascularis diszfunkció legfőbb tényezőit foglalja össze az 5. ábra.

A microvascularis diszfunkció molekuláris mechanizmusai

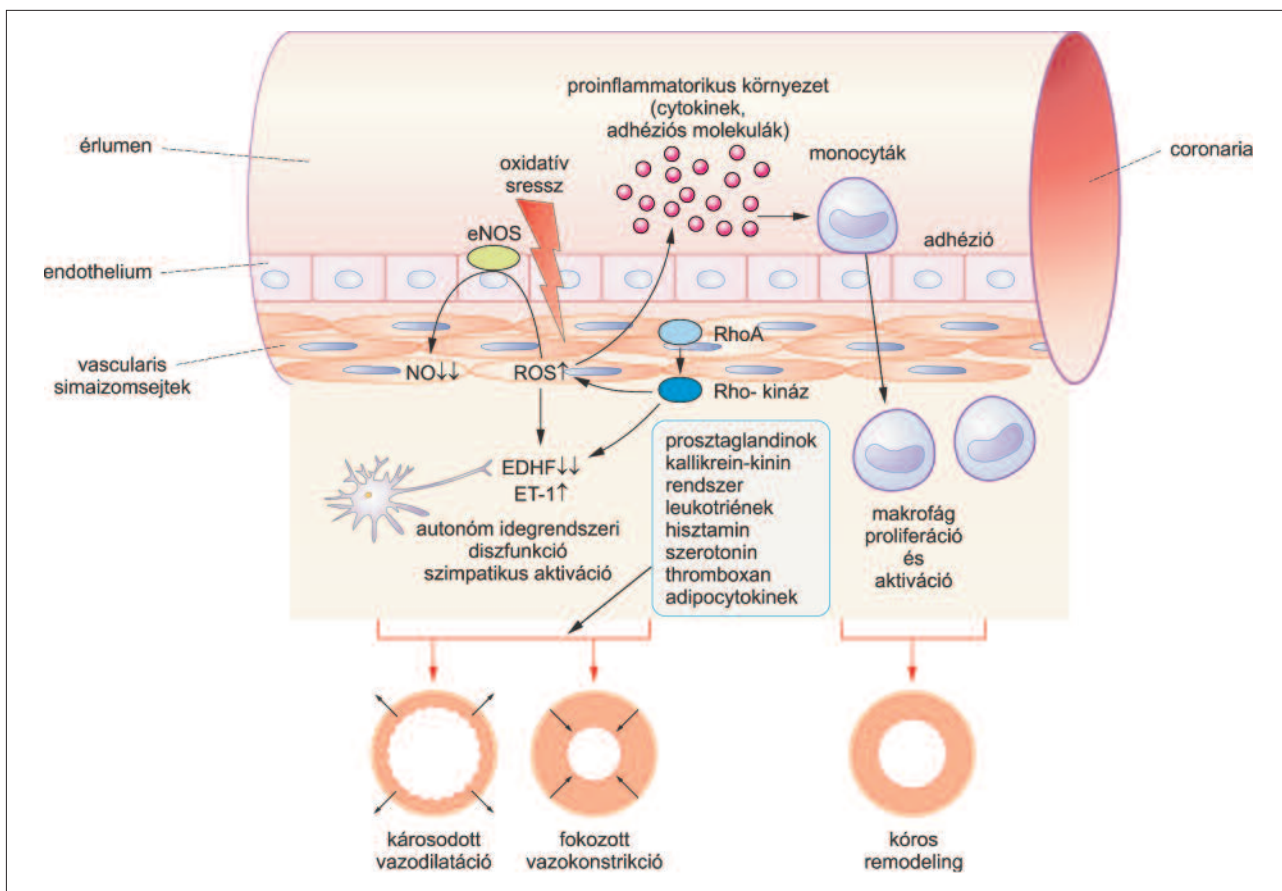
Reaktív oxigénfajok (ROS) szerepe: a microvascu-

laris diszfunkció közös molekuláris alapjának tekinthető a reaktív oxigénfajok (ROS- Reactive Oxygen Species) aktivációja és az ennek következtében létrejövő inflammatorikus válasz, ami érszűkülethez és gyulladáshoz vezet – a proinflammatorikus molekulák indukciója révén – mind a vascularis simaizomsejtekben (VSMC), mind az endothelialis sejtekben^{17, 19}

Epigenetikai változások szerepe: az epigenetikai módosulások szerepet játszhatnak a ROS-termelés fokozásában, az antioxidáns enzimek expressziójának csökkentésében és a proinflammatorikus citokintermelésben. Ezzel elősegítik a gyulladás által közvetített endothelialis sejtaktivációt, és az adhéziós molekulák reakcióját megváltoztatva fokozzák a vérlemezkék és a leukocyták adhézióját, valamint az endothelialis barrier funkcióinak elvesztését.^{2, 3, 4, 26, 30}

A microvascularis coronariabetegség epidemiológiai adatai

A MVA-CMVD előfordulása meglepően jelentős: a különböző invazív és noninvazív adatok alapján a non-obstruktív coronariabeteggekben 30–60%-ra tehető. A legnagyobb betegszámú invazív vizsgálat Patel és mtsai tanulmányában található³¹: 398 978 betegből 69,6% volt hypertóniás, 26% diabeteses. A betegek 37,6%-ban volt obstruktív coronariabeteg, nonobstruktív 39,2%-ban volt, ezeknél 20% -nál kisebb stenosis volt az összes érben. Aribas és mtsai tanulmányában³² 4547 összefoglaló áttekintésekor a medián prevalencia 43% volt a feltételezett MVA esetében noninvazív ischaemiaszttel, 28% a feltételezett MVA esetében az MVA specifikus modalitásait alkalmazva és 30% a definitív MVA esetében.



5. ábra. A microvaszularis diszfunkciót meghatározó funkcionális, strukturális és molekuláris tényezők (Crea et al.²⁶ után, módosítva)

Rövidítések: EDHF: endotheliumból származó hiperpolarizáló faktor; eNOS: endothel NO szintetáz; ET-1: endothelin-1; NO: nitrogén-monoxid; ROS: reaktív oxigénfajok; VSMCs: vascularis simaizomsejt

Az obstruktív coronariabetegség nélküli anginás betegeknel, a microvaszularis coronariabetegség kimutatása koronarográfiával az alkalmazott módszerektől és a határértékek megválasztástól függ (lásd később). Tanulmányokban, amelyekben a CMD-t invazívan vagy pozitronemissziós tomográfiával, különböző határértékekkel értékelték, a betegek 39–54%-ában volt kimutatható CMD. A nonobstruktív coronariabetegségben szenvedő nőbetegekben a férfiakéhoz képest gyakoribb microvaszularis coronariabetegséget a későbbiekben részletesen ismertetjük.^{2, 3, 4, 33, 34}

Rizikófaktorok

A rizikóbecslés megkönnyítésére az alábbiakban összefoglaljuk a jelenleg (akár mobiltelefonon is) elérhető kardiológiai kalkulátorokat, amelyek jelentős segítséget adnak a napi munkában (gyors elérhetőségük miatt érdemes linkjüket felrakni számítógépünk vagy akár mobiltelefonunk felületére).

Kardiológiai kalkulátorok (Források: www.mkar-dio.hu, www.hypertension.hu, [\[www.escardio.org\]\(http://www.escardio.org\), \[www.heart.org\]\(http://www.heart.org\), \[www.nice.org.uk\]\(http://www.nice.org.uk\), \[www.ish-world.com\]\(http://www.ish-world.com\), \[www.ash-us.org\]\(http://www.ash-us.org\), \[www.acc.org\]\(http://www.acc.org\).](http://www.qxmd.com/calcu-</p>
</div>
<div data-bbox=)

Mellkasi fájdalom kalkulátor: https://www.qxmd.com/calculate/calculator_35/heart-score-chest-pain-in-the-er

Koszorúér rizikó kalkulátorok: SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation): <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>

CAD consortium **REYNOLDS rizikó:** <http://www.reynoldsriskscore.org/Default.aspx>

https://www.qxmd.com/calculate/calculator_32/pre-test-probability-of-cad

Cardialis rizikó kalkulátorok

FRAMINGHAM rizikó: https://www.qxmd.com/calculate/calculator_253/framingham-risk-score-atp-iii

AHA CV rizikó: https://www.qxmd.com/calculate/calculator_37/acc-aha-cv-risk-calculator-2013

LEE rizikó: https://www.qxmd.com/calculate/calculator_195/revised-cardiac-risk-index-lee-criteria

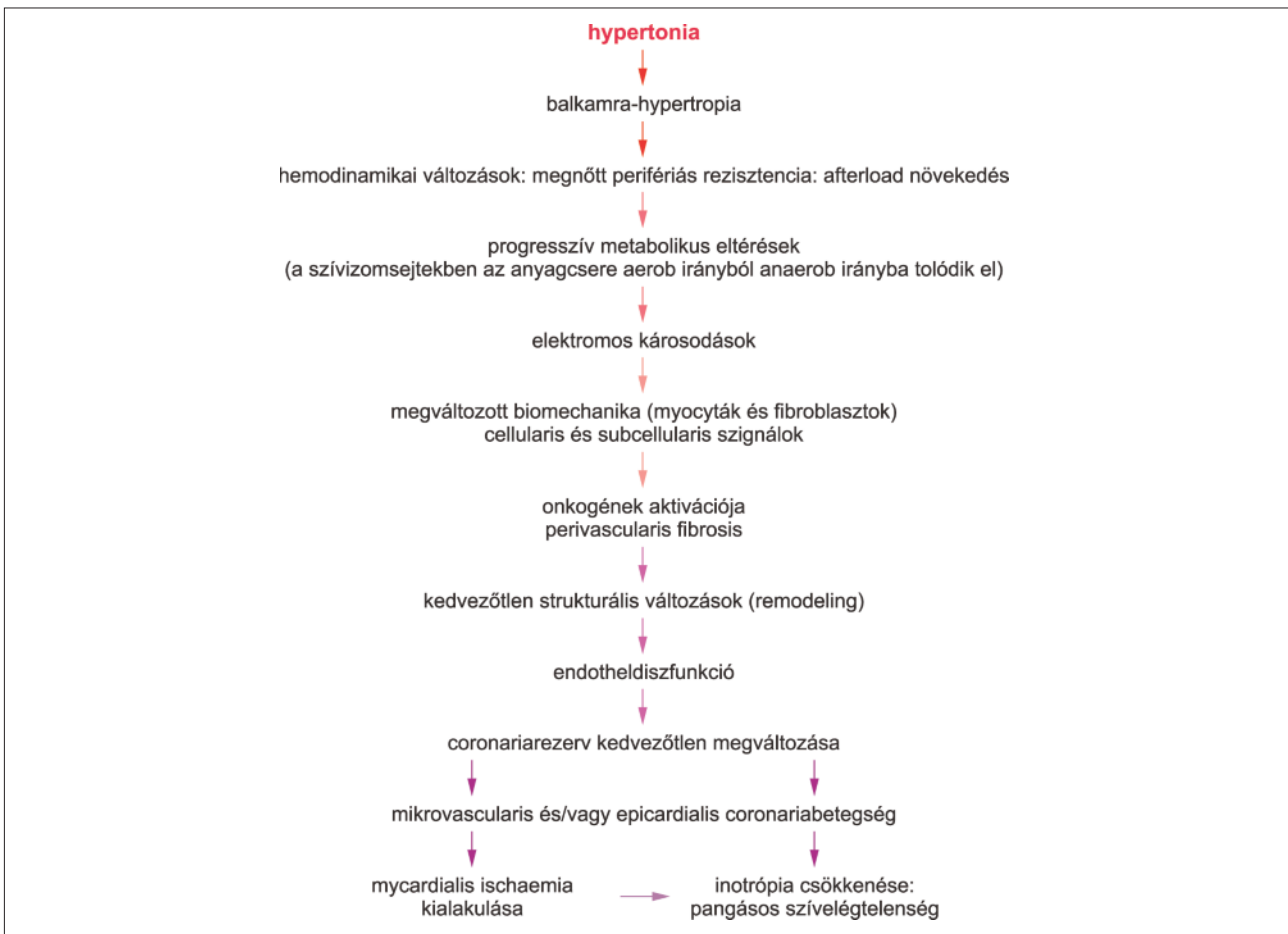
Metabolikus szindróma kalkulátor:

https://www.qxmd.com/calculate/calculator_120/metabolic-syndrome-idf

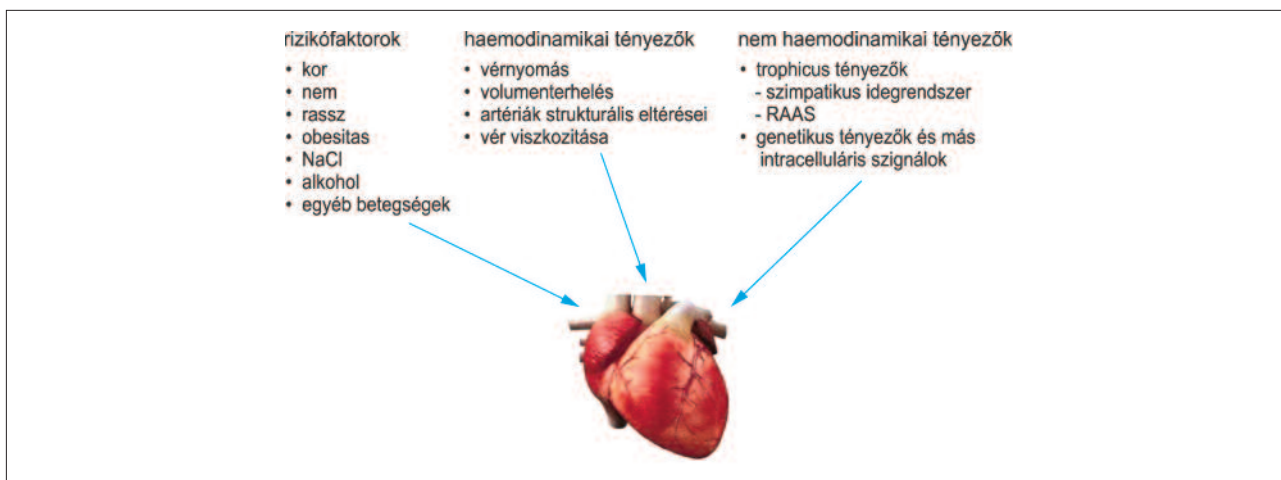
Hypertonia

A hypertonia a legnagyobb független rizikófaktora a cardiovascularis eseményeknek, jelentősen hozzájárulva a megnövekedett cardiovascularis morbiditáshoz és halálózashoz is. Tekintve a hypertonia incidenciáját (a lakosság 34–37%-át érinti) és általános, különösen kardiológiai alulrepresentáltságát, beleértve a hypertóniás szívbetegség manifesztációjaként előforduló microvascularis coronariabetegséget is, a gyakorlat számára ezeket részletesebben ismertetjük. A hypertóniás ischaemiás szívbetegség patofiziológiai alapját a hemodinamikai elváltozások jelentik (6. ábra). A megnövelt perifériás rezisztencia miatti nagyobb utóterhelés következtében fokozódik a balkamra falfeszülése, ami a fő mechanikai tényező a balkamra-hypertrophia kialakulásában. A balkamra-hypertrophiához társulhatnak egyéb, nem hemodinamikai faktorok, valamint biológiai elváltozások is, amelyek befolyásolják a moleku-

lárís változások kaszkádját, és ezáltal hozzájárulnak a strukturális remodeling káros hatásaihoz, valamint a microvascularis diszfunkció-coronariabetegség kialakulásához is vezethetnek. A balkamra hypertrophia kialakulásának fontos, nem hemodinamikai tényezői közé tartozik a szimpatikus idegrendszer és a renin-angiotenzin-aldoszteron (RAAS) által közvetített kedvezőtlen trophicus hatások. Hypertóniás szívbetegségben a szöveti homogenitás heterogenitássá alakul át, és aránytalanság alakul ki a noncardiomyocytás sejtekben is, amelyek végül is a kedvezőtlen strukturális remodelinghez vezetnek mind a szívizomban, mind pedig az érfalak struktúrájában (értve ezen – és hangsúlyozva – az epicardialis coronariákat is). A coronariák szerkezeti változásai, az interstitialis myocardialis fibrosis, valamint a szívizom tömegének növekedése következtében megritkult, elégtelennek bizonyuló érhálózat mind hozzájárulnak a koszorúér-áramlás, myocardium-vérellátás csökkenéséhez. A hypertóniás szívbetegség ugyanakkor valószínűleg különféle genetikai determinációk alapján alakul ki, ezek azonban még pontosan nem ismertek. Összefoglalóan lásd a 7. ábrát.^{2, 3, 4, 28, 29, 34 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42}



