

# L'ischemia miocardica in assenza di coronaropatia ostruttiva: stato dell'arte

Giulia Ghizzoni<sup>1,2</sup>, Luigi Di Serafino<sup>3</sup>, Giulia Botti<sup>1,2</sup>, Domenico Galante<sup>4,5</sup>, Domenico D'Amario<sup>6</sup>, Stefano Benenati<sup>7,8</sup>, Filippo Luca Gurgoglione<sup>9</sup>, Renzo Laborante<sup>10</sup>, Graziella Pompei<sup>11</sup>, Italo Porto<sup>7,12</sup>, Gianluca Calogero Campo<sup>11</sup>, Giampaolo Niccoli<sup>9</sup>, Giovanni Esposito<sup>3</sup>, Antonio Maria Leone<sup>4,5</sup>, Alaide Chieffo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

<sup>2</sup>IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi "Federico II", Napoli

<sup>4</sup>Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina-Gemelli Isola, Roma

<sup>5</sup>Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

<sup>6</sup>Dipartimento di Cardiologia Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

<sup>7</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Genova

<sup>8</sup>Oxford Heart Centre, Oxford University Hospitals, NHS Trust, Oxford, UK

<sup>9</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma

<sup>10</sup>Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Polmonari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>11</sup>U.O. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Cona (FE)

<sup>12</sup>U.O. Cardiologia, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare (DICATOV), Ospedale Policlinico San Martino IRCCS - IRCCS Cardiovascular Network, Genova

Chest pain affects more than 100 million people globally, however up to 70% of patients undergoing invasive angiography do not have obstructive coronary artery disease and ischemia with non-obstructive coronary artery disease (INOCA) is often a cause of the clinical picture. The symptoms reported by INOCA patients are very heterogeneous and often misdiagnosed as non-cardiac leading to under-diagnosis/investigation and under-treatment. The underlying pathophysiological mechanisms of INOCA are multiple and include coronary vasospasm and microvascular dysfunction. Most importantly, this condition must not be considered benign: compared to asymptomatic individuals, INOCA patients present an increased incidence of cardiovascular events, rehospitalizations, as well as impaired quality of life, with increasing costs for healthcare systems. The aims of this review are to describe the pathophysiological and clinical characteristics of INOCA and to provide guidance to the medical community on the diagnostic approaches and management of INOCA, also via a series of clinical case reports.

**Key words.** Acetylcholine; Coronary artery disease; Coronary flow reserve; Coronary microvascular dysfunction; Coronary physiology; Index of microvascular resistance; INOCA; Invasive functional test; Vasospastic angina.

G Ital Cardiol 2023;24(10 Suppl 2):55-205

## INTRODUZIONE

Negli ultimi anni è emersa l'esigenza di meglio definire un gruppo eterogeneo di manifestazioni cliniche legate all'ischemia miocardica in pazienti che non presentano malattia coronarica ostruttiva. È stato così formulato l'acronimo INOCA, dall'inglese "ischemia with non-obstructive coronary artery disease". Dal momento che INOCA può essere associata ad un'ampia gamma di sintomi che possono variare nel tempo, questa patologia richiede un'attenta valu-

tazione diagnostica ed un trattamento scrupoloso e mirato. Per alcune delle condizioni che causano ischemia miocardica nelle persone affette da INOCA, la diagnosi può essere complessa: non sempre gli esami di routine tradizionali, come la sola coronarografia, riescono a identificare l'eziologia dell'ischemia miocardica e ad escludere altre patologie con simile presentazione clinica. Secondo alcuni studi, per esempio, più della metà dei pazienti sottoposti a coronarografia per dolore toracico presentano coronarie normali, o quasi. La difficile diagnosi è anche uno dei motivi per cui la qualità di vita di chi soffre di INOCA può essere peggiore rispetto ai pazienti con malattia ostruttiva coronarica. Può accadere, infatti, che i pazienti con disfunzione microvascolare e/o vasospasmo coronarico non ricevano tempestivamente una diagnosi accurata e quindi una terapia medica efficace e ricorrano ripetutamente ad accessi ospedalieri. Quello che ne consegue è un peggioramento nel benessere e nella quali-

© 2023 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Prof.ssa Alaide Chieffo** IRCCS Ospedale San Raffaele,

Via Olgettina 60, 20132 Milano

e-mail: chieffo.alaide@hsr.it

tà di vita e negli outcome cardiovascolari (mortalità, infarto miocardico e scompenso cardiaco) nel medio e lungo termine per tali pazienti, per lo più donne in età lavorativa.

INOCA presenta ad oggi alcune incertezze conoscitive dal punto di vista fisiopatologico e sono dunque necessari ulteriori studi per caratterizzare in maniera più accurata questa condizione, in modo da indirizzare più precocemente il paziente verso un percorso diagnostico e terapeutico mirato ed appropriato.

Allo stato attuale, la gestione terapeutica dei pazienti affetti da INOCA è controversa, tuttavia da studi recenti emerge che un trattamento specifico, guidato da test funzionali invasivi e studio della fisiologia coronarica completo, può ridurre i sintomi, migliorare la qualità di vita e, verosimilmente, la prognosi di questi pazienti.

## DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

L'angina pectoris è il più comune sintomo di cardiopatia ischemica e colpisce circa 112 milioni di persone nel mondo<sup>1</sup>. Tuttavia, quasi il 70% dei pazienti che vengono sottoposti a studio coronarografico per sintomatologia anginosa e/o evidenza di ischemia miocardica presentano un albero coronarico indenne da stenosi significative<sup>2</sup>. Tra le cause di ischemia miocardica in assenza di coronaropatia ostruttiva (*coronary artery disease*, CAD) si annoverano la disfunzione del microcircolo (*coronary microvascular dysfunction*, CMD) e lo spasmo epicardico, che rappresentano due meccanismi patogenetici distinti ma che possono essere presenti simultaneamente e in combinazione con la CAD<sup>3</sup>. Complessivamente i suddetti quadri clinici sono classificati come INOCA, ad indicare un meccanismo patogenetico addizionale di cardiopatia ischemica<sup>3</sup> riconducibile ad una condizione di disfunzione vascolare per disturbi strutturali o vasomotori del circolo coronarico epicardico e/o del microcircolo.

Si stima che la prevalenza di INOCA nel mondo possa raggiungere i 3-4 milioni di pazienti affetti<sup>4</sup> ed essere maggiore nella popolazione femminile, nella quale il 30-50% degli studi angiografici evidenzia un albero coronarico esente da CAD ostruttiva<sup>5,6</sup>. Inoltre, l'incidenza di INOCA è aumentata significativamente negli ultimi anni; tale fenomeno può ricondursi ad un approccio diagnostico più sensibile e specifico per l'individuazione degli endotipi patologici, che si avvale di imaging avanzato e di test invasivi specifici da condursi nel contesto dello studio coronarografico.

Sebbene l'associazione con i fattori di rischio tradizionali della malattia aterosclerotica non sia ben definita, i pazienti affetti da INOCA sono più frequentemente ipertesi e dislipidemic. La correlazione con il diabete mellito, invece, non risulta altrettanto consolidata<sup>7,8</sup>. Inoltre, l'endotipo caratterizzato da disfunzione del microcircolo correla con l'abitudine tabagica<sup>9</sup>.

Ad oggi INOCA rimane una patologia sotto-diagnosticata e sotto-trattata, con impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti affetti, nonché sul tasso di riospedalizzazioni e di esami diagnostici invasivi non necessari e sugli outcome cardiovascolari a breve e lungo termine<sup>3</sup>.

## PATOGENESI

Due sono i meccanismi eziopatologici responsabili dell'INOCA<sup>3</sup>: la CMD ed il vasospasmo coronarico epicardico.

Una classificazione proposta dai Professori Camici e Crea suddivide la CMD in quattro categorie: 1) CMD in assenza di cardiopatia strutturale e coronaropatia, 2) secondaria a patologie strutturali, 3) nel contesto di CAD, e 4) iatrogena (post-angioplastica coronarica percutanea)<sup>10</sup>. Più recentemente, la CMD è stata anche classificata in modo dicotomico come strutturale o funzionale<sup>3</sup>. La forma strutturale risulta da un processo di rimodellamento arteriolare comune sia alle forme primitive che a numerose cardiopatie strutturali (es. cardiomiopatia dilatativa o ipertrofica o stenosi aortica) ed associato alla coesistenza di fattori di rischio quali insufficienza renale e diabete<sup>10,11</sup>. I cambiamenti strutturali a carico delle arteriole includono l'incremento dello spessore parietale e/o della massa di parete, nonché la rarefazione del microcircolo<sup>12</sup> e sono dovuti a fenomeni quali la proliferazione delle cellule muscolari lisce parietali, la fibrosi perivascolare e l'ispessimento dell'intima<sup>11</sup>. La CMD strutturale comporta pertanto un deficit di tipo non endotelio-dipendente.

La forma funzionale deriva invece da una inappropriata risposta vasodilatatoria arteriolare, che viene mediata dalla disfunzione endoteliale. L'aumentato fabbisogno di ossigeno (es. in caso di esercizio fisico) induce, in condizioni fisiologiche, una risposta vasodilatatoria a carico sia delle arterie epicardiche sia del microcircolo, attraverso il rilascio di mediatori biochimici quali ossido nitrico e prostaciline da parte dell'endotelio. In caso di disfunzione endoteliale, tuttavia, tale risposta risulta ridotta o addirittura sostituita da vasocostrizione<sup>11</sup>. Anche le cellule muscolari lisce vascolari possono presentare alterazioni funzionali e contribuire direttamente alla patogenesi<sup>11</sup>.

Infine, il vasospasmo coronarico epicardico risulta dall'inappropriata vasocostrizione delle cellule muscolari lisce del vaso in risposta all'esposizione ad un'ampia gamma di stimoli, tra cui fumo, farmaci, stress, iperventilazione ed esposizione al freddo<sup>3</sup>. Anche l'ipertono vagale sembrerebbe predisponente, spiegando il pattern circadiano di incidenza<sup>13</sup>. Precedenti studi hanno inoltre supportato un'associazione con l'aterosclerosi, anche non ostruttiva<sup>14,15</sup>. In particolare, uno studio di Shin et al.<sup>15</sup> ha evidenziato una significativa prevalenza di placche erose, spesso associate alla presenza di trombo, in segmenti con spasmo documentato. A seconda che la durata sia transitoria o prolungata, lo spasmo può esitare in angina vasospastica o infarto miocardico<sup>3</sup>.

