

CZU: 616.12-005.4-036.12:616-002

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.15>

ROLUL INFLAMAȚIEI ȘI A TERAPIEI ANTIINFLAMATORII ÎN BCC NON-OBSTRUCTIVĂ

Victoria TOFAN, doctorand, cercetător științific;

Mihail POPOVICI, dr.hab. în șt.med., prof. univ., academician al AȘM;

Svetlana COJOCARI, dr. în șt. med.

Victoria IVANOV, dr.hab. în șt.med.; profesor cercetător

Mihaela MUNTEANU dr. în șt. med.

Olga DICUSAR, doctorand, cercetător științific;

Diana TURLACOVA, doctorand, cercetător științific;

IMSP Institutul de Cardiologie

Laboratorul științific de cardiologie intervențională

e-mail: victoria.zota@yahoo.com

Rezumat.

O mare parte dintre pacienții supuși angiografiei coronariene din cauza anginei pectorale nu au artere coronare epicardice obstructive (ANOCA). La acești pacienți, prevalența ischemiei demonstrabile (INOCA) variază, în funcție de testul de stres efectuat, între 10% și 30%. Cercetările din ultimii ani s-au concentrat pe încercarea de a defini, clasifica și trata acești pacienți în funcție de endotipurile INOCA.

Un rol important în apariția și dezvoltarea bolii coronariene cronice non-obstructive (BCC non-obstructivă) îl joacă inflamația și disfuncția endotelială, iar determinarea corelației dintre acestea și patologia în sine poate oferi o strategie de tratament țintit.

Prezentul articol sintetizează datele disponibile din ultimii 10 ani din literatura de specialitate, identificate prin intermediul bazelor de date Google Scholar și PubMed, utilizând cuvinte-cheie precum: inflamația în BCC non-obstructivă și terapia antiinflamatorie în BCC non-obstructivă. Au fost incluse exclusiv sursele relevante din punct de vedere științific, care abordează aspecte privind importanța clinică, mecanismele fiziopatologice, metodele de evaluare și strategiile de management ale BCC non-obstructive, punând un accent particular pe rolul inflamației, al disfuncției endoteliale și al intervențiilor terapeutice cu caracter antiinflamator.

Cuvinte cheie: BCC non- obstructivă, angină microvasculară, INOCA, ANOCA, Colchicina, SGLT2.

Abstract. The role of inflammation and anti-inflammatory therapy in non-obstructive coronary artery disease (NOCAD).

A large proportion of patients undergoing coronary angiography for angina pectoris do not have obstructive epicardial coronary arteries (ANOCA). In these patients, the prevalence of demonstrable ischemia (INOCA) varies between 10% and 30%, depending on the stress test performed. In recent years, research has focused on defining, classifying, and treating these patients according to INOCA endotypes.

Inflammation and endothelial dysfunction play a key role in the onset and progression of chronic non-obstructive coronary artery disease (non-obstructive CAD), and identifying the correlation between these mechanisms and the disease itself may offer a targeted therapeutic strategy.

This synthesis presents data from the last 10 years of the specialized literature, searched on Google Scholar and PubMed using keywords such as: inflammation in non-obstructive CAD, anti-inflammatory therapy in non-obstructive CAD. The selected studies, with scientific relevance, focused on the clinical importance, mechanism, evaluation, and management of non-obstructive CAD, with particular emphasis on the role of inflammation, endothelial dysfunction, and anti-inflammatory therapy.

Keywords: non-obstructive CAD, microvascular angina, INOCA, ANOCA, colchicine, SGLT2.

Резюме. Роль воспаления и противовоспалительной терапии при необструктивной ишемической болезни сердца.

Большая часть пациентов, проходящих коронарографию по поводу стенокардии, не имеют обструктивных эпикардальных коронарных артерий (ANOCA). У этих пациентов распространённость документируемой ишемии (INOCA) варьирует от 10% до 30% в зависимости от применяемого стресс-теста. В последние годы исследования были сосредоточены на определении, классификации и лечении таких пациентов с учётом эндотипов INOCA.

Воспаление и эндотелиальная дисфункция играют важную роль в возникновении и развитии хронической необструктивной ишемической болезни сердца (необструктивной ХИБС), и выявление корреляции между этими механизмами и самой патологией может стать основой для разработки целенаправленной терапии.

В данном обзоре представлены данные за последние 10 лет из специализированной научной литературы, найденной в Google Scholar и PubMed, по ключевым словам: воспаление при неструктуривной ХИБС, противовоспалительная терапия при неструктуривной ХИБС. Отобранные научно значимые исследования акцентируют внимание на клиническом значении, механизмах, методах оценки и ведения неструктуривной ХИБС, особенно подчеркивая роль воспаления, эндотелиальной дисфункции и противовоспалительного лечения.

Ключевые слова: неструктуривная ИБС, микрососудистая стенокардия, INOCA, ANOCA, колхицин, SGLT2.

Introducere.

Sindroamele coronariene cronice reprezintă un complex de fenotipuri, care se caracterizează atât prin obstrucția vaselor coronariene datorită plăcii de aterom, cât și prin prezența leziunilor <50%. Acestea pot include, de asemenea, fenomene de vasospasm, disfuncții ale microcirculației sau reducerea vitezei fluxului sanguin, fie în vasele de calibru mic, fie în arterele coronariene principale. Pacienții cu BCC non-obstructivă deseori prezintă un tablou clinic similar cu pacienții cunoscuți cu patologie coronariană obstructivă [1]. Principalele cauze ale BCC non-obstructive sunt fie disfuncția microvasculară, fie vasospasmul coronarian, sau o combinație a acestora [2, 3].

Conform Ghidului ESC pentru Managementul Sindroamelor Coronariene Cronice din anul 2024 dereglările microcirculatorii funcționale și structurale pot provoca atât angină, cât și ischemie chiar și la pacienții cu BCC non-obstructivă a arterelor coronare mari sau medii. Astfel, angina cu artere coronare non-obstructive este definită ca – ANOCA, iar ischemia cu artere coronare non-obstructive – INOCA [3].

Prevalența pacienților cu ANOCA/INOCA, care sunt trimiși pentru teste funcționale coronariene invazive este variabilă (Figura 1) [3].

Conform registrului ILIAS (*Evaluarea Fiziologică Invazivă Inclusivă în Sindroamele Anginoase*) ANOCA se depistează la până la 70%

