

CZU: 616.12-005.4-036.12+616.12-009.72

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.10>

EVIDENȚE ȘI ACTUALIZĂRI ÎN CONCEPTUL ANOCA/INOCA

Mihaela MUNTEANU, dr. în șt. med.,**Elena ANTON**, dr. în șt. med.,**Lucia CIOBANU**, dr. hab. în șt. med., conf. cercetător,**Ion POPOVICI**, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător,**Victoria IVANOV**, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător,**Mihail POPOVICI**, dr. hab. în șt. med., prof. universitar, academician al AȘM

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: micaela.ivanov@gmail.com

Rezumat.

Angina și ischemia fără obstrucție de artere coronariene (ANOCA/INOCA) sunt manifestări ale bolii coronariene cronice (BCC) non-obstructive și vizează simptomele anginoase sau evidențe de ischemie miocardică în lipsa leziunilor obstructive în arterele coronariene epicardice. Ambele entități posedă mecanisme de disfuncție vasculară comune, numite endotipuri: disfuncție endotelială, vasodilatație afectată, vasospasm epicardial, vasospasm microvascular și asocierea acestora, comportă semnificație clinică agravată prin angina refractară, risc crescut de evenimente cardiovasculare adverse majore (MACE) și afectare importantă a calității vieții. Ghidul actualizat (2024) al Societății Europene de Cardiologie (ESC) pentru managementul sindroamelor coronariene cronice (SCC) acordă atenție sporită subiectului ANOCA/INOCA, oferind recomandări de diagnosticare și gestionare terapeutică. În scopul abordării personalizate, bazate pe endotip și evidențe sigure, a apărut imperativul de cercetări clinice suplimentare, care ar oferi strategii de diagnostic și tratamente efective noi pentru pacienții cu sindrom ANOCA/INOCA.

Cuvinte cheie: ANOCA/INOCA, Disfuncție vasculară, Endotipuri.

Summary. Current Evidence and Updates on the ANOCA/INOCA Concept.

Angina and ischaemia with non-obstructive coronary arteries (ANOCA/INOCA) are manifestations of chronic non-obstructive coronary artery disease (CAD) and refer to anginal symptoms or evidence of myocardial ischaemia without flow-limiting obstructive lesions in the epicardial coronary arteries. Both entities share common vascular dysfunction mechanisms, called endotypes: endothelial dysfunction, impaired vasodilation, epicardial vasospasm, microvascular vasospasm and their combinations, and carry clinical aggravated significance by refractory angina, increased risk of major adverse cardiovascular events (MACE) and important impairment of quality of life (QoL). The updated (2024) European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of chronic coronary syndromes (CCS) pay increase attention to the subject of ANOCA/INOCA, providing diagnostic and therapeutic management recommendations. In order to achieve a personalized approach based on endotype and reliable evidence, the imperative for additional clinical research emerged, which would provide new effective diagnostic strategies and treatments for patients with ANOCA/INOCA syndrome.

Key words: ANOCA/INOCA, Vascular dysfunction, Endotypes.

Резюме. Концепция ANOCA/INOCA: современные клинические данные и обновлённые подходы.

Стенокардия и ишемия без обструкции коронарных артерий (ANOCA/INOCA) являются проявлениями не обструктивной формы хронической коронарной болезни (ХКБ) и характеризуются наличием стенокардических симптомов или признаков миокардиальной ишемии при отсутствии обструктивных поражений эпикардиальных коронарных артерий. Обе клинические сущности имеют общие механизмы сосудистой дисфункции, называемые эндотипами: эндотелиальная дисфункция, нарушенная вазодилатация, эпикардиальный вазоспазм, микрососудистый вазоспазм, а также их сочетания. Эти механизмы обладают клинической значимостью, выражающейся в рефрактерной стенокардии, повышенном риске серьезных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) и значительном ухудшении качества жизни. Обновлённые рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) 2024 года по ведению хронических коронарных синдромов (ХКС) уделяют повышенное внимание ANOCA/INOCA, предлагая диагностические и терапевтические подходы. С целью персонализированного подхода, основанного на эндотипах и достоверных доказательствах, возникает настоятельная необходимость в дополнительных клинических исследованиях, способных определить эффективные стратегии диагностики и новые методы лечения пациентов с синдромом ANOCA/INOCA.

Ключевые слова: ANOCA/INOCA, сосудистая дисфункция, эндотипы.

Actualitatea conceptului și definiția ANOCA/INOCA

Cardiopatia ischemică constituie o cauză majoră de morbiditate și principala cauză de mortalitate la nivel mondial. Prevalența ei denotă creștere constantă, inclusiv din contul unui grup de sindroame coronariene cu o răspândire globală impunătoare, care însă nu încadrează obstrucția arterelor coronariene drept mecanism al ischemiei miocardice. Boală coronariană cronică non-obstructivă (BCC non-obstructivă) reprezintă tipul de boală ischemică a cordului, în care angina și ischemia miocardică, fiind cauzate de discordanța dintre aportul sangvin și necesitățile miocardului în oxigen, sunt obligator însoțite de evidențe coronaroangiografice de artere coronariene epicardice normale sau comportând leziuni hemodinamic ne semnificative, adică cu stenoze coronariene <50%, definite drept leziuni vasculare non-obstructive [58, 48].

Angina pectorală sau ischemia miocardică cauzată de *anomalii vasomotorii epicardice și/sau modificări microvasculare funcționale și/sau structurale* în absența bolii obstructive a arterelor coronariene epicardice, deci în absența unei stenoze semnificative a diametrului arterei coronare epicardice $\geq 50\%$, sunt recunoscute cu titlul de sindrom ANOCA și INOCA, respectiv, și sunt cele mai frecvente manifestări ale BCC non-obstructive [67].

Definiția de sindrom de angină cu artere coronariene non-obstructive (ANOCA – *Angina with Non-Obstructive Coronary Arteries*) se axează pe simptomele anginoase și echivalentele lor, în timp ce definiția de sindrom de ischemie cu artere coronariene non-obstructive (INOCA – *Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*) – pe dovezile ischemiei miocardice.

Actualizat în 2024, ghidul ESC (Societatea Europeană de Cardiologie) privind managementul sindroamelor coronariene cronice (SCC) a reabordat problema ANOCA/INOCA și a acordat un spațiu semnificativ acestui subiect, recomandările concentrându-se asupra diagnosticării și gestionării acestor entități. Ținând cont de faptul, că ANOCA și INOCA sunt manifestări ale aceleiași boli cu mecanisme fiziopatologice comune, procedee de diagnosticare și strategii terapeutice similare, recentul ghid se referă la acestea cu termenul comun de ANOCA/INOCA, iar recomandările oferite sunt aplicabile ambelor.

ANOCA este cea mai reprezentativă componentă a BCC non-obstructive (Figura 1). Fiind tot mai frecvent întâlnită în practica zilnică, este detectată la peste jumătate (până la 70% în registrul ILIAS

(*Inclusive Invasive Physiological Assessment in Angina Syndromes*)) dintre pacienții cu angină pectorală (cu simptome anginoase sau echivalentele lor) la care s-a efectuat examinarea angiografică coronariană invazivă, cu o frecvență mai mare la femei (50%-70%), față de bărbați (30%-50%). În medie, la doar ¼ dintre pacienții cu ANOCA (între 10% și 30%, în dependență de testul de stres folosit) se reușește a documenta dovada de ischemie, deci a INOCA, prin investigații funcționale neinvazive [56, 32]. Astfel, sindromul INOCA este definit pentru pacienții cu dovezi de ischemie miocardică declanșabilă prin efort, la creșterea solicitării miocardului în oxigen. De menționat, că în cadrul BCC cu ischemie documentată (atât cu coronariene obstructive, cât și non-obstructive), rata sindromului INOCA este înaltă, iar prevalența ischemiei detectabile prin examinări funcționale neinvazive crește, cu cât mai tare progresează BCC de la non-obstructivă spre cea obstructivă [67, 35, 28].

Or, considerând faptul, că datele cu privire la prevalența ANOCA/INOCA, menționate mai sus, se referă la pacienții investigați prin coronaroangiografie invazivă, inclusiv prin testări coronariene funcționale invazive, putem anticipa o prevalență mai înaltă, deci subestimată, a sindromului ANOCA/INOCA în populația la risc. Spre exemplu, analiza retrospectivă a studiului ISCHEMIA a raportat că la 13% dintre pacienți cu diagnosticul de boală coronariană obstructivă, cu dovezi de ischemie moderată până la severă conform testelor neinvazive, ulterior a fost exclus diagnosticul de boală obstructivă. Astfel, prevalența bolii coronariene non-obstructive majorându-se inclusiv din contul cazurilor incorect diagnosticate prin investigații neinvazive, ca suspecție la stenoze coronariene moderate și chiar severe [56].

În numeroasele studii multicentrice mari se menționează constant o predominanță surprinzătoare la femei a ANOCA/INOCA în comparație cu BCC obstructivă (studiile WISE, CIAO-ISCHEMIA și al.). Astfel, ANOCA, într-o proporție semnificativă, se dovedește a fi cauza cea mai frecventă a simptomelor de angină pectorală la femei, totodată fiind raportată la o vârstă mai tânără, comparativ cu boala coronariană aterosclerotică [25]. Concluziile investigațiilor coronaroangiografice menționează absența semnelor angiografice de BCC obstructivă, în medie, la 50-65% dintre femeile și 10-30% dintre bărbații supuși angiografiei coronariene invazive [47, 20]. Indicatorii frecvenței sunt recent actualizați în ultimul ghid al ESC pentru managementul SCC și demonstrează o anumită majorare, precum urmează – 50%-70% pentru femei și 30%-50% pentru bărbați [67, 38].

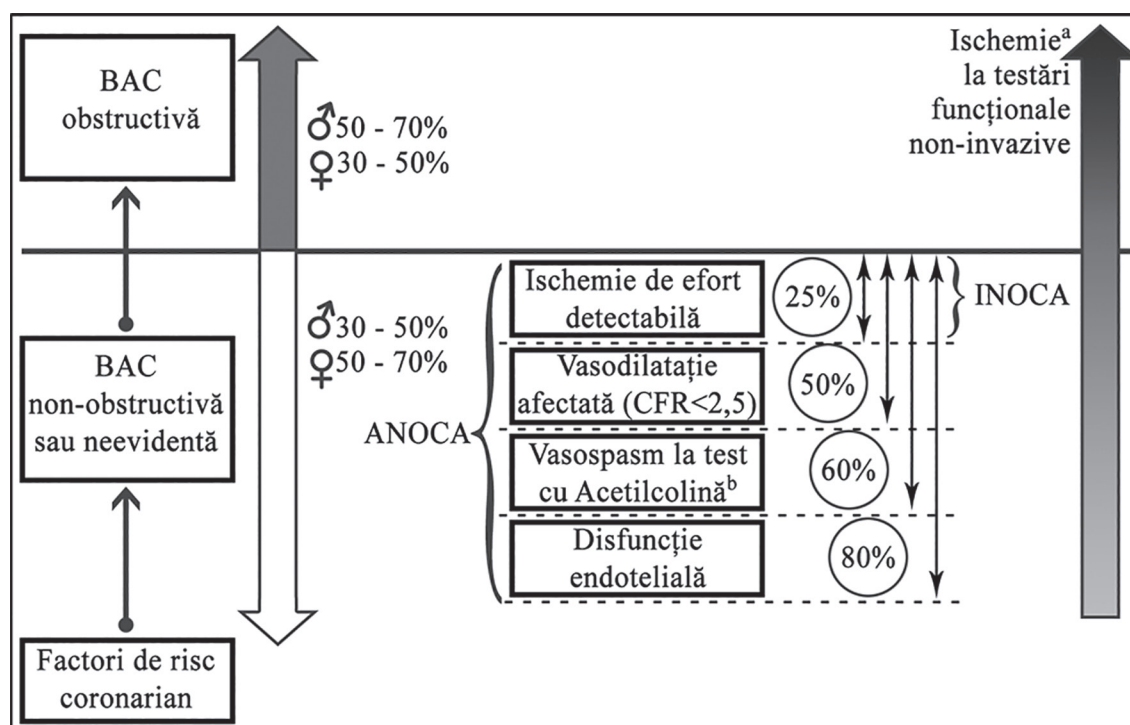


Figura 1. Prevalența caracteristicilor bolii la pacienții cu ANOCA/INOCA direcționați spre testare funcțională coronariană invazivă

Notă: ANOCA – angină cu artere coronare non-obstructive, INOCA – ischemie cu artere coronare non-obstructive, BAC – boala arterelor coronare, CFR – rezerva de flux coronarian. ^aPrevalența ischemiei prin teste funcționale neinvazive crește de la BAC non-obstructivă spre cea obstructivă. ^bPrevalența vasospasmului coronarian poate varia în diferite studii în funcție de doza de acetilcolină și de protocolul de testare.

În ultimul deceniu, s-a remarcat creșterea prevalenței ANOCA/INOCA. Acest fapt, se datorează studiilor efectuate în scop de a elucidă mecanismele patofiziologice implicate și de a cerceta metodele oportune de diagnostic. Atenția sporită acordată acestui sindrom, poate fi explicată atât de prevalența înaltă în populație, cât și de importanța deosebită din punct de vedere clinic și prognostic, constituind forța motrică pentru tentativele actuale de a defini, a clasifica și a trata acești pacienți în funcție de endotipurile ANOCA/INOCA. Totuși, diagnosticarea și conduita pacienților cu ischemie în absența BCC obstructive rămâne în continuare o problemă dificilă de abordat pentru clinicienii din întreaga lume.

Importanța clinică a ANOCA/INOCA

Stenoza coronariană este doar unul dintre multiplele mecanisme patofiziologice de instaurare a ischemiei miocardice, iar BCC obstructivă și cel mai frecvent simptom al ei angina pectorală, având criterii diagnostice și algoritmi de conduită prompt formulate în ghidurile ESC și în protocoale clinice naționale respective. Disfuncția coronariană microvasculară (DCM) și spasmul coronarian epicardial (SCE), precum și asocierea acestora, sau asocierea cu stenoza coronariană sunt mecanisme patofiziologice

vasculare adiționale deosebit frecvente în apariția ischemiei miocardice, cu un rol clinic și prognostic deosebit de important atât pentru pacient, cât și pentru întregul sistem de sănătate [30].

În prezent, INOCA este recunoscută drept una dintre cauzele relevante ale anginei pectorale, remodelării miocardice și, în cele din urmă, ale insuficienței cardiace. Simptomele de angină sau echivalentele ei, de care suferă pacienții cu ANOCA/INOCA, sunt adesea recurente, însoțite de rezultate clinice slabe ale tratamentelor aplicate, fiind, la peste 50% dintre pacienți, asumate tipului refractar de angină pectorală [51, 7]. Cu toate acestea, sindroamele non-obstructive sunt rareori diagnosticate corect și, prin urmare, pacienții nu beneficiază de o terapie specifică adaptată patologiei respective. În consecință, acești pacienți continuă să sufere de aceleași simptome, pentru care au parcurs toate etapele asistenței medicale, au fost direcționați spre investigația coronaroangiografică invazivă, unde s-a exclus boala obstructivă sau s-a efectuat angioplastia coronariană (în cazurile de asociere a BCC obstructive cu BCC non-obstructivă). În aceste cazuri, multiple și tot mai frecvente în practica clinică, angina pectorală recurentă duce la înrăutățirea calității vieții și la

afectarea capacității funcționale la acești pacienți. S-a demonstrat, că pacienții cu ANOCA/INOCA au calitatea vieții elocvent mai proastă, limitări fizice mai exprimate și frecvența acceselor anginoase mai mare, comparativ cu pacienții cu BCC obstructivă stabilă [57].

