

CZU: 616.12-005.4-036.12

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.05>

## RATA, PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI DE MANAGEMENT ALE PACIENȚILOR CU BCC NON-OBSTRUCTIVĂ

Olga DICUSAR, cercetător științific, doctorand,  
Victoria TOFAN, cercetător științific, doctorand,  
Diana TURLACOVA, cercetător științific, doctorand,  
Mihaela MUNTEANU, cercetător științific, dr. șt. med.  
Mihail POPOVICI, academician AȘM, prof.univ., dr.hab.șt.med,  
Victoria IVANOV, prof.cercet., dr.hab.șt.med  
Ion POPOVICI, prof.cercet., dr.hab.șt.med  
Lucia CIOBANU, conf. cercet., dr. hab. șt. med.

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: [berzanolga@gmail.com](mailto:berzanolga@gmail.com)

### Rezumat.

**Scop:** Aprecierea ratei BCC non-obstructive din totalul de pacienți cu boală coronariană stabilă și evaluarea particularităților clinice, de diagnostic și tratament al acestei categorii de pacienți.

**Material și metode:** Au fost studiate protocoalele operatorii și fișele de observație a 3200 de pacienți care au efectuat angiografie coronariană în cadrul a 2 centre de cateterism cardiac din Moldova, în perioada 01 ianuarie – 01 august, 2024, fiind calculată rata BCC non-obstructivă. Au fost colectată informația despre datele demografice, clinice, de diagnostic și tratament la 200 de pacienți consecutivi cu BCC non-obstructivă.

**Rezultate:** Rata BCC non-obstructivă calculată a fost de 43.4%, cu predominarea femeilor în proporție de 61%. Vârsta medie a pacienților cu BCC non-obstructivă este de  $64.7 \pm 8.8$  ani. Factorii de risc prevalenți sunt hipertensiunea arterială – 87% și dislipidemia 73%, iar diabetul zaharat a fost diagnosticat la 26%. Durere anginală tipică au acuzat doar 47% dintre pacienți și numai 23% au avut dovezi obiective ale modificărilor ischemice la teste non-invasive. Diagnosticul de angina microvasculară a fost stabilit în 69% , iar angina vasospastică – 6%. Tratamentul antianginal indicat pacienților cu BCC non-obstructivă a inclus – beta blocante – 69%, blocante ale canalelor de Ca – 52%, nitrați- 4% și trimetazidina - 8%, iar din terapia de bază pacienții au administrat: inhibitori ai enzimei de conversie – 77% , statine 72% și antiagregante 49%.

**Concluzii:** Rata BCC non-obstructivă evaluată în 2 centre PCI din Moldova a fost de 43.4%, cu predominarea femeilor în proporție de 61%. Diagnosticul BCC non-obstructivă reprezintă o provocare pentru clinicieni din cauza tabloului clinic atipic (dureri anginale tipice – 47% cazuri), testelor non-invasive – neinformative (dovezi obiective ale modificărilor ischemice apreciate non-invaziv – 23%) și a indisponibilității testelor coronariene invazive.

**Cuvinte-cheie:** rata BCC non-obstructivă, teste funcționale coronariene.

**Summary. Rate, clinical and management characteristics of patients with chronic non-obstructive coronary artery disease (NOCAD).**

**Purpose:** To assess the rate of non-obstructive CAD among patients with stable coronary artery disease and to evaluate the clinical, diagnostic and treatment features of this population.

**Material and Methods:** The operative protocols and medical records of 3,200 patients who underwent coronary angiography in two cardiac catheterization centers in Moldova between January 1 and August 1, 2024, were analyzed to determine the rate of non-obstructive CAD. Clinical, demographic, diagnostic, and treatment data were collected from 200 consecutive patients with non-obstructive CAD.

**Results:** The calculated rate of non-obstructive CAD was 43.4%, with a female predominance of 61%. The mean age of patients was  $64.7 \pm 8.8$  years. The most common risk factors were hypertension (87%) and dyslipidemia (73%), while diabetes mellitus was diagnosed in 26%. Only 47% of patients reported typical angina pain, and just 23% had objective evidence of ischemic changes on non-invasive testing. Microvascular angina was diagnosed in 69% of cases, and vasospastic angina in 6%. Antianginal treatment included beta-blockers (69%), calcium channel blockers (52%), nitrates (4%), and trimetazidine (8%). Baseline therapy included ACE inhibitors (77%), statins (72%) and antiplatelets (49%).

