

CZU: 161.132.2-07-037

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.16>

ACTUALITĂȚI ÎN MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU BOALĂ CORONARIANĂ CRONICĂ NON-OBSTRUCTIVĂ

Olga DICUSAR, cercetător științific, doctorand,
Tatiana CARAGEA, cercetător științific, doctorand,
Mihaela MUNTEANU, cercetător științific, dr. șt. med.
Victoria IVANOV, prof.cercet., dr.hab.șt.med.,
Mihail POPOVICI, academician AȘM, prof.univ., dr.hab.șt.med.

IMSP Institutul de Cardiologie
Laboratorul științific „Cardiologie intervențională”

Rezumat.

O mare majoritate (până la 70%) dintre pacienții supuși angiografiei coronariene din cauza anginei și a semnelor de ischemie miocardică nu au artere coronare obstructive. Studiile efectuate în ultimele decenii au evidențiat că disfuncția coronariană microvasculară (DCM) și vasospasmul epicardic sunt mecanismele fiziopatologice de bază ale bolii coronariene cronice (BCC) non-obstructive, iar în funcție de mecanismul subiacent se diferențiază trei endotipuri clinice: angina microvasculară, vasospastică și mixtă. Este demonstrat că diagnosticul corect și tratamentul personalizat în funcție de endotipul BCC non-obstructive este asociat cu o calitate mai bună a vieții și un prognostic mai favorabil pe termen lung.

Pacienții cu BCC non-obstructivă necesită un control la fel de bun al factorilor lor de risc cardiovascular ca și pacienții cu obstrucția arterelor coronare. Statinele și inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA) au efecte benefice la majoritatea pacienților. Tratamentul anti-anginal de prima linie sunt betablocantele și/sau blocante ale canalelor de calciu, în funcție de mecanismul subiacent (disfuncție coronariană microvasculară sau vasospastică). Medicamentele de linia a doua sunt ivabradina, ranolazina și nicorandilul, iar inhibitorii de rho-kinaza și antagoniștii receptorilor de endotelină reprezintă potențiale medicamente pentru tratamentul pacienților cu BCC non-obstructivă în viitor.

Cuvinte cheie: BCC non-obstructivă, angina microvasculară, angină vasospastică.

Summary. Updates in the management of patients with non-obstructive coronary artery disease.

A large majority (up to 70%) of patients undergoing coronary angiography because of angina and signs of myocardial ischemia do not have obstructive coronary arteries. The studies carried out in the last decades have shown that microvascular coronary dysfunction (CMD) and epicardial vasospasm are the basic pathophysiological mechanisms of non-obstructive coronary artery disease (CAD), and depending on the underlying mechanism, three clinical endotypes are differentiated: microvascular angina, vasospastic and mixed. Correct diagnosis and endotype-specific treatment of non-obstructive CAD is shown to be associated with a better quality of life and a more favorable long-term prognosis. Patients with non-obstructive CAD require a strict control of their cardiovascular risk factors. Statins and ACE inhibitors have beneficial effects in most patients. First-line anti-anginal treatment are beta-blockers and/or calcium channel blockers, depending on the underlying mechanism (microvascular or vasospastic coronary dysfunction). Second-line drugs are ivabradine, ranolazine, and nicorandil. Rho-kinase inhibitors and endothelin receptor antagonists represent potential drugs for the treatment of these patients in the future.

Key-words: Non-obstructive coronary artery disease, microvascular angina, vasospastic angina.

Резюме. Обновления в ведении больных хронической неструктивной ишемической болезнью сердца.

У подавляющего большинства (до 70%) больных, перенесших коронарографию по поводу стенокардии и признаков ишемии миокарда нет обструкции коронарных артерий. Исследования, проведенные в последние десятилетия, показали, что микрососудистая коронарная дисфункция и эпикардиальный вазоспазм являются основными патофизиологическими механизмами неструктивной ишемической болезни сердца (ИБС), при этом в зависимости от лежащего в ее основе механизма различают три клинических эндотипа: микровазкулярная стенокардия, вазоспастическая и смешанная. Показано, что правильная диагностика и лечение на основе эндотипа неструктивной ИБС связаны с лучшим качеством жизни и более благоприятным долгосрочным прогнозом. Пациенты с неструктивной ИБС требуют строгого контроля сердечно-сосудистых факторов риска. Статины и ингибиторы АПФ оказывают положительный эффект у большинства пациентов. Антиангинальная терапия первой линии – бета-блокаторы и/или блокаторы кальциевых каналов, в зависимости от основного механизма (микрососудистая или вазоспастическая коронарная дисфункция). Препаратами второго ряда являются ивабрадин, ранолазин и никорандил. Ингибиторы Rho-киназы и антагонисты рецепторов эндотелина представляют собой потенциальные препараты для лечения этих пациентов в будущем.

Ключевые слова: неструктивная ишемическая болезнь сердца, микровазкулярная стенокардия, вазоспастическая стенокардия.

Introducere.

Boala coronariană cronică (BCC) non-obstructivă reprezintă o provocare clinică și economică pentru sistemul de sănătate la nivel global. Conform datelor registrului american NCDR (National Cardiovascular Data Registry), doar 37.6% dintre pacienții fără boală coronariană cunoscută, evaluați prin angiografie coronariană invazivă au avut BCC obstructivă [33]. Datele unui alt studiu multicentric, realizat în 18 centre din Europa și SUA, de asemeni denotă o rată scăzută a BCC obstructive, diagnosticată la doar 29% dintre pacienții evaluați angiografic.

În toate studiile, rata BCC non-obstructivă este mai mare la femei (50-70%), comparativ cu bărbații (30-50%) [18]. Un registru retrospectiv din Danemarca care a inclus 11 223 de pacienți cu angină pectorală stabilă a elucidat că diagnosticul de BCC non-obstructivă a fost stabilit la 65% femei și la 32% dintre bărbați. Totodată, acest studiu a demonstrat o tendință de creștere a ratei BCC non-obstructive timp de 10 ani, de la 54 la 73% la femei și de la 19 la 41% la bărbați [14]. Se consideră că acest fenomen ar fi determinat de scăderea pragului de indicare a angiografiei coronariene și creșterea numărului de proceduri efectuate anual.

