

Vazospazmus a koronáriákon

Bakos Zoltán dr., Kristóf Éva dr., Édes István dr.,
Csiki Zoltán dr., Czuriga István dr.

Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet, Debrecen

Vazospazmus során valamely érszakaszon reverzibilis érszűkület alakul ki, a distalis terület következményes szöveti hipoperfúziójával. Ennek mértéke, helye, és ideje befolyásolja a további klinikai kimenetelt. A kiváltó ok pontos patofiziológiája nem teljesen tisztázott, az eddigi adatok multifaktoriális eredetet valószínűsítenek. Megjelenését tekintve több formája ismert, számos betegséget utánozhat, olykor komoly diagnosztikai nehézséget okozva a klinikusnak. Tekintettel növekvő elfordulására, a téma aktualitására, jelen dolgozatukban a szerzők a koronária vazospazmussal járó klinikai állapotok diagnosztikáját és terápiáját foglalják össze.

Patomechanizmus

A vazospasztikus betegségek a mindennapi gyakorlat számára fontos, de kevésbé ismert kórképek közé tartoznak. Felismerésük és megfelelő kezelésük, valamint a prognózisuk ismerete alapvető a kezelőorvos számára, mivel egyre gyakrabban találkozunk olyan, sokszor differenciáldiagnosztikai problémát okozó kórképekkel, aminek a hátterében valamilyen vazospasztikus zavar áll. Egyidejűleg több szerv érrendszere is érintett lehet, változatos tüneteket produkálva - a klinikai gyakorlatban leggyakrabban Raynaud-jelenséghez, angina pectorishoz, migrénhez társultan találkozunk vazospazmussal, de előfordulhat Crohn-betegségben, subarachnoidealis vérzésben, cerebrovaszkuláris kórképekben, látás-, és hallászavarokban is (1) -, közös azonban bennük, hogy a kialakult szűkület csökkenti a perfúziót és változó súlyosságú szöveti iszkémiát hoz létre. Számos mechanizmusról feltételezik, hogy szerepe lehet a kóros vazospazmus kialakulásában, az egyes tényezők kizárólagossága, önálló volta azonban nem bizonyított (3) (1. táblázat).

Endothel-diszfunkció

Az endothel az érrendszer belfelszínén egy sejtrétegben a simaizomsejtek és a keringő vér között helyezkedik el. Tömegét tekintve szervezetünk legnagyobb endokrin szerve (mintegy 1800 g), amely hormonok, vazoaktív anyagok termelése révén aktívan részt vesz a keringés, a véralvadás és sok egyéb folyamat szabályozásában.