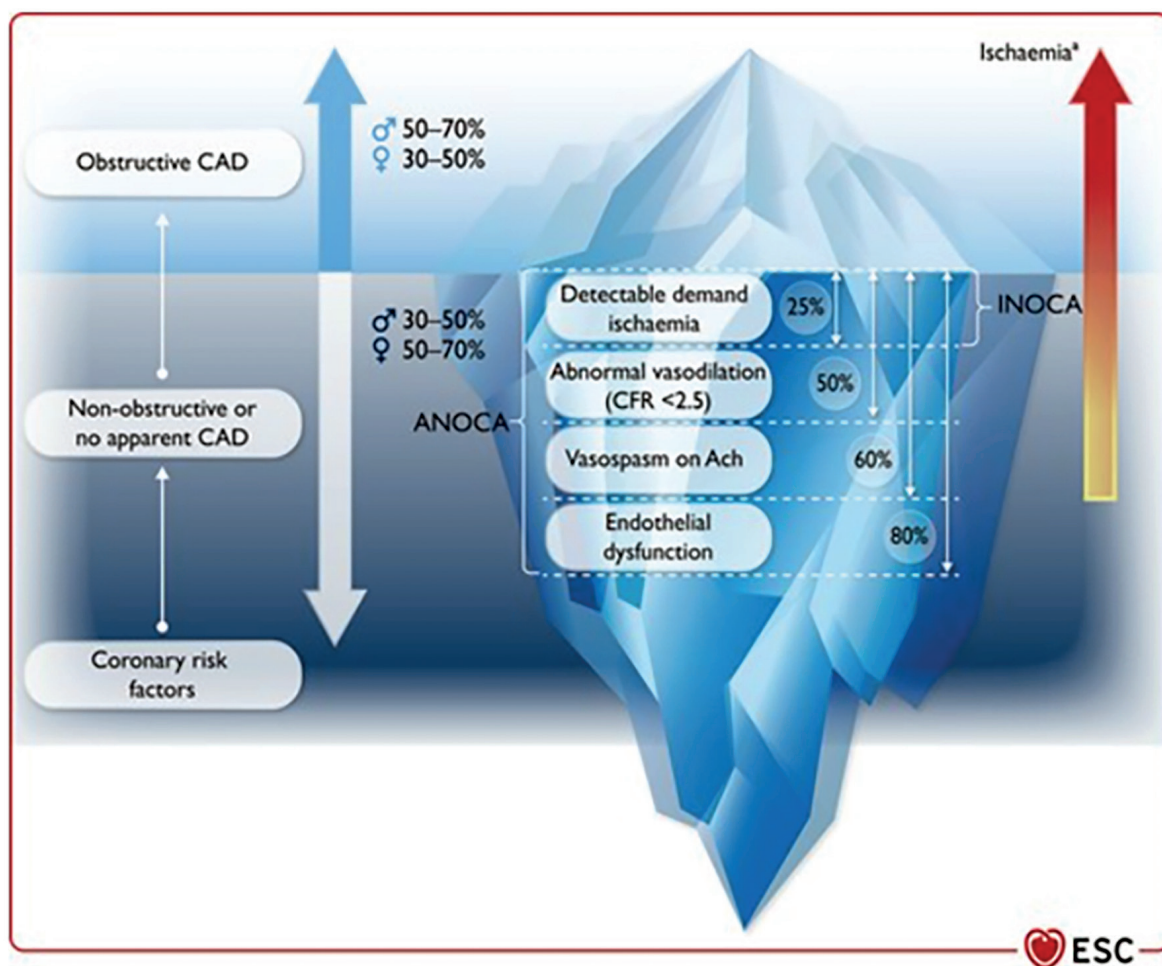


Figura 1. Prevalența caracteristicilor bolii la pacienții cu ANOCA/INOCA trimiși pentru testare funcțională coronariană invazivă, preluată din ghidul ESC a Managementul sindroamelor coronariene cronice 2024 [3].
Notă: Ach – acetilcolină; ANOCA – angină cu artere coronare neobstructive; CFR – rezerva de flux coronarian; ic – intracoronarian; INOCA – ischemie cu artere coronare neobstructive.

dintre pacienții trimiși pentru angiografie coronariană invazivă și teste funcționale. Disfuncția endotelială este identificată la 80% dintre acești pacienți, iar testul cu acetilcolină este pozitiv la 60% dintre ei. La 50% dintre pacienți se determină o rezervă de flux coronarian (CFR) afectată ($\leq 2,5$). Totuși, INOCA este documentată prin teste funcționale non-invazive doar la 25% dintre pacienții cu ANOCA [3].

În funcție de gen, ANOCA/INOCA este mai frecvent întâlnită în rândul femeilor (50-70%), decât a bărbaților (30-50%) trimiși pentru angiografie coronariană invazivă [3,4,5]. Totodată, este de remarcat și faptul că pacienții cu ischemie miocardică fără stenoză coronariană semnificativă (INOCA), în special femeile, rămân adesea subevaluați în ceea ce privește riscul cardiovascular. Conform studiul WARRIOR care a inclus 797 de femei, dintre care 676 (84,8%) au prezentat angină, iar restul au avut simptome asociate cu boala ischemică coronariană, cca 61,5% dintre participante au avut hipertensiune arterială diagnosticată, 55,8% – dislipidemie, iar cca 19,9% sufereau de diabet zaharat de tip 2. De asemenea, 10,3% dintre ele erau fumătoare active. În ceea ce privește leziunile coronariene, 52% aveau coronare normale, 87 (20,2%) aveau mici neregularități, iar 117 (27,1%) erau diagnosticate cu boală coronariană non-obstructivă, având stenoză între 20% și 50%. Aceste statistici subliniază importanța unui diagnostic precis al ischemiei miocardice în absența obstrucției coronariene și necesitatea unor strategii terapeutice adecvate pentru gestionarea acestor cazuri [6]. În cadrul altui studiu *Women's Ischemia Syndrome Evaluation – Coronary Vascular Dysfunction*, au fost analizate 198 de femei, dintre care cca o treime au prezentat angină refractară persistentă la un an de la evaluare. Aceste paciente se caracterizau printr-un nivel funcțional redus, venituri mai mici, hipertensiune arterială mai frecventă și utilizare crescută de nitrați. La momentul inițial al studiului, 75% dintre ele au prezentat un răspuns coronarian slab la acetilcolină. Hipertensiunea arterială și reducerea fluxului coronarian au fost asociate cu un risc de patru ori mai mare de angină refractară, ceea ce indică o asociere semnificativă între hipertensiunea arterială, disfuncția microvasculară și persistența simptomelor anginoase în cadrul INOCA [7].

În acest context, datele colectate în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie, în perioada 1 ianuarie – 31 iulie 2024, oferă o perspectivă relevantă asupra prevalenței bolii coronariene non-obstructive în practica clinică. Dintr-un total de 1861 de pacienți supuși coronarografiei, 791 (42,5%) au fost diagnosticați cu boală coronariană obstructivă, iar 786 (42,24%) – cu cardiopatie coronariană non-

obstructivă. Dintre aceștia din urmă, 460 de pacienți (58,5%) prezentau artere coronare epicardice neobstructive (ANOCA), iar 14 pacienți (1,8%) au fost diagnosticați cu spasm coronarian și angină vasospastică.

Aceste constatări subliniază relevanța clinică a investigării disfuncției microvasculare și a anginei refractare în contextul INOCA.

Mecanismele ischemiei miocardice în cadrul bolii coronariene cronice

Există mecanisme structurale și funcționale [3]:

Mecanisme structurale:

a) remodelarea arteriolară interioară - modificări structurale ce îngustează lumenul vascular și reduc fluxul sanguin,

b) rarefacție capilară – fenomenul în care capilarele coronariene se reduc ca număr, ceea ce limitează capacitatea de a asigura un flux sanguin adecvat la nivelul miocardului,

c) obturare intravasculară – proces ce implică formarea de blocaje la nivelul vaselor coronariene, care pot împiedica circulația normală a sângelui, chiar în absența unei obstrucții mari vizibile pe angiografie,

d) fibroză sau infiltrație perivasculară – procesul de depunere a țesutului fibros în jurul vaselor, care poate afecta elasticitatea și funcționarea normală a acestora, conducând la reducerea fluxului sanguin,

e) compresie extramurală - presiunea exercitată de structuri din afara vasului (precum tumori sau alte mase) care pot restricționa fluxul sanguin coronarian.

Mecanisme funcționale:

a) disfuncție endotelială și/sau a celulelor musculare netede vasculare – disfuncții ce apar când endoteliul (stratul interior al vaselor) sau celulele musculare netede vasculare nu mai funcționează corect, afectând capacitatea vaselor de a se dilata sau contracta corespunzător

b) și/sau dereglarea autonomă, care afectează vasodilatația și majorează vasoconstricția – modificarea răspunsului sistemului nervos autonom, ceea ce duce la o vasodilatație insuficientă și o vasoconstricție excesivă, contribuind astfel la ischemie miocardică.

Aceste mecanisme sunt ilustrate schematic în figura nr. 2, preluată din Ghidul European de Cardiologie privind managementul sindroamelor coronariene cronice, ediția 2024.

Pe lângă factorii cunoscuți structurali și funcționali, se implică și alte mecanisme patogenetice în dezvoltarea BCC non-obstructive, caracterizate prin modificări hemodinamice, stres oxidativ, supraîncărcare cu calciu, afectarea metabolismului energetic, răspuns inflamator, activare trombocitară și fragilitatea capilară crescută [8].

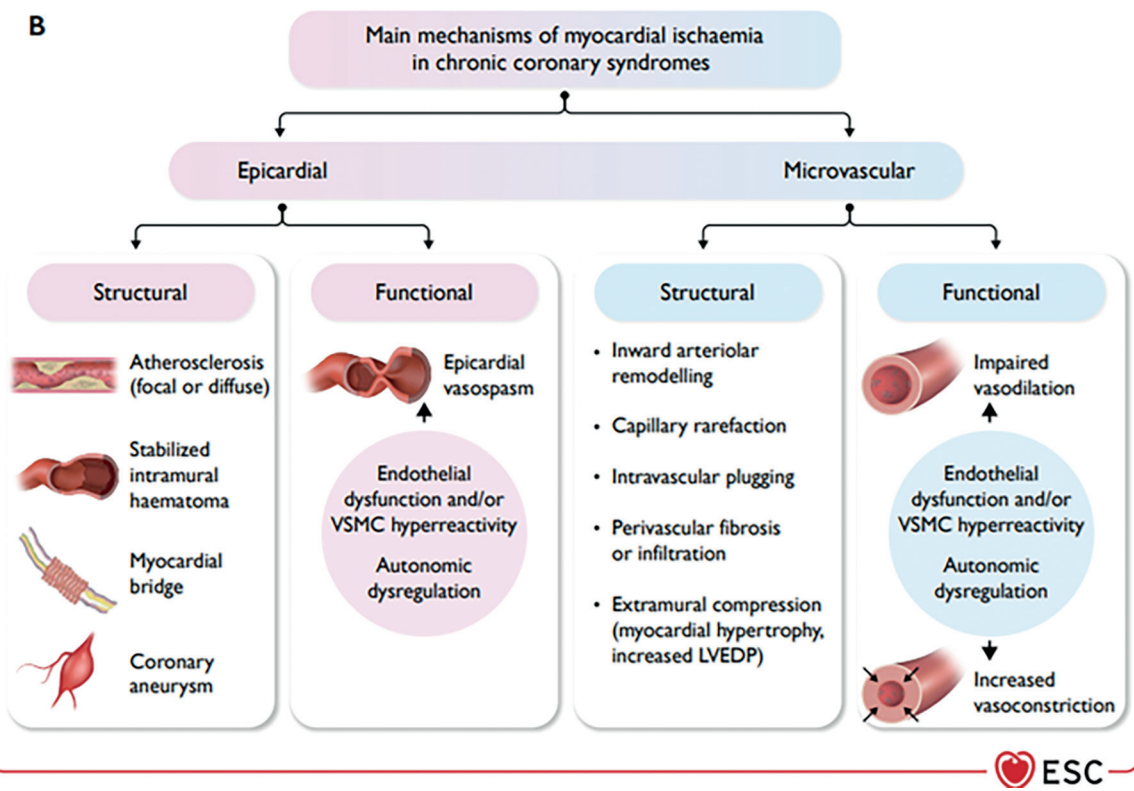


Figura 2. Mecanismele ischemiei miocardice în cadrul bolii coronariene cronice conform ghidului european de cardiologie pe managementul sindroamelor cocoronariene cronice 2024 [3].