## DIAGNOSI

### Diagnostica non invasiva

I pazienti con angina vasospastica presentano prevalentemente angina a riposo e la loro diagnosi si basa principalmente sull'utilizzo di test provocativi invasivi, trattati altrove nel documento. Al contrario, i pazienti con angina microvascolare (*microvascular angina*, MVA) manifestano tipicamente angina da sforzo, clinicamente indistinguibile da quella derivante da malattia ostruttiva epicardica<sup>3</sup>. Le linee guida 2019 della Società Europea di Cardiologia (ESC) raccomandano nei pazienti con angina stabile l'uso di test non invasivi come prima indagine diagnostica<sup>2</sup>. In caso di bassa probabilità pre-test di malattia coronarica, è consigliato l'uso dell'angio-tomografia computerizzata (TC) coronarica, viceversa, se alta, è raccomandato l'utilizzo di test funzionali di ischemia (ecocardiogramma, tomografia a emissione di positroni [PET], tomografia ad emis-

sione di fotone singolo [SPECT], risonanza magnetica cardiaca [RMC] sotto stress fisico o farmacologico<sup>2</sup>. Questi ultimi, tuttavia, sono spesso negativi nei pazienti con MVA, in quanto le anomalie regionali di movimento o perfusione della parete ventricolare si riscontrano raramente, probabilmente per una distribuzione diffusa e "patchy" dell'ischemia, non limitata ad un circoscritto territorio di vascolarizzazione<sup>16,17</sup>. Pertanto, è necessario mantenere un elevato grado di sospetto per la MVA verso tali pazienti con sintomatologia anginosa tipica da sforzo, nonostante la negatività dei suddetti test non invasivi (anatomici e/o funzionali). Mentre la CMD endotelio-dipendente può essere valutata soltanto in maniera invasiva tramite somministrazione di acetilcolina (Ach), la CMD endotelio-indipendente può essere indagata anche tramite metodiche non invasive, come la misurazione della riserva di flusso coronarico (*coronary flow reserve*, CFR) dopo somministrazione endovenosa di vasodilatatori endotelio-indipendenti quali adenosina, regadenoson o dipiridamol (Tabella 1). L'ecocardiografia transtoracica (ETT) consente, tramite Doppler spettrale pulsato, di misurare il flusso basale e in condizioni di iperemia, a livello del tratto medio-distale dell'arteria discendente anteriore mostrando un'ottima riproducibilità e concordanza con la misurazione della CFR effettuata in maniera invasiva<sup>18</sup>. L'ETT permette, inoltre, di valutare la perfusione regionale miocardica tramite l'iniezione di micro-bolle ecogeniche con proprietà reologiche simili a quelle dei globuli rossi, con una discreta concordanza rispetto alla valutazione del flusso tramite PET<sup>19</sup>. Parimenti, la PET e la RMC consentono di misurare il flusso miocardico regionale tramite l'uso di traccianti radioattivi (es. H<sub>2</sub><sup>15</sup>O, <sup>13</sup>NH<sub>3</sub>, <sup>82</sup>Rb, F<sup>18</sup>-Flurpiridaz) e gadolinio, rispettivamente<sup>20,21</sup>. Le linee guida ESC 2019 consigliano con una classe di raccomandazione IIb l'uso delle metodiche non invasive sopramenzionate nella valutazione della CMD endotelio-indipendente per il limite intrinseco di non poter escludere un'o-

struzione coronarica epicardica<sup>2</sup>. La CFR è, infatti, un indice di flusso integrato di tutto l'albero coronarico, sia epicardico che microvascolare, e le metodiche non invasive non sono in grado di discernere, a differenza di quelle invasive, il contributo delle componenti macro- e microvascolare. Recentemente, alcuni studi hanno testato la realizzabilità della misurazione della CFR tramite angio-TC coronarica, con il vantaggio teorico di combinare la valutazione anatomica dell'albero vascolare epicardico con quella funzionale in un unico esame diagnostico non invasivo<sup>3,22</sup>. Sono, tuttavia, necessari ulteriori studi di validazione al fine di introdurre tale metodica nella pratica clinica quotidiana.

### Diagnostica funzionale invasiva

Sebbene la diagnostica non invasiva possa dare una stima piuttosto affidabile della riduzione della CFR, una definitiva diagnosi di CMD<sup>3</sup> può essere ottenuta solo con una valutazione invasiva. Questa viene effettuata a completamento dell'angiografia coronarica, generalmente a livello dell'arteria discendente anteriore (vaso con il maggior territorio di distribuzione) e consiste nella combinazione di tecniche che, tramite specifiche guide diagnostiche e la somministrazione di agenti farmacologici, vanno a testare la funzione vasomotoria dell'albero coronarico.

La CFR rappresenta il parametro più utilizzato per definire la CMD. È data dal rapporto tra il flusso coronarico in iperemia e a riposo e rappresenta la capacità dell'albero coronarico di aumentare il flusso miocardico in risposta ad un aumento della domanda di ossigeno<sup>23</sup>. Data la non specificità compartimentale, la CFR diviene un indice relativamente accurato del solo microcircolo esclusivamente in assenza di una malattia coronarica epicardica funzionalmente significativa, valutata mediante l'utilizzo di indici funzionali non iperemici (*non-hyperemic pressure ratio*, NHPR; cut-off 0.89) o ipere-

**Tabella 1.** Caratteristiche principali dei test non invasivi nella valutazione della riserva di flusso coronarico.

Metodica	Principio	Mezzo di contrasto	Vantaggi	Svantaggi
ETT Doppler	Doppler pulsato con campionamento del flusso a livello dell'arteria discendente anteriore	Nessuno	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Senza radiazioni</li> <li>– Alta fattibilità</li> <li>– Buona correlazione con la misurazione invasiva</li> <li>– Basso costo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Eseguibile solo su arteria discendente anteriore</li> <li>– Operatore-dipendente</li> <li>– Immagini non ottimali in alcune situazioni (obesità, malattie polmonari)</li> </ul>
ETT con contrasto	Infusione continua di microbolle di gas fino al raggiungimento di una concentrazione stabile nel sangue, seguita dalla loro distruzione completa	Microbolle (Optison, Definity, SonoVue)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Senza radiazioni</li> <li>– Alta fattibilità</li> <li>– Basso costo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Operatore-dipendente</li> <li>– Immagini non ottimali in alcune situazioni (obesità, malattie polmonari)</li> <li>– Pochi studi di validazione, rispetto alle altre metodiche</li> </ul>
PET	Imaging di perfusione sotto stimolo vasodilatatorio e a riposo	H <sub>2</sub> <sup>15</sup> O, <sup>13</sup> NH <sub>3</sub> , <sup>82</sup> Rb, F <sup>18</sup> -Flurpiridaz	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Buona correlazione con la misurazione invasiva</li> <li>– Predittiva di eventi avversi</li> <li>– Possibilità di indagare la perfusione regionale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Costosa</li> <li>– Poco disponibile</li> <li>– Esposizione a radiazioni</li> </ul>
RMC	Imaging di perfusione sotto stimolo vasodilatatorio e a riposo	Gadolinio	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Buona correlazione con la misurazione invasiva</li> <li>– Possibilità di indagare la perfusione regionale</li> <li>– Possibilità di caratterizzazione tissutale</li> <li>– Senza radiazioni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Costosa</li> <li>– Poco disponibile</li> <li>– Pochi dati prognostici</li> <li>– Uso limitato nei pazienti con IRC</li> </ul>

ETT, ecocardiogramma transtoracico; IRC, insufficienza renale cronica; PET, tomografia ad emissione di positroni; RMC, risonanza magnetica cardiaca.

mici (riserva frazionale di flusso, *fractional flow reserve*, FFR; cut-off 0.80)<sup>24</sup>.

Stime indirette del flusso coronarico possono essere ottenute con l'ausilio di guide diagnostiche dedicate che utilizzano sensori Doppler<sup>25</sup> o secondo il principio della termodiluizione<sup>26</sup>. La metodica Doppler si avvale di una guida diagnostica intracoronarica dotata alla sua estremità di un singolo sensore Doppler (Flowire, Philips Volcano Corporation, San Diego, CA, USA) o eventualmente accoppiato ad un sensore pressorio (ComboWire XT, Philips Volcano Corporation). Una volta avanzata nella coronaria da studiare si può campionare il flusso ottenendo la velocità media di picco (*average peak flow velocity*, APV). Il rapporto tra APV in iperemia e APV in condizioni di riposo definisce la Doppler CFR<sup>25</sup>. Diversamente, la termodiluizione utilizza una guida munita di un sensore di temperatura in aggiunta a quello di pressione (PressureWire X, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA). In questo caso, come misura della velocità del flusso ematico si utilizza l'inverso del tempo di transito calcolato dopo iniezione di un bolo di soluzione fisiologica a temperatura ambiente<sup>26</sup>. Si calcherà, quindi, la media del Tmn (*mean transit time*) di tre iniezioni di fisiologica a riposo ed in corso di iperemia massimale. Il calcolo della CFR sarà quindi dato dal rapporto tra l'inverso del Tmn in iperemia e l'inverso del Tmn in iperemia, che algebricamente equivale al rapporto tra il Tmn a riposo ed il Tmn in iperemia<sup>26</sup>. Tale iperemia (di tipo endotelio-indipendente) viene generalmente ottenuta mediante la somministrazione endovenosa di adenosina (al dosaggio di 140 µg/kg/min). Ai fini della diagnosi, un valore di CFR <2.0 è ritenuto patologico sia per la metodica di termodiluizione sia per la metodica Doppler<sup>27</sup>, valori di CFR <2.5 sono ritenuti prognosticamente sfavorevoli per la metodica Doppler ma borderline per quella di termodiluizione<sup>28</sup>.

Poiché la CFR è un indice globale della funzione coronarica comprensivo di compartimento epicardico e microvascolare è nata la necessità di identificare indici di funzione selettivi per il microcircolo. Dall'applicazione della legge di Ohm ai fluidi e combinando parametri di flusso e pressione si ottengono con entrambe le metodiche indici di resistenza microvascolare: in caso di utilizzo della termodiluizione si determina l'indice di resistenza microcircolatoria (*index of microvascular resistance*, IMR) che deriva dal prodotto tra il Tmn e la "distal pressure" (Pd) in iperemia<sup>29</sup>; se invece la valutazione viene eseguita mediante tecnica Doppler, moltiplicando l'APV e la Pd in iperemia si ricava l'indice di resistenza microvascolare iperemica (*hyperaemic microvascular resistance*, HMR)<sup>30</sup>. Valori di IMR >25 U o di HMR >2.5 mmHg/cm/s definiscono la presenza di CMD<sup>29,31</sup>.

Una valutazione combinata di CFR e IMR/HMR consente una migliore caratterizzazione dei meccanismi fisiopatologici alla base della CMD. Recenti studi di Rahman et al.<sup>32</sup> hanno evidenziato la presenza di due differenti endotipi di CMD: strutturale (CFR <2 e IMR >25/HMR >2.5) e funzionale (CFR <2 e IMR <25/HMR <2.5). La presenza di normali resistenze microcircolatorie evidenzia un consumo patologico della riserva coronarica già a riposo che impedisce un'ulteriore significativa vasodilatazione in iperemia, viceversa elevati valori di resistenze microcircolatorie documentano un'incapacità strutturale dovuta ad un rimodellamento microcircolatorio negativo (es. fibrosi o ipertrofia miocardica)<sup>32</sup>.