Studiile confirmă, că BCC non-obstructivă este asociată cu o rată înaltă de spitalizări repetate și direcționări la angiografii coronariene repetate inutile, conducând la creșterea sarcinii asupra sistemului de asistență medicală, inclusiv a costurilor. Pacienții simptomatici cu artere coronare normale au un risc de 3 ori mai mare de respitalizare și un risc de 2,3 ori mai mare de repetare a angiografiei coronariene [24].

Prin urmare, eșecul de diagnosticare a unei BCC obstructive epicardice la un pacient cu ischemie documentată ar trebui să încurajeze cercetarea ulterioară, în scopul elucidării endotipurilor ANOCA/INOCA [67].

Endotipurile ANOCA/INOCA

Spre deosebire de BCC aterosclerotică obstructivă, unde ischemia miocardică se datorează limitării de flux sangvin prin lumenul stenoizat al coronarelor, ANOCA/INOCA este reprezentată de ischemia miocardică cauzată de alte tipuri de disfuncție vasculară, fără obstrucția de artere coronariene. Aceste tipuri de disfuncții vasculare sunt denumite

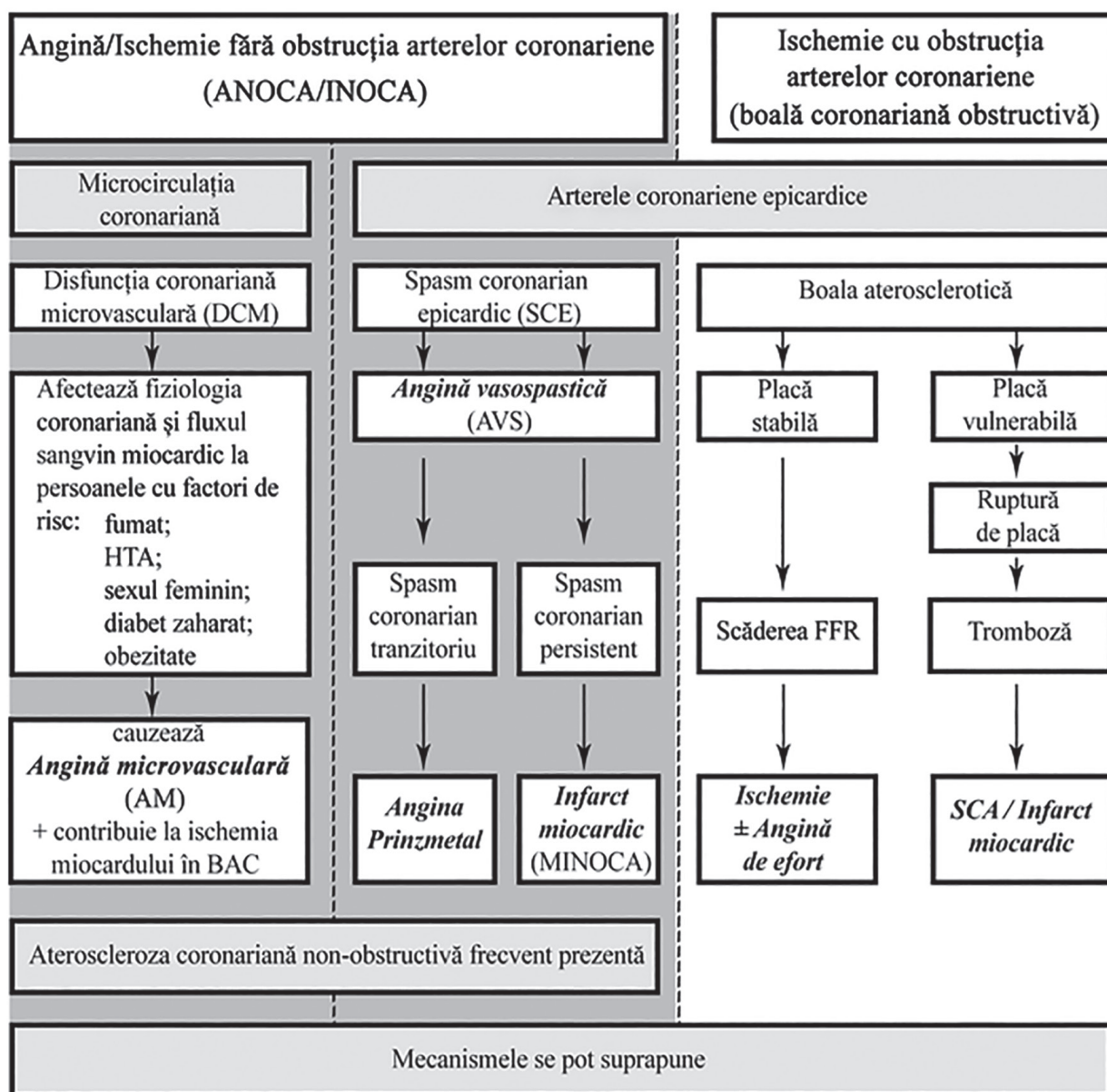


Figura 2. Mecanismele ischemiei miocardice în ANOCA/INOCA versus BCC obstructivă

Notă: FFR – rezervă fracțională de flux, BAC – boala arterială coronariană = cardiopatia ischemică, SCA – sindrom coronarian acut, HTA – hipertensiune arterială, MINOCA – infarct miocardic cu artere coronariene non-obstructive.

endotipuri INOCA. Se diferențiază următoarele endotipuri [67, 10]:

- (1) Disfuncție endotelială;
- (2) Vasodilatație afectată (rezervă de flux coronarian scăzută și/sau rezistență microvasculară crescută);
- (3) Angină vasospastică epicardială;
- (4) Angină vasospastică microvasculară;
- (5) Combinații sau suprapuneri de endotipuri;
- (6) Răspuns echivoc la testele funcționale coronariene invazive (adică angina nu corespunde criteriilor nici unui dintre endotipuri);

Prevalența endotipurilor estimate la pacienții cu ANOCA prin testări invazive se distribuie în felul următor (Figura 1): la circa 80% se apreciază disfuncție endotelială, 60% prezintă vasospasm (microvascular sau epicardial), circa 50% denotă afectarea vasodilatației prin rezerva de flux coronarian (CFR) scăzută și/sau rezistență microvasculară crescută (măsurată prin oricare dintre indicatori: IMR, HMR sau MRR) [10, 32, 5].

Prin urmare, mecanismele patofiziologice ale ischemiei în ANOCA/INOCA sunt nu doar diferite și pot exercita impact la diferite nivele ale circulației vasculare coronariene, dar și se pot frecvent suprapune între ele, realizând combinații clinice diverse (Figura 2). La fel, este frecvent observată asocierea cu ateroscleroza coronariană non-obstructivă, incipientă sau subclinică.

Disfuncția coronariană microvasculară și Angina microvasculară

Disfuncția coronariană microvasculară (DCM) este mecanismul patofiziologic major al ANOCA/INOCA și îmbină modificările structurale și funcționale la nivelul microcirculației coronariene, deci a vaselor arteriale coronariene cu diametrul $\leq 500 \mu\text{m}$, prezentate prin ansamblul de prearteriole ($500\text{-}100 \mu\text{m}$) și arteriole intramiocardiale ($<100 \mu\text{m}$) și rețeaua de capilarele. Studiile arată, că DCM fie izolat, fie în asociere cu spasmul coronarian epicardial (în arterele conductoare epicardice cu diametrul $>500 \mu\text{m}$), deține proporția majoritară în cadrul cazurilor de ANOCA/INOCA [32, 59].

Angina microvasculară (AM) este manifestarea clinică a ischemiei miocardice cauzată de DCM. Din punct de vedere patofiziologic, AM este consecința (1) modificărilor structurale sau funcționale ale microvasculaturii coronariene – care duc la afectarea CFR și/sau reducerea conductanței microcirculatorii și/sau (2) vasoconstricției anormale a arteriolelor coronariene – care provoacă obstrucții *arteriolare dinamice* [46, 67].

Cazurile de asociere a mecanismelor de DCM, adică îmbinarea dereglărilor microvasculare structurale cu cele funcționale însoțesc, de obicei, procesul de inflamație. La pacienții cu nivele crescute a markerilor pro-inflamatorii (PCR, hs-PCR, IL-6, TNF- α) se raportează constant varianta de DCM prin combinare de mecanisme patofiziologice. Afecțiunile inflamatorii precum sunt lupusul eritematos sistemic și artrita reumatoidă nu rareori se asociază cu AM. De asemenea, nivelurile scăzute de estrogeni în perioada peri- și menopauzală determină creșterea incidenței bolilor inflamatorii la femei în comparație cu bărbații, ceea ce poate contribui la diferențele dependenței de sex a AM.

Tabagismul, vârsta, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și dislipidemia sunt factorii care se asociază cu DCM, hipertensiunea arterială și dislipidemia fiind cele mai prevalente. Stresul psihosocial și simptomele de depresie s-au dovedit a avea un rol semnificativ în tulburările funcționale vasomotorii coronariene, comparativ cu BCC obstructivă, la ambele sexe, implicând totuși, diferite mecanisme biochimice și fiziopatologice, dar inclusiv și cele pro-inflamatorii [65, 43].

Diagnosticul clinic de AM poate fi stabilit în baza criteriilor de diagnosticare a AM elaborate de grupul COVADIS și utilizate actualmente conform recomandărilor ghidului ESC (2024) [46, 50].

Spasmul coronarian epicardial și Angina vasospastică

Spasmul coronarian epicardial (SCE) este spasmul vascular realizat la nivelul segmentul macrovascular al circulației coronariene, constituit din ansamblul de artere coronariene epicardice (cu diametrul cuprins între $500 \mu\text{m}$ și 5 mm) și reprezintă determinanta celui de-al treilea endotip al ANOCA/INOCA. Din punct de vedere fiziopatologic, SCE este o tulburare vasomotorie, un răspuns inoportun și hiperreactiv la stimuli vasoconstrictori în unul sau mai multe segmente ale unei artere sau câtorva artere coronare epicardice afectate, care cauzează obstrucția coronariană *epicardială dinamică*.

Angina vasospastică (AVS) este manifestarea clinică a ischemiei miocardice cauzată de vasoconstricția anormală a uneia sau mai multor artere coronare epicardice, care duce la o obstrucție coronariană dinamică.

AVS posedă o prevalență mai exprimată în rândul bărbaților, decât a femeilor, iar majoritatea pacienților cu AVS au vârsta cuprinsă între 40 și 70 de ani [30]. Factorul de risc ferm asociat cu AVS este fumatul. Corelația cu alți factori de risc cardiovascular, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat,

dislipidemia etc. fiind mai puțin categorică. Comorbiditățile, precum boala cronică pulmonară, cronică renală, patologie hepatică, insuficiența cardiacă, infarctul miocardic în anamneză, contribuie semnificativ la mortalitatea pacienților cu AVS. Iar din punct de vedere al semnificației clinice, prezența mai multor factori de risc și/sau comorbidități crește frecvența atacurilor VSA și induce, în cele din urmă, un cerc patofiziologic vicios de auto-declanșare cu consecințe fatale [55].

Criteriile standardizate de diagnostic pentru AVS au fost definite de către Grupul internațional de studiu pentru tulburări coronariene vasomotorii COVADIS și sunt recomandate în recentul ghid al ESC (2024) pentru managementul SCC [67, 9].

AM și AVS pot coexista, în diferite variații de îmbinare a mecanismelor, ceea ce se asociază cu un prognostic elocvent mai grav [32]. Disfuncția endotelială concomitentă predomină la majoritatea pacienților cu INOCA cu spasm coronarian inductibil și/sau afectarea vasodilatației mediate de adenozină [67, 10].

Implicații prognostice în ANOCA/INOCA

Atenția sporită acordată sindromului ANOCA/INOCA este bazată pe impactul advers sever asupra sănătății fizice, mentale și sociale, vizat inclusiv în recentul ghid al ESC. Calitatea de viață scăzută, risc mai înalt de dizabilitate și o incidență mai mare a evenimentelor adverse, precum mortalitatea, morbiditatea, costurile de îngrijire medicală, respitalizări și angiografii coronariene repetate sunt consecințele documentate ale ANOCA/INOCA [67].

Principalele pericole ale unui sindrom ANOCA/INOCA neglijat sau subestimat printr-o diagnosticare și/sau o conduită neadecvată – sunt reprezentate de o creștere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare adverse majore (MACE – *Major Adverse Cardiovascular Events*), care se instaurează la pacienții cu ANOCA/INOCA pe termen scurt și termen lung, inclusiv incidența mai înaltă a infarctului miocardic non-fatal și riscul sporit de mortalitate comparativ cu populația generală. Mai exact, INOCA este asociat cu un risc de la 1,3 până la 1,8 ori mai mare de MACE, inclusiv deces cardiovascular, infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă și deces de orice cauză [47, 26, 52]. Incidența decesului de orice cauză și a infarctului miocardic non-fatal la pacienții cu ANOCA/INOCA cu leziuni aterosclerotice non-obstructive este mai mare decât la cei cu vase epicardice angiografic normale [12].

Totodată, comparația prognosticului ANOCA/INOCA și BCC obstructive, a demonstrat, că pacienții cu leziuni non-obstructive triconariene au un risc

anual de infarct miocardic și deces similar cu cel al pacienților cu BCC obstructivă monocoronariană [17].

În aspect prognostic, raportarea rezultatelor studiului–analiză a registrului internațional multicentric ILIAS a relevat următorul specific: ANOCA/INOCA instalată prin disfuncție microvasculară, exprimată clinic prin AM cu afectarea CFR, crește riscul MACE aproximativ de 4 ori, inclusiv decesul de orice cauză, infarctul miocardic în bazinul vasului țintă și revascularizarea vasului țintă determinată de indicații clinice. Prezența DCM cu CFR $\leq 2,5$ a fost asociată semnificativ cu un risc crescut de MACE la 5 ani, indiferent de prezența sau lipsa concomitentă a ischemiei la testul de efort [5]. Impactul prognostic al DCM a fost mai grav decât cel al prezenței INOCA fără DCM (ischemie la testul de efort (+), obstrucție coronariană funcțională (-), CFR $> 2,5$) [32].

Tendințe prognostice similare celor din DCM se reliefează și pentru endotipul vasospastic epicardial. Spre exemplu, un registru prospectiv a raportat o rată de creștere în timp cu 6% a MACE la pacienții cu AVS, pe parcursul unei perioade de urmărire de 32 de luni [62].