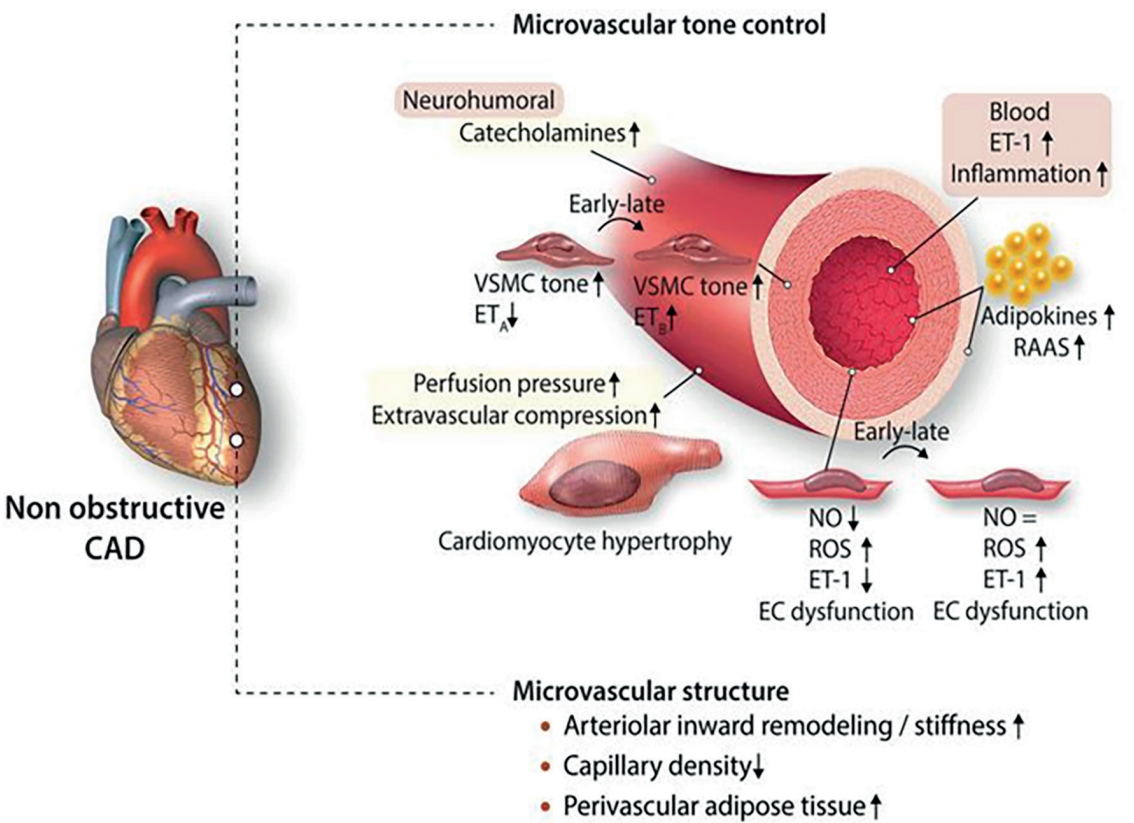


Figura 3. Disfuncția microvasculară coronariană în boala coronariană non-obstructivă.

Notă: ET-1, endotelină-1; ETA, receptorul A al endotelinei; ETB, receptorul B al endotelinei; NO, oxid nitric; RAAS, sistemul renină-angiotensină-aldosteron; ROS, specii reactive de oxigen; VSMC, celulă musculară netedă vasculară [11]

Inflamația este considerată a fi una dintre principalele căi patogenetice ale BCC non-obstructive [8, 9]. Acțiunea asupra răspunsului inflamator este importantă pentru prevenirea și tratamentul BCC non-obstructive [8]. Disfuncție microvasculară coronariană (CMD) funcțională se caracterizează printr-un flux de repaus crescut, asociat cu o activitate intensificată a sintezei de oxid nitric (NOS). Pe de altă parte, pacienții cu CMD structurală prezintă disfuncție endotelială, ceea ce duce la o creștere redusă a fluxului sanguin coronarian în timpul exercițiului fizic [3]. Stresul oxidativ, cauzat de acumularea excesivă de specii reactive de oxigen (ROS), are un impact semnificativ asupra dezvoltării disfuncției endoteliale. ROS sunt mesageri chimici cruciali, dar un dezechilibru între producția lor și protecția antioxidantă duce la deteriorare vasculară [10]. Deteriorarea endotelială favorizează producția suplimentară de ROS și amplifică inflamația în pereții vaselor de sânge. Această relație reciprocă între stresul oxidativ, inflamație și disfuncția endotelială evidențiază un cerc vicios ce contribuie la progresia bolilor cardiovasculare. Stimuli inflamatori, cum ar fi citokinele și factorii de risc cardiovascular, declanșează căi de semnalizare proinflamatoare în celulele endoteliale, ceea ce duce la creșterea expresiei moleculelor de adeziune implicate în inflamație [10]. De asemenea, sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) joacă un rol important, iar celulele endoteliale și cele musculare netede vasculare (VSMC) sunt implicate în reglarea tonusului vascular [11]. Disfuncția endotelială apare atunci când stresul oxidativ, inflamația și forțele mecanice anormale perturbă funcția normală a endoteliului. Aceasta duce la pierderea capacității antitrombotice și antiinflamatorii și la deteriorarea stratului protector de glicocalix. În această stare, celulele endoteliale produc mai puțin oxid nitric (NO) și prostaciclina, dar mai multe molecule care promovează inflamația și coagularea, cum ar fi factorul von Willebrand (VWF) și chemokinele proinflamatorii. Totodată, expresia redusă a trombomodulinei și creșterea activității factorului tisular contribuie la o tendință crescută de formare a cheagurilor de sânge [10]. Pe măsură ce îmbătrânesc, celulele endoteliale își pierd funcția de barieră, ceea ce permite pătrunderea colesterolului LDL și a celulelor imune în pereții vasculari, favorizând dezvoltarea plăcilor aterosclerotice. Îmbătrânirea prematură a acestor celule poate fi declanșată de factori precum nivelurile ridicate de glucoză, colesterol oxidat (oxLDL) sau inflamația cronică [10, 12]. Un alt mecanism important implicat în inflamația vasculară este disfuncția mitocondrială, care crește producția de ROS și activează semnale

inflamatorii. De exemplu, proteine precum MDM2 joacă un rol în agravarea inflamației prin afectarea mitocondriilor. Studiile arată că blocarea activității MDM2 poate reduce eliberarea de citokine inflamatorii precum IL-6, IL-1 β și TNF- α [10]. În figura 3 sunt prezentate efectele diferitor markeri asupra peretelui vascular.

Diagnosticul BCC non-obstructivă: rolul biomarkerilor

Studiile clinice au identificat multiple biomarkeri implicați în BCC non-obstructivă [8, 9]. Hung OY și colegii săi clasifică biomarkerii în următoarele grupe [13]:

a) biomarkerii inflamației vasculare: PCR, suPAR, moleculele de aderență celulară și citokinele.

b) biomarkerii stresului oxidativ: aminotiolii, dimetilarginină asimetrică, colesterolul LDL oxidat, superoxidul și izoprostanurile, datele clinice privind utilizarea acestor markeri în managementul CMD sunt încă limitate. Glutathionul și dimetilarginina asimetrică sunt considerați markeri promițători ai stresului oxidativ, având potențial clinic în evaluarea pacienților cu CMD.

c) Alți biomarkeri: Peptidele natriuretice.

Deși biomarkerii nu pot înlocui complet investigațiile intracoronare, aceștia pot fi utili pentru identificarea pacienților, care necesită teste diagnostice suplimentare. Astfel, utilizarea biomarkerilor poate contribui la realizarea unui diagnostic corect și la administrarea unei terapii țintite, având un impact semnificativ asupra spitalizărilor și prognosticului global.

Rocco, E. și colaboratorii săi au selectat biomarkeri implicați în procesele de inflamație, apoptoză, ateroscleroză și fibroză, în funcție de relevanța lor pentru aplicabilitatea clinică [14]. Acești biomarkeri sunt reprezentați în figura 4.