Una dintre cauzele principale ale efectuării pe larg a angiografiei coronariene este lipsa unor teste non-invazive cu o valoare predictivă înaltă pentru leziunile coronariene obstructive. Conform studiului Patel et al., pacienții cu un rezultat pozitiv la teste non-invazive au avut o rată ușor mai mare a BCC obstructive, comparativ cu pacienții care n-au efectuat un test înainte de angiografie coronariană (41.0% vs. 35.0%, $P < 0.001$) [34].

Prognosticul pacienților cu BCC non-obstructivă a fost considerat mai mulți ani la rând ca fiind unul favorabil, convingere inspirată din tabloul anatomic aparent benign al arterelor coronare, dar și din rezultatele studiilor clinice timpurii. Majoritatea studiilor care au evaluat prognosticul pacienților cu BCC non-obstructivă au demonstrat că deși prognosticul este mai bun decât cel al pacienților cu BCC obstructivă, acesta nu este unul neglijabil, având în vedere că pacienții cu BCC non-obstructivă au un risc mai mare de evenimente cardiovasculare majore (MACE) comparativ cu populația generală [22; 50]. În același timp, calitatea vieții acestor pacienți este scăzută, continuă să aibă dureri anginale, capacitate fizică limitată și anxietate, sunt spitalizați frecvent pentru re-evaluare, inclusiv prin angiografie coronariană invazivă [4; 13].

Actualmente, ghidurile internaționale recomandă clasificarea endotipurilor BCC non-obstructive în baza mecanismelor patogenetice subiacente: angina

microvasculară, angina vasospastică și angină mixtă (microvasculară și vasospastică) [17; 52]. Mai mult ca atât, datele unui trial clinic din 2018 demonstrează că la pacienții cu boală coronariană non-obstructivă, un tratament ghidat de rezultatele testelor intracoronarilor: rezerva de flux coronarian (CFR), rezistența microcirculatorie și testarea cu acetilcolină a dus la o reducere semnificativă a simptomelor anginale, în comparație cu tratamentul medical convențional, neghidat [11].

Diagnostic

În cadrul BCC non-obstructive, dezechilibrul dintre aportul și necesitățile miocardice de oxigen poate fi cauzată de disfuncția coronariană microvasculară și/sau spasmul arterei coronare epicardice. În funcție de mecanismul subiacent, diagnosticat cu ajutorul testelor funcționale intra-coronariene, au fost identificate următoarele endotipuri: angina microvasculară, angina vasospastică, angina mixtă (microvasculară/vasospastică) și pacienții cu durere non-cardiacă.

Angina microvasculară

Angina microvasculară este manifestarea clinică a ischemiei miocardice cauzate de disfuncția coronariană microvasculară (DCM). DCM poate rezulta din remodelarea structurală a arborelui microvascular, condiționând o reducere fixă a conductanței microcirculatorii și/sau tulburări vasomotorii care afectează arteriolele coronare, provocând o obstrucție arteriolară dinamică [20]. Grupul COVADIS (Coronary Vasomotion Disorders International Study Group) a propus o standardizare a criteriilor pentru angina microvasculară la pacienții care prezintă angină pectorală sau simptome asemănătoare ischemiei, în absența BCC obstructive (*Tabelul 1*) [31].

În aspectul manifestărilor clinice, angina microvasculară nu diferențiază de BCC obstructivă. Pacienții se prezintă cu angină pectorală tipică, angină atipică sau simptome echivalente anginei [31]. Ponderea factorilor de risc cardiovascular este aproape aceeași ca în BCC obstructivă, mai mult ca atât, datele mai multor studii sugerează că factorii de risc ar avea un rol esențial în inducerea disfuncției coronariene microvasculare [53].

Pentru diagnosticul anginei microvasculare este necesară demonstrarea obiectivă a ischemiei miocardice în cadrul ECG de repaos și/sau a testelor funcționale non-invazive (ECG sau imagistice: ecocardiografia de stres, RMN, PET sau SPECT). Spre deosebire de BCC obstructivă, la pacienții cu angină microvasculară, rareori se determină afectarea regională a cineticii peretelui VS în timpul efortului sau

Tabelul 1.

Criterii diagnostice pentru AP microvasculară

	Criterii	Dovezi	Parametri de diagnostic
1.	simptome specifice ischemiei miocardice		<ul style="list-style-type: none"> ▪ angina de efort și/sau de repaos; ▪ dispnee la efort
2.	lipsa BCC obstructive (stenoze a arterelor coronare <50% sau FFR >0.8)		Angiografia coronariană prin CT; Angiografia coronariană invazivă
3.	dovezi obiective ale ischemiei miocardice		<ul style="list-style-type: none"> ▪ modificări ischemice la ECG în timpul unui episod de durere anginală; ▪ durere toracică indusă de stres: ▪ +/- modificări ischemice la ECG ▪ +/- dereglări de perfuzie de miocardică ▪ +/- dereglări de cinetică a miocardului VS.
4.	dovezi ale disfuncției coronariene microvasculare		<ul style="list-style-type: none"> ▪ indice CFR anormal (<2.0 sau < 2.5, valori cut-off dependente de metodologia folosită) ▪ spasm coronarian microvascular (testul cu acetilcolina determina apariția durerii toracice, modificari ischemice pe ECG, dar nu provoacă spasm epicardial) ▪ indice IMR >25 ▪ fenomenul de slow-flow coronarian TIMI frame count.

Notă: CFR-rezistența fluxului coronarian; IMR - indice de rezistență coronariană microvasculară; TIMI frame count - numărul de cadre cinematografice necesare pentru ca contrastul să atingă un reper coronarian distal

Angina pectorală microvasculară suspectă – prezența a 3 criterii: 1 +2 + 3 SAU 4

Angina pectorală microvasculară definitivă – prezența tuturor celor 4 criterii

Tabelul 2.