6. ábra. A hypertóniás ischaemiás szívbetegség patofiziológiai tényezői által okozott károsodások folyamata



7. ábra. A hypertonia-hypertoniás szívbetegség kialakulásának tényezői

Az előbbi tényezőknek tulajdoníthatóak a hypertoniás szívbetegségben kialakuló szövődmények: hypertoniás ischaemiás epicardialis vagy microvascularis coronaria-szívbetegség, myocardialis infarctus, szívelégtelenség, arrhythmiák. A hypertonia hatásait – szövődményeit hypertoniás szívbetegségben a 8. ábra mutatja.

A kor szerepe

60 év felett a koszorúér-áramlás fokozatos csökkenése mutatható ki, amelynek oka valószínűleg az emelkedett systolés vérnyomás okozta szívterhelés, 70 év felett pedig a hyperaemia alatti áramlás csökkenése mutatható ki PET-tel.

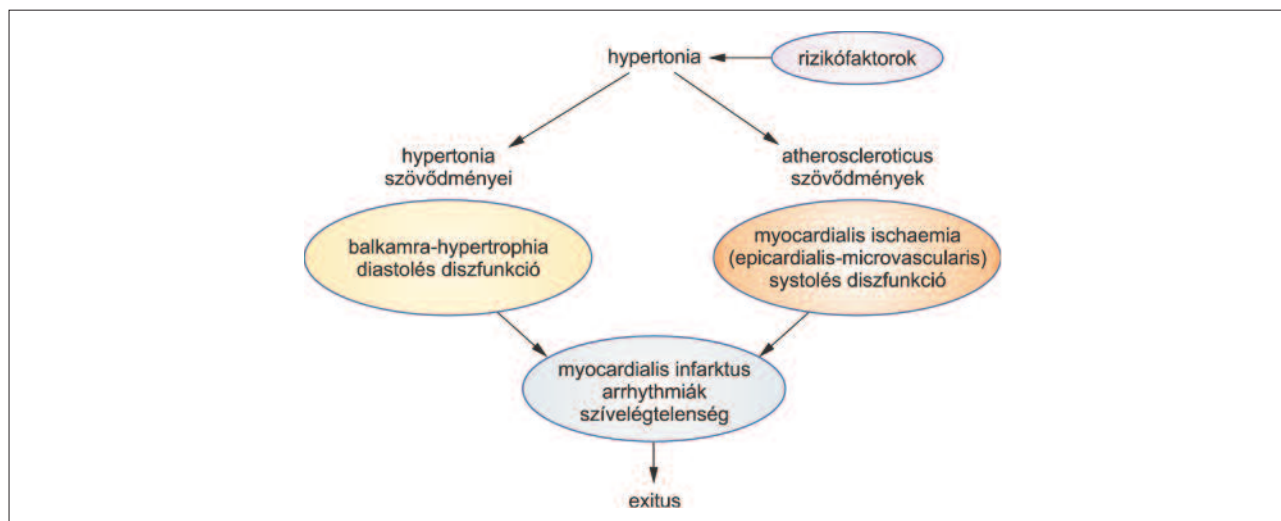
Dohányzás

Az endothelsejtekre közvetlen toxikus hatású, valamint a füstben lévő szabad gyökök növelik az oxidált LDL mennyiségét és csökkentik a NO-kibocsátást. Tünetmentes dohányosoknál PET CT-vel a coronaria-áramlási tartalék (CFR) 21%-kal kisebb a kontrollokéhoz képest, ami normalizálódik a dohányzás elhagyása után 1 hónappal.^{2, 3, 4, 28, 43}

Nemi eltérések

Nőbetegek coronariabetegsége

Ellentétben a korábbi állásponttal, a nonobstruktív coronariabetegség – különösen nők esetében – jelentősebb mortalitással jár, mint az obstruktív forma. A férfiakéhoz viszonyított rosszabb prognózist, nagyobb



8. ábra. A hypertonia hatásai-szövődményei hypertoniás szívbetegségben

mortalitást az előrehaladottabb életkor, a rizikófaktorok halmozódása, a szubklinikus atherosclerosis, a vazoreaktivitás és az érrendszeri átalakulás nemi különbségei, a posztmenopauzális állapot, az emelkedett gyulladásos markerek, a reprodukív hormonszintekben történő változás, a generalizált érrendszeri károsodások, a Raynaud-jelenség, az autoimmun artériás betegségek és a társbetegségek nagyobb száma okozza.

A rosszabb prognózis oka még a diagnosztikai alulértékelés, az érvényes irányelvek kisebb mértékben történő alkalmazása, a noninvaszív eljárások alkalmazásának hiánya, amellyel igazolható a microvascularis coronariabetegség, valamint a kezelés hiányosságai adódóak, mint az EAPCI ajánlás mondja: „a CMVD terápiás nihilizmusa”^{2, 3, 4, 28, 43,44, 45, 46}

Atherosclerosis – endotheldiszfunkció

Az endothel érő fizikai trauma vagy celluláris inzultus lehet az az esemény, amely „károsodási” választ vált ki, és elindítja az ún. vascularis remodeling folyamatát, amelynek végső következménye az atherosclerosis kialakulása. Az endothel diszfunkció megelőzi a morfológiai elváltozások kialakulását. Korai stádiumában sérülnek a G-protein dependens kémiai reakciók, a NO-termelés, majd a prosztaciklin bioszintézise. Később az endothel működési egyensúlyának megbomlása következtében fokozódik a monocyták adhéziója, megnövekszik az endothel permeabilitása a monocyták, macrophagok és lipoproteinek számára, amelyek lerakódnak az érfalban. Fokozódik a vérlemezkék adhéziója, a simaizomsejtek migrációja és proliferációja. A NO lokális mennyiségének csökkenését okozhatja a szekréció csökkenése, vagy a nagy mennyiségben jelen lévő szuperoxidok okozta fokozott degradáció, mint például hypercholesterinaemia esetén. Mivel a NO lokális vazodilatátor hatása mellett gátolja a thrombocyták adhézióját és aggregációját, a simaizom sejtek proliferációját, valamint az endothelsejt-leukocytá interakciót, csökkent aktivitása szintén elősegítheti az atherogenezis folyamatának elindulását.

Hyperlipidaemia

Az atherosclerosisban betöltött szerepe jól ismert. Ugyanakkor hypercholesterinaemiánál koronarográfiával normális koszorúerek esetében az endothel dependens coronariadilatáció károsodását mutatták ki. Tünetmentes hyperlipidaemias nonobstruktív coronaria betegekben PET-vizsgálattal a CFR csökkenését és az össz- és LDL koleszterinszint kedvezőtlen korrelációját észlelték, amely a koleszterincsökkentő terápia hatására reverzibilis volt. Ezért a teljes lipidprofil kezelése (LDL célérték elérése szükséges nem csak egyedül az összkoleszterinszint)^{2, 3, 4, 14, 15, 28, 47, 48}

Diabetes mellitus

A diabeteses microvascularis diszfunkció korai jele az atherosclerosisnak, amely megelőzi a coronariabetegség kialakulását. A prediabetes, a károsodott glükóztolerancia a microvasculatura funkcionális zavarait okozhatják, amelyet a diabetes kialakulásával a strukturális károsodások követik. Nem egyértelmű a prediabetesben adott vércukorcsökkentő gyógyszerek kedvező hatása a microvasculaturára. A diabeteshez társulhatnak egyéb coronaria rizikófaktorok elsősorban a hypertonia.

Obesitas

A microvascularis diszfunkció alapjául szolgáló endotel dependens vazodilatáció károsodása, csökkent hyperaemiás MBF-válasz mutatható ki a nem elhízottakhoz képest^{2, 3,4, 28, 49, 50, 51, 52}

Gyulladásos és egyéb tényezők

A gyulladás az atherosclerosis fontos rizikófaktora, mely jelentős szereppel bír az CMVD kialakulásában is. Negatív hatásúak az endothelialis sejtekre a gyulladásos citokinek, a CRP, az interleukin 6, a tumornekrózisfaktor-alfa, valamint indirekt hatásúak a NO szintézis és a NO kibocsátás gátlására. Nők esetében ehhez még egyéb tényezők is társulnak.^{2, 3, 4, 28, 44, 53, 54, 55}

Coronariabetegségek differenciáldiagnosztikája a betegek panaszai alapján

Szívbeteg panaszai

A beteg panaszai – mellkasi fájdalom, angina pectoris – alapján nem mindig lehet elkülöníteni az obstruktív és microvascularis coronariabetegséget, mivel az általuk okozott angina klinikai képe hasonló lehet.

Microvascularis coronariabetegségre jellemző mellkasi fájdalom

Nyugalomban: igen változatos, eltérően az obstruktív coronariabetegség okozta anginától: atípusos, hosszantartó, nyomó kellemetlenség, mellkasi diszkomfort vagy szűró, változó időtartamú mellkasi fájdalom mellett típusos angina pectoris nyugalmi és/vagy effort és/vagy éjszakai egyaránt lehet.

Terhelésre: angina, ezzel egyenértékű a nehézlégzés, az CMVD okozta anginára pedig az jellemző, hogy a fájdalom még percekig fennáll a terhelés megszűnte után. Nemcsak edzés közben alakulhat ki, hanem túlnyomórészt az edzés utáni helyreállási időszakban is, amikor egyensúlyhiány áll fenn a szív az oxigén és az anyagcsere igénye között.

Nitrát adása után, ellentétben az obstruktív coronariabetegség okozta stabil anginával, a CMVD eredetű angina nitrát adására (rövid és tartós hatásúra egyaránt)

vagy csak kis mértékben, vagy egyáltalán nem szűnik meg.

Hypertonia indukálta angina pectoris

Általános jellemzők. Atípusos mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfortérzés, valamint típusos angina pectoris és ezzel egyértékű nehézlégzés, valamint ve-rejitékezés, palpáció érzése, tachycardia, arrhythmia fordulhat elő jelentős vérnyomás-emelkedés következtében. Az individuális jellemzőktől függően (coronariabetegség súlyossága, fájdalom tolerancia-megélés, neurogén, szimpatikotóniás tényezők) ez már 160/100 Hgmm felett is létrejöhet. 24 órás egyidejű (szimultán) vérnyomás (ABPM) és 24 órás EKG (Holter) monitoros vizsgálattal (CardXplore készülék) diagnosztizálható, ahol jól felismerhetőek a vérnyomás-emelkedéssel egyidejű anginás fájdalmak vagy a néma ischaemiás EKG-eltérések és ritmuszavarok.

Hypertonia indukálta nyugalmi angina pectoris jellemzői. A jelentős nyugalmi vérnyomás emelkedés okozhat a hypertoniás coronariabetegben nyugalmi anginát, amely CMVD esetében általában nem olyan súlyos, mint obstruktív coronariabetegség esetében. Az akut coronaria szindrómától (ACS) elkülönítendő: amennyiben gyors hatású vérnyomáscsökkentőre (cap-topril ajánlott, mert a nifedipin tachycardizál és coronariabetegnél proischaemiás, anginát okozó hatású lehet) és gyors hatású nitrátra nem szűnik, akkor az ACS valószínű.

Hypertonia indukálta effort angina – a változó anginaküszöb szerepe. A vérnyomásváltozás mértékétől, időtartamától függően a változó anginaküszöb magyarázza a hypertoniás beteg effort anginájának változó időbeli megjelenését. Fizikai terhelésre, hideghatásra, stresszre ugyanis a vérnyomás változó mértékben emelkedhet, ennek következtében, időszakonként változik az anginaküszöb, szemben a normotóniás, klaszszikus, stabil anginás beteg állandó anginaküszöbével, ahol az anginát azonos mértékű tevékenység váltja ki, azonos mértékű, és helyen érzett fájdalom jön létre,

amely pihenésre mindig hasonló módon szűnik.^{1, 2, 3, 4, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43}

Általános szempontok a mellkasi fájdalom–angina pectoris kivizsgálására. A noninvazív és invazív vizsgálatok kiválasztása

A vizsgálat típusának kiválasztási folyamata

Coronariabetegségre gyanús klinikai tüneteknél három kulcsfontosságú kérdésre kell megválaszolni a beteg invazív vagy noninvazív vizsgálatának kijelölésekor:

- A beteg vizsgálatra való alkalmassága.
- A vizsgálat típusának meghatározása: invazív–noninvazív, terheléses vagy farmakológiai.
- A coronariabetegség funkcionális és anatómiai meghatározása.