În acest articol ne-am propus să evidențiem biomarkerii, care reflectă activitatea procesului inflamator în contextul BCC non-obstructivă. Această entitate clinică, deși frecvent întâlnită în practica cardiologică, rămâne adesea subdiagnosticată din cauza absenței leziunilor coronariene semnificative angiografic. În acest sens, biomarkerii inflamatori pot oferi informații valoroase privind mecanismele patogenetice implicate și pot contribui la stratificarea riscului, la individualizarea conduitei terapeutice și la monitorizarea evoluției clinice. Identificarea și validarea acestor biomarkeri este esențială pentru o mai bună înțelegere a substratului biologic al bolii și pentru optimizarea intervențiilor în acest grup de pacienți.

Printre biomarkerii inflamatori se enumeră Proteina C reactivă (PCR) serică sau PCR înalt

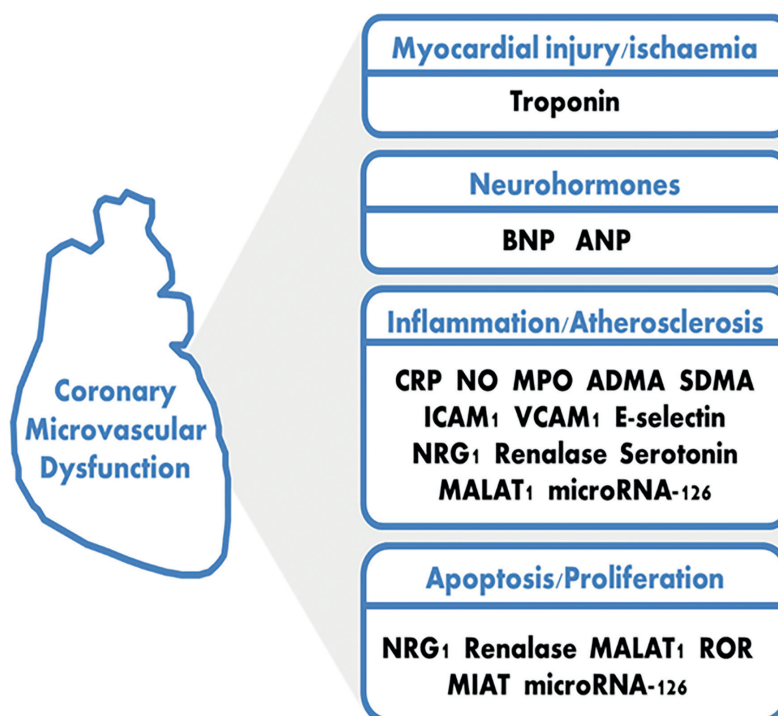


Figura 4. Markerii asociați cu BCC non-obstructivă [12]

Notă: Disfuncția microvasculară coronariană și biomarkerii tradiționali și noi potențiali.

ADMA = dimetilarginină asimetrică; ANP = peptide natriuretice atriale; BNP = peptide natriuretice de tip creier; CRP = proteină C-reactivă; ICAM-1 = molecule de aderență intracelulară-1; MALAT1 = transcriere asociată cu adenocarcinomul pulmonar metastatic 1; MIAT = transcriere asociată cu infarctul miocardic; MPO = mieloperoxidază; NO = oxid nitric; NRG1 = neuregulin-1; ROR = regulator al reprogramării; SDMA = dimetilarginină simetrică; VCAM-1 = molecule de aderență vasculară-1 [14].

senzitivă (hs-PCR), rezerva de flux coronarian, markerii căii proinflamatorii interleukina 1 beta (IL-1 β)/ factorul de necroză tumorală (TNF- α)/ interleukina 1 (IL-6)/PCR/, raportul neutrofile-limfocite [8,9].

PCR este un marker inflamator ce evaluează nivelul de inflamație din organism, fiind strâns asociată cu afectarea funcției endoteliale vasculare la pacienții cu BCC non-obstructivă [8,9]. Rezerva de flux coronarian reprezintă un indicator al microcirculației coronariene și al stării de perfuzie miocardică, iar în cazul absenței stenozele obstructive ale arterelor coronare epicardice, o scădere a rezervei de flux coronarian poate indica, indirect, prezența BCC non-obstructivă [8, 15]. Un studiu efectuat de Recio-Mayoral și echipa sa a comparat nivelele serice ale PCR și a rezervei de flux coronarian la pacienții cu BCC non-obstructivă, dar și la un lot de persoane sănătoase. Persoanele cu niveluri reduse de PCR aveau o rezervă de flux coronarian similară cu cea a persoanelor sănătoase ($p=0,29$), în timp ce pacienții cu BCC non-obstructivă și PCR crescut prezentau o rezervă de flux coronarian scăzută ($p=0,005$). Astfel, putem constata că acești doi markeri sunt dependenți unul de celălalt [8, 16]. Studiu lui Schroder și

colaboratorii săi [17] a identificat 18 biomarkeri asociați cu rezerva de flux coronarian, prin analiza diferiților biomarkeri la pacienții cu boală coronariană cronică non-obstructivă. Dintre aceștia, 8 biomarkeri, inclusiv ligandul 16 al chemokinei CCL16, ligandul 16 al chemokinei CXC, proteina de recunoaștere a peptidoglicanilor (PGLYRP1), receptorul TNF- α , factorul de diferențiere a creșterii 15 (GDF15) și superfamilia de receptori TNF 10C (TNFRSF10C), s-au dovedit a fi asociați cu calea proinflamatoare.

Endotipurile INOCA

Camici și colaboratorii săi subliniază că disfuncția microvasculară coronariană (CMD) – componentă centrală a sindromului INOCA – este un fenomen heterogen, dificil de diagnosticat în lipsa unor metode standardizate și a biomarkerilor specifici.

Diversitatea endotipurilor, de la disfuncție endotelială până la dereglări ale răspunsului vasomotor, impune o reevaluare a strategiilor terapeutice, care trebuie adaptate fiecărui subgrup de pacienți. Astfel, integrarea acestor dovezi recente în practica clinică este esențială pentru a preveni complicații cardiovasculare majore și pentru a asigura o abordare personalizată și eficientă în gestionarea pacienților cu INOCA [18].

Există mai multe **endotipuri** ale anginei pectorale cu artere coronare non-obstructive (vezi Tabelul 1):

- **disfuncție microvasculară coronariană** se manifestă prin dereglarea perfuziei locale, fie prin reducerea perfuziei hiperemice, fie prin creșterea fluxului de perfuzie în repaus, determinată de mecanisme multiple (creșterea produselor finale de glicozilare avansată și ai receptorilor acestora; scăderea nivelului de endotelina 1 și oxid nitric; creșterea acțiunii sistemului renină-angiotensină aldosteron) [19].

- **disfuncție endotelială** – caracterizată prin reducerea capacității endoteliului vascular de vasodilatare prin afectarea producerii sau funcționării defectuoase a factorilor de relaxare derivați din endoteliu, cum ar fi oxidul nitric și eicosanoizii, vasodilatația dependentă de hiperpolarizarea derivată din endoteliu sau prostaglandinele. Stresul oxidativ, la rândul său, reduce producția de vasodilatatori și crește nivelurile de endotelina 1 și/sau angiotensina II [19].

- **vasospasmul** – este cauzat de un răspuns crescut al celulelor musculare netede vasculare la anumiți stimuli vasoconstrictori (tensiunea arterială, stresul psiho-emoțional, fumatul, etc.), atât în vasele epicardice, cât și la nivel microvascular. Acest răspuns crescut implică de obicei căi mediate de Rho-kinază.

- **vasospasm epicardic combinat și disfuncție microvasculară** [19].

Hwang D și colegii săi au sistematizat într-un tabel fenotipurile INOCA, cu caracteristicile acestora și criteriile de stabilire a diagnosticului (Tabelul 1) [20].

Tratamentul BCC non-obstructive

Boala coronariană cronică are o etiologie multifactorială, influențată de factori genetici, biologici, metabolici și de stil de viață. Datorită diversității mecanismelor implicate, gestionarea acestei patologii necesită o abordare terapeutică integrată, care să combine tratamente farmacologice specifice, modificări ale stilului de viață, precum și strategii personalizate de prevenție și monitorizare. Având în vedere complexitatea bolii, este necesară o strategie terapeutică multidisciplinară, adaptată fiecărui pacient.

Opțiunile de tratament pentru INOCA în dependență de mecanismul de producere sunt revelate în tabelul de mai jos (tabelul 2).

În pofida unui tratament convențional adecvat, deseori pacienții cu BCC non-obstructivă continuă să fie simptomatici, fiind necesare medicamente noi, care ar acționa asupra diferitor verigi patogenetice ale BCC non-obstructive, și anume asupra mecanismelor pro-inflamatorii.

Cât privește terapia antiinflamatorie cu aspirină în BCC non-obstructivă este bine cunoscută și dovedită,

în timp ce o gamă de medicamente noi, cu dovezi parțiale sau aflate în faze de studii, completează opțiunile terapeutice.