Entrambe le metodiche presentano vantaggi e svantaggi. Sebbene concettualmente più accurata e vicina al modello spe-

rimentale, la metodica Doppler nella realtà, per suoi limiti tecnici, è associata ad un tasso prossimo al 30% di tracciati subottimali<sup>25</sup>. D'altra parte, la termodiluizione presenta una discreta variabilità interoperatore e la tendenza alla sovrastima della CFR. Proprio allo scopo quindi di incrementarne l'accuratezza, di recente è stata introdotta la termodiluizione continua che consente di quantificare il flusso e le resistenze coronariche in maniera assoluta, oltre naturalmente al loro rapporto tra condizioni basali ed iperemiche. Questa metodica utilizza un catetere monorail dedicato (RayFlow, Hexacath) che viene avanzato su una guida di pressione e temperatura (Pressure Wire X) e che consente l'infusione da una pompa siringa dedicata di soluzione fisiologica in continuo alla velocità di 10 ml/min per misurare il flusso coronarico basale e a 20 ml/min per misurare il flusso assoluto iperemico. I potenziali vantaggi di una tale complessa metodica sono: essere indipendente dall'operatore, essere altamente riproducibile, non richiedere la somministrazione di un agente iperemico come l'adenosina<sup>33-35</sup>. Tuttavia, la complessità ed il costo dei dispositivi richiesti relegano, per il momento, tale metodica a contesti di ricerca specifici. Al contrario, allo scopo di rendere lo studio del microcircolo fattibile anche nella realtà quotidiana si è giunti negli ultimi 2 anni alla definizione di nuovi indici funzionali derivati dalla sola angiografia attraverso l'applicazione di principi di fluidodinamica computazionale e di ricostruzione tridimensionale del vaso. Diversi gruppi<sup>36-38</sup> hanno testato analoghi dell'IMR derivati dall'angiografia documentando una buona correlazione con l'IMR ottenuta invasivamente con la guida di pressione/termodiluizione<sup>39</sup>. La conferma su larghi numeri e soprattutto la comprovata correlazione con gli outcome clinici di tali indici potrebbero implementare significativamente la diagnosi di CMD, con un significativo risparmio di costi e tempo, limitando l'utilizzo di strumentazione intracoronarica e la somministrazione di farmaci iperemici ai casi dubbi. La flow-chart diagnostica per la caratterizzazione della disfunzione del microcircolo è descritta nella Figura 1.

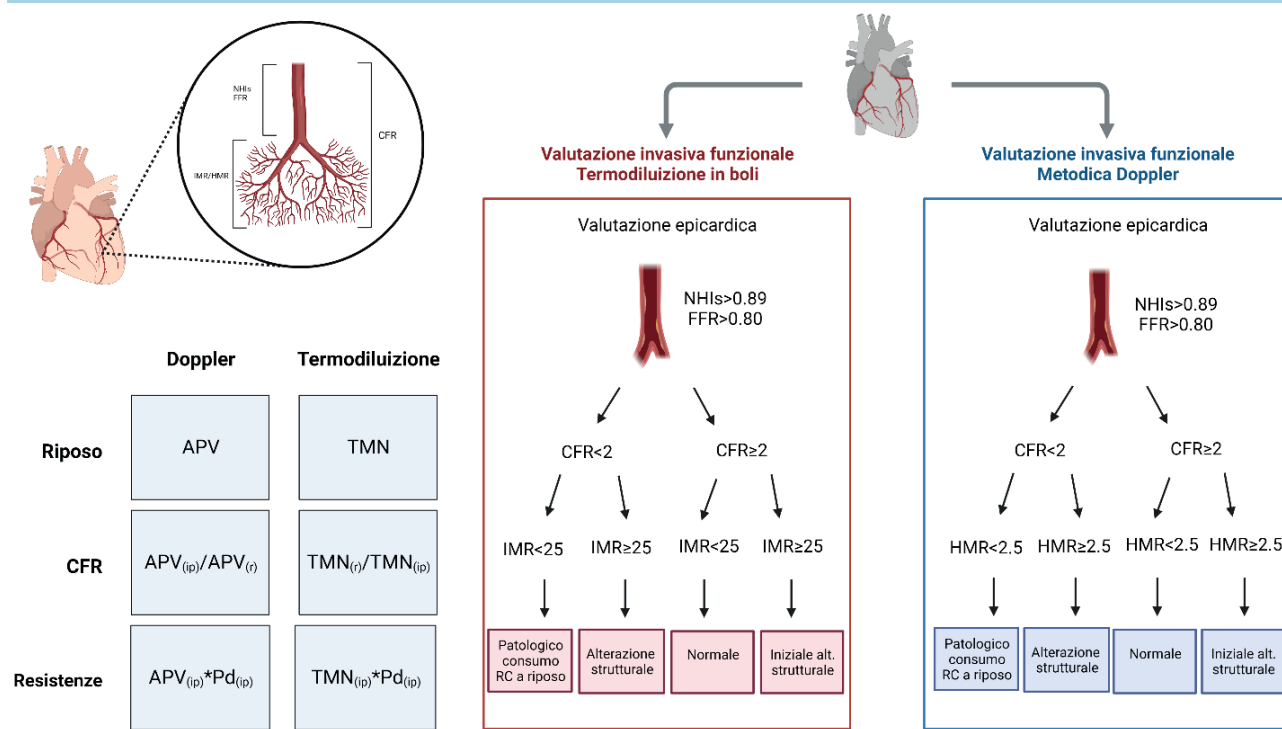
## TEST PROVOCATIVI

Il test provocativo di vasomotilità eseguito nel laboratorio di emodinamica rappresenta il "gold standard" per la diagnosi delle alterazioni vasomotorie coronariche<sup>40</sup> e riveste un ruolo centrale nell'algoritmo diagnostico dei pazienti affetti da INOCA e infarto miocardico in assenza di coronaropatia ostruttiva (*myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*, MINOCA), come ribadito da recenti linee guida internazionali e documenti di consenso<sup>2,3,41-43</sup>.

Sebbene numerose sostanze vasoattive siano state testate<sup>44</sup>, l'Ach è l'agente farmacologico di prima scelta<sup>45</sup>: si tratta di un agonista del sistema nervoso parasimpatico che, mediante legame con i recettori muscarinici colinergici situati a livello dell'endotelio e delle fibrocellule muscolari lisce, promuove una vasodilatazione endotelio-mediata nei soggetti sani ed elicitata una vasoconstrizione nelle arterie coronarie suscettibili allo spasmo o in presenza di disfunzione endoteliale<sup>46</sup>.

Il test provocativo si esegue a completamento dell'angiografia coronarica mediante somministrazione di Ach intracoronarica a dosaggi crescenti (che differiscono nei molteplici protocolli di utilizzo proposti)<sup>46,47-49</sup> e si avvale di monitoraggio con ECG continuo a 12 derivazioni e acquisizione dell'immagine angiografica dopo ogni iniezione di farmaco o in caso di comparsa di sintomatologia anginoso o modificazioni ECG.





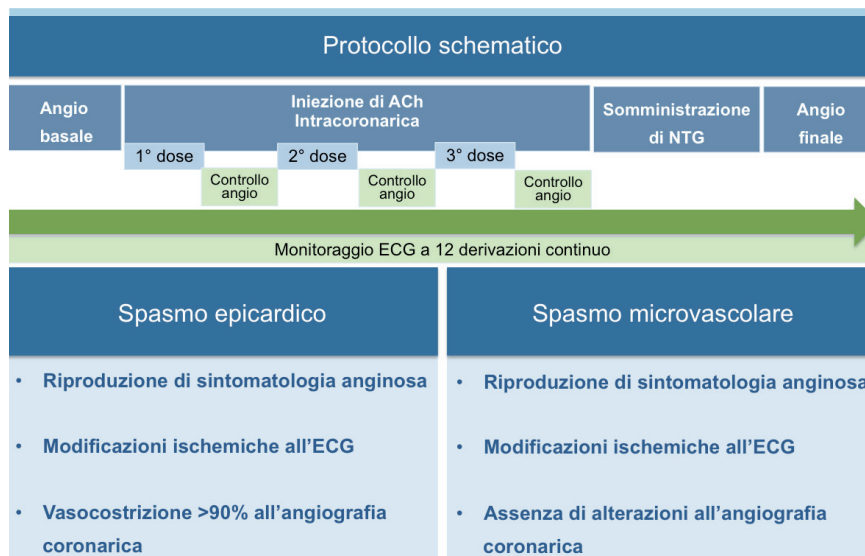
**Figura 1.** Indici funzionali invasivi. Flow-chart diagnostica per la caratterizzazione della disfunzione del microcircolo. APV, velocità media di picco; CFR, riserva coronarica; FFR, riserva frazionale di flusso; HMR, indice di resistenza microvascolare iperemica; IMR, indice di resistenza microvascolare; NHIs, indici non iperemici; Pd, pressione distale; RC, riserva coronarica; TMN, tempo di transito.

L'interpretazione di tale esame si avvale dei criteri diagnostici redatti dal Gruppo Internazionale di Studio dei Disturbi della Vasomotilità Coronarica (COVADIS): si definisce spasmo epicardico<sup>42</sup> una vasocostrizione >90% all'angiografia coronarica associata a riproduzione della sintomatologia anginosa e alterazioni ischemiche all'ECG, mentre lo spasmo microvascolare<sup>50</sup> si delinea in caso di coesistenza della sintomatologia anginosa e di modificazioni ischemiche all'ECG in assenza di significative alterazioni angiografiche. Tale caratterizzazione diagnostica consente di implementare una terapia medica personalizzata<sup>48</sup> e ha una valenza prognostica, associandosi ad un aumentato rischio di eventi avversi cardiovascolari insieme ad un impatto negativo in termini di qualità di vita<sup>49,51-53</sup>. La diffusione nella pratica clinica è stata ostacolata da dubbi inerenti la sicurezza di tale test: tuttavia recenti evidenze hanno rivelato come gli eventi avversi durante test provocativo siano poco frequenti, spesso di natura aritmica e transitori, incoraggiandone un utilizzo sempre più crescente<sup>46,54,55</sup>. La Figura 2 propone una sintesi grafica del protocollo di utilizzo del test provocativo di vasomotilità.