**Conclusions:** The rate of non-obstructive CAD evaluated in two PCI centers in Moldova was 43.4%, with a predominance of women accounting for 61%. The diagnosis of non-obstructive CAD presents a challenge for clinicians due to the atypical clinical presentation (typical anginal pain in only 47% of cases), non-informative non-invasive tests (objective evidence of ischemic changes detected non-invasively in 23% of cases), and the unavailability of invasive coronary testing.

**Keywords:** non-obstructive CAD rate, coronary functional testing.

**Резюме.** Частота, клинические особенности и тактика ведения пациентов с хронической необструктивной коронарной болезнью сердца.

**Цель:** Оценить частоту необструктивной ИБС и проанализировать клинические, диагностические и терапевтические особенности этой группы больных.

**Материалы и методы:** Были проанализированы операционные протоколы и истории болезни 3200 пациентов, которым была проведена коронарная ангиография в двух центрах катетеризации в Молдове в период с 1 января по 1 августа 2024 года, с целью определения частоты необструктивной ИБС. Дополнительно собраны демографические, клинические, диагностические и терапевтические данные у 200 последовательных пациентов с необструктивной ИБС.

**Результаты:** Частота необструктивной ИБС составила 43.4%, с преобладанием женщин – 61%. Средний возраст пациентов –  $64.7 \pm 8.8$  лет. Наиболее распространённые факторы риска: артериальная гипертензия (87%) и дислипидемия (73%); сахарный диабет диагностирован у 26%. Типичные стенокардические боли наблюдались лишь у 47% пациентов, а объективные признаки ишемии при неинвазивных тестах – у 23%. Микрососудистая стенокардия диагностирована в 69% случаев, вазоспастическая – в 6%. Антиангинальная терапия включала: бета-блокаторы – 69%, блокаторы кальциевых каналов – 52%, нитраты – 4%, триметазидин – 8%. Базовая терапия включала: ингибиторы АПФ – 77%, статины – 72%, антиагреганты – 49%.

**Выводы:** Частота необструктивной ИБС в двух интервенционных центрах Молдовы составила 43.4%, с преобладанием женщин – 61%. Диагностика и лечение необструктивной ИБС остаются сложной задачей из-за атипичной клинической картины (типичная стенокардия наблюдалась лишь в 47% случаев), неинформативности неинвазивных тестов (объективные признаки ишемии, выявленные неинвазивно – в 23% случаев) и недоступности инвазивных коронарных тестов.

**Ключевые слова:** частота необструктивной ИБС, функциональные коронарные тесты.

## Introducere.

Cardiopatia ischemică rămâne principala cauză de deces în rândul adulților la nivel global (1). Angina pectorală reprezintă cea mai frecventă manifestare clinică a cardiopatiei ischemice, fiind cauzată de un dezechilibru între cererea și aportul de sânge la nivelul miocardului.

Angiografia coronariană invazivă a devenit testul de referință în evaluarea anginei pectorale și identificarea bolii coronariene obstructive (BCC) ca posibilă cauză a simptomelor. Numărul de angiografii coronariene electivă a crescut substanțial. În Europa și SUA sunt efectuate în jur de 4 milioane de investigații anuale (2). Conform registrului NCDR din SUA, doar 37.6% dintre pacienții cu boala coronariană stabilă au leziuni coronariene obstructive, iar studiul realizat de Patel et al. a demonstrat că numai 41 % dintre pacienții cu teste non-invazive pozitive au avut leziuni coronariene obstructive la evaluarea prin angiografie coronariană (3).

BCC non-obstructivă reprezintă un grup eterogen de entități clinice (endotipuri), incluzând angina microvasculară (MVA), angină vasospastică (VSA) sau ambele condiții combinate (4). Pentru diagnosticul acestor endotipuri sunt folosite teste funcționale intracoronariene, care deși se regăsesc în recomandările de clasa IA-IC din *Ghidul pentru managementul sindroamelor coronariene cronice (SCC) din 2024*, nu sunt disponibile pe scară largă, iar problema diagnosticului BCC non-obstructive rămâne una actuală atât în țară cât și la nivel mondial (5,6).