Mecanismele prin care acționează cele mai utilizate terapii antiinflamatorii sunt prezentate în Tabelul 3. Cei mai importanți mediatori sunt citokinele, în special chemokinele IL-1 și IL-6, IFN și TNF [20].

Eficiența colchicinei în reducerea riscurilor cardiovasculare

Un interes deosebit prezintă terapia antiinflamatorie în BCC non-obstructivă cu colchicină. Colchicina inhibă polimerizarea tubulinei, reduce chemotaxia, scade expresia moleculelor de adeziune, inhibă calea NF-κB și limitează formarea inflamazomului [20]. De asemenea, s-a demonstrat că colchicina are mecanisme suplimentare, precum: reglarea funcției endoteliale, inhibarea inflamazomului Nod-Like Receptor Protein 3 (NLPR3), suprimarea eliberării de IL-1 și Interleukin 18 (IL-18) și IL-6, activitatea trombocitelor, inhibă macrofagele [21]. Au fost efectuate numeroase studii printre care LoDoCo (Low-Dose Colchicine), care au studiat administrarea dozelor mici de colchicină la pacienții cu boala coronariană demonstrată angiografic, care au fost stabili clinic timp de cel puțin 6 luni pe fondal de terapie medicală optimă. După cca 3 ani de monitorizare, pacienții care au primit colchicină au avut o rată semnificativ mai mică de MACE (sindrom coronarian acut, stop cardiac sau accident vascular cerebral ischemic non-cardioembolic) 5,3% față de 16% ($P < 0,001$) [21, 22]. Ulterior, s-a luat decizia de a desfășura un studiu de amploare mai mare, denumit LoDoCo2, efectuat pe 5522 pacienți. La aproximativ 29 de luni de la inițierea studiului și tratamentului cu colchicina, s-a depistat că colchicina a redus cu 31% riscul cardiovascular ca cauză primară de deces cardiovascular, IM, accident vascular cerebral ischemic sau revascularizare coronariană determinată de ischemie comparativ cu placebo 6,8% față de 9,6% ($p < 0,001$). Nu au fost identificate diferențe semnificative de mortalitate între grupuri, deși la pacienții tratați cu colchină s-a observat o creștere nesemnificativă a decesului non-cardiovascular observată în comparație cu placebo (53 față de 35 de evenimente, respectiv; hazard ratio [HR], 1,51 [IC 95%, 0,99–2,31]). Un substudiu al LoDoCo2, desfășurat pe 174 de pacienți tratați cu colchicină, a evidențiat o reducere de 34% a concentrației de h-PCR, dar și reducerea nivelului diferitelor proteine asociate cu inflamazomul NLRP3 (IL-1β, IL-6 și IL-18) [21,23]. S-a raportat că colchicina are aplicații potențiale în bolile cardiovasculare prin reducerea

Tabelul 1.

Endotipuri ale INOCA

Endotipuri	Caracteristici	Diagnostic
Boala microvasculară coronariană	Anomalii structurale și/sau funcționale ale sistemului microvascular O limitare a capacității vasodilatatoare și de conductanță absolută a sistemului microvascular asociată cu factori de risc de boli cardiovasculare, hipertrofie ventriculară sau cardiomiopatii	Pe baza evaluării fiziologice invazive: FFR >0,80 sau NHPR >0,89 CFR <2,0-2,5 IMR >25 U sau HMR >2,5 mm Hg/cm/s
Angina vasospastică epicardică	Răspunsul hiper-reactiv al segmentului arterei coronare epicardice la stimulii vasoconstrictori	Pe baza testului de provocare folosind ergonovină sau acetilcolină Simptome ischemice în timpul testului de provocare O ocluzie tranzitorie totală sau subtotală a arterei coronare Modificări ischemice ECG (scăderea segmentului ST sau supradenivelare ≥0,1 mV) în cel puțin 2 derivații contigue
Angina vasospastică microvasculară	Spasm al celulelor musculare netede vasculare în vasele prearteriolare și arteriole	Pe baza testului de provocare folosind acetilcolină Simptome ischemice în timpul testului de provocare Fără constricție semnificativă a arterei epicardice în timpul testului de provocare Modificări ischemice ECG (scăderea segmentului ST sau supradenivelare ≥0,1 mV) în cel puțin 2 derivații contigue
Boală difuză mascată	Angiografia coronariană poate subestima ateroscleroza coronariană difuză. Evaluarea fiziologică invazivă și/sau imagistica coronariană intravasculară pot dezvălui ateroscleroza coronariană ascunsă.	Pe baza evaluării fiziologice invazive FFR ≤0,80 sau NHPR ≤0,89 cu creștere treptată în timpul urmăririi tragerii înapoi Pe baza studiilor imagistice intravasculare

Notă: CFR = rezerva de flux coronarian; ECG = electrocardiograma; FFR = rezerva fractionara de debit; HMR = rezistență microvasculară hiperemică; IMR = indicele rezistenței microcirculatorii; INOCA = ischemie cu boală coronariană neobstructivă; NHPR = raportul presiunii nonhiperemice [20].

semnificativă a MACE: accident vascular cerebral non-fatal, infarct miocardic non – fatal și moarte cardiovasculară la pacienții cu boala coronariană [24]. Vikash Jaiswal și colegii săi au realizat o analiză sistematică a studiilor randomizate controlate (RCT-uri) publicate până la 20 iulie 2024, incluzând 16 studii cu un total de 24.967 de pacienți. Rezultatele au arătat că colchicina a redus semnificativ riscul de accident vascular cerebral (AVC) cu 39% și de evenimente cardiovasculare majore (MACE) cu 34% în cazul pacienților cu urmărire pe termen lung (≥ 6 luni), dar nu a avut același efect în cazul pacienților cu urmărire pe termen scurt. Riscul de mortalitate cardiovasculară și de mortalitate generală a fost similar între grupul cu colchicină și grupul placebo, indiferent de durata urmăririi. Aceste rezultate indică faptul că colchicina ar putea fi mai eficientă în reducerea riscurilor cardiovasculare pe termen lung la pacienții cu risc crescut [25]. În studiul CLEAR-SYNERGY, după 5 ani de observație, nu s-au identificat diferențe

semnificative între colchicină și placebo în ceea ce privește riscul de deces cardiovascular, infarct, accident vascular cerebral sau necesitatea de revascularizare (9,1% față de 9,3%; HR 0,99; P = 0,93). (9,1% vs. 9,3%; HR 0,99; P = 0,93). Totuși, colchicina a fost asociată cu o reducere a deceselor non-cardiovasculare (HR 0,68) și cu niveluri mai scăzute ale PCR la 3 luni. Efectele adverse notabile au fost diareea (mai frecventă cu colchicină) și infecțiile grave (similare între grupuri) [26]. O meta-analiză a arătat că colchicina reduce MACE cu 27%–35%, un beneficiu independent de fenotipul clinic al bolii coronariene. Un alt studiu a demonstrat că colchicina reduce incidența accidentului vascular cerebral cu 75% și incidența SCA cu 36%. [21]. O altă meta-analiză care a inclus 11 studii (n=12 869 de pacienți), dintre care 6501 pacienți au primit colchicină, iar 6368 – placebo, la evaluarea în dinamică la intervalul de 6 luni s-a constatat că pacienții cărora li s-a administrat colchicină au avut un risc mai scăzut de

Tabelul 2.

Opțiuni de tratament medical disponibile în prezent pentru INOCA

Agenți de tratament	Efecte clinice	Endotipuri aplicabile ale INOCA		
		CMD	Angina vasospastică epicardică	Angina vasospastică microvasculară
inhibitor ACE/ARB	•Îmbunătățește funcția endotelială •Îmbunătățește remodelarea vaselor mici •Regresia fibrozei periarteriolare	+	—	—
Beta-blocant	•Reduce cererea miocardică de oxigen și crește timpul de perfuzie diastolică prin reducerea frecvenței cardiace și a contractilității •Creșterea pragului ischemiei •Îmbunătățește funcția endotelială	+	—	—
Nitrați	•Dilatarea mușchiului neted vascular •Reducerea presarcinii prin vasodilatație sistemică	—	+	±
CCB	•Dilatarea mușchiului neted vascular •Creșterea pragul ischemiei •Reducerea necesarului miocardic de oxigen •Îmbunătățește toleranța la simptome și la efort	±	+	+
Statină	•Proprietăți antiinflamatorii și antioxidante •Îmbunătățește funcția endotelială coronariană	+	—	—
Nicorandil	•Efect dilatator microvascular coronarian •Vasodilatator echilibrat pe vene și artere	±	+	+
Ranolazină	•Reduce cererea miocardică de oxigen și îmbunătățește perfuzia microvasculară prin îmbunătățirea relaxării ventriculare	+	—	—
Trimetazidină	•Creșterea toleranței celulare la ischemie prin homeostazie celulară	+	—	—

Notă: CMD = Boala microvasculară coronariană; ACE = enzima de conversie a angiotensinei; ARB = blocant al receptorilor angiotensinei; CCB = blocant al canalelor de calciu; INOCA = ischemie cu artere coronare neobstructive [20]

MACE [6% vs 8,8%, risc relativ (RR) = 0,67, interval de încredere (IC) 95% 0,56–0,80, I 2 = 19%], infarct miocardic 3,3% vs. 4,3%, (RR = 0,76, 95% CI 0,61–0,96, I 2 = 17%), revascularizare coronariană 2,9% vs. 4,2%, (RR = 0,61, 95% CI 0,42–0,89, I 2 = 40%), accident vascular cerebral 0,4% vs. 0,9%, (RR = 0,48, 95% CI 0,30–0,77, I 2 = 0%), spitalizare din cauze cardiovasculare 0,9 % vs. 2,9%, (RR = 0,32, 95% CI 0,12–0,87, I 2 = 0%). În ceea ce privește incidența decesului cardiovascular, nu s-au observat diferențe semnificative: 0,7% la pacienții cărora li s-a administrat colchicină, 1% în grupul placebo (P = 0,22, RR combinat 0,73, 95% CI 0,45–1,21, I 2 = 14%). În cazul deceselor de orice cauză a fost raportată o incidență de 2% la pacienții cărora li s-a administrat colchicină și de 1,9% în grupul placebo [29].