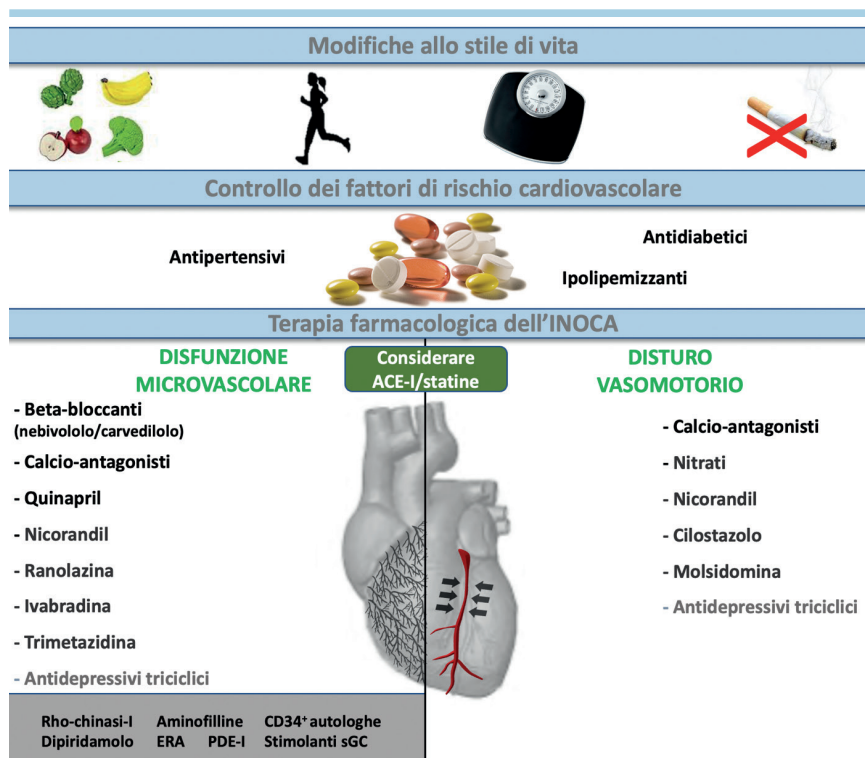
## TRATTAMENTO

Le attuali raccomandazioni sulle strategie terapeutiche da adottare nei pazienti con diagnosi di INOCA<sup>2,3</sup> si basano su evidenze limitate. Nonostante la necessità di trial su larga scala<sup>56</sup>, l'efficacia di un trattamento personalizzato e adattato al meccanismo fisiopatologico responsabile dell'ischemia è confermata dai risultati del recente trial CorMicA<sup>48</sup>. La corretta interpretazione dei test di fisiologia e vasomotilità coronarici è alla base della stratificazione terapeutica volta al miglioramen-

to della sintomatologia e della qualità di vita del paziente. I tre cardini della terapia dell'INOCA, tuttora in evoluzione, sono rappresentati dal controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, dalle modifiche allo stile di vita e dalla terapia farmacologica<sup>57</sup> (Figura 3). Considerato il ruolo dei classici fattori di rischio cardiovascolare sia nella disfunzione del microcircolo che nel vasospasmo coronarico, spesso coesistenti con la CAD, è raccomandato uno stretto controllo degli stessi mediante statine, antipertensivi, antidiabetici, calo ponderale e cessazione dell'abitudine al fumo. In particolare, è stato dimostrato un beneficio delle statine sulla funzione endoteliale e sulla prevenzione dello spasmo epicardico<sup>58</sup>, così come per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) o degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (*angiotensin II receptor blockers*, ARB) e calcio-antagonisti<sup>59,60</sup>. Tra gli ACE-inibitori, il quinapril è risultato efficace nel miglioramento della CFR e della frequenza dell'angina<sup>61</sup>. La tradizionale terapia antianginosa con beta-bloccanti e calcio-antagonisti costituisce il trattamento di prima linea nell'INOCA. In particolare, carvedilolo e nebivololo (beta-bloccanti di terza generazione) migliorerebbero la resistenza vascolare, così come la CFR<sup>62</sup>. Il carvedilolo ha proprietà antiossidanti e promuove la vasodilatazione tramite il rilascio di monossido di azoto (NO) e il miglioramento della funzione endoteliale<sup>63</sup>. Esso, inoltre, riduce i livelli di catecolamine circolanti<sup>64</sup>. Nel vasospasmo coronarico, invece, il trattamento di prima linea consiste in calcio-antagonisti non diidropiridinici e/o nitrati a breve durata d'azione<sup>3</sup>. In tale contesto, talvolta il dosaggio di verapamil e diltiazem eccede la posologia comunemente raccomandata ed è imperativo evitare l'utilizzo di beta-bloccanti non selettivi<sup>65</sup>. In caso di mancata o inadeguata risposta, l'aggiunta



**Figura 2.** Rappresentazione grafica del protocollo di utilizzo del test provocativo di vasomotilità mediante acetilcolina intracoronarica e definizione delle alterazioni vasomotorie coronariche. Ach, acetilcolina; NTG, nitroglicerina. 1° dose: 20 µg per arteria coronaria destra e sinistra; 2° dose: 50 µg per arteria coronaria destra e sinistra; 3° dose: 100 µg per arteria coronaria sinistra.



**Figura 3.** Strategie terapeutiche nei pazienti con diagnosi di ischemia miocardica in assenza di coronaropatia ostruttiva (INOCA). In basso a sinistra: agenti farmacologici in fase di studio. ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ERA, antagonisti dei recettori dell'endotelina; PDE-I, inibitori delle fosfodiesterasi; Rho-chinasi-I, inibitori delle Rho-chinasi; SGC, guanilato-ciclastasi solubile.

di nitrati a lunga durata d'azione e/o la combinazione di calcio-antagonisti (diidropiridinici e non) offre un beneficio ulteriore. Le terapie di seconda linea includono inoltre il nicorandil che, agendo sul rilascio delle cellule muscolari lisce e

sulla sintesi di NO, ha effetto sia vasodilatatore che benefico sul microcircolo, e la ranolazina, un bloccante dei canali del sodio che riduce i livelli di calcio intracellulare determinando il rilascio muscolare e il miglioramento della funzione

microvascolare, con aumento della perfusione miocardica<sup>66</sup>. Alcuni pazienti con sintomatologia persistente potrebbero beneficiare del trattamento con ivabradina, la quale riduce la frequenza cardiaca inibendo la corrente  $I_f$  del nodo senoatriale senza alcun effetto inotropo, migliorando la velocità di flusso coronarico in corso di iperemia e la CFR. Tuttavia, i risultati sulla sua efficacia sono ancora controversi<sup>67</sup>. Il trattamento di seconda linea include anche la trimetazidina, agente in grado di ridurre l'ischemia favorendo l'utilizzo del glucosio tramite inibizione del metabolismo degli acidi grassi<sup>68</sup>. Purtroppo in circa il 25% dei pazienti, la sintomatologia rimane refrattaria alle suddette strategie terapeutiche. Il razionale dell'utilizzo di antidepressivi triciclici (imipramina, amitriptilina), il cui effetto analgesico si basa sulla modulazione dell'uptake della norepinefrina e sugli effetti anticolinergici, troverebbe spiegazione nella riduzione dell'intensità dei sintomi in pazienti con alterata nocicezione cardiaca<sup>3</sup>. Oggigiorno, promettenti terapie sono ancora in fase di studio, tra cui gli antagonisti del recettore dell'endotelina, gli inibitori della Rho-chinasi e i derivati della xantina. Questi ultimi incrementano la capacità all'esercizio attraverso la riduzione del consumo miocardico di ossigeno e la redistribuzione del flusso coronarico. Molsidomina, cilostazolo e dipiridamolo sono ulteriori molecole in grado di antagonizzare lo spasmo coronarico, il cui impiego nella pratica clinica è ancora limitato dalle scarse evidenze<sup>69</sup>. Dato il ruolo dei pathway infiammatori nella fisiopatologia dell'INOCA, inibitori degli stessi stessi rappresentano oggetto di interesse, così come l'iniezione di cellule CD34+ autologhe coinvolte nella riparazione del microcircolo attraverso la differenziazione in cellule endoteliali e promozione dell'angiogenesi<sup>70</sup>. Infine, è ancora da dimostrare il ruolo nel trattamento della disfunzione microvascolare mediante impianto di dispositivo di riduzione del seno coronarico (Neovasc Reducer™)<sup>71</sup>.

## STUDI IN CORSO

I pazienti sintomatici, con evidenza di ischemia inducibile, ma in assenza di significativa ostruzione dell'albero coronarico epicardico, costituiscono un problema clinico-diagnostico rilevante, poiché spesso erroneamente identificati come "sani". La mancanza di una chiara diagnosi, e quindi la persistenza della sintomatologia anginosa, spinge i pazienti a ricorrere alle cure ospedaliere e ad avere accesso a innumerevoli, e spesso inutili, esami diagnostici. Per questi motivi, è indispensabile una migliore diffusione della conoscenza della malattia, attraverso studi clinici volti non solo a valutarne la prevalenza ed il valore prognostico, ma anche a migliorarne l'approccio diagnostico e soprattutto terapeutico, al fine di garantire ai pazienti giusta diagnosi e specifica cura<sup>3</sup>. Molti sono gli studi attualmente in corso che rispondono a questi obiettivi (Tabella 2)<sup>56,72-74</sup>.

Dal successo ottenuto dallo studio CorMicA<sup>48,75</sup> che ha per primo introdotto e valutato clinicamente il concetto di "terapia stratificata" per i pazienti INOCA, è sorto il più ampio e multicentrico studio randomizzato iCorMicA (NCT04674449), attualmente in corso, con lo scopo di arruolare 1500 pazienti, raggruppati nei diversi endotipi attraverso l'esecuzione di una coronarografia funzionale, e valutando gli effetti di una terapia medica stratificata sulla sintomatologia anginosa e qualità di vita dei pazienti, rispetto alla comune pratica clinica.

Lo studio WARRIOR (NCT03417388), multicentrico e randomizzato, incentrato esclusivamente sul genere femminile, è volto alla valutazione degli effetti di una terapia "intensiva"

con ACE-inibitori/ARB, statine ad alto dosaggio e cardioaspirina sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori al follow-up<sup>56</sup>. Lo studio è in corso di arruolamento, ma la diagnosi di INOCA non è posta sulla base di test invasivi funzionali, ma in base a dati di angiografia e angio-TC coronarica convenzionali. A questo proposito, gli studi CorCTCA (NCT03477890) e CorCMR (NCT04805814), tuttora in corso, saranno utili a chiarire la prevalenza e il significato clinico della patologia INOCA quando diagnosticata sulla base dell'angio-TC coronarica e della RMC<sup>72,73</sup>.

Lo studio INOCA-IT (NCT05164640), finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito della "Ricerca Finalizzata 2019", è a carattere nazionale e vede coinvolti tre Centri italiani nel Nord, Centro e Sud Italia. Gli obiettivi di tale ricerca sono i seguenti: 1) valutare la prevalenza di INOCA in pazienti di sesso femminile vs maschile sottoposti a coronarografia clinicamente indicata; 2) stratificare i pazienti nei diversi endotipi di INOCA in base alla presenza/assenza di cause alternative di ischemia miocardica con studio funzionale e della fisiologia coronarica; 3) implementare una terapia medica stratificata di questi pazienti in base alla diagnosi di differente endotipo di INOCA e valutare l'efficacia di una "tailored therapy" sulla classe di angina, la qualità di vita, le rivascolarizzazioni ed ospedalizzazioni ad 1 anno di follow-up.

Un altro registro italiano multicentrico, simile a quello tedesco tuttora in corso (MICRO, NCT04612322), volto specificamente alla comprensione della prevalenza della patologia microvascolare e alla valutazione degli effetti di una terapia stratificata sulla gravità dei sintomi anginosi, è lo studio MiVa (NCT05686707), in cui saranno inclusi 400 pazienti affetti da angina microvascolare, associata o meno alla presenza di stenosi coronariche ostruttive.

Lo studio PRIZE (NCT04097314), invece, attraverso un disegno randomizzato e in doppio cieco, propone lo zibotentan, un potente inibitore del recettore dell'endotelina A, come strategia terapeutica per i pazienti affetti da angina microvascolare, correttamente identificati attraverso un'angiografia funzionale<sup>74</sup>.