Prognosticul acestei categorii de pacienți este mai bun în aspectul MACE comparativ cu pacienții cu leziuni coronariene obstructive, totuși aceștia au calitatea vieții semnificativ afectată – continuă să experimenteze dureri anginale, au o capacitate fizică redusă și se confruntă frecvent cu anxietate (7,8). De asemenea, necesită spitalizări frecvente pentru re-evaluări, inclusiv prin angiografie coronariană invazivă ceea ce duce la o creștere a utilizării resurselor de sănătate (8).

Având în vedere actualitatea problemei BCC non-obstructive, ne-am propus studierea acestui grup de pacienți în Republica Moldova prin realizarea unui studiu observațional retrospectiv.

**Scopul** cercetării este de a evalua rata BCC non-obstructive din totalul de pacienți cu boală coronariană stabilă și de a studia particularitățile clinice, de diagnostic și tratament al acestei categorii de pacienți.

## Material și metode.

În scopul calculării ratei BCC non-obstructive au fost studiate protocoalele operatorii și fișele de observație ale pacienților care au efectuat angiografie coronariană în cadrul a 2 centre de cateterism cardiac din Moldova: Institutul de Cardiologie și SP Novamed, în perioada 01 ianuarie – 01 august, 2024. Au fost excluși pacienții cu sindrom coronarian acut și pacienții cu alte indicații pentru evaluare coronaroangiografică (de ex. pre-operator). Dintre pacienții cu boală coronariană cronică, conform criteriilor de includere (vezi *Tabelul 1*), au fost

selecția pacienților fără leziuni obstructive pe arterele coronare, fiind calculată rata BCC non-obstructivă.

Pentru a studia caracteristicile de bază a populației studiate a fost colectată informația despre date demografice, clinice, de diagnostic și tratament la 200 de pacienți cu BCC non-obstructive.

Analiza statistică a datelor a fost efectuată folosind software-ul SPSS Statistic. Variabilele continue sunt prezentate ca medii ± media erorii standard ( $M \pm m$ ), iar variabilele discrete sunt prezentate ca procente și valori absolute.

Rezultate.

Rata BCC non-obstructivă

În perioada 01.01 – 01.08.2024, în cadrul Institutului de Cardiologie și SP Novamed au fost evaluați coronaroangiografic – 3200 de pacienți. Pentru a calcula rata BCC non-obstructivă au fost excluși pacienții spitalizați cu sindrom coronarian

acut (SCA) – 655 pacienți, cât și pacienții evaluați pre-operator – 418 pacienți, vezi *Figura 1*.

În urma analizei protocoalelor operatorii și a fișelor de observație ale pacienților care au fost evaluați coronaroangiografic în cadrul celor 2 centre PCI, am constatat că din totalul de 2127 de pacienți cu boală coronariană cronică (BCC) – 43.4% ( $n=924$ ) au avut arterele coronare non-obstructive.

Caracteristica de bază ale pacienților cu BCC non-obstructivă

Conform datelor din *Tabelul 2*, constatăm că vârsta medie a pacienților cu BCC non-obstructivă este de  $64.7 \pm 8.8$  ani și că femeile predomină în proporție de 61% ( $n=122$ ). Factorii de risc prevalenți sunt hipertensiunea arterială – 87% ( $n=174$ ), dislipidemia 73% ( $n=146$ ), iar diabetul zaharat a fost diagnosticat la 26% ( $n=52$ ). Dintre comorbidități se atestă- fibrilație atrială la 21% ( $n=42$ ), infarct miocardic vechi –10% ( $n=20$ ), AVC 3.5% ( $n=7$ ) și boala cronică renală 3% ( $n=6$ ).