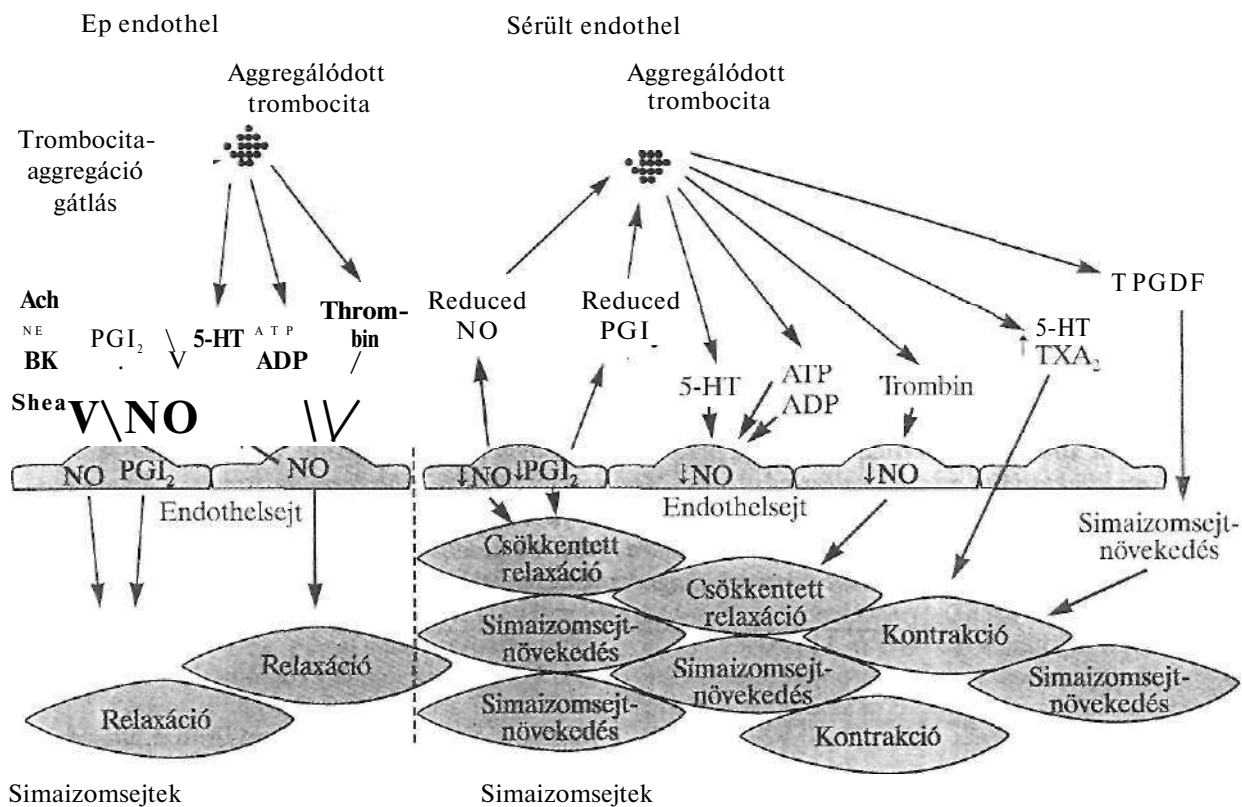
Az endothel a keringő vérrel való közvetlen kapcsolata révén képes annak folyamatos áramlását biztosítani szélsőségesen változó körülmények között is, emellett aktívan részt vesz a hemosztázis és a lokális gyulladási folyamatok regulációjában is. Ep endothel esetén a véráramlás okozta nyíró erők, hypoxia,

vazoaktív anyagok (angiotenzin-II, trombin, adrenalin, kortizol, citokinek), mind NO-szintézist indukálnak. A felszabaduló NO egyrészt vazodilatátor hatású, másrészt gátolja az endothel apoptozist, fokozza a proliferációt, és a lízis irányába tolja el a véralvadási folyamatot. Ha funkciója sérül, megbomlik az általa fenntartott egyensúly, csökken az adott érterületen a vazodilatátorok mennyisége, és kiesik a simaizom szabályozó funkció is (2). A vérben keletkező vazoaktív anyagok hatása közvetlenül a simaizomsejteken érvényesül, hipertrófiát, hiperkontraktilitást idézve elő (1. ábra).

Az endothel-diszfunkció azonban önmagában nem elégséges tényező a vazospazmushoz. Acetilcolin adásakor - amely ép endothelen hatva vazodilatátor hatású - diffúz spazmus alakul ki a teljes érszakasban (4). Ezzel szemben a spazmus lokális folyamat, és feltételezhető, hogy az endothel-diszfunkció inkább következmény mintsem kiváltó ok. A vazo-konstriktor hatású szabad gyökök megkötése által az antioxidánsok, és a tetrahydro-biopterin alkalmazása képes funkciójavulást elérni, de nem befolyásolja a spasztikus események számának gyakoriságát. Valószínű, hogy az endothel sérülése és az alatta levő simaizomzat fokozott válaszkészsége együttesen okoz vazospazmust, amit a lokálisan kialakuló remodeling tovább súlyosbíthat.

1. táblázat: Vazospazmus legfontosabb okai

Endothel-diszfunkció
Neurohumorális faktorok
Genetikai okok
Gyulladási és allergiás válasz
Reaktív oxigén gyökök
Simaizom kontraktilitás



1. ábra: Bal oldalon az ép endothelsejtek barrierregulátor szerepe látható. A felszabaduló vasoaktív anyagok az endothelre hatva fokozzák az NO és prosztaciklin (PGI₂) képződést. A keletkezett termékek gátolják a trombocita-aggregációt, és vazodilatátor hatásuk révén növelik az áramlást, mintegy kimosva az adott érszakaszt. Sérülést követően (jobb oldal) az egyensúly felbomlik. A felszabaduló anyagok a megszánt barrier miatt közvetlenül a simaizomsejteken hatnak, másrészt az endothel által termelt NO, és PGI₂ csökkent képződése miatt a folyamat a kontrakció irányába tolódik el.