Criterii diagnostice pentru angina vasospastică

1.	Angina pectorală sensibilă la nitrați: în timpul unui episod spontan, cu cel puțin 1 dintre următoarele:
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Angina de repaus, în special între noapte și dimineața devreme ▪ Variație diurnă marcată a toleranței la efort, redusă dimineața ▪ Hiperventilația poate precipita un episod ▪ Blocantele canalelor de calciu (nu beta-blocante) suprimă episoadele
2.	Modificări electrocardiografice ischemice tranzitorii în timpul episodului spontan, incluzând oricare dintre următoarele în cel puțin 2 derivații contigue:
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ elevarea segmentului ST ≥ 1 mV ▪ subdenivelare de segment ST ≥ 1 mV ▪ noi unde U negative
3.	Spasmul arterei coronare: definit ca ocluzie sau subocluzie tranzitorie a arterei coronare (>90% constricție) cu angină și modificări ECG ischemice spontane sau ca răspuns la un stimul provocator (acetilcolină, ergot sau hiperventilație)

Angina vasopastică „definitivă” (1) episod spontan de angina sensibilă la nitrați + (2) modificări ischemice tranzitorii electrocardiografice SAU (3) criteriile de spasm al arterei coronare

Angina vasopastică „suspectă” (1) episod spontan de angină sensibilă la nitrați, iar modificările ischemice electrocardiografice și criteriile de spasm coronarian nu sunt indisponibile sau sunt echivoce.

stresului [45]. Lipsa unei concordanțe între afectarea cineticii VS cu perfuzia regională este determinată de DCM care induce o ischemie cu distribuție neregulată, spre deosebire de ischemia miocardică cauzată de stenoze epicardice obstructive [31].

Diagnosticul de angină microvasculară, necesită, în primul rând, excluderea BCC obstructive ca cauză a simptomelor ischemice. La evaluarea prin angiografie coronariană invazivă sau prin tomografie computerizată se determină artere coronare normale, cu stenoze ușoare (<30%) sau stenoze moderate (30-50%). Deseori, în cazul stenozelor moderate este necesară evaluarea suplimentară prin FFR, pentru a aprecia semnificația funcțională a stenozei. Stenozele cu un FFR >0.8 sunt considerate non-obstructive [17].

Una dintre principalele provocări în efectuarea unei evaluări comprehensive a funcției microvasculare este testarea separată a celor două mecanisme principale ale DCM: *alterarea conductanței microcirculatorii și dereglarea arteriolară*. Elucidarea mecanismului subiacent este extrem de relevantă în selectarea tratamentului optim pentru ameliorarea simptomelor pacientului [17]. *Afectarea conductanței microcirculatorii* poate fi diagnosticată prin măsurarea CFR sau indicelui de rezistență microcirculatorie (IMR). CFR poate fi măsurată non-invaziv, prin ecocardiografie Doppler transtoracică, imagistica prin rezonanță magnetică (indice de perfuzie miocardică) și PET sau invaziv cu un ghid Doppler sau ghid presiune/termodiluție. Indiferent de tehnica folosită, CFR < 2.0 sau 2.5 indică DCM [38]. IMR poate fi măsurat doar în laboratorul de cateterism prin combinarea presiunii intracoronare cu date bazate pe termodiluție, valorile IMR ≥ 25 unități sunt indicative unei funcții microcirculatorii anormale [24]. Diagnosticul *dereglării arteriolare* necesită evaluarea funcției endoteliale în microcirculația coronariană prin perfuzie intracoronară selectivă de acetilcolină [17]. Spasmul microvascular coronarian este diferit de spasmul arterei coronare epicardice focale (așa cum se observă în angina vasospastică), testul cu acetilcolina determină apariția durerii toracice, modificări ischemice pe ECG, dar nu provoacă spasm epicardic [31].

O metodă alternativă de evaluare indirectă a DCM este metoda de numărare a cadrelor TIMI pentru aprecierea fluxului întârziat al contrastului angiografic, care reflectă o rezistență coronariană distală crescută [3].

Angina vasospastică

Diagnosticul de angină vasospastică este stabilit în următoarele 2 scenarii clinice: angină pectorală cu modificări ECG ischemice *spontane* sau ca *răspuns*

la un stimul provocator (teste intracoronariene cu acetilcolină, ergot sau hiperventilație).

Importanța diagnosticării anginei pectorale vasospastice este determinată de evenimentele cardiovasculare majore (MACE) asociate cu această entitate clinică, inclusiv sincopa, moartea cardiacă subită și infarct miocardic acut. Aceste evenimente pot fi prevenite prin indicarea unui tratament corect: nitrații și blocanțele canalelor de calciu și evitarea beta blocanțelor. Grupul de lucru COVADIS a stabilit în 2013 criteriile diagnostice pentru angina vasospastică [2], unanim acceptate până în prezent și regăsite în noile ghiduri internaționale pentru boala arterială cronică [17; 52].

Caracteristica clinică distinctivă a anginei vasospastice este angina de repaus, care răspunde prompt la nitrații cu acțiune scurtă. Simptomele anginale pot prezenta un model circadian, pot fi precipitate de hiperventilație, de obicei nu au o legătură certă cu efortul fizic și sunt suprimate de blocanțele canalelor de calciu (Tabelul 1) [2]. Dintre factorii de risc cardiovascular asociați anginei vasospastice, doar fumatul a avut o corelație semnificativă cu spasmul coronarian. În același timp, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială au demonstrat un rol neutru în patogenia anginei vasospastice [27], iar relația cu dislipidemia este neclară, fiind totuși elucidată o corelație semnificativă între spasmul coronarian și nivelul de HDL-colesterol [27; 49].

Dacă un episod spontan de angină pectorală în repaus este asociat cu modificări ischemice tranzitorii pe ECG și nu există nicio altă cauză a acestor modificări, atunci poate fi stabilit un diagnostic definitiv al anginei vasospastice, fără alte dovezi ale spasmului arterei coronare (Tabelul 1). Cu toate acestea, documentarea modificărilor ECG ischemice în timpul episoadelor spontane de angină pectorală de repaus apare rar, astfel încât, deseori sunt necesare teste provocatoare ale spasmului arterei coronare. Un test provocator pozitiv pentru spasmul arterei coronare trebuie să întrunească toate 3 condiții: reproducerea durerii toracice obișnuite, modificări ECG ischemice și vasoconstricție epicardică > de 90% la angiografie [2].

Angina mixtă

Angina microvasculară și vasospastică pot coexista, ceea ce este asociat cu un prognostic nefavorabil, fiind probabil determinat de incapacitatea de vasodilatare microcirculatorie, care în cazul unei microcirculații coronariene intacte, reprezintă un mecanism compensator pentru a menține fluxul sanguin coronarian în fața vasoconstricției epicardice [48]. Co-existența dintr-un DCM și

vasospasmul epicardic sugerează un mecanism comun al acestora. Suda et. al. au demonstrat rolul Rho-kinazei în patogenia anomaliilor coronariene funcționale [16; 26]. Mai mult ca atât, au demonstrat ameliorarea IMR după administrarea intracoronariană de fusadil (inhibitor la Rho-kinazei) la pacienții cu angină mixtă [48], totuși sunt necesare studii clinice ulterioare pentru a aprecia valoarea clinică a acestora.