Printre pacienții cu ANOCA/INOCA, un risc crescut pentru MACE se atestă predominant la sexul feminin. Această tendință se observă atât pe termen scurt (pe durata primului an după coronaroangiografia decisivă), cât și la urmărirea pe termen lung. Femeile cu BCC non-obstructivă demonstrează o rată de MACE de 3 ori mai mare în comparație cu bărbații în primul an. De asemenea, o creștere de 2,55 ori a ratei MACE se evidențiază la femeile cu stenoză luminală fără limitare de flux ($> 20\%$ dar $< 50\%$) în comparație cu femeile cu artere coronare normale (0% sau stenoză luminală $< 20\%$) în primul an [20]. La femeile cu INOCA a fost raportată o creștere de 10 ori a ratei de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată (HFpEF – *Heart Failure with preserved Ejection Fraction*), de accident vascular cerebral și predominarea endotipurilor caracteristice pentru DCM [57]. Alți factorii de risc decât sexul, care se asociază cu un prognostic mai grav la pacienții cu ANOCA/INOCA, inclusiv cu creșterea mortalității de orice cauză, sunt: vârsta înaintată, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, dislipidemia și fumatul (studiile iPOWER, WISE și al.).

În ultimul ghid al ESC pentru managementul SCC (2024) este stipulată importanța prognostică pe termen scurt și lung a metodei diagnostice utilizate la suspectarea ANOCA/INOCA [67]. Ischemia miocardică demonstrată prin ecocardiografie de stres sau prin imagistica nucleară, investigații care

permit măsurarea CFR, este asociată cu incidență mai înaltă de MACE comparativ cu ischemia detectată prin test electrocardiografic de efort [52]. Pacienții cu AM diagnosticați prin PET sau ecocardiografie transtoracică au un risc de evenimente cardiovasculare adverse de două - patru ori mai mare, și pacienții cu disfuncție vasomotorie epicardică un risc de două ori mai mare [70]. Într-un grup de pacienți cu ANOCA/INOCA din studiul ILIAS, detectarea anormalităților prin testări neinvazive nu a permis identificarea pacienților cu un risc mai mare de evenimente

cardiovasculare pe termen lung. Pe când, adăugarea la informațiile neinvazive a datelor evaluării fiziologice intracoronariene a permis identificarea subgrupurilor de pacienți cu risc crescut până la patru ori în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare pe termen lung [64].

Așadar, deși studiile raportează rezultate oarecum eterogene referitor la prognosticul ANOCA/INOCA din cauza diferenței endotipurilor aferente, este evident, că ANOCA/INOCA implică obligator un prognostic semnificativ negativ, cu repercusiuni

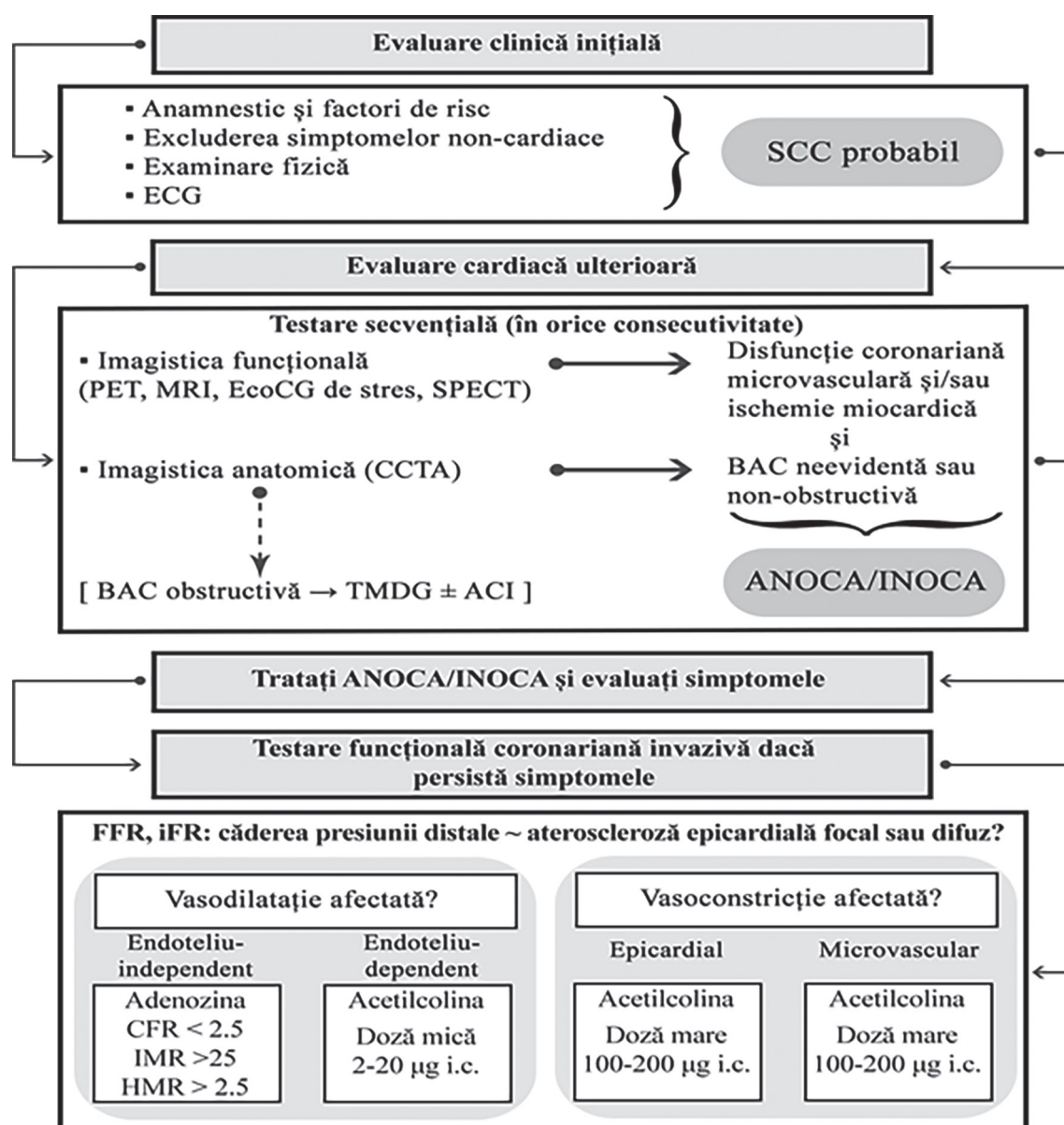


Figura 3. Algoritm de diagnostic pentru pacienții cu ANOCA/INOCA

Notă: ECG – electrocardiografie, SCC – sindrom coronarian cronic, PET – tomografie cu emisie de pozitroni, MRI – imagistica prin rezonanță magnetică, EcoCG – ecocardiografie, SPECT – tomografie computerizată cu emisie de foton unic, CCTA – angiografie coronariană prin tomografie computerizată, BAC – boala arterelor coronare, TMDG – tratament medical dirijat de ghid, ACI – angiografie coronariană invazivă, ANOCA – angină cu artere coronare non-obstructive, INOCA – ischemie cu artere coronare non-obstructive, FFR – rezervă fracțională de flux, iFR – raport instantaneu independent de undă, CFR – rezervă de flux coronarian; IMR – indice de rezistență microvasculară; HMR – indice de rezistență microvasculară hiperemică, i.c. – intracoronarian.

mai grave în următoarele circumstanțe: în prezența endotipurilor care vizează o DCM, la sexul feminin, în combinații cu factori de risc adițional, în afectări difuze non-obstructive și în asocierea cu BCC obstructivă.

Diagnosticul în ANOCA/INOCA

Documentarea unei ischemii miocardice prin metode de imagistică funcțională în lipsa unei BCC obstructive la angiografia coronariană prin tomografie computerizată (CCTA) sau coronaroangiografia invazivă ar trebui, obligator, să impună suspiciunea clinică de ANOCA/INOCA (Figura 3). Ghidul ESC pentru managementul SCC (2024) ne confirmă imperativul conform căruia stabilirea diagnosticului de ANOCA/INOCA se bazează, în exclusivitate, pe evaluarea funcțională invazivă a microcirculației coronariene, dat fiind că, actualmente, nicio tehnică nu permite vizualizarea directă *in vivo* a microcirculației coronariene umane. Documentul validează mai multe teste non-invazive și invazive pentru a evalua funcția microvasculară coronariană [67].

Metode neinvazive de diagnostic

Recomandările de diagnostic pentru pacienții cu angină pectorală prevăd abordarea neinvazivă drept prima linie de evaluare. Amintim aici, că la pacienții cu DCM ischemia nu poartă caracter regional, ci afectează întreg miocardul. Astfel, metodele de investigație non-invazivă, care determină diferențele regionale de perfuzie sau motilitate miocardică nu pot fi utile în aceste cazuri. Evaluarea circulației microvasculare prin vizualizare directă a structurii *in vivo* la pacienți, după cum a fost menționat, nu este posibilă, prin urmare, se realizează doar în baza măsurării parametrilor, care ar reflecta starea funcțională a microcirculației coronariene – fluxul sanguin miocardic și rezerva de flux coronarian.

CFR este un indicator integru atât al fluxului epicardic, cât și al celui prin microcirculația coronariană, deci poate fi alterat în ambele niveluri de afectare. Dacă boala obstructivă a coronarelor epicardice a fost exclusă, atunci concluzionăm, că un CFR scăzut este un marker al DCM. Determinarea CFR se efectuează prin calcularea raportului fluxului coronarian maxim în timpul hiperemiei la fluxul coronarian în repaos. Hiperemia este indusă prin administrarea i/v de vasodilatator direct, independent de mecanismele de endotelium (Adenozină, Papaverină).

Metodele neinvazive, care permit estimarea CFR sunt variate și diferă prin mecanism de diagnosticare, oportunitatea datelor furnizate, accesibilitate, riscuri, costuri etc. Schema evaluării diagnostice neinvazive în ANOCA/INOCA este demonstrată în Figura 3.

La pacienții cu tablou clinic de ischemie exprimat, dar fără BCC obstructivă la CCTA și/sau absența ischemiei regionale reversibile la testele funcționale, drept *cea mai probabilă cauză* a simptomelor de ischemie vom considera DCM sau SCE. Acești pacienți ar trebui în continuare investigați, inclusiv prin metode invazive de diagnostic.

Așadar, limitările metodelor de diagnostic neinvaziv constă în următorul fapt: cu ajutorul tehnicilor neinvazive putem diagnostica disfuncția endotelial-independentă la nivel microcirculator, pe când dereglările endotelium-dependente atât epicardiale, cât și microvasculare (estimate prin testul cu Acetilcolină) pot fi evaluate în exclusivitate în cadrul metodelor invazive de diagnostic [59]. Prin urmare, evaluarea completă cu stabilirea certă a diagnosticului de ANOCA/INOCA va necesita angiografie coronariană invazivă.

Concludem, că testele non-invazive (ecocardiografia de stres, tomografia cu emisie de pozitroni (PET), CCTA de perfuzie și rezonanța magnetică cardiacă (CMR)) permit diagnosticarea ANOCA/INOCA prin măsurarea CFR. Aceste metode au o valoare predictivă negativă excelentă, însă valoarea predictivă pozitivă rămâne a fi o dificultate, deoarece BCC obstructivă trebuie exclusă, înainte de a putea fi pus diagnosticul de DCM. Doar tehnicile hibride precum sunt CCTA de perfuzie și PET-CT oferă îmbinarea imagisticii arterelor coronare epicardice și testarea funcțională a microcirculației coronare într-un singur test [7].

Metode invazive de diagnostic funcțional

Tehnicile de testare funcțională coronariană invazivă se realizează într-o singură procedură în sala de cateterism și reprezintă actualmente un standard în a oferi posibilități concludente pentru diagnosticul endotipurilor ANOCA/INOCA, inclusiv diferșelor îmbinări patofiziologice descrise mai sus. Excluderea prin angiografie coronariană invazivă a leziunilor stenozante pe arterele epicardice este prima etapă în algoritmul diagnostic sofisticat al ischemiei la pacienții cu simptome persistente, dar cu coronare normale sau cu leziuni fără limitare de flux. Urmează evaluarea invazivă directă a hemodinamicii coronariene prin măsurarea presiunii intracoronariene și măsurarea fluxului (fie prin termodiluție (în bolus/continuu), fie prin tehnici Doppler), apoi testarea funcțională farmacologică a vasomotoriei coronariene. Ghidul ESC pentru managementul SCC (2024) recomandă utilizarea protocolului standardizat propus de consensul experților ESC în 2020 (Figura 4) [30]. În practica clinică, în unele instituții medicale se preferă inversarea consecutivității sugerate a etapelor 2 și 3 în evaluarea invazivă a ANOCA/INOCA.

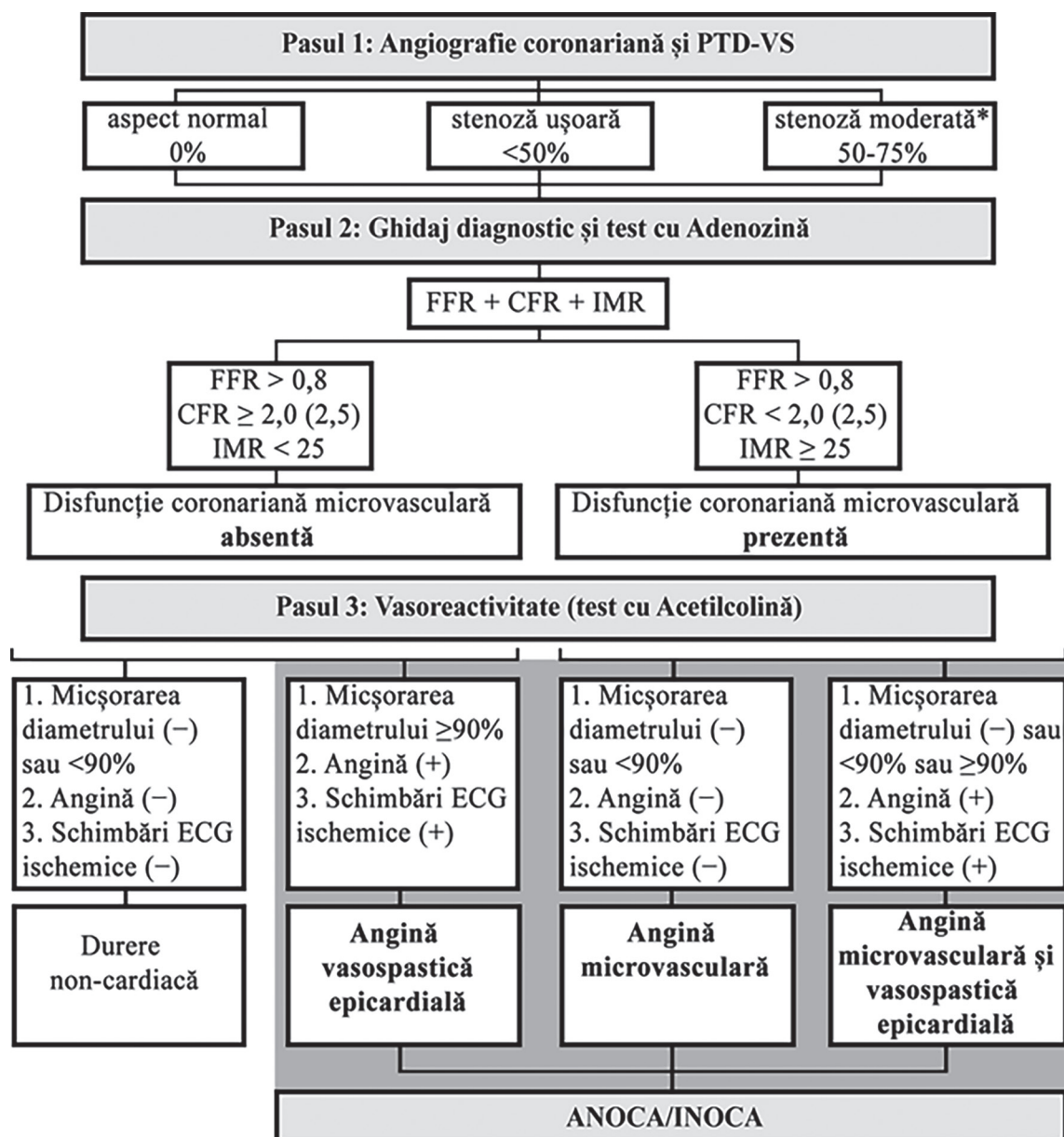


Figura 4. Evaluarea invazivă în ANOCA/INOCA

Notă: CFR – rezervă de flux coronarian (prin termodiluție și Doppler, respectiv), ECG – electrocardiografie, FFR – rezervă fracțională de flux, IMR – indice de rezistență microvasculară, PTD-VS – presiunea telediastolică în ventriculul stâng. * Și rezultat negativ privind ischemia epicardică la teste neinvazive sau invazive.