Neurohumorális hatások

A neurohumorális faktorok elsősorban az epikardiális spasmus kiváltásában játszanak szerepet, amihez az autoreguláció zavara is gyakran társul. Egyes tanulmányok szerint a vagus tónusának csökkenése segít a spasmus megelőzésében (5, 6). Paraszimpatikus aktivitásfokozódásra spasmus alakulhat ki, ezt támasztja alá a paraszimpatikus neurotranszmitter acetilkolin provokáló hatása. Sérült endothel mellett felszabaduló neurotranszmitter a media-adventitia határon közvetlenül a simaizomsejtek muszkarin receptorain hatva fejti ki hatását, spazmust okozva. Érdekes módon az érzelmi stressz indukáló hatása nem gyakori.

A szimpatikus aktiváció érszűkítő hatása, legyen az centrális, perifériás vagy gyógyszeres, jól ismert. Jelenleg az alfa-1- és alfa-2-adrenerg mechanizmus tűnik a legjelentősebbnek (7). Mindezek ellenére az adrenerg receptor-blokkolók nem képesek jelentősen csökkenteni a spasmus kialakulásának gyakoriságát (8). Szimpatikus denerváció esetén (pl. szívtranszplantáció), amely kiküszöböli a neurohumorális hatást, is látunk spazmust, ami arra enged következtetni, hogy az adrenerg aktiváció sem kritikus kiváltó tényező.

Genetikai okok

Az érgörcsre való hajlam nem követi a mendeli öröklődés szabályait. Legtöbbet tanulmányozott gén az NO-szintetázé, amelynek missense mutációját sikerült kimutatni. Japán kutatók szerint, az NO-szintetáz gén 298-as aminosav Glu-Asp cseréje esetén 2,5-szer gyakrabban alakult ki vazospasmus, mint azokban akik nem hordozzák ezt a genetikai variációt (9). Más eltérés is ismert. Nakayama és munkatársai, az 5' régió T-786-C mutáció jelenléte esetén gyakrabban találtak miokardiális infarktussal, annak ellenére, hogy a koronarogram stenosiszt nem igazolt (10). A genetikai faktorok, a csökkent NO-termelés és szabadgyök-fogó képesség mellett (11), a fokozott HLA-DR2 antigén expresszió szintén fontos szerepet játszik a spasmus kialakításában, sugallva a folyamat gyulladással háttérrel (12).

Gyulladásos és allergiás reakció, reaktív oxigén gyökök

A gyulladási folyamatok prekurzoroként szerepelnek az ateroszklerózisban, valamint hozzájárulnak a vazospasmus kialakulásához, erre utal a NSAID által kiváltott anafilaxiás reakcióhoz társult típusos vazospasztikus angina, melynek háttérében a nagy mennyiségben felszabaduló hisztamin állhat (13). Gyulla-

2. táblázat: A koronáriaáramlás meghatározó tényezői

Külső faktorok

Aortanyomása
Neurohumorális faktorok
Szívfrekvencia
Myocardium metabolizmus
Myocardium kontraktilitás
Szegmens megrövidülés
Elektromos aktiváció és vezetőképesség

Belső faktorok

Autoreguláció
Miogén tónus
Endothelhatás
Vazodilatátor faktorok
Vazokonstriktor faktorok
Reaktív oxigén gyökök
Irányított vazodilatáció

dásos válasz során felszabaduló reaktív oxigén gyököknek is fontos szerepet tulajdonítanak. A képződött szabad gyökök mennyisége, valamint a sejt anti-oxidáns és NO-termelő kapacitása határozza meg a kialakuló biológiai hatást. A gyulladás során képződött szuperoxidok az NO-t peroxinitritekké alakítják, amelyek egyrészt kevésbé hatásos vazodilatátorok, másrészt nitrozilálódva számos, a dilatátor válaszban résztvevő enzimet inaktíválnak (14).

Gátolják még a simaizomsejtek Ca^{++} -függő K^{+} -csatornáit, valamint a feszültségfüggő K^{+} -csatornákat, amelyek a cAMP-mediálta dilatációban vesznek részt. Tehát a peroxidok direkt és indirekt útvonalon keresztül az egyensúlyt a vazokonstriktió irányába tolják el.