Oltre alle strategie farmacologiche, l'impianto del "Coronary Sinus Reducer" (Neovasc) potrebbe rappresentare una nuova strategia terapeutica per il trattamento dei pazienti con angina microvascolare. Gli effetti di questo dispositivo saranno valutati nello studio COSIMA (NCT04606459) e REMEDY-Pilot (NCT05492110), ma solo nel primo i pazienti saranno sottoposti ad un'angiografia funzionale, sebbene non vengano sistematicamente identificati con test all'acetilcolina, e quindi esclusi, i pazienti con angina vasospastica o con forme miste, che potrebbero non trarre pieno vantaggio dall'impianto di questo dispositivo. In maniera similare, lo studio INROAD (NCT05174572) contribuirà a chiarire se l'impianto di Reducer è in grado di rimodulare positivamente i valori di IMR e CFR.

Infine, sono stati recentemente pubblicati i risultati preliminari del registro RIALTO (NCT05111418), iniziativa multicentrica italiana che ha arruolato pazienti con riscontro angiografico di ponte miocardico e volta a comprendere l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori in questa popolazione. I dati pubblicati suggeriscono che lo studio della fisiologia coronarica che slatentizza l'ischemia miocardica possa guidare il trattamento personalizzato e migliorare significativamente la qualità di vita di questi pazienti<sup>76</sup>.

Tabella 2. Studi clinici in corso.

<b>1. Ischemia in Patients With Non-obstructive Disease (INOCA) in Italy - INOCA IT Multicenter Registry</b>	
Disegno dello studio	Studio osservazionale, prospettico, multicentrico
Obiettivi	Classificare i pazienti INOCA nei diversi endotipi attraverso l'angiografia funzionale e condurli ad una terapia farmacologica appropriata
Endpoint primario	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutare la prevalenza di INOCA nel genere femminile e maschile</li> <li>• Stratificare i pazienti INOCA nei diversi endotipi</li> <li>• Valutare l'impatto di una terapia farmacologica appropriata sulla sintomatologia anginosa e qualità di vita, considerando anche nuove possibili ospedalizzazioni, per patologia cardiaca, e rivascolarizzazioni coronariche</li> </ul>
Angiografia funzionale	Sì
N. pazienti da arruolare	200 pazienti
Fase e stato dello studio	ND - In corso di arruolamento
Centro promotore e centri coinvolti	San Raffaele Hospital Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Inizio-previsione fine dello studio	Dicembre 2021-Dicembre 2023
Codice identificativo ClinicalTrials.gov	NCT05164640
<b>2. A Multicenter Registry on the Diagnosis of Patients With Chronic Angina and no Angiographic Coronary Artery Stenosis (MICRO)</b>	
Disegno dello studio	Studio osservazionale, prospettico
Obiettivi	Valutazione dell'impatto delle resistenze microvascolari sull'incidenza di MACE al follow-up
Endpoint primario	Incidenza cumulativa di MACE a 12 mesi, inclusi morte cardiovascolare, infarto del miocardio, nuove ospedalizzazioni per angina o scompenso cardiaco e nuovi esami coronarografici non programmati
Angiografia funzionale	Solo in parte (test con Ach opzionale)
N. pazienti da arruolare	1000 pazienti
Fase e stato dello studio	ND - In corso di arruolamento
Centro promotore e centri coinvolti	Johannes Gutenberg University Mainz
Inizio-previsione fine dello studio	Novembre 2020-Ottobre 2024
Codice identificativo ClinicalTrials.gov	NCT04612322
<b>3. A multicenter registry study in patients with MicroVascular angina: the MiVa study</b>	
Disegno dello studio	Studio osservazionale, prospettico, multicentrico
Obiettivi	Caratterizzazione di diversi fenotipi di disfunzione microvascolare e il loro impatto sulla severità dell'angina nei pazienti con sindrome coronarica cronica con o senza malattia coronarica ostruttiva
Endpoint primario	Identificare i diversi fenotipi di disfunzione microvascolare e le loro associazioni con la severità dell'angina, valutata attraverso il Seattle Angina Questionnaire (SAQ-7)
Angiografia funzionale	Solo in parte (test con Ach opzionale)
N. pazienti da arruolare	400 pazienti
Fase e stato dello studio	ND - In corso di arruolamento
Centro promotore e centri coinvolti	Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II Università Magna Graecia di Catanzaro Ospedale Santo Spirito in Sassia - Roma Azienda Ospedaliera Universitaria Senese - Siena AOU di Ferrara - Ferrara IRCCS Multimedica Milano - Milano
Inizio-previsione fine dello studio	Settembre 2022-Marzo 2024
Codice identificativo ClinicalTrials.gov	NCT05686707
<b>4. International Study of Coronary Microvascular Angina (iCorMicA): a Randomised, Controlled, Multicentre Trial and Registry</b>	
Disegno dello studio	Studio clinico randomizzato, controllato in doppio cieco
Obiettivi	Valutare, nei pazienti INOCA, se la terapia medica guidata dall'angiografia funzionale conduce al miglioramento della sintomatologia anginosa e della qualità di vita dei pazienti affetti, rispetto alla comune pratica clinica

(continua)



Tabella 2. (segue)

Endpoint primario	Valutazione della sintomatologia anginosa al follow-up di 12 mesi attraverso la valutazione del Seattle Angina Questionnaire
Angiografia funzionale	Sì
N. pazienti da arruolare	1500 pazienti affetti da angina microvascolare e/o angina vasospastica
Fase e stato dello studio	ND - In corso di arruolamento
Centro promotore e centri coinvolti	NHS Greater Glasgow and Clyde University of Glasgow Abbott Medical Devices
Inizio-previsione fine dello studio	Dicembre 2020-Dicembre 2025
Codice identificativo ClinicalTrials.gov	NCT04674449
<b>5. Angina in Patients Without Obstructive Coronary Disease as Revealed by CT Coronary Angiography (Cor-CTCA): an Observational Cohort Study Involving Coronary Function Tests and a Nested Randomised Trial<sup>72</sup></b>	
Disegno dello studio	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco
Obiettivi	Comprendere la rilevanza della TC coronarica nella diagnosi di INOCA in pazienti sintomatici e in assenza di stenosi critiche alla TC coronarica
Endpoint primario	Valutazione del tasso di riclassificazione dei pazienti alla luce dei risultati dell'angiografia funzionale rispetto a quanto osservato con la sola TC coronarica
Angiografia funzionale	Sì
N. pazienti da arruolare	250 pazienti
Fase e stato dello studio	ND - Attivo
Centro promotore e centri coinvolti	NHS National Waiting Times Centre Board University of Glasgow British Heart Foundation Chief Scientist Office of the Scottish Government NHS Greater Clyde and Glasgow
Inizio-previsione fine dello studio	Marzo 2018-Dicembre 2022
Codice identificativo ClinicalTrials.gov	NCT03477890
<b>6. The Clinical Utility Of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Angina But No Obstructive Coronary Disease (CorCMR): A Diagnostic Study And Nested Randomised Trial<sup>73</sup></b>	
Disegno dello studio	Studio clinico, randomizzato nidificato, controllato e in doppio cieco
Obiettivi	Valutazione dell'efficacia della terapia medica guidata dalla RMC sui sintomi e qualità di vita dei pazienti INOCA, rispetto alla comune pratica clinica
Endpoint primario	<ul style="list-style-type: none"> <li>Riclassificazione diagnostica dei pazienti arruolati alla luce dei risultati della RMC rispetto alla valutazione iniziale basata sulla sola angiografia</li> <li>Valutazione della sintomatologia anginosa attraverso il Seattle Angina Questionnaire</li> </ul>
Angiografia funzionale	Non mandatoria
N. pazienti da arruolare	280 pazienti sintomatici con indicazione a terapia medica dopo esame coronarografico recente
Fase e stato dello studio	ND - In corso di arruolamento
Centro promotore e centri coinvolti	NHS National Waiting Times Centre Board University of Glasgow British Heart Foundation Chief Scientist Office of the Scottish Government
Inizio-previsione fine dello studio	Marzo 2021-Febbraio 2024
Codice identificativo ClinicalTrials.gov	NCT04805814
<b>7. Determining the Cause of Coronary Vasomotor Disorders in Patients With Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease. The DISCOVER INOCA Prospective Multi-center Registry</b>	
Disegno dello studio	Studio osservazionale, prospettico, multicentrico
Obiettivi	Classificare i pazienti affetti da INOCA nei diversi endotipi attraverso l'angiografia funzionale al fine di valutarne l'outcome a lungo termine
Endpoint primario	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevalenza di pazienti INOCA per ciascun endotipo</li> <li>Incidenza di MACE (composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ospedalizzazione per cause cardiovascolari o rivascolarizzazione coronarica)</li> <li>Percentuale di pazienti con stenosi coronariche lievi, moderate o severe al momento della procedura diagnostica invasiva</li> <li>Percentuale di pazienti con stenosi coronariche lunghe (&gt;15 mm) alla valutazione con IVUS/OCT/QCA</li> </ul>

(continua)

Tabella 2. (segue)

Angiografia funzionale	Si
N. pazienti da arruolare	500 pazienti
Fase e stato dello studio	ND - In corso di arruolamento
Centro promotore e centri coinvolti	Yale University
Inizio-previsione fine dello studio	Marzo 2022-Settembre 2024
Codice identificativo ClinicalTrials.gov	NCT05288361
<b>8. Women's Ischemia Trial to Reduce Events In Non-Obstructive CAD (WARRIOR Study)<sup>56</sup></b>	
Disegno dello studio	Studio randomizzato, multicentrico, in singolo cieco
Obiettivi	Valutare l'efficacia di una strategia di trattamento intensivo (statine, ACE-inibitori/sartani e cardioaspirina) rispetto alla comune pratica clinica nel ridurre l'incidenza di eventi avversi in pazienti sintomatiche con malattia aterosclerotica coronarica non ostruttiva
Endpoint primario	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidenza di mortalità per tutte le cause</li> <li>• Incidenza di infarto miocardico non fatale</li> <li>• Incidenza di TIA/ictus</li> <li>• Incidenza di nuovi ricoveri per eventi cardiovascolari</li> <li>• Incidenza di nuovi ricoveri per scompenso cardiaco</li> </ul>
Angiografia funzionale	No
N. pazienti da arruolare	4422 donne
Fase e stato dello studio	Fase 4 - In corso di arruolamento
Centro promotore e centri coinvolti	University of Florida
Inizio-previsione fine dello studio	Gennaio 2018-Settembre 2023
Codice identificativo ClinicalTrials.gov	NCT03417388
<b>9. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over Trial of Zibotentan in Microvascular Angina (PRIZE Study)<sup>74</sup></b>	
Disegno dello studio	Studio clinico randomizzato, controllato in doppio cieco
Obiettivi	Valutazione dello zibotentan come nuovo trattamento per i pazienti affetti da angina microvascolare
Endpoint primario	Valutazione del tempo di esercizio, in secondi, durante test da sforzo secondo protocollo di Bruce
Angiografia funzionale	Si
N. pazienti da arruolare	356 pazienti affetti da angina microvascolare
Fase e stato dello studio	Fase 2 – ND
Centro promotore e centri coinvolti	NHS Greater Glasgow and Clyde The University of Glasgow King's College London The University of Oxford Oxford University Hospital NHS Foundation Trust The University of Cambridge Papworth Hospital NHS Foundation Trust Blackpool Teaching Hospitals NHS Foundation Trust Royal Free London NHS Foundation Trust AstraZeneca UK Ltd Siemens Healthcare Ltd
Inizio-previsione fine dello studio	Settembre 2019-ND
Codice identificativo ClinicalTrials.gov	NCT04097314
<b>10. Reducing Microvascular Dysfunction in Patients With Angina, Ischaemia and unobstructED coronary Arteries - a PILOT Study (REMEDY-PILOT)</b>	
Disegno dello studio	Studio clinico, randomizzato e controllato in triplo cieco
Obiettivi	Dimostrare fattibilità ed efficacia del "Coronary Sinus Reducer" per il trattamento di pazienti INOCA
Endpoint primario	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutazione del numero di pazienti che acconsentono a partecipare allo studio</li> <li>• Incidenza di ritiro anticipato dei pazienti dallo studio</li> <li>• Cambiamenti nella perfusione miocardica, valutata alla RMC</li> </ul>
Angiografia funzionale	No