Testarea funcțională coronariană de bază

Evaluarea pe bază de ghidaj a presiunii intracoronariene și a fluxului coronarian prin măsurarea FFR sau iFR ne permite aprecierea semnificației hemodinamice a leziunilor coronariene aterosclerotice focale sau difuze, iar prin măsurarea CFR și indicilor IMR, HMR sau MRR – a funcției microcirculatorii.

Rezerva fracțională de flux (FFR – *fractional flow reserve*), calculată la maxim de hiperemie și raportul instantaneu independent de undă (iFR – *instantaneous wave-free ratio*) sunt indici utilizați pentru a evalua severitatea funcțională a stenozelor coronariene

moderate (cu pragul evaluării funcționale de la 40% stenoză de arteră coronariană) pentru a spori exactitatea estimării riscurilor și de luare a deciziilor clinice (revascularizare, reclasificare a tratamentului etc.) (clasă de recomandare I, ESC). Folosirea FFR sau iFR evidențiază modalitatea de scădere (focal sau progresiv) a presiunii de-a lungul arterei coronare înregistrate în timpul retragerii firului, și ajută la precizarea leziunilor aterosclerotice focale, seriate sau difuze. Valorile scăzute ale indicilor: $FFR \leq 0,8$ și/sau $iFR \leq 0,89$ identifică stenoza coronariană care induce ischemie, cu o acuratețe de 90%. Valorile mai mari de nivel-limită, deci $FFR > 0,8$ și $iFR > 0,89$, exclud

ischemia prin leziuni stenozante aterosclerotice funcțional semnificative [67, 49].

CFR exprimă capacitatea dinamică a întregii circulații coronariene de a crește fluxul sangvin ca răspuns la cererea maximă. Prin urmare, măsurarea CFR va caracteriza fluxul coronarian epicardic și cel microvascular și este unicul indicator, care ar putea fi măsurat prin tehnici neinvazive și invazive. Disfuncția microvasculară coronariană se caracterizează prin scăderea CFR $<2,5$ (bazat pe Doppler) sau $<2,0$ (bazat pe termodiluție). Scăderea CFR se poate datora disfuncției microvasculare atât structurale, cât și funcționale. Markerii obiectivi și independenți anume ai fluxului microvascular (vasodilatației microvasculare independente de endoteliu) sunt indicii de rezistență microcirculatorie (IMR), indicii de rezistență microvasculară hiperemică (HMR) cu o acuratețe diagnostică mai mare, și rezerva de rezistență microvasculară (MRR), un nou indice folosit în evaluarea cantitativă a disfuncției coronariene microvasculare [59]. Prezența disfuncției microvasculare este semnalizată prin creșterea rezistenței microvasculare: $IMR \geq 25$ și $HMR > 2,5$ și scăderea rezervei de rezistență microvasculară $MRR < 2,7$ [8].

În plus, analiza evoluției fluxului coronarian cu Doppler va permite evaluarea timpului de recuperare a fluxului după administrarea Acetilcolinei drept semn de ischemie miocardică, fiind de ajutor în diagnosticarea pacienților cu rezultate echivoce ale testelor [11].

Testarea coronariană vasomotorie

Vasodilatația endoteliu-dependentă epicardială și microvasculară, precum și vasospasmul sunt testate prin administrare intracoronariană de Acetilcolină în bolus lent sau în perfuzie gradată, inițial la o doză/grad scăzut – pentru a evalua disfuncția endotelială la nivel microvascular sau epicardic, apoi la o doză/grad mai mare – pentru a induce eventual vasospasmul microvascular și/sau epicardic.

Implicit, artera descendentă anterioară (LAD) este preferată ca vas țintă, considerând masa miocardică alimentată și dominanța coronariană. Artera coronară circumflexă (Cx) este de asemenea testată, dacă Acetilcolina este administrată în trunchiului comun al arterei coronare stângi (LMCA). Testări suplimentare în artera coronară dreaptă (RCA) pot fi oportune, dacă testele inițiale sunt negative, iar suspiciunea clinică este mare. Acțiunea colinergică a Acetilcolinei asupra nodului atrioventricular poate induce bradicardie severă, în special dacă este perfuzată în RCA sau în artera Cx dominantă. În scopul prevenirii bradicardiei se poate recurge la perfuzie selectivă în LAD, stimulare ventriculară profilactică sau la micșorarea

concentrației Acetilcolinei perfuzate sau a dozei injectate în bolus. La necesitate, efectul bradycardic poate fi antagonizat cu Atropină. Efectul vasospastic al Acetilcolinei este rapid tranzitoriu, totuși, la necesitate, poate fi neutralizat prin administrarea intracoronariană de Nitroglicerină (acest procedeu permite suplimentar evaluarea vasodilatației coronariene epicardice endoteliu-independente). Testul de provocare a vasospasmului coronarian este considerat sigur, când se folosește algoritmul cu creșterea bolusurilor până la un maxim de 200 μ g de Acetilcolină intracoronarian (inclusiv la pacienții cu sindrom coronarian acut recent) [67].

Testul cu Acetilcolină este considerat pozitiv privind spasmul epicardial, dacă apar simptome clinice de angină, însoțite de modificări electrocardiografice (ECG) ischemice și angiografice de îngustare a lumenului coronarian cu $\geq 90\%$. Dacă micșorarea lumenului coronarian este $<90\%$, se stabilește diagnosticul de spasm microvascular (Figura 4).

Răspunsul vasomotor endoteliu-independent al microcirculației se evaluează prin administrarea i.v. de Adenozină, însoțită de măsurarea CFR, IMR, HMR sau MRR. În cazul prezenței contraindicațiilor, dacă Adenozina se va înlocui cu Papaverină, se va ține cont de riscul de provocare a tahicardiei ventriculare polimorfe și vor fi luate măsuri de precauție oportune.

Diagnosticul clinic de AM și AVS se stabilește conform criteriilor recunoscute, alăturând rezultatele testării funcționale coronariene invazive la ceilalți parametri diagnostici [46, 3, 9].

În noul ghid ESC pentru managementul SCC (2024) este menționată posibilitatea aplicării diferitor protocoale în practica clinică și este propus, drept exemplu, un algoritm în trepte standardizat pentru testare funcțională coronariană invazivă, care poate fi adoptat în laboratorul de cateterism cardiac pentru diagnosticarea vasospasmului (Figura 5).

Așadar, injectarea intracoronariană în bolus de Acetilcolină mai mult de 60 secunde permite a evalua: (1) vasodilatația dependentă de endoteliu folosind Acetilcolina în doze mici (2–20 μ g) și (2) disfuncția endotelială și vasoconstricția, utilizând Acetilcolina în doze mari (100–200 μ g). Injectarea gradată de Acetilcolină este urmată de administrarea intracoronariană de 200 μ g Nitroglicerină pentru a neutraliza vasospasmul. Vasodilatația endotelial-independentă se evaluează prin administrare de 200 μ g Adenozină intracoronarian sau în perfuzie intravenoasă, pentru determinarea CFR și IMR. Fluxul coronarian poate fi continuu monitorizat dacă se folosesc fire de ghidaj intracoronarian Doppler.

În mod special, se notifică imperativul semnării consimțământului informat cu menționarea utilizării

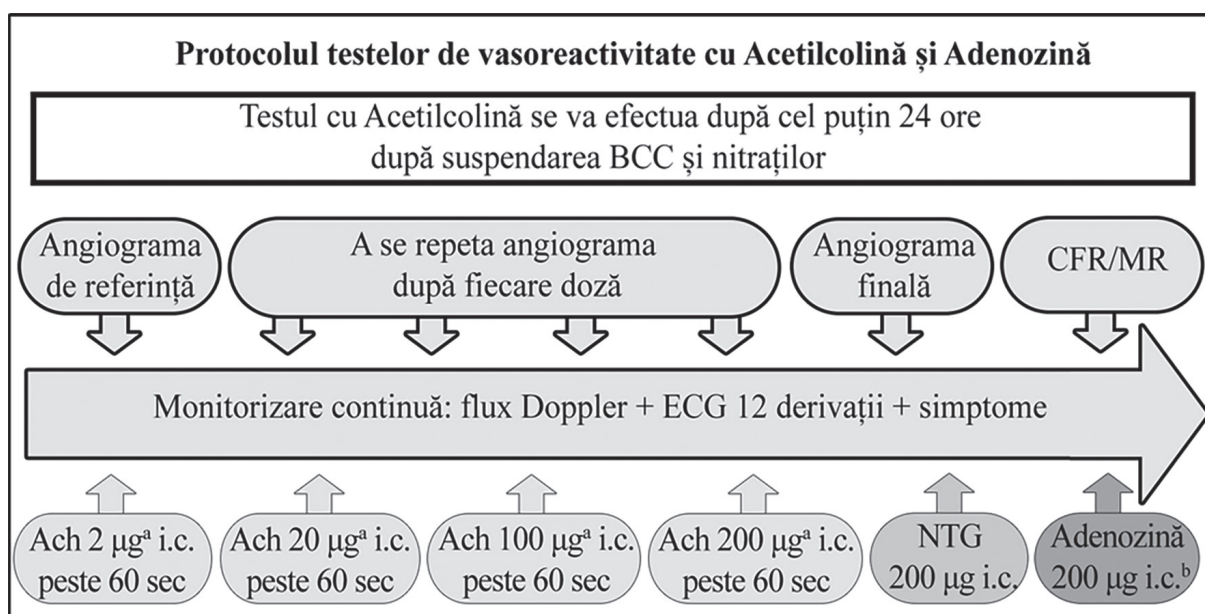
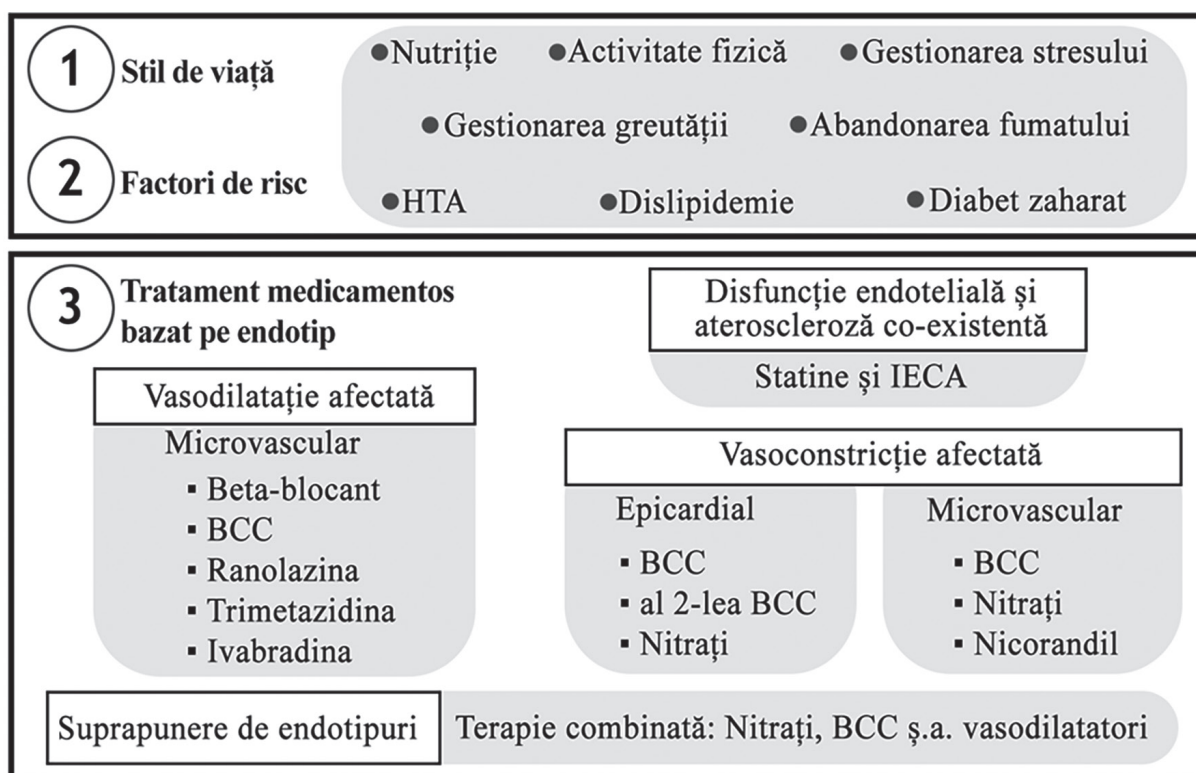


Figura 5. Provocarea vasospasmului și protocolul de testare funcțională

Notă: Ach – acetilcolină, CCB – blocant al canalelor de calciu, CFR – rezerva de flux coronarian, ECG – electrocardiogramă, i.c. – intracoronarian, i.v. – intravenos, MR – rezistență microvasculară, NTG – nitroglicerină.

^aAdministrarea progresivă de Ach este oprită ori de câte ori este indus vasospasmul coronarian.

^bAdenozina se poate administra și i.v.



parenterale a Acetilcolinei, precum și necesitatea efectuării testării funcționale vasomotorii de către un cardiolog intervențional cu experiență [67].

Riscurile afiliate evaluării invazive ar trebui să fie raportate la beneficiul diagnostic pentru fiecare pacient în parte. La moment, doar studiul CorMicA (*Coronary Microvascular Angina trial*) a identificat beneficiul diagnosticării invazive a endotipului ANOCA/INOCA asupra controlului ulterior efectiv al simptomelor [12], însă studii concludente cu privire la influența tacticii diagnostice invazive aprofundate (3 etape de evaluare invazivă a endotipului ANOCA/INOCA) asupra prognosticului pe termen scurt sau lung nu sunt disponibile.