Fokozott simaizom-kontraktilitás

A csökkent dilatációs képesség, a fokozott vazokonstriktió hajlam és a megnövekedett miozín könnyű lánc kináz aktivitás is fontos szerepet kap. Az enzim megnövekedett működése fokozott válaszkészséget eredményez. A Rho - egy kis GTP-kötő protein - érzékenyíti a sejteket a Ca^{++} iránt azáltal, hogy Rho-kinázon keresztül gátolja a myosin foszfatáz aktivitást. *Kandabash és mtsai.* Y-27632-val, egy szelektív Rho-kináz gátló vegyülettel képesek voltak gátolni a szerotonin indukálta vazospazmust és hiperkontraktilitást (15). PCR-vizsgálattal a spasztikus szegmensekben nagyobb Rho-kináz mRNS-mennyiség mellett a miozín könnyű lánc 2 helyen történő foszforilációja volt kimutatható, amely ép szegmensek esetében nem volt fellelhető. Az Rho-kináz útvonal jelentősége a szívsebészetben alkalmazott érgraftoknál is megfigyelhető, ahol a spazmus a korai graft-elégtelenség egyik oka lehet. Kimutatták, hogy Ca^{++} -szint-csökkentés és L-típusú Ca^{++} -csatorna-blokkoló nélkül az Rho-kináz szelektív gátlása képes volt az érszűkület kialakulását blokkolni (16). Hasonló eredményeket értek el cerebrális vazospazmus esetén is. További klinikai tanulmányokkal szükséges igazolni az Rho-kináz-gátlók létjogosultságát a vazospazmus terápiájában (17).

Vazospazmus az epikardiális erekben: Prínzmetal (variáns) angina

A szívizom perfúzióját számos külső és belső faktor befolyásolja (2. táblázat). Külső tényezők közé tarto-

zik az aorta nyomása, a myocardium tónusa és anyagcseréje, valamint különböző neurohormonális hatások. Belső tényezők közül legfontosabb az autoreguláció, amely biztosítja a konstans perfúziót a változó nyomás mellett is. Az endothel vazóaktív faktorok segítségével szintén befolyásolja az értónust.

A variáns angina pontos oka az intenzív kutatás ellenére sem tisztázott. A nehézséget az időbeli és térbeli megjelenésének változékonysága adja, ami gyakran lehetetlenné teszi a pontos lokalizációt. Spazmus során az epikardiális erek drámai összehúzódása révén az áramlás oly mértékben lecsökken, hogy transzmurális iszkémia alakulhat ki az ellátandó területen. Ez reflexesen tenzióemelkedést és/vagy tachycardiát okoz. Nem szabad összetéveszteni a kis és a nagy koronáriák vazokonstriktiójával, amely normális válasz lehet olyan stimulusokra, mint pl. hideghatás. Panasz alatti EKG-n ST-elevációt látunk (18). Típusosan a hajnali órákban, nyugalomban, vagy stressz hatására jelentkezik, tartamát tekintve néhány perc, esetleg másodpercek, de jelentkezhet shubokban 20-30 perces periódusokban is, szublingvális nitrát többnyire prompt szünteti a panaszokat. Az instabil anginával felvett betegek 2%-ában fordul elő, többnyire az 50-60 éves korosztályt érinti, férfiakban ötször gyakoribb. Anamnesztikusan az egyetlen elfogadott rizikótényező az erős nikotinabúzus, de gyakran szerepel még hypomagnesaemia, alkoholmegvonás, migrén, Raynaud-jelenség, hyperthyreosis, illetve vazoregulációs zavar is.

Patogenezis

Spazmusra hajlamos egyéneknél már nyugalomban is fokozott bazális értónus figyelhető meg, és az invazív mérések arra engednek következtetni, hogy az epikardiális erek mellett a rezisztenciaarteriák is érintettek. Kóroki tényező lehet az ér minimális ateroszklerotikus elváltozása, sérülése, az adott érszakasz hiperszenzitivitása és hiperreaktivitása a vazokonstriktor stimulusokra (19). A simaizomsejt myofibrillum kontrakció szabályozási zavara, valamint az endothel által szintetizált relaxáló- és kontraháló faktorok egyensúlyának megbomlása is szerepet játszik a patomechanizmusban (20, 21). A fokozott kontraktilitásért az Rho-kináz (22) és a Na^{+} - H^{+} -antiport (23) fokozott aktivitása, K^{+} -ATP-dependens csatorna csökkent működése is felelőssé tehető. Vazóaktív anyagok hatására, mint a tromboxán- A_2 , sze-