Az ajánlott diagnosztikai sorrend hazai viszonyokban

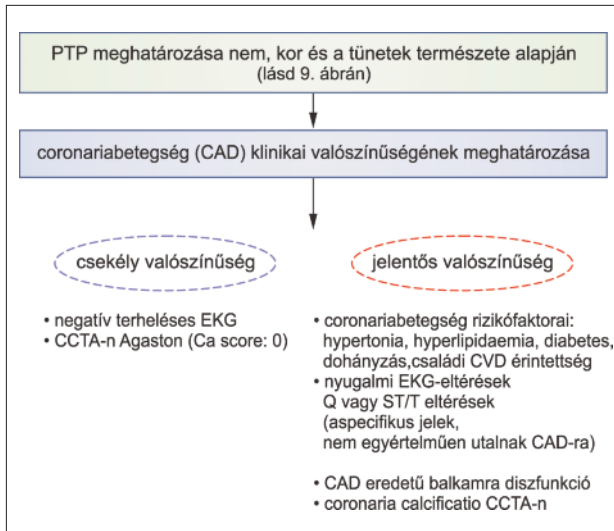
- A mellkasi fájdalom besorolása – angina vagy nem angina.
- Ischaemiás jelek (például EKG-n) vannak-e?
- A coronariabetegség preteszt valószínűségének (PTP) meghatározása.

A 9. ábra mutatja a mellkasi fájdalom esetén a coronariabetegség PTP értékeit. A sötétzöld árnyalatú régiók azokat a csoportokat jelölik, amelyekben a nem invazív tesztelés a legelőnyösebb (PTP >15%). A világoszöldre festett régiók az 5–15% közötti CAD PTP-vel rendelkező csoportokat jelölik, ahol a diagnózis az általános klinikai valószínűség felmérése után állítható fel. A coronariabetegség klinikai valószínűségének meghatározását a PTP figyelembevételével a 10. ábra mutatja.

A legújabb tanulmányok azt is kimutatták, hogy a tesztek alapján azoknál a betegeknek, akiknél a PTP <15%. az obstruktív CAD valós prevalenciája <5% volt. Ezért feltételezhető, hogy azoknál a betegeknek,

kor	típusos angina		atípusos mellkasi fájdalom		nem anginás mellkasi fájdalom		dyspnoe	
	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő
30–39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40–49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50–59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60–69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70 +	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

9. ábra. A coronariabetegség preteszt probabilitása (PTP)¹ (ESC ajánlása alapján)



10. ábra. A coronariabetegség klinikai valószínűségének meghatározása a PTP figyelembevételével

ESC ajánlása alapján¹ módosítva

Rövidítések: CAD: coronaria betegség, CCTA: cardio-CT, CVD: cardiovascularis betegség, PTP: pretest valószínűség

akiknél a PTP $\leq 5\%$, a betegség valószínűsége olyan alacsony, hogy a diagnosztikai vizsgálatot csak a nagy klinikai valószínűségű CAD esetében érdemes elvégezni. Az új PTP-k bevezetése azt is jelzi, hogy a betegeket nem szabad rutinszerűen, közvetlenül invazív vizsgálatra irányítani, kivéve, ha klinikai vagy egyéb adatok arra utalnak, hogy nagy a valószínűsége az obstruktív CAD kialakulásának.

A coronariabetegség gyanúja esetén javasolt vizsgálatokat a PTP figyelembevételével a 11. ábrán ismertetjük. Amennyiben CMVD-re nem egyértelmű a diagnózis (nem utal obstruktív coronariabetegségre a vizsgálat), akkor másik képalkotó stressz módszer választása szükséges. Ha pedig ezek sem adnak CMVD-re jellemző diagnózist, akkor koronarográfia javasolt a CMVD diagnózist adó releváns – stressz – módszerekkel és indexek (FFR, CFR, MBF, IMR) mérésével, lásd később.^{2, 3, 28, 56, 57, 58, 59, 60}

A microvascularis angina klinikai diagnosztikus kritériumai

A microvascularis angina klinikai diagnosztikus kritériumai a következők:

- 1) a myocardialis ischaemia tünetei,
- 2) obstruktív coronariabetegség hiánya,
- 3) a myocardialis ischaemia objektív bizonyítéka,
- 4) a microvascularis diszfunkció bizonyítéka (1. táblázat).

Definitív MVA: csak akkor diagnosztizálható, ha mind a négy kritérium jelen van a microvascularis angina diagnózisához.

MVA gyanúja: akkor áll fenn, ha az ischaemia tünetei fennállnak (1. kritérium), obstruktív koszorúér-betegség nélkül (2. kritérium), a szívizom-ischaemia objektív bizonyítékával (3. kritérium), vagy a szív koszorúér microvascularis funkciójának károsodása (4. kritérium) áll fenn egyedül.^{2, 3, 4, 28, 58}

A microvascularis angina-coronariabetegség invazív és noninvazív vizsgáló módszerei

Bevezetesként, a könnyebb áttekinthetőség miatt az ischaemia obstruktív coronariabetegség nélkül (INOCA) az EAPCI által ajánlott diagnosztikus algoritmusát² a 12. ábrán ismertetjük.

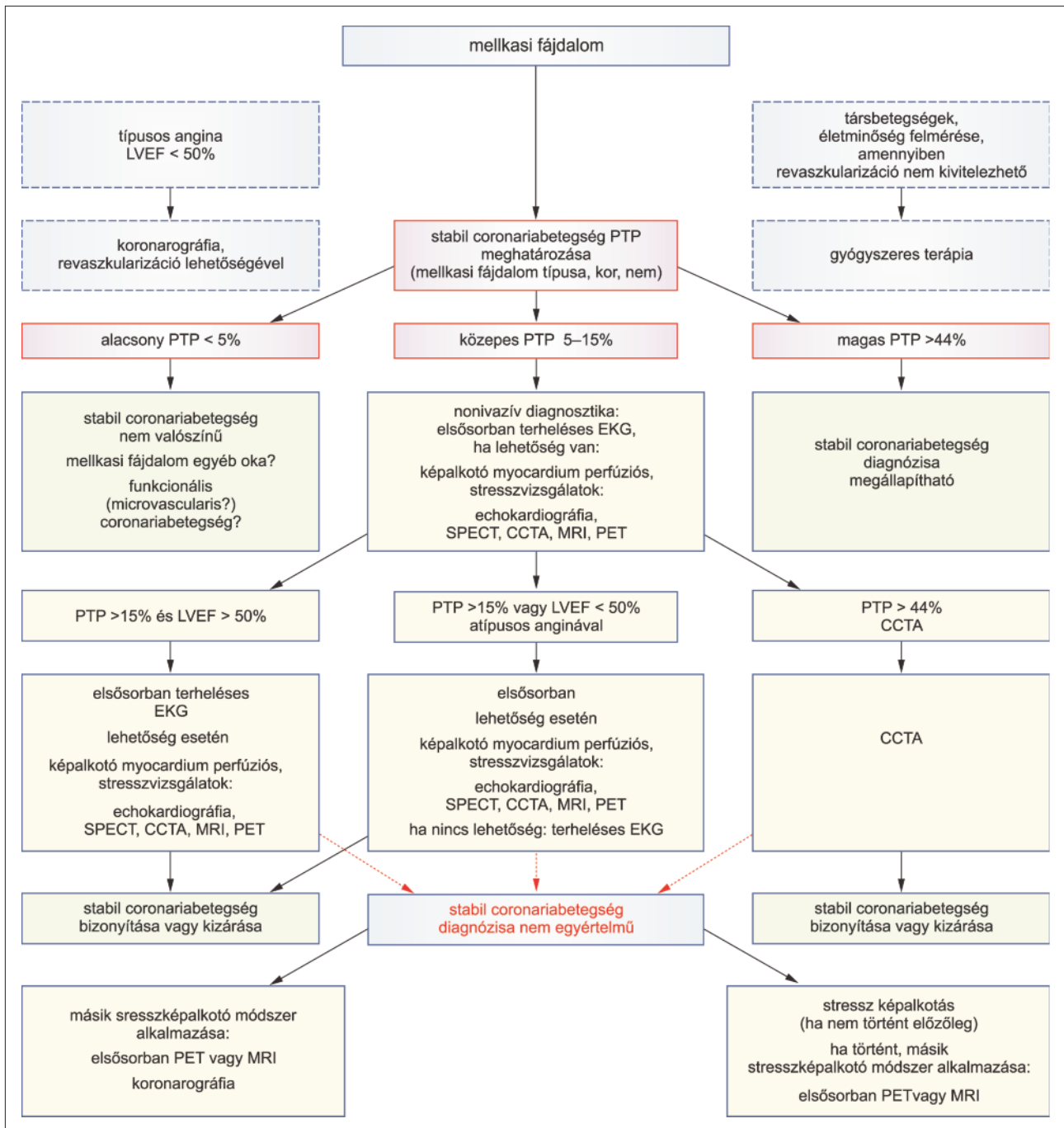
Koronarográfia és az alkalmazott mérések (indexek) értelmezése

A koronarográfia anatómiai értékelést nyújt a coronariabetegség jelenlétéről és mértékéről. A kezelési döntések, a PCI vagy a koszorúér bypass műtétek (CABG) indikációja, többnyire a vizuális értékelésen a coronariaszűkület %-os mérésén alapulnak. A legújabb EAPCI és ESC ajánlása alapján azonban a vizuális értékelés pontatlan lehet, mivel a szűkület %-os meghatározása nem ad egyértelmű információt a beszűkült ér által biztosított myocardium perfúzióról, ami különösen igaz az áramlást nem korlátozó szűkületekre. Ugyanakkor a percutan invazív terápia (PCI) túlzott használata problémává vált, ezért a coronariabetegségek diagnosztikájában és kezelésében szemléletváltást javasolnak.^{2, 3}

Javasolják a coronaria véráramlásról referáló invazív indexek alkalmazását, amelyeknek ismeretében kijelölhető az az ischaemiáért felelős coronaria, amelyiknél a revaszkularizáció indokolt. Az indexek egyezése-különbözősége alapján a coronariabetegségek differenciálhatóak, az obstruktív, valamint a nonobstruktív diffúz atheroscleroticus, valamint a microvascularis coronariabetegségre. Ezen indexek meghatározására ma már alkalmasak a noninvazív kardiológiai képalkotó eljárások is.

Vazoaktív anyagok és alkalmazásuk invazív és noninvazív vizsgálatokban

A microvascularis coronariafunkció invazív és noninvazív vizsgálatára vazoaktív, vazodilatációt és vazokonstriktációt okozó szereket (ún. provokatív tesztek) alkalmaznak. Ennek alapján megállapítható a microvasculatura károsodott vazodilatációja és fokozott konstriktiója, ami differenciáldiagnosztikai lehetőséget ad a microvascularis coronaria diszfunkció (CMD), illetve a microvascularis coronariabetegség (MVD) elkülönítésére az epicardialis coronariák betegségétől, vazospasmusától.



11. ábra. Coronariabetegség gyanúja esetén javasolt vizsgálatok a PTP figyelembevételével^{1, 2, 3, 28, 56, 57, 59}

Rövidítések: CCTA: cardio-CT, LVEF: bal kamra ejekciós frakció, MRI: mágneses rezonancia vizsgálat, PET: pozitron emissziós tomográfia, PTP: preteszt probabilitás

A coronariaáramlás mérése, a coronaria vérátáramlási tartalék (Coronary Flow Reserve CFR)

A coronariaáramlási tartalék (CFR) a globális coronariakeringés mérésének indirekt paramétere mind az epicardialis, mind a microvascularis erekben. Értéke a coronariakeringés tartalékkapacitására vonatkozik,

megmutatja, hogy miként alkalmazkodik a coronariakeringés (áramlásban kifejezve) a szívizom oxigénigényének növekedéséhez. A CFR a maximális hyperaemia és a nyugalmi koszorúér-véráramlásának aránya, amely egyaránt vonatkozik az epicardialis mind a microvascularis erekre, ezért önmagában nem alkalmas a CMVD diagnózisára, erre egyéb indexekkel együtt tör-

1. táblázat. A microvascularis angina gyanújának klinikai diagnosztikai kritériumai

Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS) alapján⁵⁸

1. Myocardialis ischaemia tünetei
<ul style="list-style-type: none"> • effort és/vagy nyugalmi angina • angina ekvivalens nehézlégzés
2. Nem kimutatható obstruktív coronariabetegség (< 50% átmérő vagy FFR ≥ 0,80)
<ul style="list-style-type: none"> • noninvazívan: coronaria CT-vel • invazívan: koronarográfiával
3. A myocardialis ischemia objektív bizonyítékai
<ul style="list-style-type: none"> • ischaemias EKG-eltérések a mellkasi fájdalom alatt • terhelés indukálta mellkasi fájdalom és/vagy ischaemiás EKG-változások, • a funkcionális képkötő vizsgálatokban átmeneti/reverzibilis kóros myocardium perfúzióval és/vagy falmozgási zavarokkal, vagy azok nélkül. az ischaemia jelei jelen lehetnek, de nem szükségesek, azonban a szívkoszorúér microvascularis funkciójának károsodására utaló bizonyítéknak jelen kell lennie.
4. A károsodott microvascularis coronariafunkció bizonyítékai
<ul style="list-style-type: none"> • invazív vagy noninvazív módon meghatározott kóros coronariaáramlás (CFR), (határértéke a vizsgáló eljárástól függően ≤ 2,0 és ≤ 2,5 közötti) • microvascularis coronaria spasmus, amit ismétlődő tünetek, ischaemiás EKG-változások jellemeznek, de kizárható az epicardialis spasmus (acetilkolin adására nem jön létre epicardialis spasmus) • kóros microvascularis rezisztencia indexek (például az IMR > 25) • coronaria slow flow (meglassult áramlási) jelenség, melyet a Thrombolysis In Myocardial Infarction tanulmány (TIMI) mérőszáma (TIMI > 25) bizonyít

ténő meghatározása is szükséges. A CFR értékeléséhez a koszorúér áramlásának Doppler-eljárással történő mérése szükséges mind nyugalmi körülmények között, mind maximális hyperaemia alatt. Értéke: coronaria flow reserve = maximális hyperaemiás áramlás/nyugalmi (bazális) áramlás (CFR = CBFh/CBFny).

A legtöbb tanulmány a termodilúciós eljárás alkalmazásával mért CFR kóros, prognosztikai értékénél 2,0 küszöbértéket használt, míg a Doppler-alapú tanulmányok 2,5 vagy annál alacsonyabb CFR küszöbértéket alkalmaztak.

Frakcionált áramlási tartalék (Fractional Flow Reserve – FFR)

A szívkoszorúér-szűkület súlyossága és a léziószintű ischaemia invazív módon értékelhető a szívizom frakcionált áramlási tartaléka alapján (FFR) nyugalmi állapotban, valamint intracoronarián adott vazodilatatív szerek által előidézett maximális szívizom-hyperaemia során. $FFR = \text{nyugalmi distalis koszorúérnyomás (Pd)} / \text{aortanyomás (Pa)}$ aránya. $FFR = Pd/Pa$. A $FFR \leq 0,80$ az a bizonyítékokon alapuló küszöbérték, amely obstruktív koszorúér-betegségre utal, és amelynél előnyös lehet a revaszkularizáció. $FFR > 0,80$ értékénél a revaszkularizáció helyett konzervatív terápia javasolt.