În acest context, vom atenționa asupra faptului, că în algoritmul de diagnostic pentru pacienții cu ANOCA/INOCA, noul ghid ESC (2024) recomandă de a recurge la precizarea endotipului prin testare funcțională coronariană invazivă doar în cazul anginei refractare, adică persistenței simptomelor clinice > 3 luni în ciuda tratamentului pentru ANOCA/INOCA și calității de viață alterate (Figura 3, pasul 3→4) (clasa de recomandare I, ESC) [67]. În rezumatul mesajelor cheie, publicat de Președinții Grupului de lucru și primii autori al ghidului respectiv, găsim menționată aceeași recomandare: lipsa BAC sau prezența BAC non-obstructive la evaluarea neinvazivă prin CCTA impune considerarea ANOCA/INOCA, iar testarea funcțională coronariană invazivă pentru definirea endotipului și tratamentului corespunzător, se va efectua doar la persistența simptomelor severe [68].

Conduita în ANOCA/INOCA

Imperativul fundamental în managementul pacienților cu ANOCA/INOCA este abordarea centrată pe pacient, multidisciplinară, orientată spre ameliorarea simptomelor, îmbunătățirea profilului de risc, calității vieții și prognosticului.

Cheile succesului terapeutic sunt: (1) diagnosticarea precoce, (2) identificarea mecanismelor fiziopatologice implicate și (3) inițierea timpurie a tratamentului conformat endotipului. Însă, actualmente, este dificilă formularea unor recomandări solide privind terapiile eficiente specifice pentru acești pacienți. Cauzele limitante sunt patofiziologia multifactorială (asocierile de endotipuri, suprapuneri de mecanisme, existența bolii aterosclerotice concomitente etc.) și insuficiența studiilor clinice privind tratamentul medical specific. Studiile disponibile în prezent sunt mici, cu design și metodologii eterogene, rezultatele privind eficacitatea terapiilor sunt limitate și variabile, deci insuficiente pentru formarea unor algoritmi de tactici terapeutice în ANOCA/INOCA bazate de dovezi [67, 61, 60].

Totodată, în curs de desfășurare se află mai multe studii clinice promițătoare, bine concepute, care cercetează atât eficacitatea clinico-prognostică a tratamentelor cu arie de acțiune la nivelul mecanismelor patofiziologice implicate în endotipurile ANOCA/INOCA și folosite tradițional în boala ischemică a cordului, cât și noile tratamente specifice – medicamentoase și invazive, punând accent pe imperativul studierii viitoarelor direcții de cercetare, care vor ghida ulterior recomandările clinice în conduita pacienților cu ANOCA/INOCA: INOCAIT, DISCOVER INOCA, iCorMicA, PRIZE, EXAMINE-CAD, WARRIOR [15, 16, 1, 48].

De notat, că **strategia de bază** spre care se tinde în conduita sindromului ANOCA/INOCA promovează importanța adaptării unor terapii eficiente și actuale specifice pentru fiecare endotip, deci elaborarea și implementarea tratamentului bazat pe endotip. Astfel, studiul CorMicA a demonstrat recent, că un diagnostic precis al etiologiei de bază a anginei - Microvasculare versus Vasospastică (prin angiografie coronariană funcțională invazivă), urmată de strategii de tratament țintite, endotip-orientate, a condus la îmbunătățiri elocvente ale rezultatelor clinice și a calității vieții la 1 an. Conduita terapeutică aplicată în AM în acest studiu a fost: terapia de bază - aspirina, statina și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanții receptorilor de angiotensină (BRA), pentru efecte antianginoase: terapia de primă linie – beta-blocant (β -AB), terapia de linia a doua – blocant al canalelor de calciu (BCC); în AVS: terapia de primă linie - blocant al canalelor de calciu (BCC), terapia de linia a doua - nitrați [12].

La momentul actual, în conduita terapeutică se folosește algoritmul specificat în ultimul ghid ESC (2024) pentru managementul SCC (Figura 6) [60, 67].

Astfel, algoritmul managementului pacientului cu ANOCA/INOCA prevede implicații în următoarele aspecte, așa-numitele trei pietre de temelie ale terapiei ANOCA/INOCA: (1) modificări ale stilului de viață, (2) controlul factorilor de risc CV și (3) terapia farmacologică (recent și terapiile invazive noi) [67, 48].

1. Reglarea stilului de viață;

Ghidul justifică importanța abordării personalizate privind schimbarea stilului de viață la toți pacienții cu ANOCA/INOCA, în aceeași măsură ca și în cazul altor boli cardiovasculare (BCV), din motivul prezenței aterosclerozei coronariene și a disfuncției endoteliale la majoritatea dintre acești pacienți. Scopul modificării stilului de viață este corecția factorilor de risc, micșorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții și prognosticului

pacientului cu ANOCA/INOCA. Studiile confirmă beneficiile reabilitării cardiace bazate pe un program de antrenament fizic, asociat consilierii emoționale și educației despre un stil de viață sănătos pentru inimă, care au redus semnificativ mortalitatea de orice cauză și MACE la pacienții după infarct miocardic cu artere coronariene non-obstructive (MINOCA) [12, 18]. Astfel, reabilitarea cardiacă ar trebui indicată tuturor pacienților, considerând contribuția pentru îmbunătățirea vasodilatației și apariția potențială a noilor microvase [31].

Recomandările pentru un stil de viață sănătos este elucidat în ghidurile pentru prevenția BCC (ESC 2021) și strategiile preventive la pacienții cu BCC stabilă – sindroamele coronariene cronice (ESC 2024). Pentru pacienții cu ANOCA/INOCA, ESC atenționează asupra următoarelor intervenții comportamentale prioritare: masa corporală (corecția obezității și excesului ponderal); activitatea fizică; nutriția sănătoasă; abandonarea fumatului; gestionarea stresului (factorii de stres, inclusiv datorați tipului cronic și recurent al simptomelor pot avea un impact deosebit asupra capacității funcționale la pacienții cu ANOCA/INOCA, în special, considerând vârsta relativ tânără și/sau apartenența la sexul feminin, comparativ cu BCC obstructivă) [66, 30, 67].

2. Controlul factorilor de risc cardiovascular;

Factorii de risc CV tradiționali, inclusiv hipertensiunea arterială (HTA), diabetul zaharat (DZ), dislipidemia, fumatul sunt asociați cu DCM, disfuncția vasospastică și remodelarea structurală a circulației coronariene [30]. HTA afectează circulația microvasculară și perfuzia miocardică, contribuie la progresarea dereglărilor existente și induce simptome anginoase, crescând frecvența și intensitatea lor. Dislipidemia contribuie la disfuncția endotelială coronariană. La pacienții diabetici are loc afectarea vasodilatației coronariene maxime și a reglării fluxului coronarian. Rezistența la insulină și sindromul metabolic sunt asociate cu DCM.

Monitorizarea și corecția factorilor de risc CV este obligatorie în intenția de a reduce riscul de apariție a ANOCA/INOCA și de a încetini progresia unei ANOCA/INOCA deja instaurate. Managementul factorilor de risc CV – HTA, dislipidemiei, fumatului, DZ va fi efectuat în conformitate cu recomandările ghidurilor clinice corespunzătoare.

3. Tratamentul medicamentos

(I) Medicația antianginoasă

Pacienții cu ANOCA/INOCA reprezintă un grup eterogen, datorită mecanismelor fiziopatologice deferite, dar și suprapunerii frecvente cu alte afecțiuni CV, prin urmare, selectarea personalizată a opțiunii

terapeutice antianginoase semnifică o provocare. Atât în studiile de evaluare a tratamentului antianginos în ANOCA/INOCA, puține și nerandomizate, cât și în ghidul ESC se menționează faptul, că medicația antianginoasă standard prezintă adesea rezultate decepționante. Performanța agențiilor antiischemici tradiționali – β -AB, BCC, nitrați – asupra simptomelor ANOCA/INOCA este variabilă și instabilă. Totuși, deși mic, studiul CorMicA a reușit să demonstreze beneficiul unui algoritm stratificat de terapie antianginoasă (în baza testării funcționale coronariene) asupra ameliorării simptomelor de angină pectorală și a calității de viață în comparație cu un grup de control tratat cu terapie standard [12].

Beta-adrenoblocantele

β -blocantele nu demonstrează dovezi sigure la pacienții cu ANOCA/INOCA. Ele îmbunătățesc simptomele anginoase prin scăderea frecvenței cardiace și, prin urmare, a necesității de oxigen, la pacienții cu vasodilatație microvasculară anormală (clasă de recomandare IIa, ESC), dar nu îmbunătățesc în mod direct funcția microvasculară. Totuși, efecte antianginoase și creșterea toleranței la efort la pacienții cu endotipul ce implică DCM au fost atinse cu Nebivolol (β 1-AB selectiv cu efecte vasodilatatoare) [2]. La pacienții cu AVS se va evita utilizarea β -AB (selective și neselective) din cauza posibilelor efecte spastice la nivelul mușchilor netezi vasculari și, prin urmare, a exacerbării SCE. Nebivololului se menționează drept unica excepție pentru pacienții cu AVS, datorită înaltei β 1-selectivități și capacității sale de a produce NO, favorizând vasodilatația [39].

Blocantele canalelor de calciu

BCC nu reușesc să crească CFR la pacienții cu DCM, să ușureze substanțial simptomele sau calitatea vieții, însă previn efectiv vasospasmul coronarian epicardic și vasospasmul microvascular [2, 48]. Astfel, ghidul ESC (2024) recomandă BCC ca terapie de primă linie la pacienții cu ANOCA/INOCA cu spasm epicardial (în AVS izolată pentru controlul simptomelor, prevenirea ischemiei și complicațiilor fatale – clasă de recomandare I, ESC) și/sau spasm microvascular (după testarea cu acetilcolină). La pacienții cu AVS severă poate fi necesară considerarea BCC în doze deosebit de mari (de ex. 200 mg Diltiazem x 2 ori pe zi sau mai mult, până la 960 mg/zi) sau o combinație dintre un BCC hidropiridinic (ex. Diltiazem) cu un BCC dihidropiridinic (ex. Amlodipină).

Combinația β -AB cu BCC dihidropiridinic poate fi luată în considerare în cazul lipsei eficacității sau al unui răspuns insuficient la pacienții cu AM cu CFR scăzut și/sau IMR majorat [67, 48]. Se așteaptă rezultatele

studiului clinic în curs de desfășurare EXAMINE-CAD (încrucișat, multicentric), care compară eficacitatea β -AB și BCC după angiocoronarografia funcțională în privința vasodilatației microvasculare anormale sau vasoconstricției anormale la pacienții cu BCC non-obstructivă [1].

Nitrații

Eficacitatea antianginoasă în ANOCA/INOCA a nitraților cu acțiune scurtă este variabilă, iar necesitatea administrărilor repetate apare frecvent. Nitrații cu acțiune de lungă durată sunt adesea menționați ca fiind ineficienți, prost tolerați și uneori agravând simptomele anginoase datorită efectului de furt la pacienții cu AM. Considerând ineficacitatea în reducerea simptomelor anginoase la pacienții cu DCM, în ghidul ESC (2024) nitrații sunt notificați printre variantele de medicație doar în vasoconstricția anormală – în vasospasmul epicardial (în AVS izolată pentru prevenirea episoadelor recurente – clasă de recomandare IIa, ESC) și în cel microvascular, acordându-se prioritate BCC sau în combinație cu BCC. Studiul Acetylcholine Rechallenge a confirmat răspunsul efectiv la nitrați în spasmul epicardial, și insucces în atenuarea simptomelor anginoase în 80% cazuri de spasm microvascular [1,67,48].

(II) IECA/BRA

Activarea sistemului Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS) este cunoscut a fi unul dintre cele mai potente mecanisme patofiziologice implicate în evoluția disfuncției endoteliale. Vasoconstricția, proliferarea celulelor endoteliale, stresul oxidativ vascular sunt consecințele acțiunii elementelor lui componente. Multiple dovezi confirmă acțiunea benefică a blocaților RAAS asupra funcției endoteliale compromise. Inhibitorii enzimei de conversie a Angiotensinei (IECA) îmbunătățesc elocvent vasodilatarea mediată de flux (indicator al funcției endoteliale sensibil la modificări microcirculatorii în stadii incipiente) în comparație cu placebo, cu lipsa de tratament, cu alte antihipertensive, arătând eficacitate similară doar cu blocații receptorilor de Angiotensină (BRA) [33]. Ambele clase de blocați ai RAAS influențează funcția microvasculară coronariană prin câteva mecanisme: îmbunătățirea hemodinamicii sistemice, ameliorarea funcției endoteliale coronariene și blocarea efectelor nocive locale ale Angiotensinei II.

Administrarea tratamentului cu IECA determină o ameliorare relevantă a CFR în DCM și o scădere a frecvenței acceselor anginoase în AM (studiul WISE). Deasemenea, IECA ameliorează fluxul sanguin miocardic la pacienții cu AM asociată cu HTA sau cu DZ [2].

Algoritmul de tratament pentru ANOCA/INOCA recomandă IECA tuturor pacienților pentru managementul disfuncției endoteliale și aterosclerozei co-existente (clasă de recomandare IIa, ESC) [60, 67].

(III) Statine

Pe lângă efectul hipolipemiant prin inhibarea HMG-CoA reductazei, statinele manifestă efecte evidente de ameliorare a funcției endoteliale în arterele mari, cât și la nivel microvascular prin majorarea biodisponibilității NO, exercitarea acțiunii antioxidante, blocarea mecanismelor profibrotice și suprimarea răspunsului proinflamatoriu de orice genă.

Studiile clinice au arătat, că statinele posedă efecte benefice la pacienți cu BCC non-obstructivă, cu AM sau AVS, reduc ischemia indusă de efort, ameliorează dilatarea mediată de flux în INOCA. Datorită inhibării stresului oxidativ și proprietăților antiinflamatorii statinele au demonstrat eficiență la pacienții cu CFR redusă – ameliorând CFR și microcirculația coronariană, micșorând rezistența microvasculară hiperemică (HMR) la pacienții cu DCM; precum și la pacienții cu spasm vascular - crescând toleranța la efort, exercitând efect pozitiv în suprimarea episoadelor de SCE și scăzând riscul de exacerbări, cu cel mai impunător efect în combinația statinelor cu BCC [2, 30, 39].

Având la bază totalitatea de evidențe acumulate privind mecanismele patogenetice implicate și beneficiul asupra mortalității de orice cauză la pacienții cu boală coronariană, *statinele* și *IECA/BRA*, sunt menționate drept clase de medicamente de importanță strategică în conduita pacienților cu ANOCA/INOCA, fiind totodată singurele medicamente care îmbunătățesc autentic DCM (ameliorează funcția endotelială și CFR) [1, 48].

Actualmente, evaluarea eficacității terapiei medicamentoase în doze mari, inclusiv IECA/BRA și statine, la femeile cu INOCA, se află în curs de desfășurare în studiul WARRIOR (*Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Non-Obstructive Coronary Artery Disease* – multicentric, prospectiv, randomizat, orb) și se anticipează să ofere abordări coerente, bazate pe dovezi pentru terapia ANOCA/INOCA [16, 67]. Iar studiul CorMicA, după cum s-a menționat mai sus, deasemenea a folosit în terapia de bază pentru AM statină și IECA sau BRA, cu consecințe benefice importante în evoluția clinică și calitatea vieții [12].