Metode de diagnostic

Metode non-invazive de detectare a ischemiei miocardice

Metodele non-invazive utilizate în evaluarea pacienților cu BCC se bazează pe detectarea afectării regionale ale miocardului ventricolului stâng (deregări de cinetică ale peretelui VS la PET-CT sau ecocardiografia de stres cu dobutamina). Aceste tehnici sunt inefficiente în contextul disfuncției

coronariene microvasculare care afectează tot miocardul ventricolului stâng [32]. În prezent, nici o tehnică nu permite o vizualizare anatomică directă a microcirculației coronariene *in vivo* la om. Prin urmare, evaluarea sa se bazează pe măsurarea parametrilor care reflectă starea sa funcțională, cum ar fi fluxul sanguin miocardic și rezerva de flux coronarian (CFR). CFR este raportul dintre fluxul sanguin în hiperemie ca răspuns la diverși stimuli vasoactivi și de fluxul sanguin în repaus. Rezerva de flux coronarian este o măsură integrată a fluxului atât prin arterele epicardice mari, cât și prin microcirculația coronariană, dar odată ce boala obstructivă severă a arterelor epicardice este exclusă, reducerea CFR este un marker al DCM. Vasodilatația și hiperemia maximă necesare pentru a calcula CFR sunt de obicei obținute prin administrarea intravenoasă de

Tabel 3.

Avantajele și dezavantajele tehnicilor non-invazive de evaluare a CFR

Metode	PRO	CONTRA
Doppler-ecocardiografie transtoracică	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cost redus ▪ lipsa radiațiilor ionizante ▪ accesibilă ▪ reproductibilitate bună ▪ validitate comparativ cu evaluarea invazivă ▪ valoare predictivă dovedită a evoluției nefavorabile 	<ul style="list-style-type: none"> • Necesită experiență crescută a operatorului • fezabil pe LAD, mai puțin pe alte artere
Ecocardiografia cu contrast miocardic	<ul style="list-style-type: none"> • Lipsa radiațiilor ionizante • accesibilă 	<ul style="list-style-type: none"> - fără validare în trialuri clinice - reacții adverse rare, dar severe la substanța de contrast
PET	<ul style="list-style-type: none"> • validat de trialuri clinice, precis și reproductibil • sensibilitate înaltă, rezoluție spațială, doză redusă de radiație a dispozitivelor de ultimă generație • valoare predictivă dovedită a evoluției nefavorabile 	<ul style="list-style-type: none"> • accesibilitate redusă • Costitor • Radiații ionizante
RMN	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilitate mai bună decât PET • Mai puțin costisitor decât PET • rezoluție spațială și temporală ridicată • Lipsa radiațiilor ionizante 	<ul style="list-style-type: none"> Artefactele marginale întunecate în subendocard care necesită a fi diferențiate de defecte de perfuzie • Lipsesc validarea și Reproducibilitatea în cadrul studiilor
CCTA	<ul style="list-style-type: none"> • Test anatomic • Sensibilitate mare pentru boala arterială coronariană obstructivă • Sensibilitate mare pentru plăcile de ateroscleroză coronariană 	<ul style="list-style-type: none"> • Lipsesc informații despre funcția vasomotorie coronariană • Expunerea la radiații ionizante • necesitatea de control al ritmului cardiac și de blocare beta-adrenergică • Rezultate fals negative
CFR -CT	<ul style="list-style-type: none"> • Oportunitatea de a combina evaluarea anatomică și funcțională atât a miocardului cât și a arterelor coronare 	<ul style="list-style-type: none"> • Doză mare de radiații • utilizarea unei doze mai mari de contrast • necesitatea de control a ritmului cardiac și blocarea beta-adrenergică • Necesită validare clinică • Radiații ionizante • Lipsesc dovezi din Studii clinice randomizate

Notă: PET – tomografie cu emisie de protoni; RMN- rezonanța magnetică nucleară; CCTA – angografie coronariană prin tomografie cardiacă; CFR -CT – rezerva de flux coronarian prin tomografie computerizată;

vasodilatatoare independente de endoteliu, cum ar fi adenzina sau regadenoson [36]. În *Tabelul 3* sunt expuse avantajele și dezavantajele tehnicilor non-invazive cunoscute pentru evaluarea CFR.

Angiografia coronariană invazivă funcțională este o tehnică combinată care implică măsurători invazive directe ale funcției vasomotorii coronariene cu un ghid de diagnostic în combinație cu testarea reactivității farmacologice. Artera coronară descendentă anterioară stângă este de obicei preferată ca vas țintă pre-specificat [11; 40]. Opțiunile de diagnostic includ termodiluția coronariană folosind un ghidaj al senzorului de presiune-temperatură sau o tehnică Doppler. Abordarea obișnuită pentru inducerea hiperemiei la starea de echilibru este prin utilizarea adenzinei intravenoase (140 μg/kg/min) pentru a obține vasodilație independentă de endoteliu [39; 54].

Rezerva de flux coronarian poate fi calculată utilizând termodiluția (ca timp de tranzit mediu de repaus împărțit la timpul de tranzit mediu hiperemic sau viteza Doppler (viteza în hiperemie raportată la viteza în repaus). În general, majoritatea studiilor demonstrează că la CFR bazată pe termodiluție au folosit o valoare limită de 2.0, în timp ce CFR bazat pe Doppler au folosit o limită CFR de 2.5 sau mai mică [8; 37].

Rezistența microcirculației poate fi calculată prin combinarea măsurătorilor de presiune și flux coronarian (fie pe baza de termodiluție, fie pe bază Doppler). Indicele rezistenței microvasculare (IMR) este calculat ca produsul presiunii coronariene distale la hiperemia maximă înmulțit cu timpul de tranzit mediu hiperemic. Un IMR (≥ 25) este reprezentativ pentru disfuncția microvasculară [9].

Metoda aplicată pentru testarea vasoreactivității este prin **perfuzia intracoronară de acetilcolină**, care influențează tonusul vascular coronarian prin receptorii muscarinici de pe celulele musculare netede endoteliale și vasculare. Utilizarea acetilcolinei intracoronariene pentru diagnosticul de MVA și VSA este recomandată de ghidul de practică clinică al Societății Europene de Cardiologie, Sindroame coronare cronice din 2019 determinată de siguranța și eficacitatea demonstrată a acestuia [17].