Invazív diagnosztika a FFR és a CFR egyezése/eltérése alapján

A különböző patofiziológiájú kórképekre jellemző FFR-CFR minták azonosításával a CFR-t az FFR-rel kombináltnan alkalmazva, a FFR és a CFR egyezése/

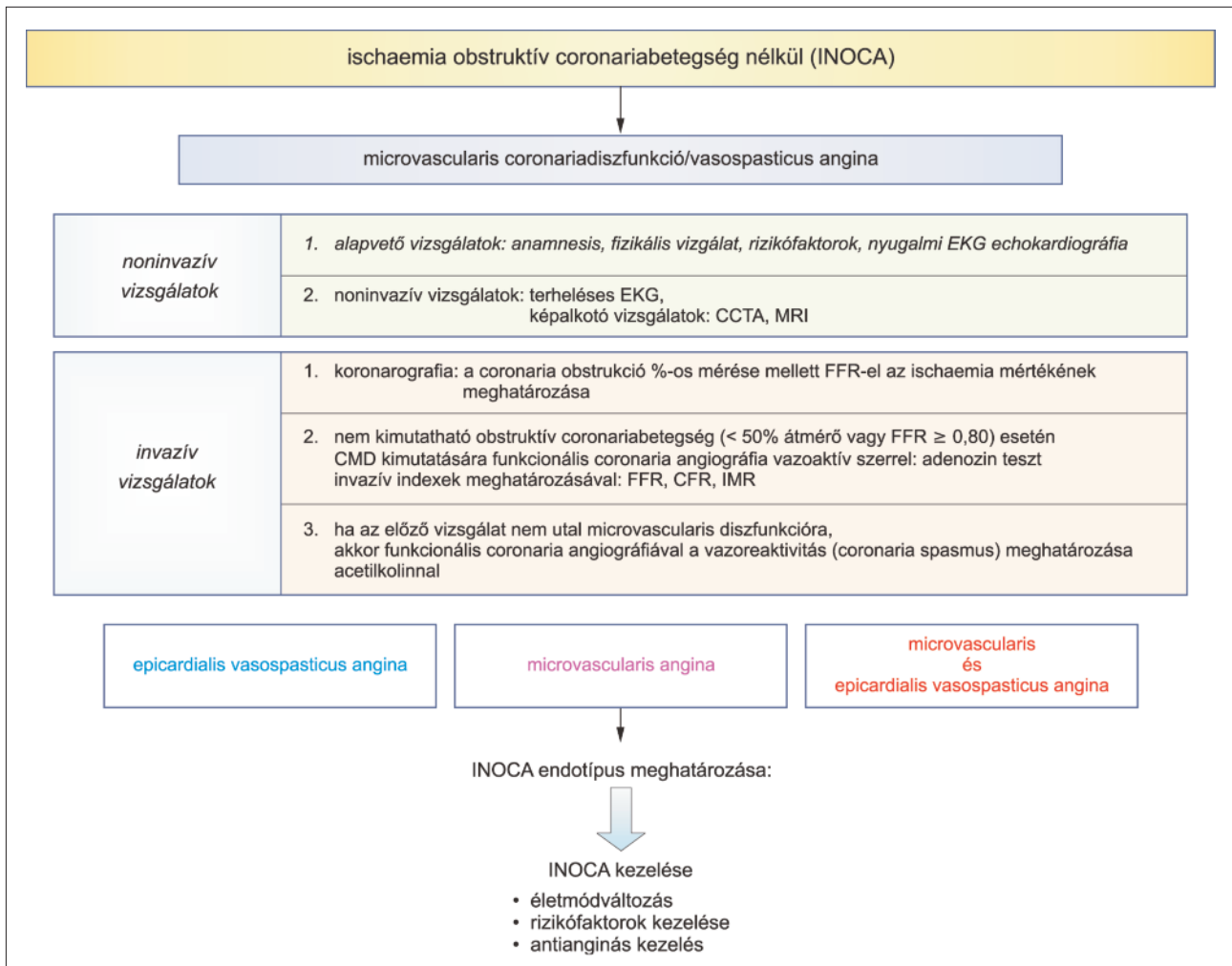
eltérése alapján az obstruktív és a microvascularis coronariabetegség elkülönítésére is alkalmas az invazív diagnosztika:

1. Mindkettő normál értéke nem utal obstruktív és microvascularis betegségre.
2. Egyidejű kóros FFR és CFR obstruktív betegségre utal.
3. A normál CFR és a csökkent FFR elsősorban lokális, de áramlást nem korlátozó epicardialis betegségre utal.
4. Csökkent CFR és normál FFR esetében domináns MVD vagy diffúz koszorúér-atherosclerosis áll fenn.

Microvascularis rezisztencia index (IMR)

A microvascularis rezisztencia index (IMR) a microvascularis coronariák működésének felmérésére alkalmas, stabil angina és akut myocardialis infarktus esetében, valamint prognosztikai jelentőséggel is bír. Számítása Doppler módszerrel: maximális hyperaemiánál a distalis coronaria nyomás értéke csökkentve a vénás nyomással, és osztva a coronaria áramlással: $IMR = \text{distalis koszorúér nyomás (Pd)} - \text{vénás nyomás (Pv)} / \text{koszorúér áramlás (1/Tmn)}$ $IMR = Pd - Pv / 1/Tmn$.

A szakirodalmi adatok szerint az IMR normál értéke <20, míg az $IMR > 30$ egyértelműen kóros értékű, azaz microvascularis diszfunkcióra utal. Kóros vazodilatatív válasza a megnövekedett $IMR (\geq 25)$ és a csökkent CFR ($\leq 2,0$) értékek utalhatnak.^{1, 2, 3, 4, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70}



12. ábra. A coronariabetegségek invazív és noninvazív diagnosztikájának algoritmus (EAPCI ajánlása alapján² módosítva)

Rövidítések: CCTA: cardio-CT, CFR: coronaria áramlás tartalék, CMD: microvascularis coronaria diszfunkció, FFR: coronaria frakcionált áramlási tartalék, IMR: microvascularis rezisztencia index, INOCA: ischaemia obstruktív coronariabetegség nélkül, MRI: mágneses rezonancia vizsgálat

Egyéb legújabb eljárások, indexek

A teljesség kedvéért felsoroljuk a legújabb, ígéretes klinikai eljárásokat-indexeket, amelyek a microvascularis diszfunkció még pontosabb megközelítését adhatják:

- a koszorúér éknyomása és a frakcionált kollaterális ellátás mérése,
- az abszolút coronariaáramlás és rezisztencia,
- a hyperaemiás szívizom sebességrezisztenciája,
- a microvascularis rezisztenciatartalék,
- a minimális microvascularis rezisztencia,
- az ellenállási tartalékarány,
- diastolés hullámmentes arány.

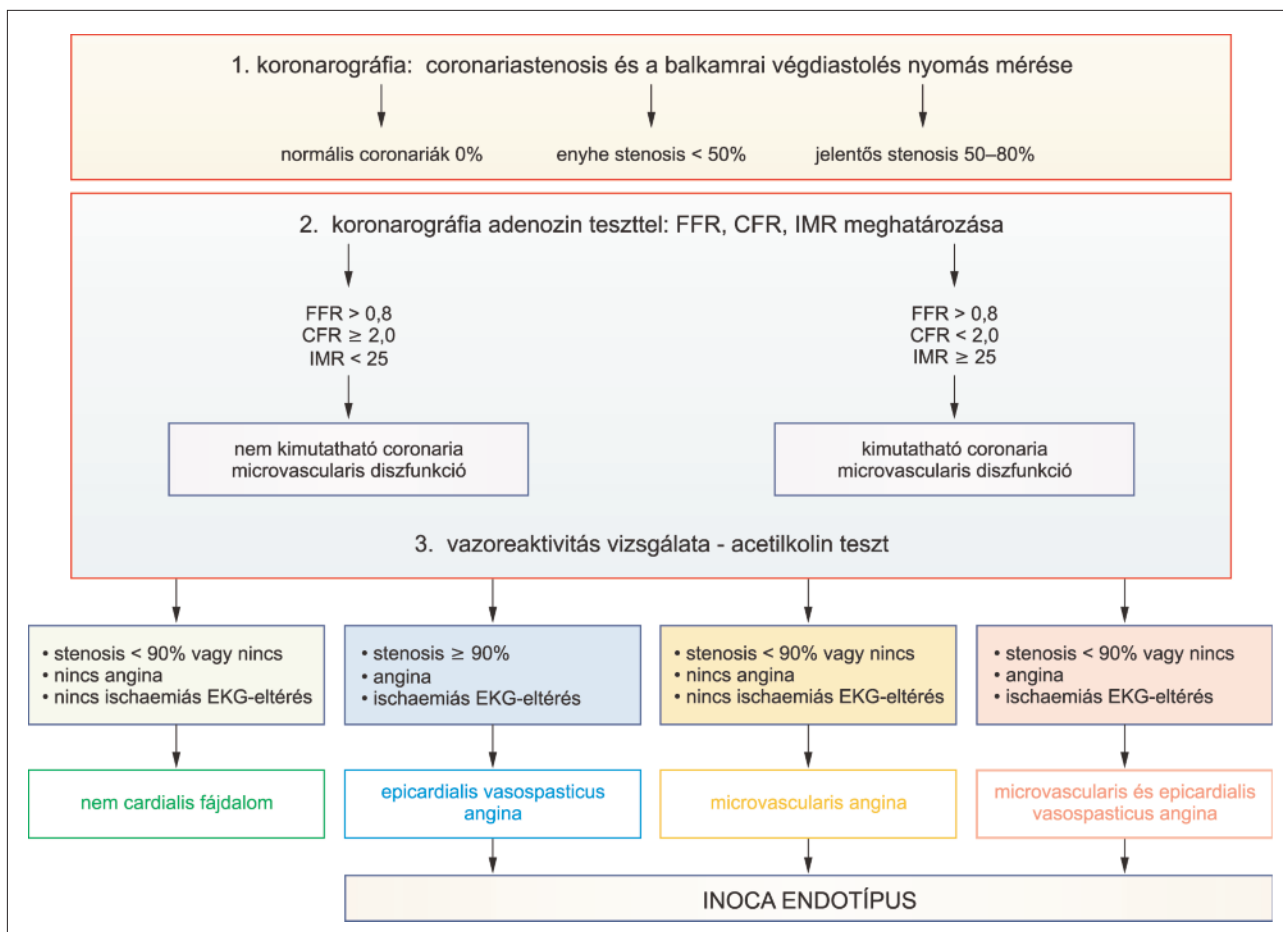
Megjegyzendő azonban, hogy ez a relatíve kevés rendelkezésre álló adat, valamint a bonyolult, nehezen elérhető szoftverek miatt még nem nyerhettek gyakor-

lati alkalmazást, alkalmazásukat illetően további vizsgálatok-értékelések szükségesek.^{63, 64, 65, 67, 69}

Az anginas, myocardialis ischaemia jeleit mutató esetekben az invazív (koronarográfiás) diagnosztikus algoritmust, a microvascularis angina-coronariabetegség más, ischaemiás nonobstruktív coronariabetegségtől (INOCA) invazív módszerrel történő elkülönítésének lehetőségeit összefoglalóan a 13. ábrán ismer-tjük.

A coronariabetegség, microvascularis angina-coronariabetegség noninvazív vizsgáló módszerei

A kardiológiai gyakorlat számára az INOCA noninvazív értékelésének lépéseit foglalja össze az ESC ajánlása az INOCA noninvazív értékelésének ajánlott lépései a hazai viszonyokra adaptálva a 14. ábrán.



13. ábra. Az INOCA invazív diagnosztikája^{1,2} (ESC ajánlása alapján)

EKG-vizsgálatok

A legkönnyebben elérhető, leggyakrabban végzett non-invazív vizsgálat a nyugalmi és terheléses EKG, melyet a CMVD tekintetében részletesebben ismertetünk.

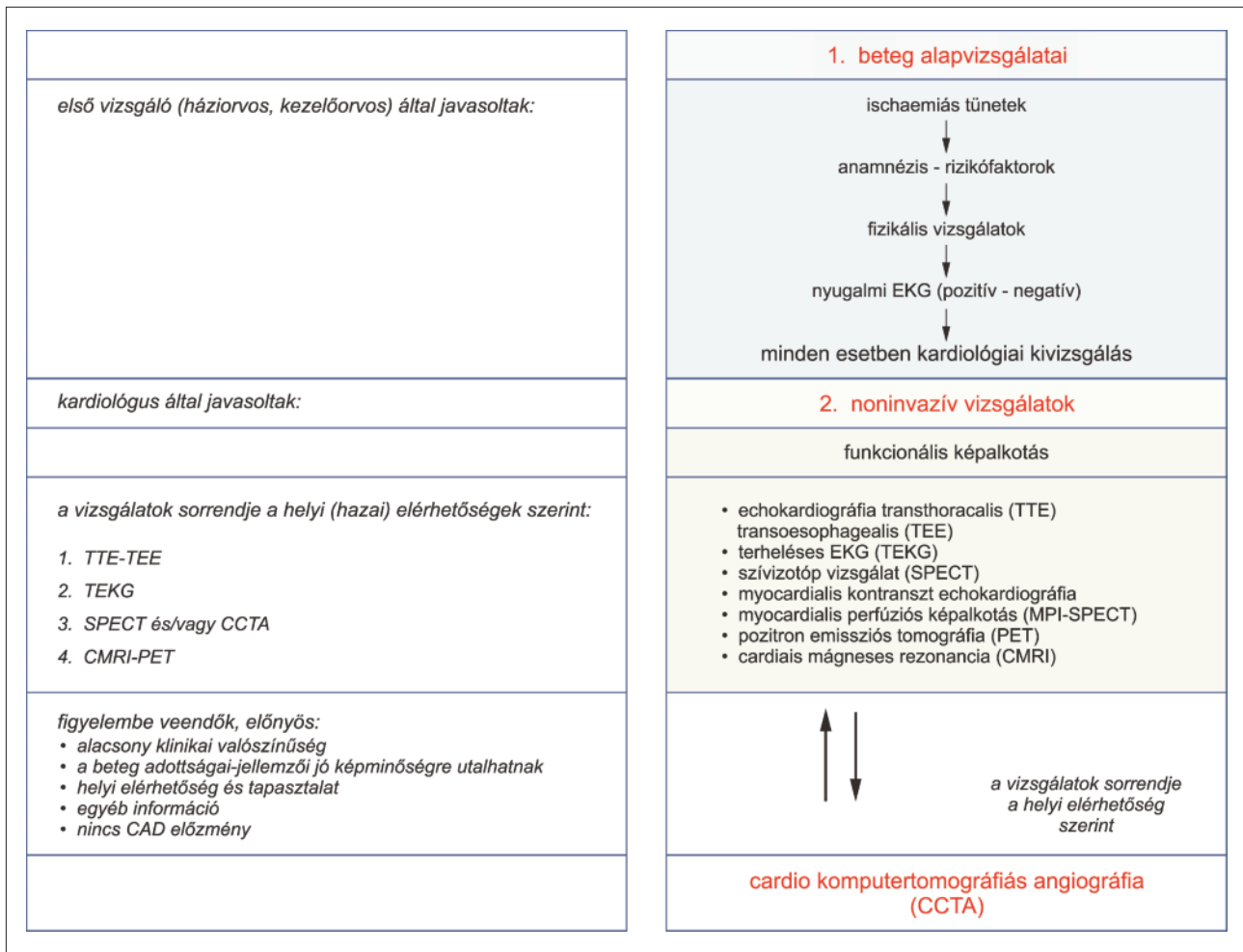
Nyugalmi EKG: az ST depresszió alapján nem különíthető el egyértelműen a CMVD és az obstruktív coronariabetegség. Az ST eleváció többnyire obstruktív coronariabetegségre utal.