Tratamentul de bază combinat

În majoritatea cazurilor, la pacienții cu ANOCA/INOCA se folosește tratamentul combinat, dat fiind faptul asocierii frecvente de endotipuri, co-existența

altor patologii și cazuri specifice, precum urmează (conform recomandărilor ghidului ESC pentru managementul în SCC (2024) și Documentului de consens ESC (2020) [30, 67]:

- În suprapunere de endotipuri ANOCA/INOCA se recomandă terapia combinată cu nitrați, BCC și alți vasodilatatori (Nicorandil etc., vezi mai jos) (clasă de recomandare IIb, ESC).

- Combinația dintre β 1-AB selectiv (Nebivolol, Bisoprolol) cu BCC (Diltiazem) poate fi eficientă în micșorarea simptomelor anginoase la femeile în perimenopauză fără boală coronariană obstructivă.

- La pacienții cu AM și CFR micșorată și/sau IMR crescut se recomandă β -AB, BCC, Ranolazina și IECA. Terapia antiischemică la această categorie de pacienți țintește prevenirea ischemiei de solicitare în controlul simptomelor (clasă de recomandare IIa, ESC).

- La pacienții cu ANOCA/INOCA și HTA se va combina IECA și/sau BRA cu antiischemicul oportun simptomelor anginoase: cu β -AB în AM sau cu BCC în AVS.

Terapia de linia a doua

Conform strategiei de selecție în trepte a terapiei medicamentoase antianginoase optime, actualul ghid ESC pentru SCC ne oferă recomandări privind terapia antianginoasă de linia a doua, pentru a reduce frecvența acceselor anginoase și a îmbunătăți toleranța la efort la pacienții cu ANOCA/INOCA și intoleranță la β -AB, BCC și nitrați cu acțiune prelungită, sau dacă simptomele nu sunt controlate în mod adecvat [30, 67, 48].

Ranolazina

Preparat antianginos, inhibitor al fluxului tardiv de sodiu, cu mecanism ce vizează micșorarea supraîncărcării intracelulare cu sodiu și calciu, ameliorând relaxarea miocitelor și complianța ventriculară, deci îmbunătățind atât funcția diastolică afectată, cât și disfuncția microvasculară. Ranolazina este recomandată la pacienții cu AM cu CFR scăzut, deci vasodilație microvasculară alterată, în combinație cu terapia antianginoasă de primă linie, dacă controlul adecvat al simptomelor anginoase nu poate fi atins sau ca terapie de linia a doua, dacă este intolerantă terapia de prima linie [42, 67].

Nicorandil

Medicament vasodilatator, realizat prin combinarea mecanismelor de activare a canalelor de nitrat și potasiu. Exerciță efect dilatator la nivel microvascular și efect dilatator echilibrat în vene și artere, și poate fi recomandat ca și terapie efectivă de linia a doua la pacienții cu AVS și în asocieri cu spasmul microvascular (precauție pentru efecte secundare frecvente).

Trimetazidina

Drept medicament de linia a doua poate fi indicată Trimetazidina. În calitate de cardioprotector, modulator al oxidării acizilor grași, aceasta crește toleranța celulară la ischemie prin menținerea homeostazei celulare. S-a demonstrat că Trimetazidina micșorează simptomele anginoase și crește durata efortului la pacienții cu angină stabilă. Este recomandată spre administrare în AM și în varianta clinică asociată - AM cu AVS.

Ivabradina

În cazul simptomelor anginoase persistente, ca și alterantivă poate fi indicată Ivabradina, inhibitor al If-canelor, care micșorează necesitatea de oxigen în miocard, prin mecanismul de reducere a frecvenței cardiace în repaus și la efort, fără a influența contractilitatea ventriculară și fără efecte secundare asupra tensiunii arteriale. S-a demonstrat că Ivabradina crește CFR la pacienții cu AM, ceea ce duce la ameliorarea simptomelor anginoase și semnelor de ischemie [40].

Contrapulsăția externă

La aproximativ 1/4 dintre pacienții cu ANOCA/INOCA, simptomele rămân refractare după epuizarea opțiunilor de tratament antianginos de bază (β -AB, BCC și nitrați) și celor de linia a doua. Printre opțiunile terapeutice noi, disponibile în prezent, noul ghid ESC (2024) menționează contrapulsăția externă drept una dintre metodele cele mai promițătoare și ușor de implementat în practica clinică de zi cu zi. Tehnica non-farmacologică de contrapulsăție externă sporită (EECP - *Enhanced External Counter Pulsation*), monitorizată prin ECG, poate fi luată în considerație ca tratament adjuvant pentru ANOCA/INOCA, doar la pacienții cu angină refractară la ambele linii de tratament farmacologic și după evaluarea risc-beneficiu. Acest tratament non-invaziv țintește diminuarea rezistenței vasculare, creșterea fluxului sangvin și micșorarea severității ischemiei miocardice, prin urmare duce la scăderea frecvenței și intensității episoadelor anginoase [51, 67].

Neurostimularea medulară

O opțiune pentru pacienții cu ANOCA/INOCA, care rămân refractari după terapia medicală constituie neuromodularea sindromului de durere cardiacă – neurostimularea medulară (SCS – Spinal cord stimulation). Stimulatorul medular este implantat sub piele. Fiind un dispozitiv generator de impulsuri electrice de intensitate mică către nervii spinali, contribuie la atenuarea simptomelor de durere de diferit tip, inclusiv durerea anginoasă, îmbunătățește calitatea vieții pacienților și permite adoptarea unui stil de viață mai activ în angina pectorală refractară, inclusiv în ANOCA/INOCA [22, 67].

Agenți farmacologici noi

În curs de investigare se află noi tratamente pentru ameliorarea simptomelor și mecanismelor de disfuncție microvasculară și vasomotorie. Spre exemplu, inhibitorii specifici de Rho-kinază, antagoniștii receptorilor de endotelină, unii agenți medicamentoși antihiperglicemici, sunt, de asemenea, sugerați ca opțiuni promițătoare de tratament în ANOCA/INOCA.

Inhibitorii Rho-kinazei

Activitatea Rho-kinazei în SCE este crescută, favorizând astfel vasoconstricția, iar inhibitorii Rho-kinazei (de ex. Fasudil) reduc contractilitatea în peretele vascular și sunt menționați drept agenți terapeutici de perspectivă în tratamentul vasospasmului coronarian, arteriosclerozei, leziunii ischemie-reperfuzie. În studii mici, ei au demonstrat o eficacitate remarcabilă în micșorarea hipercontractiei celulelor musculare netede vasculare, disfuncției endoteliale, activării celulelor inflamatorii, remodelării vasculare și cardiace - datorită influenței asupra sistemului de semnalizare al GTPazei RhoA (cu rol esențial în reglarea dinamicii actinei în componența citoscheletului, implicate în funcțiile celulare fundamentale de contracție, proliferare, adeziune etc.). Cercetările moleculare, preclinice și clinice pentru elaborarea unor izoforme mai potente și selective în reducerea vasoreactivității coronariene continuă [30, 39].

Antagoniști ET-1

Ținta unui nou tratament promițător aflat în cercetare, este efectul vasoconstrictor puternic al endotelinei-1 (ET-1), secretate de celulele endoteliale vasculare și implicate în disfuncția microvasculară coronariană. Antagoniștii ET-1 selectivi pentru receptorii ET_A (subtipul ET_A de receptori endotelinici sunt responsabili pentru declanșarea vasoconstricției, creșterii și inflamației peretelui vascular) (de ex. Zibotentan – antagonist oral al receptorului ET_A) blochează vasoconstricția determinată de ET-1 [13]. Studiul în domeniul medicinei de precizie PRIZE (Precision Medicine with Zibotentan in Microvascular Angina - randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo) a ținut eficacitatea Zibotentanului prin opunerea răspunsului vasoconstrictor microvascular la pacienții cu AM prin DCM endoteliiu-dependentă. Raportul preliminar a notificat lipsa efectului asupra duratei efortului fizic pe banda de alergare, dar și creșterea fluxului sangvin miocardic, creșterea nivelului plasmatic de ET-1, micșorarea hemoglobinei, micșorarea TA sistolice și diastolice și efecte adverse cu retenție de lichide semnificativ mai frecvente. În concluziile preliminare se menționează necesitatea

micșorării dozei, asocierii cu remedii ce vor micșora retenția de lichide și creșterii duratei de tratament [44, 67].

Inhibitori de PDE-5

Inhibitorii fosfodiesterazei de tip 5 (PDE-5) (de ex. Sildenafil, Tadalafil) exercită efect vasodilatator, cu impact pozitiv asupra hemodinamicii, disfuncției endoteliale și stresului oxidativ. Inhibitorii PDE-5 acționează prin blocarea acțiunii degradante, cu consecințe vasoconstrictorii, a enzimei PDE-5 asupra monofosfatului ciclic de guanozină (cGMP) în celulele musculare netede vasculare. În studiile mici, Sildenafilul a demonstrat ameliorarea CFR, în special la pacienții cu DCM simptomatică cu CFR <2,5 (grup mic în studiul WISE). Tratamentul cu inhibitori PDE-5 la bărbații cu boală ischemică și IM în anamneză este asociat cu scăderea mortalității și riscului de insuficiență cardiacă. Însă, este contraindicată administrarea concomitentă de inhibitori PDE-5 și nitrați, crescând riscul de morbiditate și mortalitate CV, datorită efectului cumulativ sever de inducere a hipotensiunii arteriale [44]. Sunt necesare studii mari pentru cercetarea elocventă a eficacității inhibitorilor PDE-5 în INOCA.

Stimulatori de GCs

Utilizarea stimulatoarelor de guanilat-ciclază solubilă (SGCs) (de ex. Vericiguat, Riociguat) pare a fi o nouă opțiune terapeutică promițătoare pentru controlul simptomelor la pacienții cu spasm coronarian. Stimulând activitatea enzimatică a GCs, enzimă în sistemul cardiopulmonar și receptor pentru NO, tratamentul cu SGCs determină creșterea producerii intracelulare de cGMP, conectează axul de semnalizare NO-cGMP, care modulează tonul vascular, exercitând vasodilatație și ameliorând disfuncția microvasculară. Efectele clinice ale terapiei cu SGCs au fost ameliorarea simptomelor anginoase și prevenirea spasmului coronarian [36].

Metformina

Afectarea funcției endoteliale asociată rezistenței la insulină este unul dintre mecanismele ischemiei miocardice la pacienții cu DZ. Metformina, biguanida antihiperglicemică, a demonstrat efecte pozitive asupra funcției endoteliale atât la pacienții diabetici, ameliorând semnificativ fluxul stimulat de acetilcolină, cât și îmbunătățirea funcției microvasculare cu micșorarea ischemiei miocardice la pacientele nediabetice cu angiografie coronariană normală și test de efort pozitiv [23]. Cu toate acestea, sunt necesare cercetări suplimentare cu perioadă de supraveghere mai îndelungată.

Inhibitori de SGLT2 (Gliflozinele)

O altă clasă de medicamente antidiabetice, inhibitorii canalului 2 al cotransportatorului de

sodiu-glucoză 2 (SGLT2) (de ex. Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin), este actualmente vizată printre cele mai revoluționare și promițătoare terapii în tratamentul bolilor CV, demonstrând efecte benefice relevante privind decesul cardiovascular și insuficiența cardiacă la persoanele cu sau fără DZ [41, 69], inclusiv în cadrul studiilor clinice mari [45]. Alături de mecanismele lor benefice metabolice, multitudinea de efecte pleiotrope, printre care reducerea semnificativă a inflamației microvasculare, a markerilor stresului oxidativ, cardioprotecție și vasoprotecție prin modularea funcției endoteliale etc., contribuie la demarcarea acestui grup de remedii drept o strategie terapeutică optimistă în BCVCu afectarea mecanismelor fiziologice microvasculare, rezultante prin ischemie și insuficiență cardiacă cu păstrarea funcției de pompă.

Empagliflozin a demonstrat eficacitate notorie antioxidantă și antiinflamatorie la nivelul microvascular atât *in vitro* (în biopsii cardiace de la pacienți cu HfpEF), cât și în studii experimentale pe murine *in vivo*. Cu Empagliflozin s-a reușit nu doar întreruperea, ci și inversarea cascadei moleculare induse de inflamație și de stresul oxidativ, care contribuie la dezvoltarea rigidității cardiomiocitelor și, respectiv, la disfuncția diastolică în HfpEF. De asemenea, s-a ameliorat semnificativ vasorelaxarea endotelială indusă de acetilcolină, fără a se afecta vasorelaxarea prin intermediul celulelor musculare netede vasculare, ameliorându-se astfel disfuncția endotelială microvasculară din cadrul HFpEF [29].

Dapagliflozinul a demonstrat un efect de protecție microvasculară, promițător din punct de vedere clinic pentru limitarea evoluției și expansiunii infarctului miocardic, prin micșorarea disfuncției endoteliale și afectării microvasculare induse de leziunea miocardică din ischemie-reperfuzie [34].

Studiul clinic SIMPLE (randomizat, placebo-controlat) a evaluat perfuzia miocardică sub influența tratamentului cu Empagliflozin. Estimarea rezervei de flux miocardic (MFR) s-a efectuat prin tomografia cu emisie de pozitroni (PET) sau tomografia computerizată (CT) în repaus și în timpul testului de stres adenosinic, la pacienții cu DZ tip 2 și boală cardiacă ischemică sau alți factori de risc cardiovascular. În pofida rezultatelor preconizate, datele acestui studiu nu au arătat modificări ale MFR după tratamentul cu Empagliflozin [27]. Conform autorilor, aceste rezultate nu pot fi atribuite întregului spectru al DCM, deoarece SIMPLE nu a evaluat căile endoteliiu-dependente și nici DCM fără BCC obstructivă. Aceste categorii de pacienți s-ar bucura de cele mai mari beneficii ale tratamentului cu inhibitori de SGLT2, prin urmare, anume astfel de studii sunt necesare actualmente.

Antidepresante

Indicarea în doze mici a antidepresantelor triciclice (de ex. Imipramina), este raportată a fi utilă pentru a reduce intensitatea simptomelor anginoase la pacienții cu ANOCA/INOCA și angină refractară la terapie, realizând ridicarea pragului durerii prin inhibarea recaptării serotoninei și a adrenalinei. Însă, Documentul de consens al ESC pentru INOCA remarcă faptul, că recomandarea respectivă este una empirică și în prezent lipsește o terapie bazată pe dovezi pentru nocicepția agravată în ANOCA/INOCA, iar noul ghid ESC (2024) pentru managementul SCC evită să menționeze acest grup de preparate ca și oportunitate [30, 61].

Tratamente invazive noi

Pe lângă tratamentele farmacologice noi, în curs de cercetare se află două terapii inovaționale, care ținesc ameliorarea directă a funcției microvasculare coronariene. Ambele metode sunt notificate în ghidul ESC actualizat pentru managementul SCC drept strategii terapeutice promițătoare în ANOCA/INOCA cu angină/ischemie recurentă sau refractară [1, 67].