Tabelul 1

Criterii pentru diagnosticul BCC non-obstructivă

|                                                  |                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. simptome specifice ischemiei miocardice       | - angina tipică;<br>- angină atipică<br>- dispnee la efort                                                                                            |
| 2. lipsa BCC obstructive                         | stenoze a arterelor coronare <50% sau FFR >0.8                                                                                                        |
| +/- 3. dovezi obiective ale ischemiei miocardice | - modificări ischemice la ECG<br>- durere toracică indusă de stres și/sau modificări ischemice la ECG,<br>- dereglări de cinetică ale miocardului VS. |

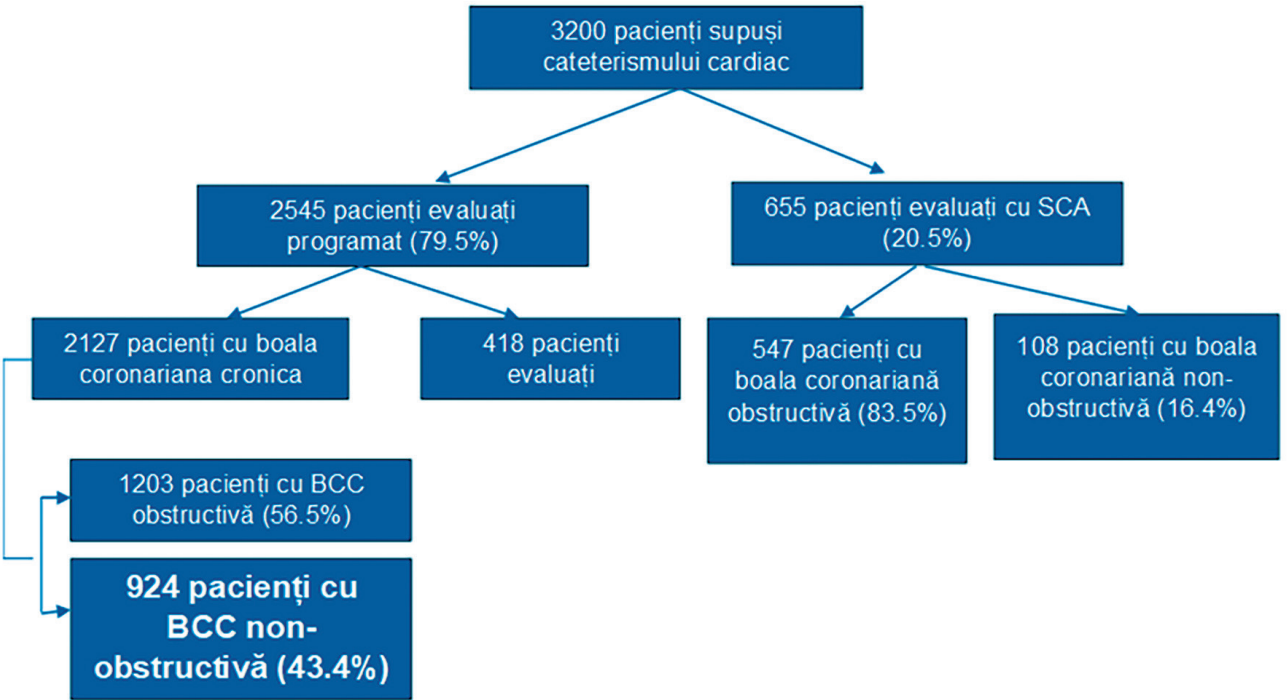


Figura 1. Rata BCC non-obstructive în 2 centre de cateterism cardiac din Moldova, %  
Notă: BCC- boală coronariană cronică

Tabelul 2  
Caracteristicile de bază ale pacienților cu BCC non-obstructivă (n=200)

| Date demografice              |              |
|-------------------------------|--------------|
| Vârsta, ani (M±m)             | 64.7±8.8     |
| Femei, % (n)                  | 61 % (n=122) |
| Bărbați, % (n)                | 39% (n=78)   |
| Factori de risc, % (n)        |              |
| Hipertensiune arterială       | 87% (n=174)  |
| Hipercolesterolemie           | 73% (n=146)  |
| Diabet zaharat                | 26% (n=52)   |
| Istoric cardiovascular, % (n) |              |
| Fibrilație atrială            | 21% (n=42)   |
| Infarct miocardic precedent   | 10% (n=20)   |
| Boala cronică renală          | 3% (n=6)     |
| Accident vascular cerebral    | 3.5% (n=7)   |

Notă: BCC – boală coronariană cronică

Conform datelor din Tabelul 2, aproximativ jumătate dintre pacienți au acuzat durere anginală tipică 47% (n=94), restul au prezentat simptome anginale atipice – 34% (n=68) sau au fost asimptomatici -19% (n=38). Doar 23% (n=46) au avut dovezi obiective ale modificărilor ischemice la teste non-invazive (test de efort – 14% (n=28), ecocardiografie de stres 3% (n=6) și ECG de repaus – 6% (n=12).