Un obstacol în utilizarea colchicinei în practica clinică îl reprezintă interacțiunile medicamentoase. Colchicina este metabolizată prin enzima CYP3A4 și transportorul P-glicoproteină. Medicamente precum claritromicina, ketoconazolul și fluconazolul au interacțiuni puternice cu colchicina și, de regulă,

trebuie evitate. Medicamentele cardiovasculare precum diltiazem, verapamil, amiodaronă, carvedilol și atorvastatină pot necesita reducerea dozelor atunci când sunt administrate împreună cu colchicină, mai ales în cazul pacienților cu insuficiență hepatică sau renală [27, 28]. Majoritatea studiilor cardiovasculare care evaluează utilizarea colchicinei recomandă doze mici, de 0,5–1 mg pe zi. Dozele toxice apar în jur de 6–8 mg și pot provoca insuficiență poliorganică și deces dacă se depășește pragul de 0,8 mg/kg. Nu există un antidot specific pentru toxicitatea colchicinei, iar gestionarea cazurilor severe implică tratament de susținere [27].

Anakinra-Canakinumab – este un antagonist al receptorilor IL-1, ce a fost utilizat pentru prima dată pentru tratamentul artritei reumatoide. Efectul acestuia este legarea de receptorul IL-1 pentru a exercita o activitate puternică de blocare a IL-1α și IL-1β. Ikonomidis și echipa sa au raportat o creștere cu 29% a rezervei de flux coronarian după 3 luni de tratament cu anakinra [30]. În studiul CANTOS, care a implicat aproximativ 10.000 de pacienți cu antecedente de infarct miocardic și nivele mari de

Tabelul 3

Principalele mecanisme de acțiune al celor mai frecvente terapii antiinflamatorii

Terapie antiinflamatoare	Acțiune
Aspirină	Inhibarea COX Inhibarea căii NF-κB Activarea receptorului tromboxan prostanoid IL-6 și reducerea TNF-α Inhibarea factorului de stimulare a coloniilor de macrofage Activitate crescută a NO sintazei Creșterea formării de 15-epi-LXA4 Scăderea nivelurilor MRP8/14
Statine	Reducerea endotelinei-1 Reducerea dimetil-argininei asimetrice Reducerea sintezei NO Reducerea nivelurilor de TNF-α, IL-6, IFN-γ și MCP-1 Creșterea nivelurilor de IL-10 Creșterea macrocalcificării
Colchicina	Inhibarea polimerizării tubulinei Reducerea chemotaxiei Scăderea expresiei moleculelor de adeziune Inhibarea căii NF-κB Formarea redusă a inflamazomului
Inhibitori de IL-1β	Inhibarea căii NF-κB Reducerea IL-6 și TNF-α Expresie redusă a ICAM-1, VCAM-1, P-selectină, E-selectină, MCP-1 Transmigrație redusă a celulei inflamatorii
Inhibitori de IL-6	Reducerea inflamației vasculare Expresia redusă a moleculelor de adeziune Producția redusă de TNF-α, IL-18 și IFN-γ Producția redusă de fibrinogen Reducerea MMP-9
Inhibitori de TNF-α	Apoptoză redusă a celulelor endoteliale Expresie redusă a ICAM-1, VCAM-1 și MCP-1
Antagonist al receptorului IL-1	Reducerea NADPH oxidazei vasculare Activarea redusă a NF-Kb Sinteza redusă de NO
Transferurile de gene ale receptorilor IFN-γ mutați	Scăderea acumulării de macrofage Proliferarea redusă a VSMC Expresia redusă a citokinelor, moleculelor de adeziune și MMP-urilor
Inhibitori ai inflamazomului NLRP3	Expresia redusă a moleculelor de adeziune Acumularea redusă de macrofage
Inhibitori CCLR/CCR2	Acumularea redusă de macrofage Proliferarea redusă a VSMC Funcția endotelială îmbunătățită
Inhibitori CCL5	Expresie locală redusă a VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 Infiltrații leucocite reduse ale ateroamelor TNF-α redus
Nanoparticule care vizează ROS	Reducerea apoptozei celulelor endoteliale Reducerea inflamației vasculare Reducerea formării celulelor spumoase

Notă: COX: ciclooxigenază; ICAM-1: moleculă de adeziune intercelulară; IFN: interferon; IL: interleukină; MCP-1: proteina-1 chemoatractantă a monocitelor; MMP: metaloproteinaza matricei; MRP: proteină înrudită mieloid; NADPH: nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat NO: oxid nitric; NF-Kb: factor nuclear kappa-amplificator de lanț ușor al celulelor B activate TNF-α: factor de necroză tumorală-α; VCAM-1: moleculă de adeziune a celulelor vasculare; VSMC: celula musculară netedă vasculară [20].

hsPCR, pacienții au fost împărțiți în grupuri de canakinumab și placebo. După o urmărire de 3,7 ani, s-a constatat că administrarea de canakinumab a redus riscul de evenimente cardiovasculare la pacienții cu risc ridicat, prin scăderea inflamației sistemice. Scăderea hsPCR și IL-6 a fost dependentă de doză, iar administrarea de canakinumab în doze de 150-300 mg la fiecare 3 luni a redus evenimentele cardiovasculare majore cu aproximativ 15% [31,32].

Utilizarea tocilizumabului, un anticorp monoclonal ce inhibă receptorul IL-6, în tratamentul patologiilor cardiovasculare rămâne insuficient elucidată. Deși, ar putea îmbunătăți funcția endotelială și ar putea reduce rigiditatea aortei la pacienții cu ateroscleroză, proteina C reactivă și fibrinogen ridicat, într-un cercetare s-a constatat că tocilizumab, din contra, contribuie la o creștere medie a valorilor lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL-C) cu cca 17 mg/dL, în timp ce într-un alt studiu s-a constatat o creștere cu a câte 22% a LDL-C și a colesterolul total și o creștere a trigliceridelor a jeun cu 48% a la astfel de pacienți [31]. Holte și colaboratorii săi au constatat că administrarea tocilizumabului pacienților cu poliartrită reumatoidă a îmbunătățit rezerva de flux coronarian cu 13% [31]. În studiul efectuat de Ikonmidis și echipa sa evaluând efectele anakinra și tocilizumab asupra miocardului și a vaselor la pacienții cunoscuți cu ateroscleroză și artrită reumatoidă s-a constatat că în comparație cu tocilizumab și prednisolon, tratamentul cu anakinra a dus la o îmbunătățire a rezervei de flux coronarian (29% vs. 13% vs. 1%), în timp ce viteza unde pulsului și tensiunea arterială brahială s-a îmbunătățit numai după tratamentul cu tocilizumab (11 ± 3 vs. $10,3 \pm 2$ m/s ($p < 0,05$ pentru toate comparațiile)). Autorii studiului concluzionând că tratamentul cu anakinra este asociat cu îmbunătățirea funcției cardiace, iar utilizarea tocilizumab în tratament – cu îmbunătățirea funcției vasculare [30].

O altă țintă de tratament este factorul de necroză tumorală. Studiul ENTRACTE a arătat că antagoniștii TNF- α , etanercept și adalimumab, exercită efecte benefice asupra aterosclerozei, scăzând progresia bolii subclinice prin scăderea ICAM-1 și a nivelelor asimetrice de dimetilarginina. De asemenea, a fost prevenită hipertensiunea arterială indusă de angiotensină II, prin inhibarea factorul de necroză tumorală [30]. Studiile realizate de Piasterico și Ikonmidis au demonstrat că pacienții cu psoriazis tratați cu etanercept au prezentat o îmbunătățire a rezervei de flux coronarian [30].