Tratament

Tratamentul BCC non-obstructive reprezintă o provocare pentru clinicieni, în primul rând din cauza eterogenității acestui grup de pacienți, cât și de lipsa unor recomandări bazate pe dovezi. Tratamentul anti-ischemic standard, deseori nu oferă rezultatul scontat [6].

Studiul CorMicA este unul dintre puținele studii clinice randomizate care a evaluat tratamentul stratificat al BCC non-obstructive în baza endotipurilor diagnosticate cu ajutorul testelor intracoronariene. Rezultatele obținute au demonstrat că o astfel de abordare diagnostică și terapeutică este asociată cu o ameliorare a simptomelor anginale și a calității vieții la 6 luni și la 1 an [11]. Având la bază aceste evidențe, *Ghidul american de management al bolii coronariene cronice AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA din 2023* sugerează următoarea abordare terapeutică a BCC non-obstructive (vezi *Tabelul 4*).

Tabelul 4.

Tratamentul antianginal al BCC non-obstructive

Endotip	Farmacoterapia specifică
Angină microvasculară	Terapia de bază:
	1. Luați în considerare aspirina, statine și IECA la toți pacienții.
	2. Nitroglicerina sublinguală la necesitate.
	3. Renunțarea la fumat și modificări ale stilului de viață.
Angină vasospastică	Tratament antianginal:
	I-a linie - beta-blocante (Carvedilol 6.25 mg – 1 tab. x 2 ori/zi, Nebivolol 2,5-10 mg)
	A II-a linie - BCC non-DHP (de ex., verapamil 40mg x 2ori/zîn cazul în care beta-blocantele nu sunt tolerate sau sunt ineficiente)
	a III-a linie: - BCC dihidropiridine (de ex., amlodipină) - numai pentru cei care administrează betablocante - Nicorandil (5 mg x 2 ori/zi, uptitrat) - Ranolazina (375 mg x 2 ori/zi, uptitrat)
Angină mixtă (microvasculară și vasospastică)	Terapia de bază:
	1. în cazul aterosclerozei sau disfuncției endoteliale, trebuie luate în considerare aspirina și statine.
	2. Nitroglicerina sublinguală la necesitate.
	3. Renunțarea la fumat și modificări ale stilului de viață.
Angină mixtă (microvasculară și vasospastică)	Tratament antianginal:
	I-a linie: BCC non-DHP (de exemplu, verapamil 40 mg BID uptitrat)
	a II-a linie: nitrat cu acțiune prelungită (de exemplu, izosorbide monotitrat 10 mg x 2 ori/zi)
	a III-a linie : Schimbați nitratul în nicorandil* (de exemplu, nicorandil 5 mg x 2 ori/zi)
Angină mixtă (microvasculară și vasospastică)	Terapia de bază:
	1. Luați în considerare aspirina, statine și IECA la toți pacienții
	2. Nitroglicerina sublinguală la necesitate.
Angină mixtă (microvasculară și vasospastică)	3. Renunțarea la fumat și modificări ale stilului de viață.

Managementul factorilor de risc

Factorii de risc cardiovascular tradiţionali (hipertensiunea arterială, dislipidemia, fumatul şi diabetul) contribuie la apariţia şi progresia disfuncţiei coronariene microvasculare şi vasospastice, cât şi la remodelarea structurală a microcirculaţiei [55]. Recomandările pentru modificarea stilului de viaţă sunt comparabile cu cele din ghidurile de prevenire a bolii coronariene cronice [25; 52]. Alegerea medicamentelor antihipertensive depinde de mecanismul predominant al simptomelor anginale (vasospastic şi/sau microvascular). Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) îmbunătăţeşte CFR în DCM [35] şi poate fi uşor combinată atât cu antagoniştii de calciu, cât şi cu beta-blocantele [10; 21; 29].

Statinele sunt benefice la pacienţii cu BCC non-obstructivă datorită ameliorării funcţiei endoteliale coronariene, cât şi a efectului său pleiotrop antiinflamator [1; 42; 56].

Medicaţia antianginală

Eficacitatea nitraţilor cu acţiune scurtă asupra durerii anginale la pacienţii cu disfuncţie microvasculară a fost evaluată în mai multe studii dar cu rezultate neconcludente, variind de la 18% la 64% [30]. Nitraţii cu acţiune prelungită sunt adesea ineficienţi, slab toleraţi şi pot agrava simptomele la pacienţii cu angină microvasculară datorită efectului de furt [44].

Beta-blocantele s-au dovedit a fi eficiente în tratamentul DCM şi sunt utilizate ca medicamente de primă linie la pacienţii cu angină microvasculară, în timp ce la pacienţii cu tulburări vasospastice concomitente acestea ar trebui evitate [43]. Nebivololul, datorită efectului suplimentar antioxidant a demonstrat o eficienţă superioară metoprololului în tratamentul anginei microvasculare [7], iar carvedilolul s-a dovedit superior prin ameliorarea funcţiei endoteliale. [19].

La pacienţii cu semne de spasm epicardic sau microvascular în urma testării acetilcolinei, antagoniştii de calciu trebuie consideraţi ca terapie de primă linie. La pacienţii cu angină vasospastică severă poate fi necesară administrarea unor doze neobişnuit de mari de antagonist de calciu (diltiazem 200 mg x 2 ori/zi), sau chiar o combinaţie de non-dihidropiridină cu blocante de calciu dihidropiridinice (cum ar fi amlodipina) [15].

Utilizarea nicorandilului, un agent vasodilatator combinat care acţionează prin activarea nitraţilor şi a canalelor de potasiu s-a dovedit eficient în tratamentul anginei, dar administrarea acestuia este, deseori însoţită de efecte secundare [12]. Terapia

de primă linie poate fi completată şi cu ranolazina, un agent antianginal, care îmbunătăţeşte relaxarea miocitelor şi complianţa ventriculară prin scăderea supraîncărcării cu sodiu şi calciu [5]. La pacienţii cu angină microvasculară au fost publicate rezultate benefice mixte ale ranolazinei, demonstrând beneficii în special la pacienţi cu CFR scăzut [28].

Ivabradina reduce ritmul cardiac prin efectul său asupra canalelor If ale nodului sinoatrial, îmbunătăţind rezerva de flux coronarian. Totuşi, eficacitatea ivabradinei în angina microvasculară este slab investigată, iar rezultatele sunt controversate [47; 51].