Diagnosticul stabilit cel mai frecvent a fost angina microvasculară, în 69% (n=138), în timp ce angina vasospastică a fost diagnosticată doar la 6% (n=12) dintre pacienți, iar în 25% (n=50) de cazuri diagnosticul a fost formulat *Angină pectorală de efort*, fără a fi specificat endotipul.

Tabelul 3  
Diagnosticul pacienților cu BCC non-obstructivă (n=200)

| Simptome, % (n)                    |             |
|------------------------------------|-------------|
| Angină pectorală tipică            | 47% (n=94)  |
| Simptome atipice, inclusiv dispnee | 34% (n=68)  |
| Fără simptome                      | 19% (n=38)  |
| Teste non-invazive, % (n)          |             |
| Test de efort                      | 14 % (n=28) |
| Ecocardiografie de stres           | 3% (n=6)    |
| Modificări la ECG de repaus        | 6% (n=12)   |
| Diagnostic, % (n)                  |             |
| Angină microvasculară              | 69% (n=138) |
| Angină vasospastică                | 4 % (n=8)   |
| Angină pectorală de efort          | 25% (n=50)  |

Notă: BCC – boală coronariană cronică,  
ECG – electrocardiogramă;

Datele despre tratamentul indicat pacienților cu BCC non-obstructivă sunt incluse în Tabelul 4. Medicația anti-anginală – beta blocante – 69% (n=138), blocante ale canalelor de Ca – 52% (n=104), mai puțin s-au indicat nitrați – 4% (n=8) și trimetazidina – 8%(n=16). Din terapia de bază, pacienții au administrat: inhibitori ai enzimei de conversie (IEC) –77% (n=154), statine 72% (n=144) și antiagregante 49% (n=98).

Tabelul 4  
Tratamentul pacienților cu BCC non-obstructivă (n=200)

| Tratament, % (n)                 |              |
|----------------------------------|--------------|
| Beta blocante                    | 69% (n=138)  |
| Blocante ale canalelor de Calciu | 52% (n=104)  |
| Nitrați                          | 4% (n=8)     |
| Trimetazidina                    | 8% (n=16)    |
| IEC/BRA                          | 77 % (n=154) |
| Antiagregante                    | 49% (n=98)   |
| Statine                          | 72% (n=144)  |

Nota: BCC – boală coronariană cronică,  
IEC – inhibitor al enzimei de conversie;  
BRA – blocant al receptorilor angiotensinici.

Discuții.

Rata BCC non-obstructivă obținută în cadrul studiului efectuat a fost de 43.4%. Datele din literatură cu referire la prevalența BCC non-obstructive variază în limite mari. De exemplu, meta-analiza efectuată de Wang et al., care a integrat 54 de studii clinice indică că 67% dintre pacienții cu boală coronariană stabilă au avut arterele coronare non-obstructive(9). Conform datelor registrului american NCDR (National Cardiovascular Data Registry) – 58.4% dintre pacienții cu BCC evaluați prin CAG au fost diagnosticați cu BCC non-obstructivă(3).

Rezultatul cercetării noastre este aproape de datele altor 2 studii retrospective mari: studiul Jespersen et. al., efectuat în Danemarca, cu implicarea a 11.223 de pacienți cu angină pectorală stabilă, raportând o rată a BCC non-obstructive de 46.2 % (7) și studiul Maddox et al. care a inclus 37.674 de pacienți cu BCC, dintre care 44.6% au avut arterele coronare non-obstructive (10).

Este demonstrat faptul că BCC non-obstructivă predomină la femei: în studiul WISE femeile au prevalat în proporție de 62% (11), studiul Jespersen et al. ne indică o rată a femeilor cu BCC non-obstructivă de 65% (7). Corespunzător datelor din literatură sunt și rezultatele cercetării noastre, indicând o rată a femeilor cu BCC non obstructive de 61%.