(continua)

Tabella 2. (segue)

N. pazienti da arruolare	54 pazienti
Fase e stato dello studio	ND-ND
Centro promotore e centri coinvolti	Imperial College London Bradford Teaching Hospitals NHS Foundation Trust East and North Hertfordshire NHS Trust Epsom and St Helier University Hospitals NHS Trust Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust Imperial College Healthcare NHS Trust Kingston Hospital NHS Trust London Northwest Healthcare NHS Trust Oxford University Hospitals NHS Trust Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust St. George's University Hospitals NHS Foundation Trust Liverpool University Hospitals NHS Foundation Trust
Inizio-previsione fine dello studio	Agosto 2022-Agosto 2025
Codice identificativo ClinicalTrials.gov	NCT05492110
<b>11. Feasibility and Efficacy of Coronary Sinus Narrowing in Patients With Coronary Microvascular Dysfunction (Reducer)</b>	
Disegno dello studio	Studio prospettico, gruppo singolo
Obiettivi	Valutare il ruolo del "Coronary Sinus Reducer" nel migliorare la funzione microvascolare, sintomi e qualità di vita dei pazienti con angina microvascolare
Endpoint primario	Variazione di CFR e IMR al follow-up rispetto alle condizioni di base
Angiografia funzionale	Test con Ach non richiesto
N. pazienti da arruolare	30 pazienti con disfunzione microvascolare (IMR $\geq 25$ e CFR $\leq 2.5$ )
Fase e stato dello studio	ND - In corso di arruolamento
Centro promotore e centri coinvolti	Mayo Clinic
Inizio-previsione fine dello studio	Agosto 2020-Dicembre 2022
Codice identificativo ClinicalTrials.gov	NCT04523168
<b>12. A Multicentric Randomized Open Label Controlled Superiority Trial to Evaluate the Effectiveness of a Therapy With a Coronary Sinus Reducer as Compared to Guideline-directed Medical Therapy in Patients With Refractory Microvascular Angina (COSIMA)</b>	
Disegno dello studio	Studio clinico randomizzato, controllato, multicentrico
Obiettivi	Valutare il ruolo del "Coronary Sinus Reducer", associato alla terapia medica ottimale, nel migliorare i sintomi, e quindi la qualità di vita, dei pazienti con angina microvascolare
Endpoint primario	Miglioramento della sintomatologia anginosa ( $\geq 2$ classi CCS), a 6 mesi di follow-up
Angiografia funzionale	Test con Ach non richiesto
N. pazienti da arruolare	144 pazienti
Fase e stato dello studio	ND - In corso di arruolamento
Centro promotore e centri coinvolti	Johannes Gutenberg University Mainz
Inizio-previsione fine dello studio	Ottobre 2020-Ottobre 2024
Codice identificativo ClinicalTrials.gov	NCT04606459
<b>13. Myocardial bridge evaluation towards personalized medicine: study design and preliminary results of the RIALTO registry</b>	
Disegno dello studio	Registro osservazionale multicentrico
Obiettivi	Valutare il rischio di future complicanze cardiovascolari nei pazienti con ponte miocardico sottoposti ad angiografia coronarica e il ruolo della terapia con beta-bloccanti; descrivere le caratteristiche cliniche e anatomiche dei pazienti che presentano ponte miocardico; determinare l'impatto dei farmaci cardiovascolari sui sintomi nei pazienti con ponte miocardico; descrivere le caratteristiche anatomiche e cliniche associate all'evidenza invasiva di ischemia nei pazienti con ponte miocardico; valutare la relazione tra ischemia documentata in modo invasivo e manifestazioni cliniche in pazienti con ponte miocardico
Endpoint primario	Incidenza di MACE definita come il composito di morte cardiaca, infarto miocardico, ospedalizzazione cardiaca e rivascolarizzazione del vaso target
Angiografia funzionale	Sì
N. pazienti da arruolare	500

(continua)

**Tabella 2.** (segue)

Fase e stato dello studio	ND - In corso di arruolamento
Centro promotore e centri coinvolti	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Arcispedale S. Anna, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara Policlinico S. Martino IRCCS Università di Genova Centro Cardiologico Monzino IRCCS
Inizio-previsione fine dello studio	Marzo 2021-Marzo 2022
Codice identificativo ClinicalTrials.gov	NCT05111418

Ach, acetilcolina; CCS, Canadian Cardiovascular Society; CFR, riserva di flusso coronarico; IMR, indice di resistenza microcircolatoria; INOCA, ischemia miocardica in assenza di coronaropatia ostruttiva; IVUS, ecografia intravascolare, MACE, eventi cardiovascolari avversi maggiori; ND, non disponibile; OCT, tomografia a coerenza ottica; QCA, angiografia coronarica quantitativa; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TC, tomografia computerizzata; TIA, attacco ischemico transitorio.

**CASI CLINICI**

Di seguito tre casi clinici rispettivamente di angina vasospastica (Caso 1), angina microvascolare (Caso 2), forma mista (Caso 3) arruolati nel protocollo di studio INOCA-IT.

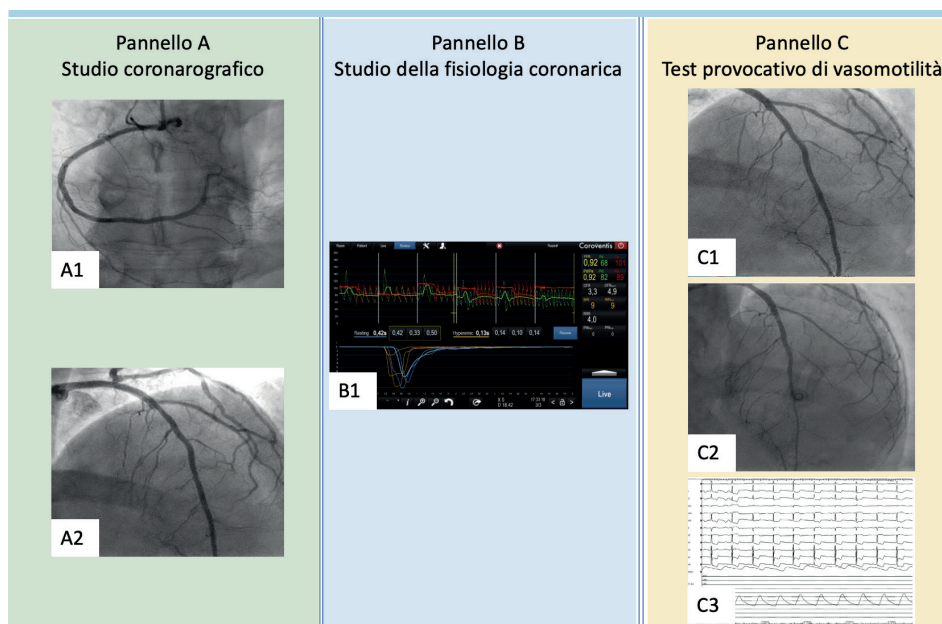
**Caso 1: diagnosi e trattamento di angina vasospastica**

Paziente di anni 38, affetto da diabete mellito di tipo 1 e di-  
slipidemia, riferiva la persistenza da alcuni mesi di episodi di  
dolore toracico non sforzo-correlato (Canadian Cardiovascular  
Society [CCS] IV). Tre anni prima, in occasione di analogo  
episodio di angor insorto a riposo e riscontro agli esami  
ematocimici dell'aumento degli enzimi di miocardiocitolisi,  
era stata posta diagnosi di sindrome coronarica acuta/infarto  
miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST, condizio-  
nante intervento di rivascularizzazione miocardica percutanea  
con impianto di stent al tratto medio dell'arteria coronaria  
destra. In considerazione della tipicità della sintomatologia  
anginosa e della positività alla SPECT stress/rest eseguita dal  
paziente ambulatoriamente, si ricoverava. All'ecocardiogramma  
i reperti morfo-funzionali erano nei limiti della norma. Il  
paziente veniva pertanto sottoposto a studio coronarografico,

che documentava il mantenimento del buon risultato angio-  
grafico a distanza della pregressa angioplastica con impianto  
di stent sull'arteria coronaria destra, in assenza di significativa  
progressione di malattia sui restanti vasi epicardici, con stenosi  
angiograficamente "intermedia" sull'arteria discendente an-  
teriore (Figura 4A). Lo studio della fisiologia coronarica dopo  
induzione di iperemia sistemica con adenosina ha mostrato  
normali valori di FFR (0.92), CFR (3.3) e IMR (4.0) (Figura 4B).  
Il test provocativo all'Ach ha mostrato significativo spasmo  
epicardico al tratto medio-distale dell'arteria interventricola-  
re anteriore, con comparsa di sintomatologia tipica anginosa  
e alterazioni ECG a carattere ischemico (Figura 4C). Veniva  
quindi posta diagnosi di angina vasospastica ed il paziente  
veniva dimesso con indicazione a terapia farmacologica con  
calcio-antagonista (diltiazem) al massimo dosaggio tollerato.