Utilizarea antidepresantelor triciclice (imipirina) poate fi utilă pentru a reduce intensitatea simptomelor anginale. Acţionând central, prin modularea captării norepinefrinei şi acţiunea anticolinergică aceşti agenţi au efect analgezic şi reprezintă o opţiune alternativă la pacienţii cu simptome refractare la tratamentul antianginal convenţional [10; 21; 30].

Dintre medicamentele noi, care ar putea fi utile în tratamentul BCC non obstructive se evidenţiază: atrasentanul, antagonistul receptorului de endotelină-A şi fasadil – inhibitor al Rho-kinazei. Antrasetan (10 mg/zi) a demonstrat o creştere semnificativă a fluxului sanguin coronarian ca răspuns la acetilcolină comparativ cu placebo. Totuşi, costurile ridicate ale acestui medicament limitează în prezent utilizarea pentru această indicaţie [41]. Inhibitorii Rho kinazei reduc contractilitatea peretelui vascular şi sunt în prezent în cercetare pentru reducerea vasoreactivităţii coronariene [46]. Fasudil, reprezentantul acestei grupe s-a dovedit a fi eficient pentru angina vasospastică. Studiile preliminare au arătat că pacienţii pretrataţi cu fasudil n-au avut semne de ischemie în urma testării cu acetilcolină, comparativ cu pre-tratamentul cu ser fiziologic [23].

Concluzii.

BCC non-obstructivă reprezintă o problemă majoră de sănătate, sub-diagnosticată, sub-tratată şi asociată cu un prognostic nefavorabil. În baza studiilor clinice existente, se conturează eficacitatea unei abordări terapeutice în funcţie de endotipul diagnosticat cu ajutorul testelor funcţionale intracoronariene. Totuşi, sunt necesare studii clinice ulterioare pentru a fortifica aceste recomandări, pentru a dovedi eficienţa noilor medicamente, cât şi pentru a identifica metode non-invasive fezabile pentru diagnosticul endotipurilor BCC non-obstructive,

Bibliografie.

1. Ballantyne, C.M.; Raichlen, J.S.; Nicholls, S.J.; Erbel, R.; Tardif, J.C.; Brener, S.J.; Cain, V.A.; and Nissen, S.E. Effect of Rosuvastatin Therapy on Coronary Artery

Stenoses Assessed by Quantitative Coronary Angiography. *Circulation*, 117, 19 (2008), 2458–2466.

2. Beltrame, J.F.; Crea, F.; Kaski, J.C.; Ogawa, H.; Ong, P.; Sechtem, U.; Shimokawa, H.; and Merz, C.N.B. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *European Heart Journal*, 38, 33 (2017), 2565–2568.

3. Beltrame, J.F.; Limaye, S.B.; and Horowitz, J.D. The Coronary Slow Flow Phenomenon – A New Coronary Microvascular Disorder. *Cardiology*, 97, 4 (2002), 197–202.

4. Brainin, P.; Frestad, D.; and Prescott, E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 254, (2018), 1–9.

5. Cattaneo, M.; Porretta, A.P.; and Gallino, A. Ranolazine: Drug overview and possible role in primary microvascular angina management. *International Journal of Cardiology*, 181, (2015), 376–381.

6. Crea, F.; and Lanza, G.A. Treatment of microvascular angina: the need for precision medicine. *European heart journal*, 37, 19 (2016), 1514–1516.

7. Erdamar, H.; Sen, N.; Tavil, Y.; Yazici, H.U.; Turfan, M.; Poyraz, F.; Topal, S.; Okuyan, H.; Cemri, M.; and Cengel, A. The effect of nebivolol treatment on oxidative stress and antioxidant status in patients with cardiac syndrome-X. *Coronary Artery Disease*, 20, 3 (2009), 238–244.

8. Everaars, H.; de Waard, G.A.; Driessen, R.S.; Danad, I.; van de Ven, P.M.; Raijmakers, P.G.; Lammertsma, A.A.; van Rossum, A.C.; Knaapen, P.; and van Royen, N. Doppler Flow Velocity and Thermodilution to Assess Coronary Flow Reserve: A Head-to-Head Comparison With [15O]H₂O PET. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 11, 20 (2018), 2044–2054.

9. Fearon, W.F.; Balsam, L.B.; Farouque, H.M.O.; Robbins, R.C.; Fitzgerald, P.J.; Yock, P.G.; and Yeung, A.C. Novel Index for Invasively Assessing the Coronary Microcirculation. *Circulation*, 107, 25 (2003), 3129–3132.

10. Ford, T.J.; and Berry, C. How to Diagnose and Manage Angina Without Obstructive Coronary Artery Disease: Lessons from the British Heart Foundation CorMicA Trial. *Interventional Cardiology Review*, 14, 2 (2019), 76.

11. Ford, T.J.; Stanley, B.; Sidik, N.; Good, R.; Rocchiccioli, P.; McEntegart, M.; Watkins, S.; Eteiba, H.; Shaukat, A.; Lindsay, M.; Robertson, K.; Hood, S.; McGeoch, R.; McDade, R.; et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *Cardiovascular Interventions*, 13, 1 (2020), 33–45.

12. Guarini, G.; Huqi, A.; Morrone, D.; Capozza, P.; Todiere, G.; and Marzilli, M. Pharmacological approaches to coronary microvascular dysfunction. *Pharmacology & Therapeutics*, 144, 3 (2014), 283–302.

13. Jespersen, L.; Abildstrøm, S.Z.; Hvelplund, A.; and Prescott, E. Persistent angina: Highly prevalent and

associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris. *Clinical Research in Cardiology*, 102, 8 (2013), 571–581.

14. Jespersen, L.; Hvelplund, A.; Abildstrøm, S.Z.; Pedersen, F.; Galatius, S.; Madsen, J.K.; Jørgensen, E.; Kelbæk, H.; and Prescott, E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *European Heart Journal*, 33, 6 (2012), 734–744.

15. Kaski, J.C.; Crea, F.; Gersh, B.J.; and Camici, P.G. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. *Circulation*, 138, 14 (2018), 1463–1480.

16. Kikuchi, Y.; Yasuda, S.; Aizawa, K.; Tsuburaya, R.; Ito, Y.; Takeda, M.; Nakayama, M.; Ito, K.; Takahashi, J.; and Shimokawa, H. Enhanced Rho-Kinase Activity in Circulating Neutrophils of Patients With Vasospastic Angina: A Possible Biomarker for Diagnosis and Disease Activity Assessment. *Journal of the American College of Cardiology*, 58, 12 (2011), 1231–1237.