La moment apar noi studii referitor la efectele inhibitorilor cotransportorului 2 de sodiu–glucoză (SGLT2) asupra patologiei coronariene prin reducerea

sarcinii inflamatorii la nivel coronarian și ar putea ameliora profilul lipidic, astfel inhibând progresia procesului de ateroscleroză [32]. Un studiu efectuat pe 369 de pacienți cu diabet zaharat tip 2 și BCC non-obstructivă au fost separați în 2 grupuri în dependență de tratament, 258 (69,9%) pacienți care nu au primit terapia SGLT2 și 111 (30,1%) pacienți care au fost tratați cu terapie SGLT2 după intervenția coronariană percutană și evaluarea tomografiei de coerență optică. S-a demonstrat ca mecanismul de acțiune se caracterizează prin reglarea funcției endoteliale, inhibarea inflamazomului NLRP3 cu suprimarea ulterioară a eliberării de Interleukină 1 beta (IL-1 beta) și IL-18 și IL-6, inhibarea macrofagelor. La 6 și 12 luni de urmărire, utilizatorii de SGLT2 față de cei nu l-au primit au prezentat o reducere a indicelui de masă corporală (IMC), glicemiei, hemoglobinei glicate, peptidul natriuretic de tip B (pro-BNP) și lipidogramei ($p < 0,05$). La 1 an de urmărire s-a determinat un MACE mai redus la pacienții ce au urmat tratament cu SGLT2 [n 12 (10,8%) vs. n 57 (22,1%); $p < 0,05$] [32]. O meta-analiza a 32 trialuri ce au inclus 55 283 de pacienți cu diabet zaharat tip 2, prediabet și risc crescut de a dezvolta diabet zaharat a determinat că administrarea de SGLT2 este asociată cu scăderea MACE până la 13% [34,35]. O altă meta-analiză asupra 38723 de participanți a demonstrat o micșorare a indicelui MACE până la 12% la grupul de pacienți ce au urmat SGLT2, comparativ cu cei din grupul placebo [35,36].

În pofida unui tratament standard a anginei pectorale microvasculare (beta-blocante, antagoniști ai calciului și nitrați), controlul simptomelor este adesea insuficient. În asemenea situații s-au propus mai multe medicamente suplimentare cu efecte antiischemice potențiale, precum ranolazina, trimetazidina, ivabradina, derivați de xantină, nicorandil – preparate de linia 2-a.

Preparate de linia a 2-a

Nicorandil este un vasodilatator cu o acțiune mixtă: are efecte asemănătoare nitraților prin activarea guanylate cyclasei și stimulează, de asemenea, canalele de potasiu [36]. Ranolazina este un agent antianginal a cărui mecanism de acțiune nu este complet elucidat. Studiile preclinice sugerează că acesta inhibă faza tardivă a canalului de sodiu în timpul repolarizării cardiace, ceea ce duce la suprimarea depolarizărilor tardive și reducerea dispersiei transmurale a repolarizării. Astfel, se diminuează concentrația intracelulară de sodiu, prevenind suprasolicitarea calciului și îmbunătățind disfuncția mecanică diastolică și eficiența energetică. Prin reducerea tensiunii pereților

Tabel 4.

Rezultatelor studiilor, trialurilor și meta-analizelor care evaluează eficacitatea tratamentului în cadrul bolii coronariene cronice non-obstructive

Studiu	Nr. Pacienți	Durata	Rezultate
LoDoCo [21,22].	532	~3 ani	Colchicina a redus rata de MACE de la 16% la 5,3% ($P<0,001$) comparativ cu placebo.
LoDoCo2 [21,23].	5522	~29 luni	Colchicina a redus riscul cardiovascular (MACE) cu 31% comparativ cu placebo (6,8% vs. 9,6%, $P<0,001$). Creștere nesemnificativă a decesului non-cardiovascular observată în grupul cu colchicină. Reducerea h-PCR cu 34%.
Yunfeng Yu et al. [24].	-	-	Colchicina a redus MACE cu 27%–35%, infarct miocardic cu 23% și revascularizare coronariană cu 39%. Reducerea accidentului vascular cerebral cu 75% și a SCA cu 36%.
CANTOS [31,32].	~10,000	~3.7 ani	Canakinumab a redus MACE cu 15% (doză de 150-300 mg la fiecare 3 luni) și a scăzut hsPCR și IL-6.
Holte et al. [31].	117	6 luni	Administrația tocilizumabului a îmbunătățit rezervele de flux coronarian cu 13%.
Ikonomidis et al. [31].	23	30 zile	Anakinra a îmbunătățit rezervele de flux coronarian cu 29% vs. 13% vs. 1%; Tocilizumab a îmbunătățit viteza undei pulsului și tensiunea arterială brahială.
ENTRACTE [31].	3,080	~4,6 ani	Antagoniștii TNF- α (etanercept și adalimumab) au redus progresia aterosclerozei și hipertensiunea indusă de angiotensină II
C Sardu et al. [33].	369	12 luni	Pacienții tratați cu SGLT2 au avut un risc mai scăzut de MACE (10,8% vs. 22,1%; $p<0,05$), cu reducerea indicelui de masă corporală, glicemiei, hemoglobinei glicate, și lipidogramei
Zhu et al. [34,35].	55,283		Administrarea SGLT2 a fost asociată cu o scădere a MACE de până la 13%.
Ghosh- Swaby et al. [35,36].	38 723	6 ani	Scăderea indicelui MACE până la 12% la grupul de pacienți ce au urmat SGLT2

vaselor și a compresiei intramurale, se obține o scădere a rezistenței microcirculatorii. Studiile privind ranolazina au prezentat rezultate mixte, dar au demonstrat beneficii semnificative, în special pentru pacienții cu CFR invaziv $< 2,5$. Asemenea ranolazina prin reducerea emisiilor de superoxid și diminuarea necrozei și apoptozei, având în același timp un impact benefic asupra funcției endoteliale [36]. O meta-analiză realizată de Hao Ling și colaboratorii săi a evidențiat faptul că administrarea Ranolazinei îmbunătățește CFR-ul la diferite perioade de urmărire. În plus, acest medicament a fost asociat cu o creștere a perfuziei miocardice la pacienții cu rezervă de perfuzie miocardică redusă, precum și cu o ameliorare a scorurilor pentru funcționarea fizică, stabilitatea anginei și calitatea vieții. Administrarea pe termen lung a Ranolazinei poate fi corelată cu o îmbunătățire semnificativă a calității vieții [37].

Ivabradina acționează prin blocarea selectivă a curentului If din celulele nodului sinoatrial, reducând astfel activitatea acesteia. Spre deosebire de beta-blocante, nu provoacă efecte inotrope negative și nu induce vasoconstricție. În urma unui studiu a

pacienților cu disfuncție microvasculară coronariană s-a determinat că ivabradina îmbunătățește simptomele de angină pectorală, deși funcția microvasculară coronariană (evaluată prin CFR cu ecocardiografie transtoracică) nu s-a modificat, ceea ce sugerează că ameliorarea simptomatică este atribuită efectului său de scădere a frecvenței cardiace. În schimb, un alt studiu a demonstrat că ivabradina a îmbunătățit CFR-ul măsurat invaziv în vasele non-culprit ale pacienților cu boală coronariană aterosclerotică stabilă, chiar și la o frecvență cardiacă similară cu cea de dinainte de tratament. [36].

Mecanismele trimetazidinei pentru atenuarea disfuncției endoteliale nu sunt complet elucidate. Se presupune că efectul este determinat de reglarea angiogenezei și apoptozei, reducerea stresului oxidativ și a inflamației, precum și creșterea biodisponibilității oxidului nitric endotelial [39]. Totodată, s-a constatat că trimetazidina reduce ischemia prin blocarea beta-oxidării acizilor grași și, astfel, favorizând oxidarea glucozei. Într-un studiu efectuat pe 35 de pacienți s-a determinat că în timpul testului de efort fizic dozat, trimetazidina a dus la mărirea timpul total de

exercițiu până la apariția depresiei segmentului ST, și scăderea variabilității acestuia. Prin urmare, s-a concluzionat că trimetazidina este benefică în angina microvasculară. Într-un alt studiu care a comparat trimetazidina cu atenolol, s-a determinat că doar atenololul a îmbunătățit simptomele, performanța exercițiului și indicii Doppler ai funcției diastolice [36].

Derivatele de xantină (de exemplu, cafeina, aminofilina, paraxantina, pentoxifilina, teobromina și teofilina) au fost raportate că îmbunătățesc simptomele pacienților cu INOCA, prin antagonizarea vasodilatației dependente de adenzină, prevenind „furtul” coronarian către regiunile non-disfuncționale, și având un efect analgezic direct [36].

La pacienții cu angină pectorală microvasculară ‘refractară’ la tratament, unele terapii alternative (de exemplu, stimularea măduvei spinării, substanțe care inhibă durerea, precum imipramina, și programe de reabilitare) au demonstrat rezultate favorabile.

Spre exemplu stimularea măduvei spinării printr-un dispozitiv implantat, care funcționează prin modificarea semnalelor de durere trimise către creier pentru a ameliora durerea cronică inducând parestezie periferică [36]. Această procedură mai des este utilizată în tratamentul artritei reumatoide, pentru sindromul de durere regională complexă, durerea radiculară postchirurgicală, durerea postamputare, durerea cauzată de leziuni ale nervilor periferici, boala vasculară periferică și neuropatia diabetică. Rata succesului simptomatic este între 50-75% [39]. Totodată, două meta-analize recente au determinat că pacienților ce li s-a implantat dispozitivul dat, au putut efectua mai mult timp exercițiu fizic, și s-a redus necesitatea utilizării de nitrați [40,41].