Terheléses EKG: jól ismert a terheléses EKG alacsony szenzitivitása miatt coronariabetegségben korlátozott diagnosztikus értéke. Pozitív esetben ischaemiát bizonyító értékű lehet, negatív esetben azonban nem zárja azt ki, azaz a teszt negativitása nem jelenti feltétlenül azt, hogy nem áll fenn ischaemiás szívbetegség, ugyanakkor pozitív lehet nem coronariabetegeknél is. Értékeléséhez ezért megfelelő kardiológiai jártasság szükséges: pozitív esetben is az invazív kivizsgálás megfontolása szükséges, különösen CMVD gyanú esetén, megfelelő noninvazív vizsgálatok elvégzésével, ugyanis ezzel elkerülhető a myocardium perfúziós viszonyairól nem minden esetben tájékoztatást adó, a beteget jobban terhelő, költségesebb és akár szövőd-ménnyel is járó koronarográfia.

Az ESC/EACT ajánlás a terheléses EKG alacsony érzékenysége miatt elsősorban a noninvazív képalkotásokat (elsősorban CCTA-t) javasolja, részben azért is, mert a funkcionális képalkotással kimutatható, nagy területű rossz prognózisú myocardialis ischaemia esetén javasolható az invazív kivizsgálás-revaszkularizáció.^{1, 2, 3, 4}

Coronariabetegségre gyanús mellkasi fájdalom esetében első lépésként a coronariabetegség preteszt valószínűségének (PTP) %-os meghatározása javasolt. A klinikai gyakorlatban minden kis-közepes kockázatú betegnél (preteszt valószínűség > 15%) a terheléses EKG javasolt első vizsgálatként, de elérhetősége esetén – az ESC ajánlásnak is megfelelően – inkább a CCTA. Coronariabetegség gyanújakor, negatív terheléses EKG-teszt esetében a coronariabetegség igazolására is elsősorban a CCTA alkalmazandó. Részletesebben lásd előzőleg.

Amennyiben coronariabetegség tekintetében nem interpretálható a vizsgálat, de erre klinikai gyanú van – nagy kockázat, jelentős preteszt valószínűség, ismert coronariabetegség, előzetes PTCA-stenting vagy ACBG-műtét, bal Tawara-szár-blokk, ritmuszavarok –, akkor további noninvazív vizsgálatok elsősorban



14. ábra. Az ESC ajánlása az INOCA noninvazív értékelésének ajánlott lépései a hazai viszonyokra adaptálva^{1, 2, 3, 4}

Rövidítések: CAD: coronaria betegség; CCTA: cardio komputertomográfias angiográfia; PET: pozitron emissziós tomográfia; MRI: mágneses rezonancia vizsgálat; SPECT: szív izotóp vizsgálat; TEE: transoesophagealis echokardiográfia; TTE: transthoracalis echokardiográfia; TEKG: terheléses EKG

CCTA, stressz-echokardiográfia, SPECT, CMVD gyanújakor PET vagy CMR javasoltak.^{1, 2, 3, 4, 70, 71, 72, 73, 74}

Echokardiográfia

Nyugalmi transthoracalis (TTE): a microvascularis perfúziós zavar a nyugalmi transthoracalis echokardiográfia révén nem kimutatható szegmentálás falmozgási zavar formájában, mivel microvascularis diszfunkció-coronariabetegség esetén a myocardialis ischaemia – mivel csak kis myocardialis területeken lokalizálódik – foltosan oszlik el a myocardiumban. Jelzésértékű lehet microvascularis coronariabetegségre azonban a bal kamrai töltőnyomás emelkedése éppúgy, mint epicardialis coronariabetegségben is.

Transthoracalis (TTE) és transoesophagealis (TEE) stressz echokardiográfia vazodilatátor adásával csak epicardialis coronariabetegséget jelezhet.

TTE stressz echokardiográfias mérések TDI –

speckle tracking módszer alkalmazásával: a dipiridamol végzett 2D és 3D stressz echokardiográfia során a speckle tracking módszerrel végzett mérésekben a globális longitudinális strain csökkenése utalhat CMVD-re.

Kontraszt echokardiográfia: elsősorban az obstruktív coronariabetegség diagnosztikájában hasznosítható.^{1, 2, 3, 4, 28, 75, 76, 77, 78, 79}

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)

Közismert elnevezése: szívizotóp-vizsgálat. A korábbi, hagyományos SPECT alábecslése coronariabetegségek tekintetében akár mintegy 40% körüli is lehet. SPECT foltos perfúziózavar képében CMVD gyanújeleket mutathat, mely esetekben a CMVD-t további noninvazív vizsgálat erősítheti meg. A véráramlás kvantitatív meghatározása az új ultragyors, nagy érzékenységgű kamerákkal lehetséges. A hibrid rendszerekben (SPECT-CT)

rekonstruálás során együtt regisztrált CT-képek a legpontosabb áramlási becslést nyújtják a dinamikus SPECT vizsgálatokban.^{1, 2, 3, 4, 3, 28, 74, 80, 81, 82, 83, 84}

CCTA (Coronary Computed Tomography Angiography)-Cardio-CT

A „hagyományos” CCTA önmagában nem ad választ a myocardium ischaemiára, ennek csak becslése lehetséges. A morfológiai kép alapján történő vizuális értékelés a coronariaszűkület %-os meghatározásával pontatlan lehet (éppúgy, mint a csupán vizuálisan értékelt koronarográfia esetében), mivel nem ad egyértelmű információt a stenotikus ér által biztosított myocardium-perfúzióról, különösen igaz ez az áramlást nem korlátozó szűkületekre és a korábban szignifikánsnak tartott stenosisokra is.

A legújabb eljárásokkal a coronariák anatómiája és a myocardium perfúziója, a CT-angiográfia (CTA) és CT-perfúzió (CTP) kombinációjával vizsgálható. Ebben nagy szerepe van a CCTA-eredetű FFR (FFR-CT) meghatározásának, ami alkalmas a lézióspecifikus ischaemia hemodinamikai értékelésére. A noninvazív FFR-CT meghatározás nagy diagnosztikus pontossággal rendelkezik a lézióspecifikus ischaemia azonosítását illetően az invazív FFR-méréshez viszonyítva, valamint a FFR-CT-szimuláció kiváló reprodukálhatóságot mutatott.

Hibrid képalkotó módszerek: a CCTA és SPECT egyidejű alkalmazása, valamint a SPECT, PET CT, kontraszt MRI, és a stressz (kontraszt) echokardiográfia a CCTA-val nem észlelhető microvascularis coronariabetegség kimutatására is alkalmasak, de ezek elérhetősége a CCTA-nál még korlátozottabb.^{1, 2, 3, 4, 3, 28, 80, 81, 82, 83, 84, 85}

PET (pozitron emissziós tomográfia)

A noninvazív eljárások között a microvascularis coronariabetegség gold standardjának a PET vizsgálat tekinthető kiemelkedő szenzitivitása és specifitása miatt. Nem az anatómiai viszonyokat, hanem a szervek, szövetek különböző funkcionális jellemzőjét (pl. véráramlás, anyagcsere) jeleníti meg egy adott pillanatban. Mivel a betegség kialakulása először a szervekben, szövetekben funkcionális elváltozást okoz, amit általában később kíséri az anatómiai változás, így érthető, hogy a funkcionális képalkotó eljárások jóval hamarabb, még az anatómiai elváltozások kialakulása előtt képesek jelezni a betegséget.

A PET egyetlen vizsgálatban globális és regionális méréseket biztosít a perfúzióról (CFR), a kvantitatív MBF-ről jól reprodukálhatóak széles áramlási tartományban nyugalomban és vazoaktív provokatív szerek adásakor egyaránt. A viszonylag magas költségek azonban korlátozzák a klinikai alkalmazást az ehhez szükséges ciklotronok vagy drága generátorok igénye miatt.

Hibrid képalkotás

Ma már a PET-kamerát CCTA-készülékkel egybe építhető, így lehetőség van a PET-tel nyert funkcionális képek és a CCTA morfológiai információinak azonos anatómiai „szeletekben”, egymásra vetítésére, ami ily módon a legkomplexebb információkat nyújtja az obstruktív coronariabetegségek, az INOCA és a CMD diagnosztikájában is. A mágneses rezonancia vizsgálattal (CMR) való kiegészítése is egyre elterjedtebb, a PET által kimutatott kóros eltérések jobban megfeleltethetőek a CMR által rögzített anatómiai területeknek.^{3, 28, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 87}

CMR (cardio mágneses rezonanciás) képalkotás

Az CMR a CCTA-val szemben több előnyös tulajdonsággal bír. Az CMR ugyanis nemcsak transzverzálisan (mint a CCTA-esetében), hanem bármilyen tetszőleges síkban jobb kontrasztú képet ad. A microvascularis diszfunkció különböző klinikai formáinak diagnózisára is alkalmas a CMR a myocardialis perfúzió felmérésével, beleértve az aszimptomatikus nagy rizikójú egyéneket, például a hypertóniás ischaemiás szívbetegséget, elsődleges és másodlagos microvascularis coronariabetegséget-anginát, és a revaszkularizált betegeket is.^{1, 2, 3, 28, 80, 81, 82, 83, 84, 88, 89, 90}

A jövő lehetőségei: molekuláris képalkotás a koszorúér-áramlás meghatározására

A noninvazív képalkotásban egyre nagyobb az igény a molekuláris és sejtspecifikus multimodális képalkotó szondák fejlesztésére a szubcelluláris biológiai folyamatok megjelenítésére és jellemzésére, például a nanorészecske alapú rendszerek megfigyelésére. Jelenleg a kutatások a szív- és érrendszeri betegségek fontos aspektusaira összpontosítanak, értve ezen az atherosclerosis, a thrombosis, a myocardialis infarctust és az infarctus utáni átalakulást, az angiogenezist, az apoptózist és a szív összejt alapú terápiáját. A legújabb ún. nanotechnológián alapuló molekuláris képalkotás számos előnnyel járhat és új információkat szolgáltat a multimodalitású molekuláris képalkotásban és a klinikai diagnózisban⁹¹.

A microvascularis coronariabetegség (CMVD) klinikai besorolása

Tekintettel arra, hogy a microvascularis coronariabetegség (CMVD) több klinikai formában jelenhet meg (elsődleges formájában obstruktív coronariabetegség vagy egyéb myocardialis betegség hiányában (INOCA), vagy másodlagosan egyéb myocardialis betegségekben, illetve invazív beavatkozások, szívműtétek után), ezért a részletes ismertetések előtt ismertetjük klinikai besorolását a 2. táblázatban.

2. táblázat. A microvascularis coronariabetegség (MVD) klinikai besorolása

Besorolás	Okok
Elsődleges CMVD obstruktív coronariabetegség vagy egyéb myocardialis betegség hiányában (INOCA)	Kardiovaszkularis rizikófaktorok által a microvasculatura károsodását okozó funkcionális, vazomotor és/vagy morfológiai eltérések
Másodlagos CMVD egyéb myocardialis betegségekben	Hypertonia és egyéb bal kamra hypertrophiát, intersticiális és perivaszkuláris fibrózist, az intramurális coronáriák kedvezőtlen remodelingjét okozó betegségek (cardiomyopathiák, bilyentyűbetegségek, diabetes, obesitas, amyloidosis, Anderson-Fabry-betegség, takotsubo, sarcoidosis)
CMVD obstruktív coronariabetegségekben	Stabil coronariabetegség vagy acut coronaria szindróma
Iatrogen CMVD	Intervenciók beavatkozásai (ACBG, PTCA) okozta vazokonstriktor válasz és/vagy disztális embolizáció a microvasculaturában

Rövidítések: ACBG: aorto-coronaria bypass műtét; INOCA: ischaemia nonobstructiv coronaria betegségben; MVD: microvascularis coronaria betegség; PTCA: percutan transluminaris coronaria angioplastica (Crea et al.²⁸ után, módosítva)

Elsődleges stabil microvascularis angina (MVA) obstruktív coronariabetegség és egyéb myocardialis betegség nélküli formája (INOCA)

Meghatározás: nyugalomban vagy terhelésre létrejövő anginás rosszulletek obstruktív coronariabetegség nélkül. Koronarográfiával ép epicardialis erek és/vagy 50%-nál kisebb stenosis. Egyéb myocardialis betegség nélkül, beleértve az invazív beavatkozásokat és azok szükségességét indokló coronaria-, myocardialis betegségeket.

A klinikai gyakorlatban a MVA-CMVD gyanúját veti fel a típusos anginás mellkasi fájdalmak melletti negatív koronarográfia, amikor terheléses vizsgálatokkal ischaemia igazolható. Itt is hangsúlyozzuk, hogy gyakran a CMVD gyanújeleit a pozitív terheléses EKG után történő „negatív”, vagy csak mérsékelt (50%-os stenosis alatti) coronariaobstrukciót mutató koronarográfia szolgáltatja. Ezekben az esetekben csak kis számban történik FFR és/vagy IMR mérése az ischaemiáért felelős ér kijelölésére és a CMVD felismerésére. A „negatív” koronarográfia lelete alapján többnyire elmaradnak a CMVD megerősítésére történő egyéb noninvazív vizsgálatok, valamint gyakran ezen eseteket nem tartva coronariabetegeknek, a CMVD megfelelő kezelését sem alkalmazzák. Megjegyzendő, hogy a coronaria X-szindróma (CSX) egy gyakran használt diagnosztikai kifejezés a nonobstruktív coronariabetegeknél, a CSX diagnózisát azonban az irodalomban liberálisan alkalmazzák, jelentős különbségek vannak a meghatározásai között, háttérben valószínűleg CMD áll.