Analizând factorii de risc în cadrul populației cu BCC non-obstructivă studiate, observăm o pondere evident crescută a hipertensiunii arteriale (87%) și a dislipidemiei (73%), iar rata DZ la acești pacienți a fost de 26%. Studiile echivalente din literatură raportează o rată mai mică a acestor factori de risc, dar totuși, cu o variabilitate înaltă de la un studiu la altul (*Patel et. al.* – HTA 65.5%, dislipidemie -56.8 %; DZ – 22.4%, *Maadox et. al.* HTA 81%, dislipidemie – 77.7%; DZ – 32.4% *Jespersen et al.* HTA – 45.8%, dislipidemie – 47.3%, DZ – 16%) (3,7,10). Este posibil ca diferența ponderii factorilor de risc dintre studii să fie determinată de deosebirea dintre criteriile de diagnostic. O limitare a studiului observațional efectuat este că informația despre factorii de risc a fost extrasă din diagnosticul clinic formulat de medicul curant, fără a fi stabilite criterii clare în identificarea acestora.

În pofida variabilității dintre studii, este cert demonstrat că ponderea factorilor de risc crește direct proporțional cu gradul de obstrucție al arterelor coronare. Conform meta-analizei *Patel et.al.*, pacienții fără obstrucția arterelor coronare au avut HTA – 42%, hiperlipidemie 42% și DZ 12%, la cei cu leziuni coronariene ușoare și moderate rata HTA a fost de 53%, hiperlipidemia – 58% și DZ 17%, iar la pacienții cu leziuni coronariene obstructive ponderea factorilor de risc a fost cea mai mare – HTA 66%, hiperlipidemie 69% și DZ 25% (3).

Pacienții cu BCC non-obstructivă se prezintă cu un spectru larg de simptome și semne, deseori fiind calificate ca non-cardiace, ceea ce conduce la un diagnostic și tratament suboptimal. În cadrul populației studiate, angină pectorală tipică au acuzat – 47% dintre pacienți, restul au indicat simptome atipice (34%) sau au fost asimptomatici (19%).

O altă particularitate a pacienților cu BCC non-obstructivă constă în faptul că testele non-invazive tradiționale (test de efort ECG, ecocardiografia de stres) sunt foarte puțin informative. Explicația se bazează pe faptul că în angina microvasculară se atesă o afectare difuză a microcirculației coronariene, indetectabilă la testele ce sunt orientate spre depistarea anomaliilor de perfuzie regională, caracteristice pentru BCC obstructivă (6,12).

În prezent, evaluarea pacienților cu BCC non-obstructivă presupune măsurarea parametrilor funcționali ai circulației coronariene: pentru aprecierea microcirculației – indicele rezistenței microcirculatorii (IMR) și rezerva de flux coronarian (CFR) și pentru evaluarea vasoreactivității – testul cu acetilcolină (13,14). În baza acestor indicatori este diagnosticat endotipul BCC non-obstructive: angina microvasculară, vasospastică, angină mixtă (microvasculară și vasospastică) sau sunt identificați

pacienții cu durere non-cardiacă. Toți acești parametri pot fi determinați prin teste funcționale invazive, doar CFR poate fi apreciat prin unele tehnici non-invazive. Din păcate, nici una din aceste metode nu sunt disponibile în Moldova, ceea ce reprezintă un obstacol important în diagnosticul endotipurilor și ulterior în indicarea unui tratament specific (5).

Trialul clinic randomizat CorMicA a demonstrat că tratamentul indicat în baza endotipurilor diagnosticate prin teste funcționale invazive a ameliorat semnificativ starea clinică și calitatea vieții, comparativ cu pacienții la care s-a indicat tratament standard ( $p < 0.001$ ) (15).

Analizând diagnosticalele stabilite în cadrul studiului, am constatat că în 69% pacienții au fost diagnosticați cu angină microvasculară, 25% -angină pectorală de efort (fără a fi specificat endotipul) și în 4% – angină vasospastică. Acestea reprezintă niște diagnostice preliminare, stabilite în baza judecății clinice a medicului curant și nu au la bază dovezi obiective ale afectării microvasculare și/sau vasospastice. Studiul CorMica, în care au fost folosite teste coronariene invazive raportează o rată a anginei microvasculare izolate de 51,7%, angină vasospastică izolată – 16,6%, mixtă – 20,5% și durere toracică non-cardiacă la 11,3% (16).