17. Knuuti, J.; Wijns, W.; Saraste, A.; Capodanno, D.; Barbato, E.; Funck-Brentano, C.; Prescott, E.; Storey, R.F.; Deaton, C.; Cuisset, T.; Agewall, S.; Dickstein, K.; Edvardsen, T.; Escaned, J.; et al. 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*, 41, 3 (2020), 407–477.

18. Kunadian, V.; Chieffo, A.; Camici, P.G.; Berry, C.; Escaned, J.; Maas, A.H.E.M.; Prescott, E.; Karam, N.; Appelman, Y.; Fraccaro, C.; Buchanan, G.L.; Manzo-Silberman, S.; Al-Lamee, R.; Regar, E.; et al. 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. *EuroIntervention*, 16, 13 (2021), 1049–1069.

19. Matsuda, Y.; Akita, H.; Terashima, M.; Shiga, N.; Kanazawa, K.; and Yokoyama, M. Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease. *American Heart Journal*, 140, 5 (2000), 753–759.

20. Mejía-Rentería, H.; van der Hoeven, N.; van de Hoef, T.P.; Heemelaar, J.; Ryan, N.; Lerman, A.; van Royen, N.; and Escaned, J. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2017 33:7, 33, 7 (2017), 1041–1059.

21. Merz, C.N.B.; Pepine, C.J.; Walsh, M.N.; Fleg, J.L.; Camici, P.G.; Chilian, W.M.; Clayton, J.A.; Cooper, L.S.; Crea, F.; Carli, M. Di; Douglas, P.S.; Galis, Z.S.; Gurbel, P.; Handberg, E.M.; et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA). *Circulation*, 135, 11 (2017), 1075–1092.

22. Min, J.K.; Dunning, A.; Lin, F.Y.; Achenbach, S.; Al-Mallah, M.; Budoff, M.J.; Cademartiri, F.; Callister, T.Q.; Chang, H.J.; Cheng, V.; Chinnaiyan, K.; Chow, B.J.W.; Delago, A.; Hadamitzky, M.; et al. Age- and Sex-

Related Differences in All-Cause Mortality Risk Based on Coronary Computed Tomography Angiography Findings: Results From the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 Patients Without Known Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 58, 8 (2011), 849–860.

23. Mohri, M.; Shimokawa, H.; Hirakawa, Y.; Masumoto, A.; and Takeshita, A. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *Journal of the American College of Cardiology*, 41, 1 (2003), 15–19.

24. Murai, T.; Yonetsu, T.; Kanaji, Y.; Usui, E.; Hoshino, M.; Hada, M.; Hamaya, R.; Kanno, Y.; Lee, T.; and Kakuta, T. Prognostic value of the index of microcirculatory resistance after percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 92, 6 (2018), 1063–1074.

25. Neumann, F.J.; Sechtem, U.; Banning, A.P.; Bonaros, N.; Bueno, H.; Bugiardini, R.; Chieffo, A.; Crea, F.; Czerny, M.; Delgado, V.; Dendale, P.; Knuuti, J.; Wijns, W.; Flachskampf, F.A.; et al. 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*, 41, 3 (2020), 407–477.

26. Nihei, T.; Takahashi, J.; Hao, K.; Kikuchi, Y.; Odaka, Y.; Tsuburaya, R.; Nishimiya, K.; Matsumoto, Y.; Ito, K.; Miyata, S.; Sakata, Y.; and Shimokawa, H. Prognostic impacts of Rho-kinase activity in circulating leucocytes in patients with vasospastic angina. *European Heart Journal*, 39, 11 (2018), 952–959.

27. Nobuyoshi, M.; Abe, M.; Nosaka, H.; Kimura, T.; Yokoi, H.; Hamasaki, N.; Shindo, T.; Kimura, K.; Nakamura, T.; Nakagawa, Y.; Shiode, N.; Sakamoto, A.; Kakura, H.; Iwasaki, Y.; et al. Statistical analysis of clinical risk factors for coronary artery spasm: Identification of the most important determinant. *American Heart Journal*, 124, 1 (1992), 32–38.

28. Noel Bairey Merz, C.; Handberg, E.M.; Shufelt, C.L.; Mehta, P.K.; Minissian, M.B.; Wei, J.; Thomson, L.E.J.; Berman, D.S.; Shaw, L.J.; Petersen, J.W.; Brown, G.H.; David Anderson, R.; Shuster, J.J.; Cook-Wiens, G.; et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *European Heart Journal*, 37, (2016), 1504–1513.

29. Ong, P.; Athanasiadis, A.; and Sechtem, U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 1, 1 (2015), 65–71.

30. Ong, P.; Athanasiadis, A.; and Sechtem, U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 1, 1 (2015), 65–71.

31. Ong, P.; Camici, P.G.; Beltrame, J.F.; Crea, F.; Shimokawa, H.; Sechtem, U.; Kaski, J.C.; and Bairey Merz, C.N. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *International Journal of Cardiology*, 250, (2018), 16–20.

32. Panting, J.R.; Gatehouse, P.D.; Yang, G.-Z.; Grothues, F.; Firmin, D.N.; Collins, P.; and Pennell, D.J. Abnormal Subendocardial Perfusion in Cardiac Syndrome X Detected by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *New England Journal of Medicine*, 346, 25 (2002), 1948–1953.

33. Patel, M.R.; Peterson, E.D.; Dai, D.; Brennan, J.M.; Redberg, R.F.; Anderson, H.V.; Brindis, R.G.; and Douglas, P.S. 1056/NEJMoa0907272) was updated on. *N Engl J Med*, 362, 10 (2010), 886–95.

34. Patel, M.R.; Peterson, E.D.; Dai, D.; Brennan, J.M.; Redberg, R.F.; Anderson, H.V.; Brindis, R.G.; and Douglas, P.S. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907272>, 362, 10 (2010), 886–895.

35. Pauly, D.F.; Johnson, B.D.; Anderson, R.D.; Handberg, E.M.; Smith, K.M.; Cooper-Dehoff, R.M.; Sopko, G.; Sharaf, B.M.; Kelsey, S.F.; Merz, C.N.B.; and Pepine, C.J. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: A double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *American Heart Journal*, 162, 4 (2011), 678–684.

36. Pepine, C.J.; Anderson, R.D.; Sharaf, B.L.; Reis, S.E.; Smith, K.M.; Handberg, E.M.; Johnson, B.D.; Sopko, G.; and Bairey Merz, C.N. Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Outcome in Women Evaluated for Suspected Ischemia: Results From the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 55, 25 (2010), 2825–2832.