Reductorul de sinus coronarian

Metoda terapeutică presupune implantarea prin cateter a unui stent în formă de clepsidră în sinusul coronar (reductor) pentru a crea o stenoză controlată a sinusului, care va determina un gradient în fluxul venos dinspre miocard, deci va crește presiunea și va îmbunătăți perfuzia în teritoriul LAD. La baza mecanismului terapeutic al tehnicii respective stă modificarea raportului fluxului sangvin de la endocard spre epicard. Raportul normal de flux sangvin endocardic la cel epicardic este 1,2, însă, în ischemie acest raport se prăbușește, în special din motivul creșterii presiunii telediastolice în ventriculul stâng (PTD-VS), deseori, în miocardul ischemic ajungând până la valori ale raportului de 0,5. Implantarea reductorului în sinusul coronar restricționează fluxul de ieșire, presiunea în sinusul coronar crește și raportul fluxului sangvin endocardic către epicard tinde să crească spre limitele normale [51, 14].

Studiile clinice au raportat îmbunătățiri importante a clasei funcționale de angină pectorală la pacienții cu angină refractară prin implantarea reductorului de sinus coronarian [21]. În curs de realizare se află studii randomizate privind îmbunătățirea CFR la pacienții cu ANOCA/INOCA cu DCM (studiile COSIMA – *CORonary SINus Reducer for the Treatment of Refractory Microvascular Angina* și COSIRA-II – *Efficacy of the CORonary SINus Reducer in Patients with Refractory Angina II*) [67].

Terapia genică cu celulele stem CD34+

La pacienții cu funcție endotelială alterată celulele stem CD34+ au activitate scăzută, astfel funcția

formatoare de colonii celulare este compromisă. Principiul terapiei regenerative cu celule stem CD34+ (numită și terapie angiogenică) în boala coronariană microvasculară se bazează pe infuzia de celule stem vasoprotectorii pentru corecția defectului celular a celulelor progenitoare afectate, cu îmbunătățirea ulterioară a funcției endoteliale. Infuzia intracoronară de celule stem CD34+ declanșează apariția celulelor progenitoare, repararea vasculară, stimulează angiogeneza microvasculară și mărește densitatea capilară [53].

Studiile clinice au demonstrat la pacienții cu angină refractară în BCC obstructivă ameliorarea stabilă și de durată a simptomelor anginoase, scăderea mortalității și MACE. La pacienții după IMA (studiul REPAIR-AMI – *Reinfusion of Enriched Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction*) și la pacienții cu AM și CFR <2,5 (studiul ESCAPE-CMD – *Exploratory Study of CLBS16 in Patients with CMD*) s-a raportat o ameliorare substanțială și persistentă a CFR la 6 luni după injectarea intracoronariană a preparatului CLBS16 din celulele stem autologe CD34+ (reinfuzare de celule proprii ale pacientului), precum și scăderea frecvenței, intensității acceselor anginoase, scăderea clasei funcționale de angină pectorală. Se menționează, că aceste rezultate încurajatoare au fost însoțite de absența evenimentelor adverse legate de terapie [19]. Rezultate similare au fost obținute la pacienții cu ANOCA cu DCM endotelium-dependentă (studiul IMPROVE-CED – *Intracoronary CD34+ Cell Therapy for Treatment of Coronary Endothelial Dysfunction*): ameliorarea semnificativă a simptomelor, clasei funcționale, creșterea importantă a fluxului sangvin coronarian mediat de Acetilcolină și reducerea consumului zilnic de Nitroglicerina sublingual [6]. În prezent, se așteaptă rezultatele preliminare ale studiului FREEDOM (randomizat, controlat cu placebo) privind eficacitatea și siguranța terapiei regenerative cu o singură doză de CLBS16 cu celule stem CD34+ în tratamentul pacienților cu ANOCA cu DCM [53].

Mesaje conceptuale în ANOCA/INOCA

Actualmente, în cadrul conceptului de ANOCA/INOCA, se reliefează următoarele repere:

1. Sindroamele ANOCA/INOCA sunt cele mai reprezentative entități pentru BCC non-obstructivă, prevalează în special în rândul femeilor, comportă o povară semnificativă în simptomatologia clinică și un risc sporit de evenimente cardiovasculare adverse.

(i) ANOCA este sindromul caracterizat prin prezența simptomelor anginoase sau a simptomelor ischemice echivalente la pacienții care nu prezintă

stenoză semnificativă a arterelor coronariene epicardice la examenul angiografic coronarian invaziv, inclusiv la testarea coronariană funcțională a stenozei moderate cu tehnici vizând rezerva fracționată de flux (FFR) și raportul instantaneu independent de undă (iFR).

(ii) INOCA este caracterizată prin evidențe de ischemie miocardică, documentate prin teste funcționale neinvazive și fără prezența unor stenoze semnificative în arterele coronariene epicardice la angiografia coronariană invazivă.

2. Endotipurile ANOCA/INOCA sunt condiționate de tipul de disfuncție vasculară non-obstructivă instaurată: disfuncție endotelială, vasodilatație afectată, vasospasm epicardial, vasospasm microvascular, combinații.

(i) Disfuncția endotelială este cel mai frecvent depistată la pacienții cu ANOCA/INOCA.

(ii) În majoritatea cazurilor de ANOCA/INOCA prevalează suprapunerile de endotipuri și asocierile cu leziuni aterosclerotice incipiente sau subclinice.

(iii) Angina microvasculară (AM) izolată, Angina vasospastică (AVS) izolată, asocierea AM cu AVS, precum și suprapunerea cu BCC aterosclerotică obstructivă sunt variante clinice ce determină multitudinea de manifestări ale sindromului ANOCA/INOCA.

3. Testarea diagnostică de primă linie a pacientului suspect pentru SCC ar trebui făcută prin imagistică anatomică sau funcțională neinvazivă, pentru elucidarea diagnosticului preventiv de ANOCA/INOCA sau boală coronariană (BAC) obstructivă.

(i) Imagistica anatomică – Angiografia coronariană prin tomografie computerizată (CCTA) permite diferențierea BAC obstructive de absența BAC sau de BAC non-obstructivă și suspectarea ANOCA/INOCA.

(ii) Testele diagnostice funcționale neinvazive permit identificarea ischemiei miocardice și/sau disfuncției coronariene microvasculare în suspectarea sindromului ANOCA/INOCA – Ecocardiografia de stres, Tomografia cu emisie de pozitroni (PET), Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (MRI), Tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT).

(iii) Un diagnostic preventiv de ANOCA/INOCA presupune instituirea tratamentului corespunzător ANOCA/INOCA, reeșind din totalitatea datelor acumulate clinice și paraclinice neinvazive, cu o evaluare în dinamică a evoluției simptomelor.

4. Prevalența înaltă a sindromului ANOCA/INOCA și rata MACE justifică conduita printr-o

abordare individualizată, multidisciplinară a pacienților afectați.

(i) Aceeași tactică preventivă cardiovasculară, bazată pe recomandările de ghid, se recomandă la femei și la bărbați, în pofida diferențelor de sex în prezentarea clinică.

(ii) Pietrele de temelie în managementul ANOCA/INOCA sunt identice cu cele din orice SCC - modificarea stilului de viață, corecția factorilor de risc și tratarea determinantelor bolii combinată cu tratamentul antianginos.

(iii) Ținta tratamentului în ANOCA/INOCA: ameliorarea simptomelor, îmbunătățirea profilului de risc, a calității vieții și a prognosticului.

(iv) Educația pacientului este cheia succesului în controlul factorilor de risc pe termen lung.

5. Eșuarea terapiei medicale dirijate de ghid la pacienții cu diagnostic suspectat de ANOCA/INOCA va impune acțiuni diagnostice ulterioare.

(i) Pacienții, cu suspexie de ANOCA/INOCA, care prezintă angină refractară, deci cu persistența simptomelor clinice > 3 luni pe fondalul tratamentului aplicat și cu menținerea unei calități de viață alterate, trebuie supuși testării funcționale coronariene invazive pentru a stabili diagnosticul definitiv prin precizarea endotipurilor subiacente.

(ii) Strategiile invazive de diagnostic cuprind angiografia coronariană invazivă și tehnici funcționale - ghidajul diagnostic, măsurări de presiune intracoronariană și flux, testare farmacologică a vasomotoriei coronariene cu Acetilcoină și Adenozină - realizate într-o singură procedură, de către cardiologi intervenționali cu experiență.

(iii) Evocarea endotipurilor este importantă pentru a ghida terapia medicală adecvată pentru pacienții cu ANOCA/INOCA.

6. Tratamentul medicamentos bazat pe endotipul patofiziologic al ANOCA/INOCA ameliorează simptomele clinice și calitatea vieții.

(i) Terapia de bază va cuprinde medicația antiischemică, conform endotipului diagnosticat, însoțită de IECA și statine pentru managementul disfuncției endoteliale și aterosclerozei co-existente.

(ii) Terapia de linia a doua, conform endotipului diagnosticat, va substitui sau va însoți terapia de prima linie în caz de intoleranță sau de ineficiență, respectiv.

(iii) Agenții farmacologici noi, precum și tratamentele inovatoare invazive pentru ANOCA/INOCA se află la diverse etape de cercetare și nu sunt incluse actualmente în algoritmul de conduită a pacienților cu ANOCA/INOCA prezentat în ghidul ESC (2024).

Lacune în sistemul de evidențe ANOCA/INOCA

Insuficiența anumitor cunoștințe și dovezi, în baza de evidențe acumulate până în prezent, formează un substrat bogat pentru viitoarele cercetări în domeniul conceptului de ANOCA/INOCA.

- Diagnosticul definitiv de ANOCA/INOCA în variantele sale de endotipuri este bazat pe testarea funcțională coronariană invazivă. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a evalua oportunități imagistice neinvazive de diagnosticare definitivă. Se solicită identificarea modalităților de calibrare a procedeele de imagistică neinvazivă și a testării invazive pentru a obține posibilitatea înlocuirii reciproce sau utilizarea alternativă a măsurătorilor.

- Terapia în ANOCA/INOCA comportă în mare măsură caracter empiric. Sunt necesare studii clinice prospective randomizate pentru a determina eficacitatea tratamentelor antianginoase în ameliorarea simptomelor și urmările de durată pentru diferite endotipuri aparte.

- Este oportună acumularea de dovezi clare despre terapia antianginoasă de prima și a doua linie în ANOCA/INOCA. Nu există studii, care ar oferi răspuns irevocabil, dacă eficacitatea anginoasă a nitratilor cu acțiune prelungită, Ranolazinei, Nicorandilului, Ivabradinei, Trimetazidinei sau oricărei dintre combinațiile lor depășește eficacitatea β-blocantelor sau BCC.

- E necesar a fi stabilit rolul terapiei antitrombotice la pacienții cu SCC cu ANOCA/INOCA.

- Se solicită cercetarea și implementarea metodelor eficiente de menținere a unui stil de viață sănătos și de îmbunătățire a aderenței la tratament, durabile în timp, la pacienții cu ANOCA/INOCA.

- O varietate de abordări farmacologice noi în tratamentul ANOCA/INOCA devin actualmente disponibile. Până în prezent, principalele limitări ale rezultatelor raportate sunt numărul mic de pacienți tratați cu opțiunile terapeutice noi și durata mică a urmăririi. Prin urmare, sunt suplimentar necesare studii clinice mari randomizate controlate pentru a verifica potențialul de realizare a fiecărei dintre aceste strategii terapeutice pentru subgrupuri specifice de pacienți.

- Se constată necesitatea de studii pentru acumularea de dovezi suplimentare privind eficacitatea tehnicilor non-farmacologice și invazive noi – neurostimulării medulare, contrapulsăției externe sporite, terapiei angiogenice cu celule stem și implantării reductorului de sinus coronarian la pacienții cu ANOCA/INOCA cu angină refractară în ciuda terapiei medicale dirijate de ghid.

Așadar, se evidențiază necesitatea continuării cercetărilor clinice de perspectivă ample, bine concepute, pentru a depăși lacunele de evidențe, și a obține răspunsuri și dovezi sigure în diagnosticul și conduita în sindromul ANOCA/INOCA.

Concluzii.

Sindromul ANOCA/INOCA este cel mai vast grup reprezentativ pentru BCC fără obstrucția arterelor coronariene și constituie o problemă majoră de sănătate pe plan mondial. Sindromul este asociat cu dificultăți de diagnostic, opțiuni limitate de tratament și prognostic pe termen scurt și lung sever. Evident, că diagnosticarea cu precizie a multitudinii de variante patofiziologice și combinații clinice posibile la pacienții cu ANOCA/INOCA, în etape numeroase și sofisticate, este adesea limitată de posibilități organizatorice, accesibilitate, riscuri, costuri etc. În consecință, diagnosticul subestimat este urmat de lipsa unui tratament personalizat, acești pacienți continuând să suporte recurențe și persistența simptomelor, calitate a vieții prejudiciată, determinând spitalizări repetate și angiografii coronariene inutile.

La baza algoritmilor și recomandărilor ghidului ESC actualizat, adresate evaluării și conduitei terapeutice a pacienților cu ANOCA/INOCA, se află dovezile oferite în mare parte de studii eterogene, uneori insuficient de ample sau specifice. Progrese importante sunt așteptate pe măsura finisării studiilor clinice promițătoare, aflate în curs de desfășurare, și grație apelului comunității cardiologice pentru lansarea noilor cercetări, care ar oferi în perspectivă strategii fortificate de diagnostic și tratament în sindromul ANOCA/INOCA.

Abrevieri.

AM = angina microvasculară

ANOCA = angină cu artere coronariene non-obstructive

AVS = angina vasospastică

BCC = boală coronariană cronică

BCV = boli cardiovasculare

BRA = blocați ai receptorilor de angiotensină

CFR = rezervă de flux coronarian

CIAO-ISCHEMIA = *Changes in Ischemia and Angina over One year in ISCHEMIA trial screen failures with INOCA*

CorMicA = *Coronary Microvascular Angina Trial*

COSIMA = *COronary SINus Reducer for the Treatment of Refractory Microvascular Angina*

COSIRA-II = *Efficacy of the COronary SINus Reducer in Patients with Refractory Angina II*

COVADIS = *Coronary Vasomotion Disorders International Study Group*

CV = cardiovascular

DCM = disfuncția coronariană microvasculară

DZ = diabet zaharat

EAPCI = Asociația Europeană a Intervențiilor Cardiovasculare Percutanate

ESC = Societatea Europeană de Cardiologie

ESCaPE-CMD = *Exploratory Study of CLBS16 in Patients with Coronary Microvascular Disease*

HFpEF = insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată

HTA = hipertensiune arterială

IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

ILIAS = *Inclusive Invasive Physiological Assessment in Angina Syndromes*

IMPROvE-CED = *Intracoronary CD34+ Cell Therapy for Treatment of Coronary Endothelial Dysfunction*

IMR = indicele de rezistență microcirculatorie

INOCA = ischemie cu artere coronariene non-obstructive

ISCHEMIA = *International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches*

MACE = evenimente cardiovasculare adverse majore

MINOCA = infarct miocardic cu artere coronariene non-obstructive

PRIZE = *Precision Medicine with Zibotentan in Microvascular Angina*

REPAIR-AMI = *Reinfusion of Enriched Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction*

SCC = sindrom coronarian cronic

SCE = spasmul coronarian epicardial

WISE = *Women's Ischemia Syndrome Evaluation*

WARRIOR = *Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Non-Obstructive CORonary Artery Disease*

Bibliografie.