Tratamentul BCC non-obstructive, conform ghidurilor internaționale (*Ghidul pentru managementul SCC, ESC, 2024* și *Ghidul pentru managementul BCC, ACC/AHA, 2023*) implică terapia de bază (IEC și statine), în special pentru pacienții la care s-a demonstrat disfuncția endotelială sau ateroscleroză și terapia antianginală în funcție de endotipul diagnosticat, iar informația referitor la administrarea anti-agregantelor rămâne controversată (5,17). În studiul realizat, în lipsa unor dovezi obiective în susținerea endotipului diagnosticat se înțelege că tratamentul a fost indicat în mod empiric.

### Limitările cercetării.

Cercetarea efectuată reprezintă un studiu observațional retrospectiv efectuat în baza datelor colectate din fișele de observații. Medicii clinicieni sunt limitați în stabilirea diagnosticului endotipurilor BCC non-obstructive din cauza indisponibilității tehnicilor invazive și non-invazive pentru aprecierea funcției coronariene. Diagnosticul este stabilit mai mult în baza judecății clinice, iar tratamentul este unul empiric.

Studiul retrospectiv efectuat este urmat de un alt studiu observațional prospectiv cu implicarea unui număr mai mare de pacienți, cu studierea unui spectru mai larg de caracteristici clinice și paraclinice, inclusiv markeri noi ai afectării microcirculației și vasoreactivității.

## Concluzii.

Rata BCC non-obstructivă evaluată în 2 centre PCI din Moldova a fost de 43.4%, cu predominarea femeilor în proporție de 61%.

Diagnosticul BCC non-obstructive reprezintă o provocare pentru clinicieni din cauza prevalenței mai mari a simptomelor anginale atipice, lipsa unor teste non-invasive informative și indisponibilitatea testelor funcționale intracoronariene, care la moment reprezintă piatra de temelie în diagnosticul și tratamentul BCC non-obstructive.

## Bibliografie.

1. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Carter A, Casey DC, et al. *Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. Lancet . 2016;8;388(10053):1459–544.
2. Cook S, Walker A, Hügli O, Togni M, Meier B. *Percutaneous coronary interventions in Europe: Prevalence, numerical estimates, and projections based on data up to 2004*. Clin Res Cardiol . 2007;26;96(6):375–82.
3. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. *Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography*. N Engl J Med. 2010; 11;362(10):886–95.
4. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. *International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina \**. 2017;
5. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. *2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes*. Eur Heart J. 2024;29;
6. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, 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. 2021;16(13):1049–69.
7. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. *Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events*. Eur Heart J. 2012;33(6):734–44.
8. Tavella R, Cutri N, Tucker G, Adams R, Spertus J, Beltrame JF. *Natural history of patients with insignificant coronary artery disease*. Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes . 2016;1;2(2):117–24.
9. Nicholls SJ, Wang Z, Koeth R, Levison B, Delfraino B, Dzavik V, et al. *Metabolic profiling of arginine and nitric oxide pathways predicts hemodynamic abnormalities and mortality in patients with cardiogenic shock after acute myocardial infarction*. Circulation. 2007;116(20):2315–24.
10. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho ; P Michael, Tsai TT, et al. *Nonobstructive Coronary Artery Disease and Risk of Myocardial Infarction*. JAMA . 2014;312(17):1754–63.
11. Sharaf B, Wood T, Shaw L, Johnson BD, Kelsey S, Anderson RD, et al. *Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: Findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute–sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) angiographic core laboratory*. Am Heart J. 2013;166(1):134–41.
12. Crea F, Camici PG, Merz CNB. *Coronary microvascular dysfunction: an update*. Eur Heart J . 2014; 1;35(17):1101–11.
13. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. *International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina*. Eur Heart J. 2017;38(33):2565–8.
14. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. *International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina*. Int J Cardiol. 2018;250:16–20.
15. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, et al. *1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA)*. Cardiovasc Interv. 2020;13;13(1):33–45.
16. Ford TJ, Berry C. *How to diagnose and manage angina without obstructive coronary artery disease: Lessons from the British heart foundation CorMicA trial*. Interv Cardiol Rev Res Resour. 2019;14(2):76–82.
17. Virani SS, Newby LK, Arnold S V., Bittner V, Brewer LPC, Demeter SH, 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*. J Am Coll Cardiol. 2023;82(9):833–955.