37. Pijls, N.H.J.; De Bruyne, B.; Smith, L.; Aarnoudse, W.; Barbato, E.; Bartunek, J.; Bech, G.J.W.; and Van De Vosse, F. Coronary Thrombolysis to Assess Flow Reserve. *Circulation*, 105, 21 (2002), 2482–2486.

38. Pijls, N.H.J.; Klauss, V.; Siebert, U.; Powers, E.; Takazawa, K.; Fearon, W.F.; Escaned, J.; Tsurumi, Y.; Akasaka, T.; Samady, H.; and De Bruyne, B. Coronary Pressure Measurement After Stenting Predicts Adverse Events at Follow-Up. *Circulation*, 105, 25 (2002), 2950–2954.

39. Radico, F.; Cicchitti, V.; Zimarino, M.; and De Caterina, R. Angina Pectoris and Myocardial Ischemia in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: Practical Considerations for Diagnostic Tests. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 7, 5 (2014), 453–463.

40. Rahman, H.; Corcoran, D.; Aetesam-Ur-Rahman, M.; Hoole, S.P.; Berry, C.; and Perera, D. Diagnosis of patients with angina and non-obstructive coronary disease in the catheter laboratory. *Heart*, 105, 20 (2019), 1536–1542.

41. Reriani, M.; Raichlin, E.; Prasad, A.; Mathew, V.; Pumper, G.M.; Nelson, R.E.; Lennon, R.; Rihal, C.; Lerman, L.O.; and Lerman, A. Long-term administration of endothelin receptor antagonist improves coronary endothelial function in patients with early atherosclerosis. *Circulation*, 122, 10 (2010), 958–966.
42. Ridker, P.M.; MacFadyen, J.; Libby, P.; and Glynn, R.J. Relation of Baseline High-Sensitivity C-Reactive Protein Level to Cardiovascular Outcomes With Rosuvastatin in the Justification for Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *The American Journal of Cardiology*, 106, 2 (2010), 204–209.
43. Robertson, R.M.; Wood, A.J.J.; Vaughn, W.K.; and Robertson, D. Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol. *Circulation*, 65, 2 (1982), 281–285.
44. Russo, G.; Di Franco, A.; Lamendola, P.; Tarzia, P.; Nerla, R.; Stazi, A.; Villano, A.; Sestito, A.; Lanza, G.A.; and Crea, F. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 27, 3 (2013), 229–234.
45. Sara, J.D.; Widmer, R.J.; Matsuzawa, Y.; Lennon, R.J.; Lerman, L.O.; and Lerman, A. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. (2015).
46. Shimokawa, H.; Sunamura, S.; and Satoh, K. RhoA/Rho-Kinase in the Cardiovascular System. *Circulation Research*, 118, 2 (2016), 352–366.
47. Skolidis, E.I.; Hamilos, M.I.; Chlouverakis, G.; Zacharis, E.A.; and Vardas, P.E. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 215, 1 (2011), 160–165.
48. Suda, A.; Takahashi, J.; Hao, K.; Kikuchi, Y.; Shindo, T.; Ikeda, S.; Sato, K.; Sugisawa, J.; Matsumoto, Y.; Miyata, S.; Sakata, Y.; and Shimokawa, H. Coronary Functional Abnormalities in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 74, 19 (2019), 2350–2360.
49. Sugano, Y.; Anzai, T.; Yagi, T.; and Noma, S. Impact of high-density lipoprotein cholesterol level in patients with variant angina pectoris. *International Journal of Cardiology*, 140, 2 (2010), 175–181.
50. Timmis, A.; Townsend, N.; Gale, C.P.; Torbica, A.; Lettino, M.; Petersen, S.E.; Mossialos, E.A.; Maggioni, A.P.; Kazakiewicz, D.; May, H.T.; De Smedt, D.; Flather, M.; Zuhlke, L.; Beltrame, J.F.; et al. European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. *European Heart Journal*, 41, 1 (2020), 12–85.
51. Villano, A.; Di Franco, A.; Nerla, R.; Sestito, A.; Tarzia, P.; Lamendola, P.; Di Monaco, A.; Sarullo, F.M.; Lanza, G.A.; and Crea, F. Effects of Ivabradine and Ranolazine in Patients With Microvascular Angina Pectoris. *The American Journal of Cardiology*, 112, 1 (2013), 8–13.
52. Virani, S.S.; Newby, L.K.; Arnold, S. V.; Bittner, V.; Brewer, L.P.C.; Demeter, S.H.; Dixon, D.L.; Fearon, W.F.; Hess, B.; Johnson, H.M.; Kazi, D.S.; Kolte, D.; Kumbhani, D.J.; LoFaso, J.; et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 82, 9 (2023), 833–955.
53. Wessel, T.R.; Arant, C.B.; McGorray, S.P.; Sharaf, B.L.; Reis, S.E.; Kerensky, R.A.; Von Mering, G.O.; Smith, K.M.; Pauly, D.F.; Handberg, E.M.; Mankad, S.; Olson, M.B.; Johnson, B.D.; Merz, C.N.B.; et al. Coronary microvascular reactivity is only partially predicted by atherosclerosis risk factors or coronary artery disease in women evaluated for suspected ischemia: Results from the NHLBI Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Clinical Cardiology*, 30, 2 (2007), 69–74.
54. Widmer, R.J.; Samuels, B.; Samady, H.; Price, M.J.; Jeremias, A.; Anderson, R.D.; Jaffer, F.A.; Escaned, J.; Davies, J.; Prasad, M.; Grines, C.; and Lerman, A. The functional assessment of patients with non-obstructive coronary artery disease: expert review from an international microcirculation working group. *EuroIntervention*, 14, 16 (2019), 1694–1702.
55. Williams, B.; Mancia, G.; Spiering, W.; Rosei, E.A.; Azizi, M.; Burnier, M.; Clement, D.L.; Coca, A.; de Simone, G.; Dominiczak, A.F.; Kahan, T.; Mahfoud, F.; Redon, J.; Ruilope, L.M.; et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension*. *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*, (2019), 543–627.
56. Zhang, X.; Li, Q.; Zhao, J.; Li, X.; Sun, X.; Yang, H.; Wu, Z.; and Yang, J. Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X. *Coronary Artery Disease*, 25, 1 (2014), 40–44.