1. Ashokprabhu ND, Quesada O, Alvarez YR, Henry TD. *INOCA/ANOCA: Mechanisms and novel treatments*. Am Heart J Plus. 2023;30:100302. doi:10.1016/j.ahjo.2023.100302
2. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. *Treatment of coronary microvascular dysfunction*. Cardiovasc Res. 2020;116(4):856-870. doi:10.1093/cvr/cvaa006
3. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). *International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina*. Eur Heart J. 2015;38:2565-2568. doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351

4. Biddle C, Fallavollita JA, Homish GG, Giovino GA, Orom H. *Gender differences in symptom misattribution for coronary heart disease symptoms and intentions to seek health care*. Women Health. 2020;60:367–381.
5. Boerhout CKM, de Waard GA, Lee JM, Mejia-Renteria H, et al. *Prognostic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILIAS registry*. EuroIntervention 2022;18:719–28. 10.4244/eij-d-22-00043
6. Corban MT, Toya T, Albers D, et al. *IMPROvE-CED Trial: intracoronary autologous CD34+ cell therapy for treatment of coronary endothelial dysfunction in patients with angina and nonobstructive coronary arteries*. Circ. Res. 2022;130:326–338.
7. del Buono, M.G.; Montone, R.A.; Camilli, M.; Carbone, S.; Narula, J.; Lavie, C.J.; Niccoli, G.; Crea, F. *Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases*. J. Am. Coll Cardiol. 2021, 78, 1352–1371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042>
8. de Vos A, Jansen TPJ, van 't Veer M, Dimitriu-Leen A, Konst RE, Elias-Smale S, et al. *Microvascular resistance reserve to assess microvascular dysfunction in ANOCA patients*. JACC Cardiovasc Interv 2023;16:470–81. 10.1016/j.jcin.2022.12.012
9. Dicusar O, Caragea T, Munteanu M, Ivanov V, Popovici M. Actualități în managementul bolii coronariene cronice non-obstructive. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2024;78(1):156-165. doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.16
10. Feenstra RGT, Boerhout CKM, Woudstra J, Vink CEM, et al. *Presence of coronary endothelial dysfunction, coronary vasospasm, and adenosine-mediated vasodilatory disorders in patients with ischemia and nonobstructive coronary arteries*. Circ Cardiovasc Interv. 2022;15:e012017. 10.1161/circinterventions.122.012017.
11. Feenstra RGT, Woudstra J, Bijloo I, Vink CEM, Boerhout CKM, de Waard GA, et al. *Post-spastic flow recovery time to document vasospasm induced ischemia during acetylcholine provocation testing*. Int J Cardiol Heart Vasc. 2023;47:101220. 10.1016/j.ijcha.2023.101220
12. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, et al. *1-year outcomes of angina management guided by invasive coronary function testing (CorMicA)*. JACC Cardiovasc. Interv. 2020;13:33–45. doi: 10.1016/j.jcin.2019.11.001
13. Ford TJ, Corcoran D, Padmanabhan S, et al. *Genetic dysregulation of endothelin-1 is implicated in coronary microvascular dysfunction*. Eur Heart J. 2020;41(34):3239-3252. doi:10.1093/eurheartj/ehz915.
14. Gallone G, Baldetti L, Tzanis G, et al. *Refractory angina: from pathophysiology to new therapeutic nonpharmacological technologies*. JACC Cardiovasc. Interv. 2020;13:1–19.
15. Ghizzoni G, Leone AM, di Serafino L, et al. *The INOCA-IT: Rationale and design of a multicenter registry investigating ischemia in patients with non-obstructive coronary artery (INOCA) disease in Italy*. Int J Cardiol. 2024;402:131859. doi:10.1016/j.ijcard.2024.131859
16. Handberg EM, Merz CNB, Cooper-Dehoff RM, et al. *Rationale and design of the Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Nonobstructive CAD (WARRIOR) trial*. Am Heart J. 2021;237:90-103. doi:10.1016/j.ahj.2021.03.011
17. Hansen B, Holtzman JN, Juszczynski C, et al. *Ischemia with No Obstructive Arteries (INOCA): A Review of the Prevalence, Diagnosis and Management*. Curr Probl Cardiol. 2023;48(1):101420. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101420
18. He CJ, Zhu CY, Zhu YJ, et al. *Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on clinical outcomes in patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease (MINOCA)*. Int J Cardiol. 2020;315:9-14. doi:10.1016/j.ijcard.2020.05.019
19. Henry TD, Bairey Merz CN, Wei J, et al. *Autologous CD34+ stem cell therapy increases coronary flow reserve and reduces angina in patients with coronary microvascular dysfunction*. Circ. Cardiovasc. Interv. 2022;15(2):e010802.
20. Herscovici R, Sedlak T, Wei J, Pepine CJ, Handberg E, Bairey Merz CN. *Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What Is the Risk?* J Am Heart Assoc. 2018;7(17):e008868. doi:10.1161/JAHA.118.008868.
21. Hochstadt A, Itach T, Merdler I, Ghantous E, Ziv-Baran T, Leshno M, et al. *Effectiveness of coronary sinus reducer for treatment of refractory angina: a meta-analysis*. Can J Cardiol 2022;38:376–83. 10.1016/j.cjca.2021.12.009
22. Imran TF, Malapero R, Qavi AH, Hasan Z, de la Torre B, Patel YR, et al. *Efficacy of spinal cord stimulation as an adjunct therapy for chronic refractory angina pectoris*. Int J Cardiol 2017;227:535–42. 10.1016/j.ijcard.2016.10.105.
23. Jadhav S, Ferrell W, Greer IA, Petrie JR, Cobbe SM, Sattar N. *Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Am Coll Cardiol. 2006;48(5):956-963. doi:10.1016/j.jacc.2006.04.088
24. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, et al. *Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study*. PLoS One. 2014;9(4):e93170. doi:10.1371/journal.pone.0093170
25. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Prescott E. *Persistent angina: highly prevalent and associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris*. Clin Res Cardiol 2013;102:571–581.

26. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, 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;33:734–744. doi: 10.1093/eurheartj/ehz331
27. Jürgens M, Schou M, Hasbak P, et al. *Effects of Empagliflozin on Myocardial Flow Reserve in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The SIMPLE Trial*. J Am Heart Assoc. 2021;10(15):e020418. doi:10.1161/JAHA.120.020418
28. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. Eur Heart J. 2020;41(3):407–477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
29. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, et al. *Empagliflozin Improves Endothelial and Cardiomyocyte Function in Human Heart Failure with Preserved Ejection Fraction via Reduced Pro-Inflammatory-Oxidative Pathways and Protein Kinase Gα Oxidation*. Cardiovasc. Res. 2021;117:495–507.
30. 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 Study Group*. Eur Heart J. 2020;41:3504–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>
31. Lanza GA, Golino M, Villano A, et al. *Cardiac Rehabilitation and Endothelial Function*. J Clin Med. 2020;9(8):2487. doi:10.3390/jcm9082487
32. Lee SH, Shin D, Lee JM, et al. *Clinical relevance of ischemia with nonobstructive coronary arteries according to coronary microvascular dysfunction*. J Am Heart Assoc. 2022;11(9). doi: 10.1161/JAHA.121.025171
33. Li S, Wu Y, Yu G, Xia Q, Xu Y. *Angiotensin II Receptor Blockers Improve Peripheral Endothelial Function: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. PLoS ONE, 2014; 9:e90217.
34. Ma L, Zou R, Shi W, Zhou N, et al. *SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Reduces Endothelial Dysfunction and Microvascular Damage during Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury through Normalizing the XO-SERCA2-CaMKII-Cofilin Pathways*. Theranostics. 2022;12: 5034–5050.
35. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. *Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease*. N Engl J Med. 2020;382(15):1395–1407. doi:10.1056/NEJMoa1915922
36. Martínez Pereyra V, Seitz A, Hubert A, et al. *Repurposing Riociguat for Treatment of Refractory Angina Resulting From Coronary Spasm*. JACC Case Rep. 2021;3(3):392–396. doi:10.1016/j.jaccas.2020.11.043
37. Martínez Pereyra V., Hubert A., Seitz A., Bekerédjian R., Sechtem U., Ong P. *Epicardial and microvascular coronary spasm in the same patient?—acetylcholine testing pointing towards a common pathophysiological background*. Coron Artery Dis. 2020;31(4):398–399. doi: 10.1097/MCA.0000000000000829
38. Marzilli M, Crea F, Morrone D, Bonow RO, Brown DL, Camici PG, et al. *Myocardial ischemia: from disease to syndrome*. Int J Cardiol. 2020;314:32–5. 10.1016/j.ijcard.2020.04.074
39. Matta A, Bouisset F, Lhermusier T, et al. *Coronary Artery Spasm: New Insights*. J Interv Cardiol. 2020;2020:5894586. doi:10.1155/2020/5894586
40. McChord J, Ong P. *Use of pharmacology in the diagnosis and management of vasomotor and microcirculation disorders*. Heart. 2023;109(8):643–649. doi:10.1136/heartjnl-2022-321267
41. McMurray J. J. V., Solomon S. D., Inzucchi S. E., et al. *Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction*. The New England Journal of Medicine. 2019;381(21):1995–2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
42. Mehta PK, Sharma S, Minissian M, Harsch MR, Martinson M, et al. *Ranolazine reduces angina in women with ischemic heart disease: results of an open-label, multicenter trial*. J Womens Health (Larchmt), 2019;28:573–582
43. Mommersteeg PMC, Naude PJW, Bagijn W, Widdershoven J, Westerhuis B, Schoemaker RG. *Gender differences in associations of depressive symptoms and anxiety with inflammatory markers in patients with non-obstructive coronary artery disease*. J Psychosom Res. 2019;125:109779.
44. Morrow AJ, Berry C, Abraham G, Hoole S, Ford TJ, Mangion K, et al. *Precision Medicine with Zibotentan in Microvascular Angina (PRIZE): a randomized, placebo-controlled, cross-over trial*. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04097314>; Research Square doi.org/10.21203/rs.3.rs-3714619/v1
45. North EJ, Newman JD. *Review of Cardiovascular Outcomes Trials of Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists*. Curr. Opin. Cardiol. 2019; 34:687–692.
46. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, Kaski JC, Bairey Merz CN. *International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina*. Int J Cardiol 2018;250:16–20.
47. Pacheco Claudio C, Quesada O, Pepine CJ, Noel Bairey Merz C. *Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease)*. Clin Cardiol. 2018;41(2):185–193. doi:10.1002/clc.22894
48. Parlati ALM, Nardi E, Sucato V, et al. *ANOCA, INOCA, MINOCA: The New Frontier of Coronary Syndromes*. J Cardiovasc Dev Dis. 2025;12(2):64. Published 2025 Feb 10. doi:10.3390/jcdd12020064
49. Peper J, Becker LM, Kuijk JP van, Leiner T, Swaans MJ. *Fractional Flow Reserve: Patient Selection and Perspectives*. Vasc Heal Risk Management. 2021;17:817–831

50. Popovici M, Anton E, Munteanu (Ivanov) M. *Disfuncția coronariană microvasculară: sinteză de aspecte actualizate*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2019;61(1): 24-34. ISSN 1857-0011
51. Povsic TJ, Henry TD, Ohman EM. *Therapeutic Approaches for the No-Option Refractory Angina Patient*. Circ Cardiovasc Interv. 2021;14(2):e009002. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009002
52. Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, et al. *Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis*. Eur Heart J. 2018;39(23):2135-2146. doi:10.1093/eurheartj/ehy185.
53. Rai B, Shukla J, Henry TD, Quesada O. *Angiogenic CD34 stem cell therapy in coronary microvascular repair-a systematic review*. Cells. 2021;10(5):1137
54. Reeh J, Therning CB, Heitmann M, et al. *Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina*. Eur Heart J. 2019;40(18):1426-1435. doi:10.1093/eurheartj/ehy806.
55. Rehan R, Weaver J, Yong A. *Coronary Vasospastic Angina: A Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management*. Life (Basel). 2022;12(8):1124. doi:10.3390/life12081124.
56. Reynolds HR, Diaz A, Cyr DD, et al. *Ischemia with nonobstructive coronary arteries: insights from the ISCHEMIA trial*. J Am Coll Cardiol Img. 2023;16(1):63–74. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.06.015
57. Schumann C, Mathew R, Dean J. et al. *Functional and Economic Impact of INOCA and Influence of Coronary Microvascular Dysfunction*. J Am Coll Cardiol Img. 2021 Jul, 14 (7) 1369–1379. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.01.041>.
58. Shi H, Xia Y, Cheng Y, Liang P, Cheng M, et al. *Global Burden of Ischemic Heart Disease from 2022 to 2050: Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years*. Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes 2024, qcae049.
59. Smilowitz NR, Toleva O, Chieffo A, Perera D, Berry C. *Coronary Microvascular Disease in Contemporary Clinical Practice*. Circ Cardiovasc Interv. 2023;16 (6): e012568. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012568
60. Sucato V, Madaudo C, Galassi AR. *The ANOCA/INOCA Dilemma Considering the 2024 ESC Guidelines on Chronic Coronary Syndromes*. J Cardiovasc Dev Dis. 2024;11(10):302. Published 2024 Oct 1. doi:10.3390/jcdd11100302
61. Suhars HE, Michelsen MM, Prescott E. *Treatment strategies in coronary microvascular dysfunction: A systematic review of interventional studies*. Microcirculation. 2019;26(3):e12430. doi:10.1111/micc.12430.
62. Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, et al. *Prognostic stratification of patients with vasospastic angina: a comprehensive clinical risk score developed by the Japanese Coronary Spasm Association*. J Am Coll Cardiol. 2013;62(13):1144-1153. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.018
63. Trolle Lagerros Y, Grotta A, Freyland S, Grannas D, Andersson DP. *Risk of Death in Patients With Coronary Artery Disease Taking Nitrates and Phosphodiesterase-5 Inhibitors*. J Am Coll Cardiol. 2024;83(3):417-426. doi:10.1016/j.jacc.2023.10.041
64. van de Hoef TP, Lee JM, Boerhout CKM, de Waard GA, et al. *Combined assessment of FFR and CFR for decision making in coronary revascularization: from the multicenter international ILIAS registry*. JACC Cardiovasc Interv. 2022;15:1047–56. doi:10.1016/j.jcin.2022.03.016
65. van der Meer RE, Maas AH. *The role of mental stress in ischaemia with no obstructive coronary artery disease and coronary vasomotor disorders*. Eur Cardiol. 2021;16:e37. doi:10.15420/ecr.2021.20
66. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
67. Vrints ChJM, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, Banning AP, Budaj A, Buechel RR, Chiariello GA, et al., ESC Scientific Document Group. *2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*, European Heart Journal, 2024;3415–3537. doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177
68. Vrints ChJM, Andreotti F. *The '10 commandments' of the 2024 European Society of Cardiology guidelines for the management of chronic coronary syndromes*. European Heart Journal, 2025;46(5):407–409. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae778>
69. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. *SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials*. Lancet. 2019;393(10166):31–39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X
70. Zhou W, Lee Jonan Chun Y, Leung Siu T, Lai A, Lee TF, Chiang JB, et al. *Long-term prognosis of patients with coronary microvascular disease using stress perfusion cardiac magnetic resonance*. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14:602–11. doi:10.1016/j.jcmg.2020.09.034.