

# Gestione dell'infarto miocardico e dell'ischemia miocardica senza ostruzione coronarica significativa: approfondimenti da una serie di casi clinici

Dario Grassini, Vitantonio Cito, Matteo Mazzola, Luca Schembri, Marco De Carlo, Cristina Giannini

Laboratorio di Emodinamica, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Acute coronary syndromes typically result from the formation of atherosclerotic lesions in a large epicardial vessel, which restrict blood flow either partially or completely. These lesions can be identified through angiography, an invasive imaging technique that enables visualization of the coronary arteries. However, a small percentage of patients, usually ranging from 5% to 10%, experience symptoms and/or signs of myocardial ischemia, either acute or chronic, without significant obstructive coronary lesions visible on angiography. This condition is particularly prevalent in young women and is characterized by two distinct forms: myocardial infarction with no obstructive coronary arteries (MINOCA) and myocardial ischemia with no obstructive coronary arteries (INOCA). MINOCA can be caused by a variety of heterogeneous mechanisms, including coronary vascular spasm, microvascular disease, spontaneous coronary dissection, and plaque rupture or erosion. Conversely, coronary vasospasm and microvascular dysfunction account for the majority of patients with INOCA. We here present three cases of MINOCA/INOCA that were evaluated using optical coherence tomography, coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance, and acetylcholine provocative test. These diagnostic tests allowed us to identify a specific condition and adopt a targeted treatment for each patient.

**Key words.** Acute coronary syndrome; Coronary artery disease; INOCA; MINOCA; Myocardial infarction.

G Ital Cardiol 2023;24(10 Suppl 2):375-415

## INTRODUZIONE

Le sindromi coronariche acute rappresentano la principale causa di ospedalizzazione per patologie cardiache nei paesi occidentali, con un'incidenza stimata di circa 3.6 milioni di nuovi casi all'anno<sup>1</sup>. Sebbene l'infarto acuto del miocardio sia prevalentemente causato dall'interruzione improvvisa del flusso sanguigno in un grosso vaso epicardico, secondario all'evoluzione ed instabilizzazione di una lesione aterosclerotica, riscontrabile mediante coronarografia, vi è tuttavia una percentuale, variabile dal 5% al 10%, in cui è possibile fare diagnosi di infarto, senza riscontro di alcuna stenosi coronarica significativa alla valutazione angiografica<sup>2</sup>. Tale condizione, che colpisce in particolare il sesso femminile, viene definita come MINOCA (*myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*)<sup>2,3</sup>. In modo analogo, nel caso di un quadro clinico di dolore toracico tipico (angina), in assenza di elevati livelli di troponina e senza segni di necrosi o lesioni coronarografiche, si parla di INOCA (*ischemia with non-obstructive coronary arteries*)<sup>2,3</sup>.

Dopo aver formulato la diagnosi di infarto del miocardio e aver escluso la presenza di lesioni coronariche significative, la

diagnosi di MINOCA richiede inoltre l'esclusione di altre cause, sia di natura cardiaca che non cardiaca, in cui l'aumento degli enzimi di miocardioneccrosi non rientra tra i meccanismi ischemici, come ad esempio miocarditi e sindrome Takotsubo<sup>2,3</sup>. Sebbene la descrizione dei MINOCA risalgia a oltre 80 anni fa, i meccanismi fisiopatologici sottostanti e le relative strategie diagnostiche e terapeutiche rappresentano ancora oggetto di studio e di approfondimento<sup>4</sup>. Tali patologie presentano, infatti, un'eterogeneità eziologica, che include spasmo di un grosso vaso epicardico, disfunzione del microcircolo, rottura o erosione di una placca aterosclerotica coronarica, embolia coronarica e dissezione coronarica spontanea<sup>2-4</sup>. In considerazione di tale eterogeneità eziopatogenetica, la cardiologia moderna si trova ad affrontare la necessità crescente di individuare un algoritmo diagnostico-terapeutico in grado, innanzitutto, di riconoscere correttamente la presenza di un MINOCA e, successivamente, di identificare il meccanismo fisiopatologico effettivamente responsabile tra quelli precedentemente elencati<sup>5,6</sup>. Tale distinzione è fondamentale dal punto di vista terapeutico, poiché ciascuna di queste situazioni richiede un trattamento personalizzato basato sulla patologia specifica<sup>3</sup>. Gran parte di questo percorso diagnostico viene effettuato all'interno del laboratorio di Emodinamica, dove, grazie all'attuale disponibilità di moderne tecniche di indagine, è possibile ottenere una diagnosi eziologica precisa nella maggior parte dei casi.

In questo lavoro presentiamo tre casi clinici, distinti tra loro per le modalità di presentazione e le caratteristiche anamnestiche, che sono stati trattati presso il nostro laboratorio di

© 2023 Il Pensiero Scientifico Editore  
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Dr.ssa Cristina Giannini** Laboratorio di Emodinamica,  
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana,  
Via Roma 67, 56126 Pisa  
e-mail: cristinagianninimd@gmail.com

Emodinamica. Per ciascuno di essi è stato utilizzato un algoritmo diagnostico-terapeutico che si basa su tecniche di indagine avanzata finalizzata ad una corretta diagnosi eziologica.