Okai igen heterogének: a tradicionális rizikófaktorok (hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes, dohányzás) jelentős patogenetikai szerepet játszanak az endotheldependens és independens vazodilatáció károsodása okozta csökkent vazodilatáció és fokozott vazokonstriktív előidézésében. Ehhez társulhatnak egyéb okok és a nem tradicionális rizikófaktorok, mint nöbetegek-nél az ösztrogénhiány, a CRP-emelkedés jelezte gyulladásos tényezők, az autoimmun betegségek. Másik patogenetikai tényező a szimpatikus idegrendszer állapotának megváltozása lehet: az adrenerg rendszer aktivi-

tásnak növekedése, a szívfrekvencia variabilitás kedvezőtlen megváltozását okozó szimpatikus-vagalikus egyensúly megbomlása. Ebben szerepet játszhat az idegvégződéseken megnövekedett norepinefrinszint, mely a károsodott norepinefrin reuptake következtében alakulhat ki.

A MVA-ban szenvedők megnövekedett fájdalom érzékenységét észlelték pl. adozin injekció után (mely az ischaemia által indukált mellkasi fájdalom fő mediátora). A fokozott fájdalomérzékenység oka nem ismert, feltehetően az afferens cardialis idegrostok károsodása állhat a háttérben. Ennek következtében az elsődleges, stabil MVA (INOCA) okozta mellkasi fájdalom tünettana széles skálájú: a panaszmentességtől a súlyos angináig terjedhet, de lehet kisebb mellkasi fájdalom, akár diszkomfortérzés is, ellentétben az obstruktív coronariabetegség okozta markánsabb, jobban körülhatárolható anginás típusú mellkasi fájdalommal (részletesen az előző részekben).

A kórkép *epidemiológiáját és diagnosztikáját* illetően utalunk a korábban leírtakra.

Az elsődleges MVA-CMVD kezelése

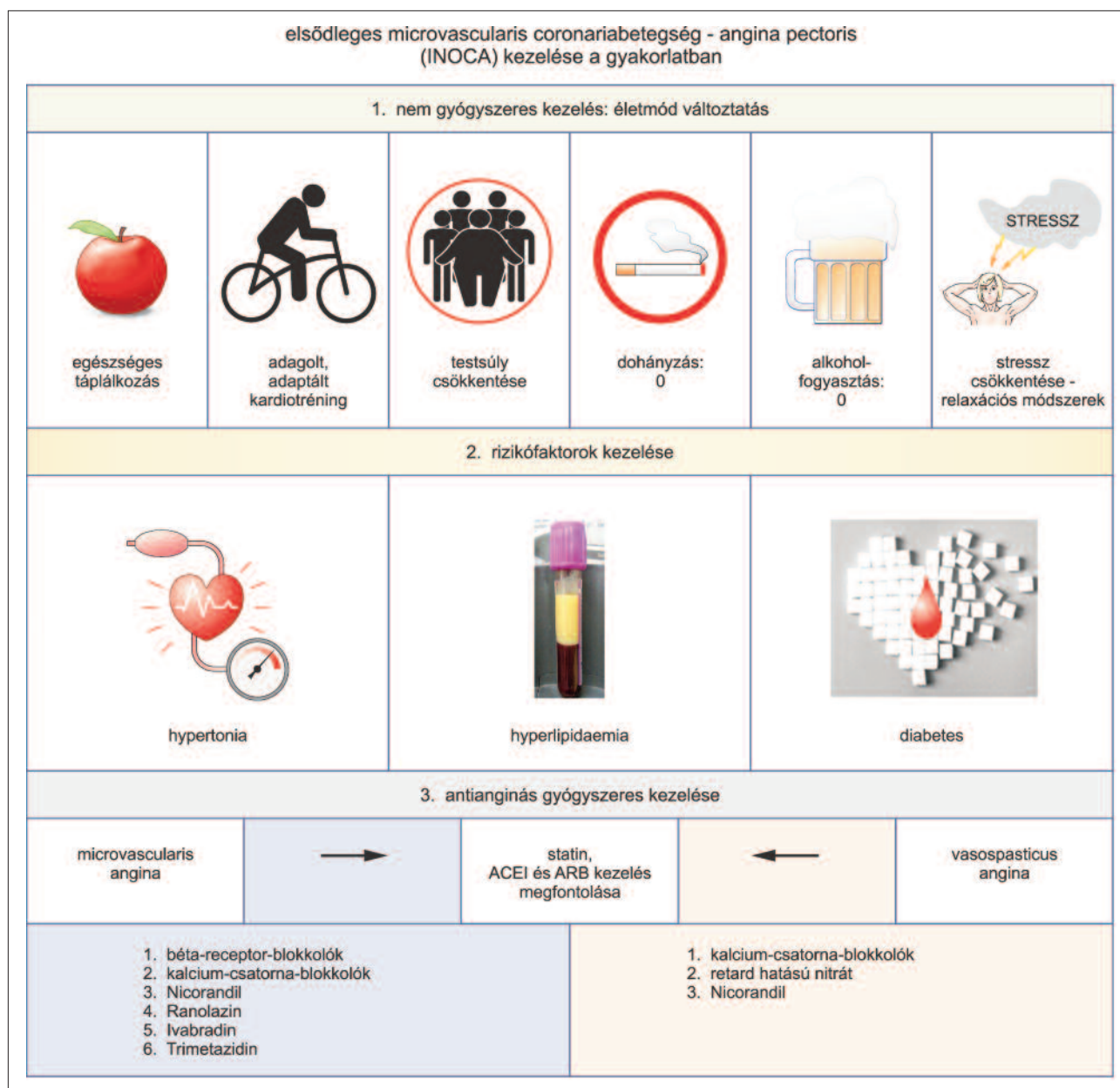
A kezelés elveit röviden ismerteti a 15. ábra.

Rizikófaktorok eliminálása

Az ajánlások megegyeznek abban, hogy a rizikófaktorok kezelését mielőbb, a vascularis eltérések előtt, valamint ezektől függetlenül kell alkalmazni, különösen érvényes ez a microvascularis diszfunkcióra.

Hypertonia. ACE-gátlók és ARB-k normalizálhatják a kóros endothelindependens microvascularis funkciót. A Ca-csatorna-blokkolók között a dihidropiridinnek (amlodipin, nifedipin) nincs ilyen hatásuk, míg a fenilakilamin verapamilnak van. A béta-blokkolók közül a nebivolol és carvedilol kedvező hatású az endothelfunkcióra, míg a metoprolol és atenolol nem.

Hyperlipidemia. Tekintve az LDL frakció endothel-diszfunkciót okozó szerepét, a teljes lipid profil kezelése szükséges, nem csak egyedül az összkoleszterin-



15. ábra. Az elsődleges stabil MVA-CMVD kezelése a gyakorlatban (EAPCI után² módosítva)

szinté. A sztatinok javíthatják az endothelfunkciót, de erről nincsenek evidenciák.

Diabetes. Normoglykaemia elérése szükséges. Glibenclamid és glimepirid metforminnal való kombinációja javíthatja 2-es típusú diabetesben az endothelfunkciót. Az 1-es típusú diabetesben az inzulin akut adása javítja a CFR-t, de hosszú távú hatásáról nincs elegendő bizonyíték.

Obesitas. Testsúlycsökkentés javította a CBF-et, amely összefüggött az adiponektinszint növekedésével.

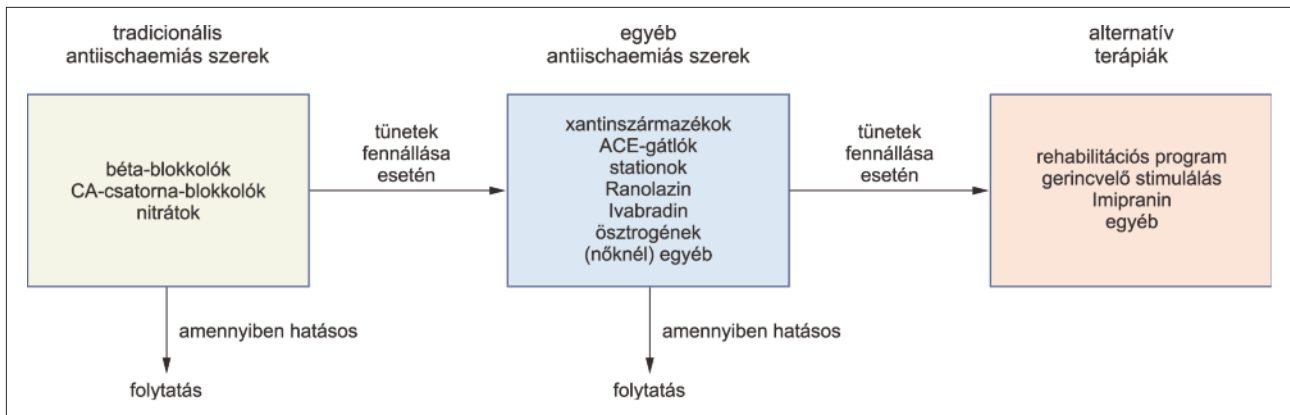
Mozgásszegény életmód. A cardialis statusnak megfelelő rendszeres aerob mozgásformák (gyors gyalog-

lás, kocogás, kerékpározás) a kollaterális keringés növekedésével javíthatják a microvascularis keringést.

Élvezeti szerek. A dohányzás, a drogok és a rendszeres alkoholfogyasztás kerülése feltétlenül javasolt. Utóbbi a kisérkárosodások révén a hypertonia egyik rizikófaktora, oka lehet.^{1, 2, 3, 4}

Az elsődleges stabil CMVD-MVA komplex kezelése

A kezelés fő célja a tünetek megszüntetése és a cardialis szövődmények megelőzése-csökkentése. Az antiischaemiás kezelés az elsődleges, de bizonyos bete-



16. ábra. Az elsődleges stabil MVA komplex kezelése

geknél nem mindig hatásos. Ezért a kezelésre nem reagálóknál alternatív kezelési eljárások javasoltak. Nincse-nek egyértelmű evidenciák a kis esetszámú tanulmányok miatt. A javasolt kezelést összefoglalóan mutatja a 16. ábra.^{1, 2, 3, 4, 28, 92, 93, 94, 95, 96}

A hagyományos antiischaemiás szerek

Béta-blokkolók: elsősorban a kardioszelektív, vazodilatátor típusúak (nebivolol, carvedilol) ajánlottak. Különösen a fokozott adrenerg aktivitású, szimpatikotóniás betegeknél, akiknél a magas nyugalmi pulzus mellett terhelésre túl gyorsan emelkedő szívfrekvencia és/vagy vérnyomás jellemző (hyperkinetikus keringésre utaló jelek).

Kalcium-csatorna-blokkolók: vazodilatátor hatásuk révén javítják a coronaria mikrocirkuláció csökkent vazodilatátor kapacitását, valamint a perifériás rezisztencia csökkentésével csökkentik a szív utóterhelésének mértékét is. A nondihidropiridin típusúak negatív kronotróp és inotróp hatásuk következtében csökkentik a szívizom erejét, oxigénfogyasztását. Ugyanakkor kedvező hatásúak lehetnek a MVA okozta mellkasi fájdalom, valamint a terhelés indukálta angina (EKG-n ST depresszió csökkentésében), valamint a terhelési tolerancia javításában. A leggyakrabban alkalmazottak az amlodipin és a verapamil.

Nitrátok: MVA-ban kevésbé hatásosak, mint az obstruktív epicardialis coronariabetegségben. A gyors hatású nitrátok az akut tünetek (angina pectoris) enyhítésére változó hatásfokkal adhatók, a krónikus adagolás kedvező hatására nincsen elegendő bizonyíték. Oka valószínűleg a hypotensio okozta myocardialis hipoperfúzió következtében fellépő reflexes adrenerg aktiváció, ami megnöveli a szívfrekvenciát (ezzel megrövidíti a diastole idejét, csökkentve a szívizom vérellátását, ezáltal az oxigénellátását), és valószínűleg coronariavazokonstriktiót is okoz.

Egyéb antiischaemiás szerek

Xantin származékok: csökkentik a terhelés indukálta anginákat és ischaemiás EKG-eltéréseket, az intravénásan adott aminophyllin effort anginában jó hatású lehet. Fájdalomcsökkentő hatásuk is van a fájdalmat fokozottabban megélt betegeknél. A krónikus adás hatékonyságára nincs egyértelmű, elegendő bizonyíték.

ACE-gátlók és ARB-k: az angiotenzin II szérum és szöveti szintjének csökkentésével javítják a microvascularis coronariák struktúráját és funkcióját, keringését, csökkentve a vazokonstriktív hatásokat, a megnövekedett oxidatív stresszt és a NO degradációját. A legkedvezőbb hatású ACE-gátlók: enalapril, ramipril, cilazapril, ARB-k: irbesartan, amelyek különösen hypertonia esetében javították a CFR-t.

Alfa-receptor-blokkolók: az emelkedett szimpatikus tónus miatti alfa-vazokonstriktiót csökkentve enyhítik a mellkasi fájdalmat, és az ischaemiás epizódok számát, valamint javulhat a terhelési tolerancia is. Ajánlottak: doxazosin, prazosin, clonidin.

Nicorandil: közvetlen nitrátszerű coronaria dilatív hatású, az ATP szenzitív, kálium-csatornákat nyitó. A nitrát alternatívájaként, ha a nitrát nem hatásos, akkor adható.

Trimetazidin: csökkenti a zsírsav- és fokozza a glükózoxidációt, ami javítja a sejt energiatartalékainak felhasználását ischaemia esetén. A myocardialis ischaemiát csökkentő hatása kedvező lehet a terhelési kapacitás növelésében és az ST-depresszió csökkentésében, azonban – ellentétben az obstruktívval – microvascularis coronariabetegségben nem egyértelműen hatásos.

Ranolazin: a késői nátriumbeáramlás gátlásával csökkenti a myocyták intracelluláris Ca-túlterhelését, ischaemiában javítva a relaxációt, a diastolés funkciót, javítva a myocardialis perfúziót. Hatékony microvascularis anginában és obstruktív coronariabetegségben is.

Ivabradin: a sinuscsomó-aktivitás szelektív csökkentésével, bradikardizálva növeli a diastole idejében a coronariatelődést. Kevés adat van microvascularis an-

ginában pozitív hatásáról, míg obstruktív coronariabetegségben egyértelműen hatásos.

Sztatinok: antioxidáns és antiinflammatorikus hatásuk révén javítják az endothelfunkciót, hasznosak lehetnek microvascularis anginában, különösen magas LDL-szintnél. Ajánlottak: szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin.

Ösztrogének: menopausában az ösztrogénhiány patogenetikai tényező az endothelfunkció károsodásában, ezért microvascularis anginában ösztrogénhiány esetén adásuk javasolható, bár hosszú távú hatásuk nem egyértelmű.