rotonin, endothelin, hisztamin, fibrinopeptid-A, nikotin, fokozottabb választ kapunk a spasztikus szakaszokon. A kialakult stázis elősegíti a trombociták vasoaktív anyagainak felszabadítását, a leukociták kikapadást (amely a lokális gyulladásos folyamatok induktor), valamint a fibrinogenezist is. Erre utal a plazma fibrinopeptid-A-szint emelkedése, az immunregulációs rendszer aktiválódása, és az iszkémiás panaszok egyidejű jelentkezése.

Diagnózis

A diagnosztika alapját a fájdalom alatt készült EKG jelenti. Terheléses EKG-vizsgálat is alkalmas lehet a spazmus provokációjára, specifitása azonban korlátozott. Hiperventilációt alkalmazva terhelés előtt, és ezt 3 egymás utáni napon megismételve, a vizsgálat szenzitivitása közelíti a 100%-ot (24, 25). Holter-monitorozás segíthet az iszkémiás periódusok felderítésében. Koronarográfia során gyakran a proximális érszakasz spazmusát látjuk, intravaszkuláris ultrahang (IVUS) alkalmazásával fény derülhet minimális lézióra, vagy súlyos fokális eltérésre is. Leggyakrabban a jobb koronária, utána a ramus anterior descendens érintett, de az esetek 45%-ában egyszerre több ér is involvált lehet.

Spazmus kiváltására többféle provokációs teszt ismert, ezek közül a legérzékenyebb az ergonovin teszt, amely az alfa-adrenerg és szerotoninerg receptorok stimulálása révén direkt konstriktor hatást gyakorol az erek simaizomzatára. Acetilcolin hatására a sérült endothel vazokonstriktcióval válaszol, és mivel intrakoronáriásan is alkalmazható, lehetővé válik az erek szelektív vizsgálata. Szövődmények lehetnek kamrai tachiaritmiák, supraventricularis ritmuszavarok (sinusleállás, AV-blokk), syncope, súlyosabb esetekben szívmegállás. Esetenként a spazmus akut koronáriatrombózist, ezáltal miokardiális infarktust okoz (26).

Kezelés

A dihidropiridin típusú Ca^{++} -csatorna-blokkolók, különösen a hosszú hatású készítmények (nifedipin retard, felodipin, amlodipin, nisoldipin) - lehetőleg maximális dózissal titrálva - elsővonalszerek közé tartoznak, és hosszú hatású nitrátokkal (ISMN) kombinálva, a spasztikus epizódok számát jelentősen képesek csökkenteni. Gyógyszerérzékenység esetén, perzisztáló esetekben anti-alfa-adrenerg készítmények (guanetidin, clonidin), antioxidáns tulajdonsággal bíró vitaminok (C, E) segíthetnek (27). Ionok, elsősorban Mg^{++} , K^{+} pótlása hasznos lehet. Magyarországon jelenleg még nem kapható K^{+} -csatornanyitó (nicorandil) szintén szóba jönnek. Variáns angina és izolált proximális stenosis együttes jelenléte esetén a perkután koronária-intervenció, vagy a koronária bypass megfontolandó, de szűkület nélküli esetekben kontraindikált. Azon betegeknek, ahol fennáll az aritmia lehetősége, pacemaker-, vagy ICD-implantáció megfontolandó. Az acetilszalicilsav a vazodilatátor hatású prosztaciklinek képzésének gátlása révén fokozhatja a tüneteket. Nem szelektív bétareceptor-

blokkolók a béta₂-receptorra hatva elősegítik a spasztikus epizód megnyúlását, ezért alkalmazásuk nem javasolt.