Limitări.

Elaborarea acestui articol a fost condiționată de disponibilitatea și accesul la sursele științifice publice, majoritatea studiilor fiind identificate prin platformele Google Scholar și PubMed. De asemenea, selecția literaturii s-a concentrat în principal pe ultimele 10 ani, ceea ce poate limita perspectiva asupra evoluției istorice a conceptelor legate de BCC non-obstructivă. O altă limitare este legată de varietatea studiilor analizate, care diferă în privința populației investigate, metodelor de evaluare a inflamației și disfuncției endoteliale, precum și a intervențiilor terapeutice aplicate, ceea ce poate influența comparabilitatea și generalizarea concluziilor. În plus, studiile privind patologia coronariană microvasculară se confruntă cu provocări semnificative legate de diagnosticul precoce, în special din cauza lipsei unor metode neinvazive standardizate și a biomarkerilor specifici.

Dimensiunile reduse ale multor studii și lipsa diversității eșantioanelor afectează aplicabilitatea practică a rezultatelor. De asemenea, studiile pe eșantioane mari sunt relativ puține, ceea ce limitează înțelegerea generalizabilității și validității pe termen lung a concluziilor.

În viitor, ar trebui să se pună accent pe identificarea de noi biomarkeri, dezvoltarea unor terapii personalizate și utilizarea tehnologiilor digitale pentru monitorizarea continuă și eficientă a pacienților cu BCC non-obstructivă.

Concluzii.

1. BCC non-obstructivă reprezintă o patologie răspândită, cu provocări semnificative în diagnostic și tratament, utilizarea ghidurilor internaționale constituie un suport important, în special, când metodele invazive de diagnostic sunt limitate

2. Tratamentul BCC non-obstructivă este unul complex, și se recomandă a fi ținut asupra răspunsului inflamator și a disfuncției endoteliale. Factorii de risc modificabili trebuie să prezinte prima etapă în tratamentul bolilor cardiovasculare.

3. O abordare centrată pe pacient, care combină tratamente farmacologice, intervenționale și schimbări în stilul de viață, este esențială pentru gestionarea anginei, reducerea riscului cardiovascular și îmbunătățirea calității vieții. Având în vedere diferențele mecanismelor anginei în sindroamele coronariene obstructive și non-obstructive, este importantă o abordare stratificată a tratamentului pentru a optimiza rezultatele.

Bibliografie.

1. Knuuti, J. et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. European Heart Journal, 2020;41(3):407–477.
2. Aribas, E. et al., *Prevalence of microvascular angina among patients with stable symptoms in the absence of obstructive coronary artery disease: a systematic review*. Cardiovascular Research, 2022;118(3):763–771.
3. Vrints, C. et al., *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;45(36):3415–3537.
4. Jespersen, L. et al., *Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events*. European Heart Journal, 2012;33(6):734–744.
5. Marzilli, M. et al., *Myocardial ischemia: from disease to syndrome*. International Journal of Cardiology, 2020;314:32–35.

6. Lakshmanan, S. et al., *Comparison of risk profiles of participants in the Women's Ischemia TRIal to Reduce events In non-Obstructive CAD (WARRIOR) trial, using Coronary Computed Tomography Angiography vs Invasive Coronary Angiography*. Progress in Cardiovascular Diseases, 2024;84:90–93.
7. Luu, J. et al., *Refractory angina in women with ischemia and no obstructive coronary artery disease—A report from the WISE-CVD study*. American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice, 2025;54:100547.
8. Guo, Z. et al., *Inflammation and coronary microvascular disease: relationship, mechanism and treatment*. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2024;11:1280734.
9. Masi, S. et al., *Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications*. European Heart Journal, 2021;42(26):2590–2604.
10. Wang, X. & He, B., *Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications*. MedComm, 2024;5(8):e651.
11. Padro, T. et al., *ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on coronary microvascular dysfunction*. Cardiovascular Research, 2020;116(4):741–755.
12. Zeng, Y. et al., *MDM2-mediated ubiquitination of RXR β contributes to mitochondrial damage and related inflammation*. International Journal of Molecular Sciences, 2022;23(10):5766.
13. Hung, O.Y., Lee, S.K., Eshtehardi, P. & Samady, H., *Novel biomarkers of coronary microvascular disease*. Future Cardiology, 2016;12(4):497–509.
14. Rocco, E. et al., *Advances and challenges in biomarkers use for coronary microvascular dysfunction*. Journal of Clinical Medicine, 2022;11(7):2055.
15. Suhrs, H.E. et al., *Inflammation, non-endothelial dependent coronary microvascular function and diastolic function*. PLOS One, 2020;15(7):e0236035.
16. Recio-Mayoral, A. et al., *Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2013;6(6):660–667.
17. Schroder, J. et al., *Pro-inflammatory biomarkers in women with non-obstructive angina pectoris*. IJC Heart & Vasculature, 2019;24:100370.
18. Ong, P. et al., *International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina*. International Journal of Cardiology, 2018;250:16–20.
19. Hosadurg, N. et al., *Emerging pathway to a precision medicine approach for angina with nonobstructive coronary arteries in women*. JACC: Advances, 2024;3(8):101074.
20. Hwang, D., Park, S.H. & Koo, B.K., *Ischemia with nonobstructive coronary artery disease: concept, assessment, and management*. JACC: Asia, 2023;3(2):169–184.
21. Deftereos, S.G. et al., *Colchicine in cardiovascular disease: in-depth review*. Circulation, 2022;145(1):61–78.
22. Nidorf, S.M. et al., *Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease*. Journal of the American College of Cardiology, 2013;61(4):404–410.
23. Nidorf, S.M. et al., *Colchicine in patients with chronic coronary disease*. New England Journal of Medicine, 2020;383(19):1838–1847.
24. Yu, Y. et al., *Study on the mechanism of action of colchicine in the treatment of coronary artery disease*. Frontiers in Pharmacology, 2023;14:1147360.
25. Jaiswal, V. et al., *Short and long term efficacy of Colchicine for prevention of stroke and major adverse cardiovascular events: A meta-analysis with CHANCE 3, and CONVINCe randomized controlled trials*. Stroke, 2025;56(1):A16–A16.
26. Jean-Claude Tardif & Kouz, S. *Efficacy and safety of colchicine and spironolactone after myocardial infarction: the CLEAR-SYNERGY trial in perspective*. European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care, 2024;13(12):843–844.
27. Trube, J. et al., *Colchicine therapy in cardiovascular medicine: a literature review*. American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice, 2025;52:100525.
28. Imazio, M. & Nidorf, M. *Colchicine and the heart*. European Heart Journal, 2021;42(28):2745–2760.
29. Andreis, A. et al., *Efficacy and safety of colchicine for the prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis on 12,869 patients*. European Journal of Preventive Cardiology, 2021;28(17):1916–1925.
30. Ikonomidis, I. et al., *Differential effects of inhibition of interleukin 1 and 6 on myocardial, coronary and vascular function*. Clinical Research in Cardiology, 2019;108:1093–1101.
31. Sagris, M. et al. *Inflammation in coronary microvascular dysfunction*. International Journal of Molecular Sciences, 2021;22(24):13471.
32. Ridker, P.M. et al. *Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease*. New England Journal of Medicine, 2017;377(12):1119–1131.
33. Sardu, C. et al. *SGLT2-inhibitors effects on the coronary fibrous cap thickness and MACEs in diabetic patients with inducible myocardial ischemia*. Cardiovascular Diabetology, 2023;22(1):80.
34. Zhu, J. et al., *Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2020;8(3):192–205.
35. Pahud de Mortanges, A. et al., *The role of SGLT2 inhibitors in atherosclerosis: a narrative mini-review*. Frontiers in Pharmacology, 2021;12:751214.
36. Ghosh-Swaby, O.R. et al. *Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2020;8(5):418–435.

37. Abouelnour, A. & Gori, T., *Vasomotor dysfunction in patients with ischemia and non-obstructive coronary artery disease: current diagnostic and therapeutic strategies*. *Biomedicines*, 2021;9(12):1774.
38. Ling, H. et al. *Ranolazine for improving coronary microvascular function in patients with nonobstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis*. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 2024;14(2):1451.
39. Kamisah, Y. & Che Hassan, H.H. *Role of Trimetazidine in ameliorating endothelial dysfunction: a review*. *Pharmaceuticals*, 2024;17(4):464.
40. Rakhimov, K. & Gori, T. *Non-pharmacological treatment of refractory angina and microvascular angina*. *Biomedicines*, 2020;8(8):285.
41. Imran, T.F. et al., *Efficacy of spinal cord stimulation as an adjunct therapy for chronic refractory angina*. *Current Cardiology Reports*, 2017;19:111.