Fájdalom megélését csökkentő gyógyszerek: béta-blokkolók, aminophyllin (lásd előzőleg). Az imipramin (triciklikus antidepresszáns, dibenzo-azepin-származék) jelentősen csökkenti a fájdalom megélését, és megelőzi a mellkasi fájdalmakat, de kedvezőtlen mellékhatásai (cardialis, ingerületvezetési zavarok) korlátozzák a használatát. Egyéb szedatívumok a fájdalom megélésében jó hatásúak lehetnek, első választandóként benzodiazepinszármazékok ajánlhatóak. Tekintve a fájdalom megélésében és a gyógyszerhatásban mutatkozó, jelentős individuális különbségekre, amennyiben egyik típusú szedatívum nem hatásos, érdemes másikkal próbálkozni.

Nem gyógyszeres kezelések

Gerincvelő elektromos stimulációja, transcutan elektromos idegstimuláció: nem elterjedt, nem rutin eljárások, még kevés tapasztalat van alkalmazásukkal.

Kardiovaszkuláris rehabilitáció: minden esetben javasoltak, különösen az egyéb terápia mellett refrakternek imponáló tünetek esetében. Fizikai és pszichikai értelemben is javíthat a beteg állapotán. A beteg individuális teljesítőképességére adaptált, megfelelően adagolt aerob mozgásformák, kardiotréning javíthat a terhelési tolerancián, csökkentheti a mellkasi fájdalmat és javíthatja a fájdalom megélését is. Más mozgásformák ún. relaxációs gyakorlatok, mint a jóga vagy taj-csi, a szimpatikotóniát csökkentve hatásosak. Pszichológusi segítség a gyakran előforduló, pszichológiai-pszichiátriai betegségekben szenvedőknél különösen javasolt, a centrális idegrendszerre kedvező mentális hatásokon kívül a szimpatikus idegrendszer tónusát is kedvezően csökkentő (ezáltal a MVA tüneteit mérsékelhető) meditációs gyakorlatok, speciális pszichológiai technikák elsajátítása révén.^{1, 2, 3, 4, 28, 92, 93, 94, 95, 96}

Elsődleges akut MVA

Akut MVA-ra, akut coronaria szindrómára utalhat: az akut mellkasi fájdalom, angina pectoris; a nyugalmi EKG-n ST- és/vagy T-eltérések; a biomarkerek enyhe emelkedése elsősorban troponin, myoglobin.

Koronarográfián a normális vagy közel normális coronariák; a vazokonstriktor ágensekkel (acetil-kolin, ergonovin) nem kiváltható epicardialis coronaria spasmus.

Noninvazív vizsgálatok: CCTA, PET-CT MRI leletei.

A kezelés akut coronaria szindróma és MVD esetében egyaránt intenzív osztályos elhelyezés, a hemodinamikai és egyéb állapottól, tünetektől függően: antianginás, antiarrhythmias, thrombocytágregáció-gátló kezelés, antikoaguláció. A myocardiumkontrakció, perfúzió javítására ACE-gátlók és béta-blokkolók adhatóak, akut coronaria szindróma és akut MVD eseteiben egyaránt, utalva az ESC, EAPCI, ACC/AHA irányelvekre.^{1, 2, 3, 4, 28, 94, 95, 96, 97, 98}

Microvascularis variáns angina

Igen ritka, ezért kevés epidemiológiai klinikai adat áll rendelkezésre. Eltérően a Prinzmetal „variáns” anginától – amelynél akut coronaria stenosis áll fenn –, microvascularis variáns angina esetében az ST-eleváció mellett koronarográfiával strukturálisan és funkcionálisan ép coronariákat észleltek acetil-kolin teszt során. Kezelésében az akut MVA kezelésében ismertettek mellett a Rho-kináz (ROCK) inhibitor fasudil kivédheti az acetil-kolin indukálta microvascularis spasmust, növelve a sejtbeli Rho-kináz aktivitást, de nehezen elérhető. A ROCK-ok különféle fontos sejtfunkciókat közvetítenek, mint például a sejtforma, a mozgékony-ság, a szekréció, a proliferáció és a génexpresszió, amelyekről ismert, hogy hozzájárulnak a szív- és érrendszeri betegségekhez.^{1, 2, 3, 28, 94, 95, 97}

CMVD obstruktív coronariabetegségben

Diagnózis: károsodott hyperaemiás áramlás a CFR, FFR mérésével. **Invazív módon:** koronarográfia, **noninvazíve:** myocardialis perfúziós képalkotó módszerrel (PET-CT, MRI). A lokális/diffúz coronariabetegség és MVD elkülönítése: az FFR és CFR konkordanciáján és diszkordanciáján alapul (lásd az „Invazív vizsgálatok” c. részben).

Iatrogen CMD

Technikailag sikeres percutan coronariaintervenciók (PTCA-PCI) és szívsebészeti beavatkozások (ACBG) után ritkán, de kialakulhat a biomarkerek emelkedése által jelzett myocardialis károsodás. Ennek hátterében distalis okklúzió vagy embolizáció állhat (utóbbi a vena saphena graft PCI-je után gyakoribb, mint a natív coronariákon).

Diagnózis: a beavatkozás utáni 48 órában a troponin 5-szöröse a normál értéknek, elhúzódó ischaemia jelei (több mint 20 percig tartó mellkasi fájdalom vagy ischaemiás ST-eltérések, új patológiás Q-hullám megjelenése, az áramlás csökkenésének angiográfias jelei, embolizáció, a viabilis myocardium csökkenése vagy új falmozgási zavar kialakulása képalkotó módszerrel.

Kezelése: invazív módon: ballonfelfújás, elzárás módosítása, a trombotikus anyag aspirációja, gyógyszer-

3. táblázat. Másodlagos MVD egyéb kardiológiai betegségeiben

Betegség	A CMVD feltételezett patofiziológiája	Coronaria áramlás eltérés	A coronariaáramlás paramétereinek prognosztikai értéke	CFR-t javító kezelés terápiai lehetőségek	Diagnosztika vizsgáló módszerek
HCM	az intramuralis coronariák remodelingje, markáns felvastagodás és lumenszűküllet	a hypertóniával arányos, csökkent hyperaemiás MBF	a csökkent hyperaemiás MBF független előjelzője a cardiovascularis halálzásnak, a szívelégtelenség vagy tartós kamrai tachycardia kialakulásának	akoholos vagy műtéti setalis ablatio antiischaemiás, antiaritmiás szerek	echokardiográfia, CMR koronarográfia
DCM	endothel diszfunkció csökkent microvascularis denzitás, a microvasculatura extravascularis kompressziója a megnövekedett kamrai töltőnyomás következtében	csökkent CFR már a betegség korai stádiumában	a csökkent hyperaemiás MBF független előjelzője a cardiovascularis halálzásnak, a szívelégtelenség kialakulásának a CFR megtartása független előjelzője a CRT kezelés eredményeként kamrafunkció javulásnak	konzervatív kezelés: diuretikumok (kacs és aldosteron antagonistá), béta-receptor-blokkolók, ivabradin ARNI, vazodilatátor: (hidralazin–dihidralazin) digitális trimetazin Q10 obstruktív coronaria betegségnél PCI megfelelés esetén szívtranszplantáció CRT	echokardiográfia, CCTA, CMR, koronarográfia
Szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval (HFpEF)	szisztémás proinflammatorikus állapot, mely a microvascularis coronaria endothel inflammációjához vezet	csökkent CFR		konzervatív terápia:	echokardiográfia, CMR
Aortastenosis	megnőtt hemodinamikai terhelés, amely a balkamrai szívizomtömeg növekedésével csökkenti a diastolés perfúziós időt, mely kedvezőtlen a myocardium vérellátására	csökkent hyperaemiás áramlás, mely a stenosis súlyosságával korrelál		konzervatív terápia aorta műbillentyű beültetés (TAVI)	echokardiográfia, CMR
Myocarditis	endothelsejtek gyulladása, endothel diszfunkció	csökkent CFR	a csökkent CFR és a hyperaemiás MBF előjelzője a nemkívánatos eseményeknek kialakulása	immunszuppresszió, aferezis, szívelégtelenség kezelése	EKG, echokardiográfia, CMR
Amyloidosis	intramyocardialis coronaria erek diffúz media infiltrációja vagy obstrukciója az amyloidlerakódás miatt	csökkent nyugalmi MBF, csökkent hyperaemiás MBF, csökkent CFR		primer: kemoterápia szekunder: alap és társbetegségek kezelése	echokardiográfia, CMR koronarográfia
Sarcoidosis	a gyulladás vagy granuloma okozta microvascularis kompresszió coronaria trombózis	csökkent hyperaemiás MBF a gyulladással összefüggően		immunszuppresszió	echokardiográfia, CMR
Tako-tsubo vagy sressz cardiomyopathia	több ér, epicardialis spasmus, myocardialis, emelkedett katecholamin szintcardiotoxicitás	csökkent balkamra funkció csökkent CBF		antiischaemiás, antiaritmiás kezelés	echokardiográfia, CMR koronarográfia
Anderson-Fabry-betegség	X-kromoszómához kapcsolódó örökítő betegség, több szervet érint, a szívben lerakódó glikoszfinolipidek myocytá hipertrophia révén HCM-szerű kép alakul ki – balkamra funkciózavar, szívizom hegesedéssel			alfa-galaktozidáz	echokardiográfia, CMR, PET

Rövidítések: CBF: coronaria véráramlás; CFR: coronaria áramlási tartalék; CMR: cardialis mágneses rezonanciás képalkotás; CRT: cardialis reszinkronizációs terápia; CCTA: cardio komputertomográfias angiográfia; DCM: dilatativ cardiomyopathia; HCM: hypertrofiás cardiomyopathia; HFmrEF: szívelégtelenség mérsékelten csökkent ejekciós frakcióval; MBF: myocardialis vérátáramlás; MVD: microvascularis coronaria-betegség; PCI: Percutan coronaria interventio^{1,2,3,4, 28, 93, 94, 101}

sen: thrombocytáaggregáció-gátlók, nitroprusszid-nátrium, kalciumcsatorna-blokkolók.

Metaanalízisek felhívják a figyelmet, hogy a stabil anginás betegeknek, kis myocardialis ischaemiás rizikóval a PCI nem javítja a betegség kimenetelét, nincsenek evidenciák, amelyek szerint a PCI a konzervatív kezeléssel jobban csökkenti a halálozást és a nem halálos infarktust.^{1, 2, 3, 28, 97, 98, 99, 100}

Másodlagos MVD egyéb kardiológiai betegségekben

A kardiológia betegségekben kialakuló másodlagos CMVD patofiziológiáját, a coronariaáramlás eltéréseit, paramétereinek prognosztikai értékét, a betegségek diagnosztikáját, valamint a kezelési lehetőségeket összefoglalóan az alábbi 3. táblázatban ismertetjük.

Megbeszélés

A microvascularis coronariabetegség és a háttérben álló microvascularis diszfunkció diagnosztikája és terápiája a betegség heterogenitása és a relatíve kevés rendelkezésre álló adat, evidenciák hiányában igen összetett, bonyolult, idő- és költségigényes feladat. A nonobstruktív ischaemiás szívbetegség (INOCA), az elsődleges MVA-CMVD felismerésére a meghatározott, egységes diagnosztikai kritériumok figyelembevétele szükséges. Hangsúlyozni kell, hogy ez a kórkép még mindig jelentősen alulreprezentált a hazai orvosi gyakorlatban is. Kevésbé közzismert, hogy a kezeletlen CMVD éppoly – különösen nőkben gyakoribb – súlyos szövődményekhez (szívinfarktus, szívelégtelenség stb.) vezethet, mint az obstruktív coronariabetegség, valamint probléma az is, hogy a nonobstruktív ischaemiás szívbetegségnél sok esetben nem alkalmazzák az ajánlott terápiát. Ezért is fontos, hogy az anginás, hypertóniás, pozitív terheléses EKG-tesztnél a „negatív koronarográfia” lelet esetén INOCA-CMVD-re gondoljon a kardiológus, egyéb noninvazív vizsgálatokat javasolva erre a kórképre felhívja a kezelőorvos figyelmét. A CMVD rosszabb prognózisa a diagnosztikai alulértékelés, a noninvazív eljárások kellő mértékű alkalmazásának hiányából adódik.

Ma már hazánkban is a noninvazív kardiológiai képalkotó eljárások fejlődésével a coronariaáramlás indexeinek mérése lehetséges: például a noninvazív CFFR meghatározása nagyobb diagnosztikus pontossággal rendelkezik a lézióspecifikus ischaemia azonosítását illetően az invazív FFR-méréshez képest. A hazai gyakorlatban még mindig elsődleges terheléses EKG-nál pedig érdemes az ESC ajánlása alapján az új preteszt valószínűséget (PTP) figyelembe venni, amelynek bevezetése azt is jelzi, hogy nem szükséges a beteget rutinszerűen közvetlenül invazív kivizsgálásra irányítani, kivéve akut MVA esetében, és/vagy ha a klinikai vagy egyéb adatok nagymértékben utalnak az obstruktív coronariabetegségre. Invazív kivizsgáláskor pe-

dig nonobstruktív coronariabetegyeknél a MVD-re utalható indexek: CFR, FFR, IMR mérésével lehetne az esetleg a háttérben álló CMD-t igazolni, ám a hazai viszonylatban (noha a FFR-mérés finanszírozott és az adozin is elérhető), ezek meghatározása szemlélet- és eszközhiány miatt gyakran elmarad. Az ajánlások szerinti noninvazív vizsgálatok (CCTA, PET, MRI) viszont egyre inkább elérhetőek.

Irodalom

1. **Knuuti J, Wijns W, Saraste A és mtsai:** 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
2. **Kunadian V, Chieffo A, Camici PG és mtsai:** An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur Heart J 2020; **41**: 3504-3520.
3. **Szaunder I:** A microvascularis coronariabetegség diagnosztikája és kezelése. A magyarországi helyzet sajátosságai. LAM 2021; **31**: 11–25.
4. **Szaunder I:** Microvascularis coronariabetegség. Kisért – nagy probléma. Medicina, Budapest, 2021.
5. **Mueller XM:** Microvascular Anatomy of the Heart. Lasers for Ischemic Heart Disease Springer Berlin. 2001. 8-18.
6. **Fonseca AD, Antunes PE, Cotrim MD:** The Morphology, Physiology and Pathophysiology of Coronary Microcirculation. Intech Open 2016..
7. **Feigl EO, Neat GW, Huang AH:** Interrelations between coronary artery pressure, myocardial metabolism and coronary blood flow. J Mol Cell Cardiol 1990; **22**: 375-390.
8. **Crea F, Lanza GA, Camici PG:** Physiology of Coronary Microcirculation. In: Coronary Microvascular Dysfunction. Springer-Verlag Italia. 2014. 3-43. doi <https://doi.org/10.1007/978-88-470-5367-0>
9. **Knaapen P, Camici PG, Marques KM és mtsai:** Coronary microvascular resistance: methods for its quantification in humans. Basic Res Cardiol 2009; **104**: 485–498. doi: 10.1007/s00395-009-0037-z.
10. **Beyer AM, Gutterman DD:** Regulation of the human coronary microcirculation. J Mol Cell Cardiol 2012; **52**: 814-821.
11. **Johnson NP, Gould KL, De Bruyne D:** Autoregulation of Coronary Blood Supply in Response to Demand. JACC Review Topic of the Week. 2021; **77**:18:2335-2345 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.293>
12. **Deussen A, Ohanian V, Jannasch A és mtsai:** Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. J Mol Cell Cardiol 2012; **52**: 794-801.
13. **Vane JR, Anggard EE, Botting RM:** Regulatory functions of the vascular endothelium. N Engl J Med 1990; **323**: 27-36.
14. **Bassenge E, Heusch G:** Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1990; **116**: 77-165.