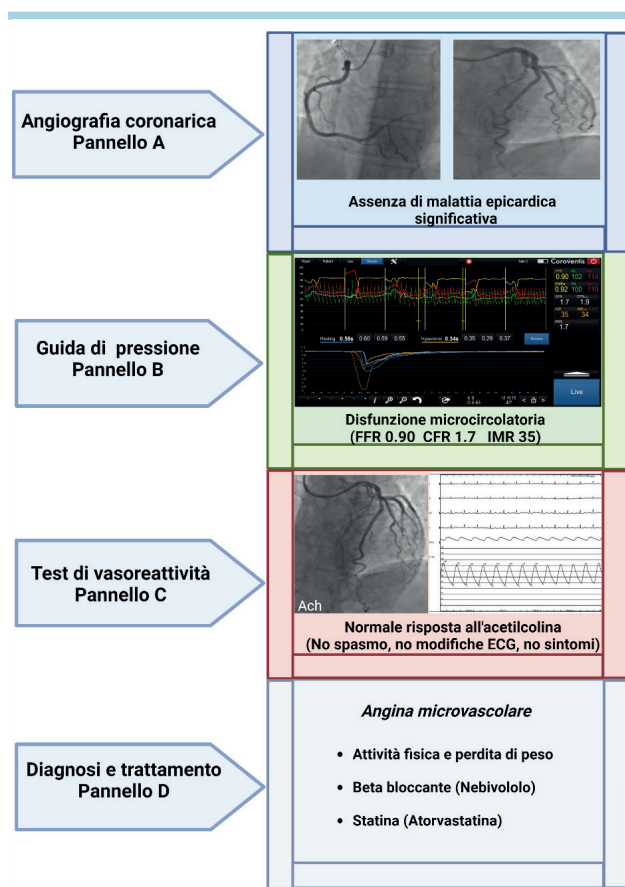
**Caso 2: diagnosi e trattamento di angina  
microvascolare (Figura 5)**

Paziente di 48 anni, iperteso, affetto da ernia iatale lamen-  
tava episodi di angor tipico da sforzo (CCS II-III) da circa 1  
anno (Seattle Angina Questionnaire Summary Score 53).  
Gli accertamenti eseguiti hanno documentato la presenza



**Figura 4.** Caso clinico 1: diagnosi e trattamento di angina vasospastica.

di ischemia miocardica inducibile al test da sforzo; tuttavia, l'assenza di stenosi epicardiche all'angio-TC coronarica ha suggerito un'origine non cardiaca della toracoalgia portando al potenziamento della terapia con inibitori di pompa protonica (presunta origine gastrica del dolore). La persistenza della sintomatologia ha portato all'esecuzione di esame coronarografico che ha confermato l'assenza di stenosi angiograficamente significative (Figura 5A). La valutazione funzionale invasiva mediante guida di pressione ed infusione sistemica di adenosina, oltre a confermare l'assenza di malattia epicardica emodinamicamente significativa (Pd/Pa 0.92, FFR 0.90), ha evidenziato una ridotta riserva coronarica associata ad un aumento delle resistenze microcircolatorie (CFR 1.7 e IMR 35) definendo un quadro di alterazione microvascolare strutturale (Figura 5B). La negatività al test di vasoreattività eseguito successivamente mediante iniezione di dosi crescenti di Ach intracoronarica (assenza di spasmo epicardico, sintomi, alterazioni ECG) ha confermato la presenza di disfunzione microvascolare strutturale isolata (Figura 5C). La terapia medica è stata ottimizzata mediante l'introduzione di nebivololo e atorvastatina, raccomandando inoltre al paziente una maggiore attività fisica aerobica e riduzione del peso corporeo (Figura 5D). Al follow-up a 3 mesi si è documentata la risoluzione degli episodi di angor con un aumento del punteggio del Seattle Angina Questionnaire Summary Score fino ad un valore di 81.



**Figura 5.** Caso clinico 2: diagnosi e trattamento di angina microvascolare.

Ach, acetilcolina; CFR, riserva di flusso coronarico; FFR, riserva frazionale di flusso; IMR, indice di resistenza microcircolatoria.

### Caso 3: diagnosi e trattamento di forma mista (disfunzione del microcircolo + angina vasospastica)

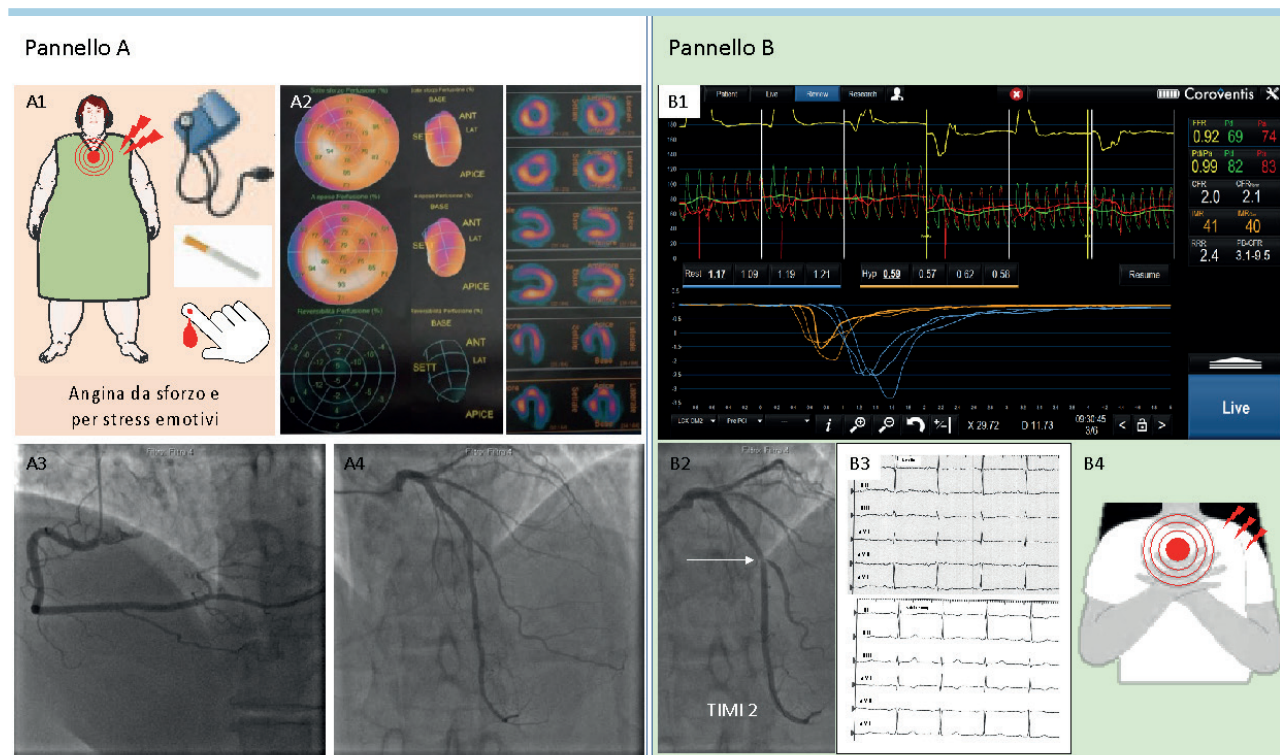
Nella Figura 6A è raffigurato il percorso diagnostico convenzionale di una paziente (A1) in sovrappeso, ipertesa, fumatrice e con intolleranza glucidica, con sintomatologia anginosa esacerbata dallo sforzo fisico e stress emotivi. Dopo essere stata sottoposta ad un test di imaging non invasivo (A2), con riscontro di lieve ischemia inducibile a carico della parete antero-laterale, la paziente ha successivamente eseguito un esame coronarografico (A3, A4) con riscontro di vasi epicardici esenti da stenosi angiograficamente significative. Al fine di indagare un eventuale interessamento del compartimento microvascolare, come mostrato nella Figura 6B, è stato eseguito un test invasivo completo per la valutazione funzionale del compartimento epicardico (FFR 0.92, a valle dell'arteria interventricolare anteriore) e del microcircolo ad esso sotteso (B1), dimostrando la presenza di elevati valori di IMR (39) e valori borderline della CFR (2.0), suggerendo una diagnosi di CMD. Infine, il test provocativo mediante somministrazione di Ach in boli ripetuti per via intracoronarica (fino a 100 µg) ha rivelato un significativo vasospasmo a carico del tratto medio dell'arteria interventricolare anteriore e del tratto ostio-proximale del primo ramo diagonale (B2 – freccia bianca), associata a una significativa riduzione del flusso coronarico (TIMI 2), modifiche del tracciato ECG (B3) e comparsa della sintomatologia anginosa, suggerendo quindi una componente vasospastica epicardica. La diagnosi conclusiva è stata quella di forma mista (CMD + angina vasospastica). Con questo tipo di approccio diagnostico mirato e stratificato è stato quindi possibile fornire alla paziente una giusta diagnosi e la corretta terapia farmacologica.

### PROGNOSI

Nonostante l'assenza di ateromasia ostruttiva, i pazienti con INOCA hanno un rischio di eventi avversi aumentato rispetto alla popolazione generale. In una metanalisi di Radico et al.<sup>77</sup> che ha sintetizzato 54 studi e 35 039 pazienti, l'incidenza dell'endpoint composito di mortalità per tutte le cause ed infarto miocardico non fatale era di 0.98/100 persone-anno.

Alcuni fattori modificano più o meno sensibilmente tale rischio. Una significativa eterogeneità esiste tra coloro che presentano coronarie completamente indenni (in cui gli stessi eventi si verificano con incidenza di circa 0.52/100 persone-anno) e coloro che manifestano coronaropatia, seppur non ostruttiva (incidenza pari a 1.32/100 persone-anno,  $p < 0.01$  per differenza tra sottogruppi)<sup>76</sup>. Il rischio di eventi avversi varia anche con l'espressione di fattori di rischio, inclusi diabete mellito, ipertensione e dislipidemia<sup>76,77</sup>. Inoltre, lo studio WISE ha mostrato come la persistenza di sintomi (dolore toracico) sia indipendentemente associata a peggiore prognosi<sup>78</sup>. Recentemente, un'analisi del registro ILIAS ha dimostrato che una CFR anomala predice l'incidenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori e il fallimento del vaso target a 5 anni. È interessante notare come, secondo lo stesso studio, la resistenza microvascolare iperemica non predica tuttavia l'incidenza dei medesimi eventi, né sia utile a stratificare il rischio nel gruppo di pazienti con CFR non alterata<sup>79</sup>. Di conseguenza, i due endotipi strutturale e funzionale avrebbero il medesimo impatto prognostico. Infine, studi dedicati hanno esaminato la prognosi dei pazienti con angina vasospastica, dimostrando un'incidenza elevata di eventi avversi, inclusi mor-





**Figura 6.** Caso clinico 3: diagnosi e trattamento di forma mista (disfunzione del microcircolo + angina vasospastica).

te, arresto cardiaco e infarto miocardico, soprattutto nel primo mese dopo l'insorgenza dei sintomi<sup>90</sup>.

## CONCLUSIONI

INOCA è una patologia la cui prevalenza è tutt'altro che trascurabile e la cui evoluzione è tutt'altro che benigna. Spesso però INOCA si associa ad una mancata o ritardata diagnosi e trattamenti non appropriati, che esitano in scarsa qualità di vita, frequenti riospedalizzazioni per cause cardiovascolari e costi non indifferenti per il Sistema Sanitario Nazionale. Un'appropriata e tempestiva diagnosi basata sulla stratificazione dei diversi endotipi di INOCA è di fondamentale importanza al fine di avviare strategie terapeutiche mirate e migliorare la sintomatologia, la qualità di vita e, potenzialmente, gli outcome cardiovascolari di tali pazienti. In questo contesto si inseriscono i nuovi studi, che avranno un importante ruolo nel definire un percorso ottimale per tali pazienti dallo screening, alla diagnosi, al trattamento, al follow-up generando così nuova consapevolezza nei confronti di una patologia ancora relativamente poco conosciuta, ma di forte impatto socio-sanitario.