Mikrovaszkuláris angina - Kardiális X-szindróma

Az esetek egy részében a variáns anginához hasonló panaszokat, gyakran pozitív terheléses EKG-t és szcintigráfiát tapasztalunk, invazív vizsgálat során szöveti iszkémiára utaló jelekkel, de az epikardiális erek spazmusa nem igazolható. Általában peri- vagy posztmenopauzában lévő, vagy fiatal hysterectomián átesett nőknél fordul elő, ahol recidív mellkasi fájdalom, pozitív kerékpár-ergometria, és szegényes anamnézis észlelhető (28). Az esetek nagy részében enyhe fokú billentyűbetegség, balkamra-hipertrofia, kezeletlen hipertónia is társulhat a mikrovaszkuláris anginához. Az erek kalcifikációja gyakoribb, mint a kontrollesekben, de nem éri el a bizonyítottan szívbetegségben szenvedők szintjét.

Patogenezis

Nem minden részletében ismert, állatmodellekből nyert adatok alapján feltételezhető, hogy a mikrovaszkulátúra vazokonstriktor stimulusok iránti fokozott érzékenysége lehet a háttérben, nem pedig a szív mikrovaszkulaturájának fokális spazmusa (29). Rövid ideig tartó iszkémiás epizódok hatására átmeneti endothel-diszfunkció alakulhat ki. Ez a koronáriákat, és a szív mikrovaszkulaturáját fokozottabban érinti, ezért feltételezhető, hogy mikrovaszkuláris angináért az endothel iszkémia okozta kábulata (endothel stunning) a felelős. A szelektív Rho-kinázgátló Fasudil® alkalmazása ebben a körképben is hatékonyan képes csökkenteni a vazospasztikus események számát, alkalmazása ígéretesnek tűnik (30).

Terápia

A kezelés jelenleg még nem egységes. Nőkben felmerült az ösztrogén alkalmazása, de evidenciaszintű tapasztalatok még nem állnak rendelkezésre (31). Nitrátok és béta-blokkolók alkalmazása nem mindig hatásos. A Ca^{++} -csatorna-gátlók (lehetőleg vazoszelektív hosszú hatású készítmények maximális dózissal titrálva) itt is hatásosak, igaz kevésbé (32), mint variáns anginában, de képesek csökkenteni az epizódok gyakoriságát. Orálisan alkalmazott aminofillin származékok alkalmasak a terhelés provokálta fájdalom csökkentésében. Újfajta kezelési lehetőség a metabolikus aktivitást fokozó szerek (trimetazidin) alkalmazása, amelyek a hosszú szénláncú zsírsavak béta oxidációjáért felelős 3-ketoacil-CoA-reduktáz részleges gátlásával csökkentik a zsírsavak mitokondriális oxidációját. Jól kombinálhatók a hagyományos antianginás szerekkel.

Szedatívumok is eredményesek lehetnek a szimpatikus tónus csökkentése révén. Azokban az esetekben, ahol az adekvát terápia mellett is perzisztáló panaszokkal találkozunk, ott a gyógyszeres kezelés kiegészítőjeként pszichoterápia is szóba jöhet. A fenti körképek ismeretének gyakorlati jelentősége nagy, az

epikardiális, és mikrovaszkuláris erek spazmusa gyakori klinikai entitás, gyakran találkozunk vele a mindennapi háziorvosi gyakorlatban is. A biztos diagnózis felállítása fontos, hiszen a pontos diagnózis birtokában lehetséges csak az adekvát terápia. Fontos a hosszú távú gyógyszeres kezelés és gondozás, amely a háziorvos és a kardiológus hatékony együttműködésén kell, hogy alapuljon.