15. **Motz W, Vogt M, Rabenau O és mtsai:** Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am. J Cardiol* 1991; **68**: 996-1003.
16. **Funk CD:** Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 2001; **294**: 1871-1875.
17. **Schölkens BA:** Kinins in the cardiovascular system. *Immunopharmacology* 1996; **33**: 209-16.
18. **Peters-Golden M, Henderson WR:** Leukotrienes. *The New England Journal of Medicine* 2007; **357**: 1841-1854.
19. **Frishman WH, Grewal P:** Serotonin and the heart. *Annals of Medicine*. 2000; **32**: 195-209.
20. **Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE:** Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders *Circ Res.* 2021; **128**: 136-149.
21. **Heusch G, Baumgart D, Camici P és mtsai:** Alpha-adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischaemia in humans. *Circulation* 2000; **101**: 689-694.
22. **Izzo Jr L:** The sympathetic nervous system in acute and chronic blood pressure elevation. In Oparil S, Weber MA Ed: Hypertension. A Companion to Brenner and Rector's *The Kidney* 2nd ed. Philadelphia. Elsevier. 2005. 60-76.
23. **Fyhrquist F, Saijonmaa O:** Renin-angiotensin system revisited. *J Internal Medicine* 2008; **264**: 224-36.
24. **Ferrario CM:** Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension* 2006; **47**: 515-21.
25. **Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB és mtsai:** The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling. *Int J Inflam* 2014; **2014**: 689360.
26. **Crea F, Montone RA, Rinaldi R:** Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction. *Circ J* 2022; **86**: 1319-1328
27. **Bugiardini R, Merz CNB:** Angina with „normal” coronary arteries. A changing philosophy. *JAMA* 2005; **293**: 477-84.
28. **Crea F, Camici PG, Merz CNB:** Coronary microvascular dysfunction: an update *European Heart J* 2014; **35**: 1101-1111.
29. **Lamendola P, Di Franco A, Tarzia P és mtsai:** Coronary microvascular dysfunction. An update. *Recenti Prog Med* 2011; **102**: 329-337.
30. **Masi S, Rizzoni D, Taddei S és mtsai:** Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications. *European Heart J* 2021; **42**: 2590-2604.
31. **Patel MR, Peterson ED, Dai D és mtsai:** Low diagnostic yield of Elective Coronary angiography *N Engl J Med* 2010; **362**: 886-895.
32. **Aribas E, van Lennep JER, Elias-Smale SE és mtsai:** Prevalence of microvascular angina among patients with stable symptoms in the absence of obstructive coronary artery disease: a systematic review. *Cardiovascular Research*, 2022; **118**:3: 763-771.
33. **Chen Ch, Wei J, AlBadri A és mtsai:** Coronary Microvascular Dysfunction. Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy. *Circ J* 2016; **81**: 3-11. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1002.
34. **Timmis A, Townsend N, Gale CP és mtsai:** European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J* 2020; **41**: 12-85.
35. **Chim CL, Krum H, Lip GHY:** Complications of hypertension: The Heart. in: Crawford HM, diMarco jP, Paulus W (eds): *Cardiology* (3rd ed). Mosby-Elsevier, Philadelphia, 2010. 541-553.
36. **Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI:** Hypertension: A Disease of the Microcirculation? *Hypertension* 2006; **48**: 1012-7.
37. **Zhou W, Brown JM, Bajaj NS és mtsai:** Hypertensive coronary microvascular dysfunction: A subclinical marker of end organ damage and heart failure. *Eur Heart J* 2020; **41**: 2366-2375.
38. **Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S:** Hypertensive heart disease. Etiology and Pathogenesis of Systemic hypertension. In *Cardiology* (3rd ed) Mosby:-Elsevier, 2010, 515-517.
39. **Riaz K, Alan D, Forker AD, Ahmed A:** Hypertensive Heart Disease, E medicine. *medscape.com/article/162449*, 1-47.
40. **Szaunder I:** A hypertoniás szívbetegeés, mint önálló klinikai entitás, új jelentéstartalommal. In: Szaunder I. (szerk.): A hypertoniás szívbetegeés monográfiája. *Vox Medica Kiadói Kft., Budapest*, 2011. 25-29.
41. **Szaunder I:** Hypertoniás cardiomyopathia-hypertoniás szívbetegeés. In: *Kardiológia és hipertológia gyakorló orvosoknak. Gyakorló Orvos Könyvtára. Medicina, Budapest*, 2017. 373-384.
42. **Szaunder I:** Hipertóniás szívbetegeés. *Magyar Belorv Arch* 2019; **2**: 87-94.
43. **Hung MY, Hsu KH, Hung MJ és mtsai:** Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. *Eur J Clin Invest* 2010; **40**: 1094-103.
44. **Fairweather D:** Sex differences in inflammation during atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol* 2014; **8**:3: 49-59.
45. **AlBadri A, Lai K, Wei J és mtsai:** Inflammatory biomarkers as predictors of heart failure in women without obstructive coronary artery disease: A report from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) *PLoS One*. 2017; **12**: e0177684.
46. **Schroder J, Mygind ND, Frestad D és mtsai:** Pro-inflammatory biomarkers in women with non-obstructive angina pectoris and coronary microvascular dysfunction. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019; **24**: 100370.
47. **Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S és mtsai:** Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 1996; **94**: 3232-8.
48. **Kaufmann PA, Gneccchi-Ruscone T, Schafers KP és mtsai:** Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**: 103-109.
49. **Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G és mtsai:** Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 1387-93.
50. **Grundy SM:** Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 635-43.
51. **De Boer MP, Meijer RI, Wijnstok NJ és mtsai:** Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Microcirculation* 2011; **19**: 5-18.
52. **Czernichow S, Greenfield JR, Galan P és mtsai:** Microvascular dysfunction in healthy insulin-sensitive overweight individuals. *J Hypertens* 2010; **28**: 325-32.

53. **Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S és mtsai:** C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41:** 1468-1474.
54. **Teragawa H, Fukuda Y, Matsuda K és mtsai:** Relation between C reactive protein concentrations and coronary microvascular endothelial function. *Heart* 2004; **90:** 750-754.
55. **Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC és mtsai:** Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009; **30:** 1837-43.
56. **Benita T, Lili Barsky L, We J és mtsai:** Coronary microvascular dysfunction: Considerations for diagnosis and treatment. *Cleveland Clinic J Medicine*. 2021; **88:** 561-571.
57. **Koskinas KC:** Appropriate use of non-invasive testing for diagnosis of stable coronary artery disease An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. 2014; **12:** 19.
58. **Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F és mtsai:** International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018; **250:** 16-20.
59. **Radico F, Cicchitti V, Zimarino M és mtsai:** Ischemia in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: Practical Considerations for Diagnostic Tests. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2014; **7:** 453-463.
60. **Fihn S D, Blankenship JC, Alexander KP és mtsai:** ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; **64:** 1929-1949.
61. **Zaya M, Mehta PK, Merz CN:** Provocative testing for coronary reactivity and spasm. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63:** 103-109.
62. **Montone RA, Meucci MC, De Vita A, Lanza GA és mtsai:** Coronary provocative tests in the catheterization laboratory: Pathophysiological bases, methodological considerations and clinical implications. *Atherosclerosis* 2020; **318:** 14-21.
63. **Jansen TP, Konst RE, Elias-Smale SE és mtsai:** Assessing Microvascular Dysfunction in Angina With Unobstructed Coronary Arteries: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021; **78:** 1471-1479.
64. **Del Buono MG, Montone RA, Camilli M és mtsai:** Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases. *JACC State-of-the-Art Review*. *J Am Coll Cardiol* 2021; **78:** 1352-1371.
65. **Mangiaccapra F; Viscusi MM, Verolino G és mtsai:** Invasive Assessment of Coronary Microvascular Function. *J. Clin Med* 2022; **1:** 228.
66. **Van de Hoef TP, de Waard GA, Meuwissen M és mtsai:** Invasive coronary physiology: a Dutch tradition. *Neth Heart J* 2020; **Suppl 1:** 99-107.
67. **Ghobrial M, Arfah H, Gosling R és mtsai:** The new role of diagnostic angiography in coronary physiological assessment. *Heart*. 2021; **107:** 783-789.
68. **Usui E, Murai T, Kanaji Y és mtsai:** Clinical significance of concordance or discordance between fractional flow reserve and coronary flow reserve for coronary physiological indices, microvascular resistance, and prognosis after percutaneous coronary intervention. *Euro Intervention* 2018, **20;** **14:** 798-805.
69. **Candrea A, Gallinoro E, van 't Veer M és mtsai:** Basics of coronary thermodilution. *J Am Coll Cardiol Interv* 2021; **14:** 595-605.
70. **Gulati M, Phillip D. Levy PD és mtsai:** 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol*. 2021; **78:** e187-e285.
71. **Laddu AA, Alderon L, Chaitman B:** Exercise testing. In *Coronary Artery Disease*. Ed: Willerson JT, Holmes DR Jr. Springer-Verlag, London, 2015. 181-201.
72. **Rodgers G, Heinzman K:** ECG and Standard exercise Stress Testing. In: *Chronic Coronary Artery Disease*. Ed: De Lemos JA, Omland T. Elsevier. Philadelphia. 2018. 115-128.
73. **Balady GJ, Morise AP:** Exercise Electrocardiographic testing. In: *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th edition. Ed: Bonow RO, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GE, Braunwald E. Elsevier Saunders. Philadelphia. 2019. 154-173.
74. **Schindler TH, Dilsizian V:** Coronary Microvascular Dysfunction. Clinical Considerations and Noninvasive Diagnosis *JACC. Cardiovascular Imaging* 2020; **13:** 140-155.
75. **Schroder J, Prescott E:** Doppler Echocardiography Assessment of Coronary Microvascular Function in Patients With Angina and No Obstructive Coronary Artery Disease *Front. Cardiovasc. Med*. 2021.
76. **Crea F, Lanza GA, Camici PG:** Transthoracic Doppler Echocardiography. In: *Coronary Microvascular Dysfunction*. Springer-Verlag Italia, 2014. 52-55.
77. **Galderisi M:** Diagnosis and Management of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in the Hypertensive Patient *American Journal of Hypertension*, 2011; **24:** 507-517.
78. **Nagueh, F, Otto A. Smiseth OA és mtsai:** ASE/EACVI Guidelines and Standards. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; **29:** 277-314. doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011
79. **Galuszka OM, Steffens D, Friebe J és mtsai:** The value of speckle-tracking echocardiography for detection of coronary microvascular disease *European Heart Journal* 2017; **38** suppl_1, ehx502. P1800.
80. **Camici PG, D'Amati G, Rimoldi O:** Coronary microvascular dysfunction. Mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol* 2014; **12:** 48-62.
81. **Feher A, Sinusas AJ:** Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic SPECT, PET, Ultrasound, CT and MR Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; **10:** e006427.
82. **Schindler TH, Dilsizian V:** Coronary Microvascular Dysfunction. Clinical Considerations and Noninvasive Diagnosis *JACC. Cardiovascular Imaging* 2020; **13:** 140-155.
83. **Ayub MT, Kalra D:** Coronary Microvascular Dysfunction and the Role of Noninvasive Cardiovascular Imaging Diagnostics (Basel). 2020 Sep; **10(9):** 679.

84. **Mathew RC, Bourque JM, Salerno M és mtsai:** Cardiovascular Imaging Techniques to Assess Microvascular Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; **13**: 1577-1590.
85. **Tesche CH, De Cecco CN, Albrecht MH és mtsai:** Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve Radiology 2017; **285**: 17-33.
86. **Pelletier-Galarneau MP, Dilsizian V:** Microvascular Angina Diagnosed by Absolute PET Myocardial Blood Flow Quantification *Curr Cardiol Rep.* 2020; **28**; **22**: 9.
87. **Danad I, Raijmakers PG, Appelman YE és mtsai:** Hybrid imaging using quantitative H215O PET and CT-based coronary angiography for the detection of coronary artery disease. *J Nucl Med* 2013; **54**: 55-63.
88. **Crea F, Lanza GA, Camici PG:** Cardiac Magnetic Resonance. In: *Coronary Microvascular Dysfunction*. Springer-Verlag Italia; 2014. 61-63.
89. **Kramer CM, Barkhausen JR, Flamm SD és mtsai:** Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; **15**: 91.
90. **Rahman H, Scannell CM, Demir OM és mtsai:** High-Resolution Cardiac Magnetic Resonance Imaging Techniques for the Identification of Coronary Microvascular Dysfunction *JACC: Cardiovascular Imaging* 2021; **14**: 978-986.
91. **Farber G, Kevin E, Boczar KE és mtsai:** The Future of Cardiac Molecular Imaging Seminars in Nuclear Medicine 2020; **50**: 367-385.
92. **Crea F, Lanza GA, Camici PG:** Treatment of Primary CMD. in *Coronary Microvascular Dysfunction*. Springer-Verlag Italia. 2014. 195-213.
93. **Vancheri F, Longo G, Vancheri S. és mtsai:** Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med* 2020; **9**: 2880.
94. **Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M és mtsai:** Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; **8**: 210-20.
95. **Lanza GA, Parrinello R, Figliozzi S:** Management of microvascular angina pectoris. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; **14**: 31-40.
96. **Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG és mtsai:** ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice. *Am Coll Cardiol* 2014; **64** (**24**): e139-e228.
97. **Merz NB, Pepine CJ, Walsh MN:** Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-based Therapies and Research Agenda for the Next Decade *Circulation.* 2017; **135**: 1075-1092.
98. **Collet JP, Thiele H, Barbato E és mtsai:** 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* 2020; ehaa575.
99. **Jacqueline E, Tamis-Holland JE, Hani Jneid H, Harmony R. és mtsai:** Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019; **139**: 891-908.
100. **Abdu FA, Mohammed A-Q, Liu L. és mtsai:** Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Review of the Current Position. *Cardiology* 2020; **145**: 543-552.
101. **Crea F, Lanza GA, Camici PG:** CMD in Myocardial Diseases. In *Coronary Microvascular Dysfunction*. Springer-Verlag Italia. 2014. 115-121.

Levelezési cím: Dr. Szauder Ipoly
 Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ
 1015 Budapest, Ostrom u. 27.
 e-mail: drszauderipoly@gmail.com