## BIBLIOGRAFIA

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459-544.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.;

- ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77.
3. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, 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

## RIASSUNTO

Si stima che oltre 100 milioni di persone a livello mondiale soffrano di dolore toracico. Tuttavia, fino al 70% dei pazienti sottoposti a coronarografia non riceve diagnosi di coronaropatia ostruttiva: in tale contesto si inserisce la patologia identificata con l'acronimo INOCA, dall'inglese "ischemia with non-obstructive coronary artery disease". I sintomi riferiti dai pazienti INOCA sono molto eterogenei e sovente indicati come di origine non cardiaca, con conseguente sotto-diagnosi o diagnosi errata e trattamento inadeguato. I meccanismi fisiopatologici di INOCA sono multipli e includono lo spasmo epicardico e la disfunzione microvascolare. È importante considerare che la patologia non è innocua: rispetto alla popolazione generale, l'INOCA è associata ad un'aumentata incidenza di eventi avversi cardiovascolari, riospedalizzazioni, calo della qualità di vita e ingenti costi per i servizi sanitari. Questa rassegna ha l'obiettivo di descrivere le caratteristiche fisiopatologiche e cliniche di INOCA e di fornire una precisa guida diagnostica e terapeutica, mediante un'attenta disamina della letteratura scientifica e l'ausilio di casi clinici provenienti dalla pratica clinica quotidiana.

**Parole chiave.** Acetilcolina; Angina vasospastica; Coronaropatia; Disfunzione microvascolare; Fisiologia coronarica; Indice di resistenza microcircolatoria; INOCA; Riserva di flusso coronarico; Test funzionali invasivi.

- Vasomotor Disorders International Study Group. *EuroIntervention* 2021;16:1049-69.
4. 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;48:101420.
  5. Anderson RD, Pepine CJ. Gender differences in the treatment for acute myocardial infarction: bias or biology? *Circulation* 2007;115:823-6.

6. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al.; WISE Investigators. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001;141:735-41.
7. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, et al. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and non-obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1445-53.
8. Chhabra L, Kowligi NG. Low incidence of diabetes mellitus in coronary microvascular dysfunction: an intriguing association. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:395-6.
9. Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995;92:1094-100.
10. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356:830-40.
11. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2625-41.
12. Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, et al. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J* 2015;36:3134-46.
13. Bertrand ME, Lablanche JM, Tilmant PY, et al. G. Complete denervation of the heart (autotransplantation) for treatment of severe, refractory coronary spasm. *Am J Cardiol* 1981;47:1375-8.
14. Yamagishi M, Miyatake K, Tamai J, et al. Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:352-7.
15. Shin ES, Ann SH, Singh GB, et al. OCT-defined morphological characteristics of coronary artery spasm sites in vasospastic angina. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:1059-67.
16. Galassi AR, Crea F, Araujo LI, et al. Comparison of regional myocardial blood flow in syndrome X and one-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;72:134-9.
17. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002;346:1948-53.
18. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, et al. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1251-9.
19. Vogel R, Indermöhle A, Reinhardt J, et al. The quantification of absolute myocardial perfusion in humans by contrast echocardiography: algorithm and validation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:754-62.
20. Kaufmann PA, Gnechi-Ruscione T, Yap JT, et al. Assessment of the reproducibility of baseline and hyperemic myocardial blood flow measurements with  $^{15}\text{O}$ -labeled water and PET. *J Nucl Med* 1999;40:1848-56.
21. Doyle M, Weinberg N, Pohost GM, et al. Prognostic value of global MR myocardial perfusion imaging in women with suspected myocardial ischemia and no obstructive coronary disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:1030-6.
22. Rossi A, Uitterdijk A, Dijkshoorn M, et al. Quantification of myocardial blood flow by adenosine-stress CT perfusion imaging in pigs during various degrees of stenosis correlates well with coronary artery blood flow and fractional flow reserve. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:331-8.
23. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, et al. Reappraisal of ischemic heart disease. *Circulation* 2018;138:1463-80.
24. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
25. Barbato E, Aarnoudse W, Aengevaeren WR, et al. Validation of coronary flow reserve measurements by thermodilution in clinical practice. *Eur Heart J* 2004;25:219-23.
26. Everaars H, de Waard GA, Driessen RS, et al. Doppler flow velocity and thermodilution to assess coronary flow reserve: a head-to-head comparison with  $^{15}\text{O}$ -PET. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:2044-54.
27. Lee JM, Jung JH, Hwang D, et al. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1158-69.
28. van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, et al. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:301-11.
29. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation* 2003;107:3129-32.
30. Fearon WF, Kobayashi Y. Invasive assessment of the coronary microvasculature: the index of microcirculatory resistance. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e005361.
31. Williams RP, de Waard GA, De Silva K, et al. Doppler versus thermodilution-derived coronary microvascular resistance to predict coronary microvascular dysfunction in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2018;121:1-8.
32. Rahman H, Demir O, Ryan M, et al. Optimal use of vasodilators for diagnosis of microvascular angina in the cardiac catheterization laboratory. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e009019.
33. Xaplanteris P, Fournier S, Keulards DCJ, et al. Catheter-based measurements of absolute coronary blood flow and microvascular resistance: feasibility, safety, and reproducibility in humans. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e006194.
34. Aarnoudse W, Van't Veer M, Pijls NH, et al. Direct volumetric blood flow measurement in coronary arteries by thermodilution. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2294-304.
35. Everaars H, de Waard GA, Schumacher SP, et al. Continuous thermodilution to assess absolute flow and microvascular resistance: validation in humans using  $^{15}\text{O}$ -PET positron emission tomography. *Eur Heart J* 2019;40:2350-9.
36. Tebaldi M, Biscaglia S, Di Girolamo D, et al. Angio-based index of microcirculatory resistance for the assessment of the coronary resistance: a proof of concept study. *J Interv Cardiol* 2020;2020:8887369.
37. Scarsini R, Shanmuganathan M, Kotronias RA, et al. Angiography-derived index of microcirculatory resistance (IMR<sub>angio</sub>) as a novel pressure-wire-free tool to assess coronary microvascular dysfunction in acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37:1801-13.
38. Dai N, Che W, Liu L, et al. Diagnostic value of angiography-derived IMR for coronary microcirculation and its prognostic implication after PCI. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:735743.
39. Mejía-Rentería H, Wang L, Chipayo-Gonzales D, et al. Angiography-derived assessment of coronary microcirculatory resistance in patients with suspected myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries. *EuroIntervention* 2023;18:e1348-56.
40. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Intracoronary acetylcholine provocation testing for assessment of coronary vasomotor disorders. *J Vis Exp* 2016;114:54295.
41. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-367.
42. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al.; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017;38:2565-8.
43. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J* 2014;78:2779-801.
44. Sueda S, Kohno H, Ochi T, et al. Overview of the pharmacological spasm provocation test: comparisons between acetylcholine and ergonovine. *J Cardiol* 2017;69:57-65.
45. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, et al. Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:883-8.
46. Hubert A, Seitz A, Pereyra VM, et al. Coronary artery spasm: the interplay between endothelial dysfunction and vascular smooth muscle cell hyperreactivity. *Eur Cardiol* 2020;15:e12.
47. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal Coronary Vasomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655-62.
48. Ford TJ, Stanley B, Good R, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(23 Pt A):2841-55.
49. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018;39:91-8.
50. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al.; Cor-

onary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018;250:16-20.

51. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, et al.; Japanese Coronary Spasm Association. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J* 2013;34:258-67.

52. Teragawa H, Oshita C, Uchimura Y. Clinical characteristics and prognosis of patients with multi-vessel coronary spasm in comparison with those in patients with single-vessel coronary spasm. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:204.

53. Lee EM, Choi MH, Seo HS, et al. Impact of vasomotion type on prognosis of coronary artery spasm induced by acetylcholine provocation test of left coronary artery. *Atherosclerosis* 2017;257:195-200.

54. Marrone A, Pvasini R, Scollo E, et al. Acetylcholine use in modern cardiac catheterization laboratories: a systematic review. *J Clin Med* 2022;11:1129.

55. Takahashi T, Samuels BA, Li W, et al.; Microvascular Network. Safety of provocative testing with intracoronary acetylcholine and implications for standard protocols. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:2367-78.

56. Handberg EM, Merz CNB, Cooper-Dehoff RM, et al. Rationale and design of the Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Non-obstructive CAD (WARRIOR) trial. *Am Heart J* 2021;237:90-103.

57. Mehta PK, Huang J, Levit RD, et al. Ischemia and no obstructive coronary arteries (INOCA): a narrative review. *Atherosclerosis* 2022;363:8-21.

58. Meeder JG, Hartzema-Meijer MJ, Jansen TPJ, et al. Outpatient management of patients with angina with no obstructive coronary arteries: how to come to a proper diagnosis and therapy. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:716319.

59. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;1:65-71.

60. Choi BG, Jeon SY, Rha SW, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on long-term clinical outcomes of patients with coronary artery spasm. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003217.

61. Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD, et al. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: a double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J* 2011;162:678-84.

62. Sugioka K, Hozumi T, Takemoto Y, et al. Early recovery of impaired coronary flow reserve by carvedilol therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a serial transthoracic Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:318-9.

63. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003;107:2747-52.

64. De Matos LD, Gardenghi G, Rondon MU, et al. Impact of 6 months of therapy with carvedilol on muscle sympathetic nerve activity in heart failure patients. *J Card Fail* 2004;10:496-502.

65. Robertson RM, Wood AJ, Vaughn WK, et al. Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol. *Circulation* 1982;65:281-5.

66. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res* 2020;116:856-70.

67. Villano A, Di Franco A, Nerla R, et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol* 2013;112:8-13.

68. Nalbantgil S, Altintig A, Yilmaz H, et al. The effect of trimetazidine in the treatment of microvascular angina. *Int J Angiol* 1999;8:40-3.

69. 75Marchini F, Pompei G, D'Aniello E, et al. Shedding light on treatment options for coronary vasomotor disorders: a systematic review. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022 Jun 9. doi: 10.1007/s10557-022-07351-x [Epub ahead of print].

70. 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:e010802.

71. D'Amico G, Giannini F, Massucci M, et al. Usefulness of coronary sinus reducer implanta-

tion for the treatment of chronic refractory angina pectoris. *Am J Cardiol* 2021;139:22-7.

72. Sidik NP, McEntegart M, Roditi G, et al. Rationale and design of the British Heart Foundation (BHF) Coronary Microvascular Function and CT Coronary Angiogram (CorCTCA) study. *Am Heart J* 2020;221:48-59.

73. Corcoran D, Ford TJ, Hsu LY, et al. Rationale and design of the Coronary Microvascular Angina Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CorCMR) diagnostic study: the CorMicA CMR sub-study. *Open Heart* 2018;5:e000924.

74. Morrow AJ, Ford TJ, Mangion K, et al. Rationale and design of the Medical Research Council's Precision Medicine with Zibotentan in Microvascular Angina (PRIZE) trial. *Am Heart J* 2020;229:70-80.

75. 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.

76. D'Amario D, Ciliberti G, Restivo A, et al.; RIALTO Registry Investigators. Myocardial bridge evaluation towards personalized medicine: study design and preliminary results of the RIALTO registry. *Eur Heart J Suppl* 2022;24(Suppl H):H48-56.

77. 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;39:2135-46.

78. Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ, et al. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Eur Heart J* 2006;27:1408-15.

79. Boerhout CKM, de Waard GA, Lee JM, 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.

80. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol* 2007;118:41-7.