Irodalom: 1. Gasser P Clinical syndromes with vasoconstrictor response. Wien Klin Wochenschr 1991; 103 (8): 217-221. - 2. Bellamy MF, Goodfellow J, Tweddel AC, et al. Syndrome X and endothelial dysfunction. Cardiovasc Res 1998; 40: 410-417. - 3. Konidala S, Gutterman DD. Coronary vasospasm and the regulation of coronary bloodflow. Prog Cardiovasc Dis 2004; 46 (4): 349-373. - 4. Sun H, Mohri M, Shimokawa H, et al. Coronary microvascular spasm causes myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. J Am Coll Cardiol 2002; 39 (5): 847-851. - 5. Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, et al. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. J Am Coll Cardiol 1996; 28 (5): 1249-1256. - 6. Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, et al. Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. Circulation 1974; 50: 534-539. - 7. Bache RJ, Homans DC, Dai XZ. Adrenergic vasoconstriction limits coronary bloodflow during exercise in hypertrophied left ventricle. Am J Physiol 1991; 260 (5 Pt 2): H1489-H1494. - 8. Winniford MD, Filipchuk N, Hillis LD. Alpha-adrenergic blockade for variant angina: a long-term, double-blind, randomized trial. Circulation 1983; 67 (6): 1185-1188. - 9. Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, et al. A missense Glu298Asp variant in the endothelial nitric oxidé synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese. Hum Genet 1998; 103 (1): 65-69. - 10. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al. T-786C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxidé synthase gene is associated with coronary spasm. Circulation 1999; 99 (22): 2864-70. - 11. Heitzer T, Brockhoff C, Mayer B, et al. Tetrahydrobiopterin improves endothelium-dependent vasodilatation in chronic smokers: Evidence for a dysfunctional nitric oxidé synthase. Circ Res 2000; 86: 36-41. - 12. Horimoto M, Wakisaka A, Takenaka T, et al. Familial evidence of vasospastic angina and possible involvement of HLA-DR2 in susceptibility to coronary spasm. Jpn Circ J 1998; 62 (4): 284-288. - 13. Móri E, Ikeda H, Ueno T, et al. Vasospastic angina induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Cardiol 1997; 20 (7): 656-658. - 14. Secombe JF, Pearson PJ, Schaff HV Oxygen radical-mediated vascular injury selectively inhibits receptor-dependent release of nitric oxidé from canine coronary arteries. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107: 505-509. - 15. Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, et al. Inhibition of myosin phosphatase by upregulated rho-kinase plays a key role for coronary

artery spasm in porcine model with interleukin-beta. Circulation 2000; 101 (11): 1319-23. - 16. Batchelor TJ, Sadaba JR, Ishola A, et al. Rho-kinase inhibitors prevent agonist-induced vasospasm in human internal mammary artery. Br J Pharmacol 2001; 132: 302-308. - 17. Wickman G, Lan C, Vollrath B. Functional roles of the rho/rho kinase pathway and protein kinase C in the regulation of cerebrovascular constriction mediated by hemoglobin: Relevance to subarachnoid hemorrhage and vasospasm. Circ Res 2003; 92: 809-816. - 18. Kaski JC, Maseri A, Vejar M, et al. Spontaneous coronary artery spasm in variant angina is caused by a local hyperreactivity to a generalized constrictor stimulus. J Am Coll Cardiol 1989; 14 (6): 1456-1463. - 19. Kaski JC, Crea F, Meran D, et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. Heart 1986; 74 (6): 1255-1265. - 20. Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, et al. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. J Am Coll Cardiol 1996; 28 (5): 1249-56. - 21. Lanza GA, Candia E, Ramongoli E. Increased platelet sodium-hydrogen exchanger activity in patients with variant angina. Heart 2003; (89): 935-6. - 22. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, et al. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. Circulation 2002; 105 (13): 1545-7. - 23. Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, et al. Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary-artery spasm. N Engl J Med 1992; 326 (22): 1451-5. - 24. Sueda S, Hashimoto H, Ochi N, et al. New protocol to detect coronary spastic angina without fixed stenosis. Jpn Heart J 2002; 43 (4): 307-317. - 25. Sueda S, Suzuki J, Watanabe K, et al. New non-invasive protocol for detection of coronary spastic angina with significant organic stenosis. Coron Artery Dis 2001; 12 (4): 295-303. - 26. Gasparone A, Tornai F, Versaci F. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. Am J Cardiol 1999; 84: 96-98. - 27. Miwa K, Miyagi Y, Igawa A. Vitamin E deficiency in variant angina. Circulation 1996; 94: 14-8. - 28. Kaski JC. Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. Cardiovasc Res 2002; 53 (3): 620-6. - 29. Saitoh S, Onogi F, Aikawa K, et al. Multiple endothelial injury in epicardial coronary artery induces downstream microvascular spasm as well as remodeling partly via thromboxane A2. J Am Coll Cardiol 2001; 37 (1): 308-315. - 30. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa X, et al. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. J Am Coll Cardiol 2003; 41 (1): 15-19. - 31. Kaski JC. Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. Cardiovasc Res 2002; 53 (3): 620-6. - 32. Masumoto A, Mohri M, Takeshita A. Three-year follow-up of the Japanese patients with microvascular angina attributable to coronary microvascular spasm. Int J Cardiol 2001; 81 (2-3): 151-156.