## CASI CLINICI

### Caso 1: MINOCA secondario a vasospasmo della coronaria destra

#### Storia

Un uomo di 61 anni, senza precedenti cardiovascolari di rilievo, viene ricoverato per essere sottoposto ad intervento chirurgico in elezione di ernioplastica inguinale. Al momento dell'induzione dell'anestesia generale, il paziente iniziava a manifestare un senso di oppressione toracica associato a sudorazione profusa, con il riscontro al tracciato ECG di soprasslivellamento del tratto ST nelle derivazioni inferiori.

#### Diagnostica

In considerazione del quadro clinico-strumentale, il paziente veniva dunque sottoposto a coronarografia urgente che documentava la presenza di stenosi sub-occlusiva della coronaria destra al tratto medio. La stenosi si risolveva dopo la somministrazione di nitrati intracoronarici (Figura 1). Le successive immagini di tomografia a coerenza ottica (OCT) acquisite a livello della coronaria destra al tratto medio-prossimale confermavano la presenza di una parete vascolare indenne da lesioni aterosclerotiche con evidenza di "intimal bumping" in corrispondenza dell'area di spasmo (Figura 2). Tale reperto si manifesta come una proiezione della tunica intima all'interno del lume del vaso, associata ad ispessimento della tonaca media e viene ritenuto un segno di vasospasmo coronarico<sup>7</sup>. Il successivo tracciato ECG eseguito in reparto mostrava risoluzione dell'onda di lesione con una funzione ventricolare sinistra conservata in assenza di anomalie della cinetica regionale alla valutazione ecocardiografica. La curva enzimatica mostrava un lieve rialzo dei valori di troponina.

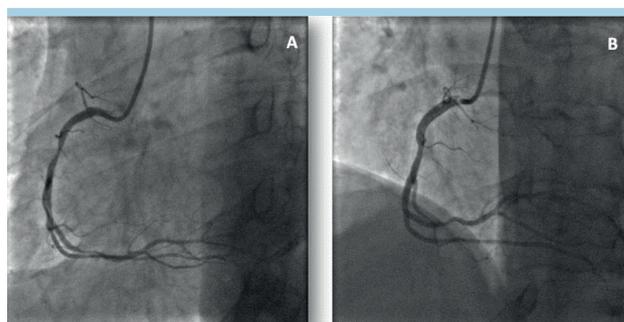
#### Trattamento

L'aumento dei valori di troponina è stato considerato un indicatore di danno miocardico dovuto all'episodio di vasospasmo coronarico. Il vasospasmo coronarico richiede una gestione mirata a seconda della gravità dei sintomi e della presenza di fattori di rischio cardiovascolare. Il trattamento di prima linea prevede l'uso di calcio-antagonisti e nitrati<sup>2,3</sup>. Veniva quindi impostata una terapia farmacologica con calcio-antagonisti e nitrati ottenendo una stabilizzazione clinica con progressiva riduzione degli enzimi di miocardionecrosi. Successivamente il paziente veniva sottoposto all'intervento chirurgico programmato senza complicanze cardiologiche.

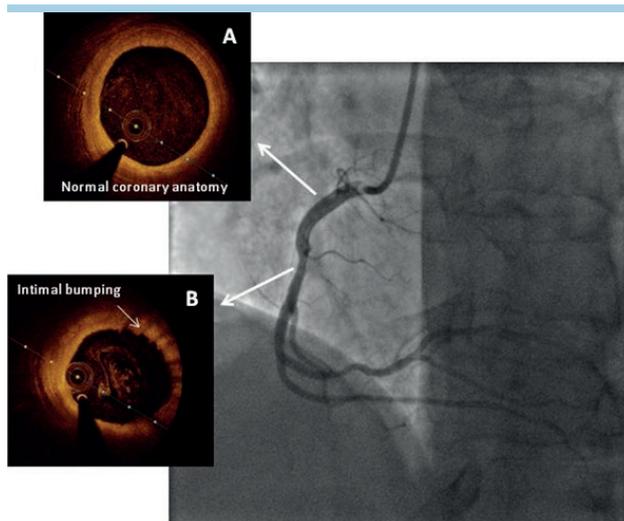
### Caso 2: MINOCA secondario a vasospasmo della discendente anteriore

#### Storia

Un uomo di 68 anni si presentava al Pronto Soccorso per ripetuti episodi, nei 7 giorni precedenti, di dolore toracico a riposo che regredivano spontaneamente dopo pochi minuti. Il paziente non aveva precedenti cardiovascolari di rilievo. Il tracciato ECG eseguito all'ingresso risultava nella norma, ma si osservava un lieve incremento degli enzimi di miocardionecrosi. La radiografia del torace non mostrava alterazioni significative. Durante l'osservazione in Pronto Soccorso, il paziente presentava un



**Figura 1.** Immagini angiografiche della coronaria destra: (A) spasmo coronarico al tratto medio; (B) parziale risoluzione dello spasmo dopo somministrazione di nitrati intracoronarici.

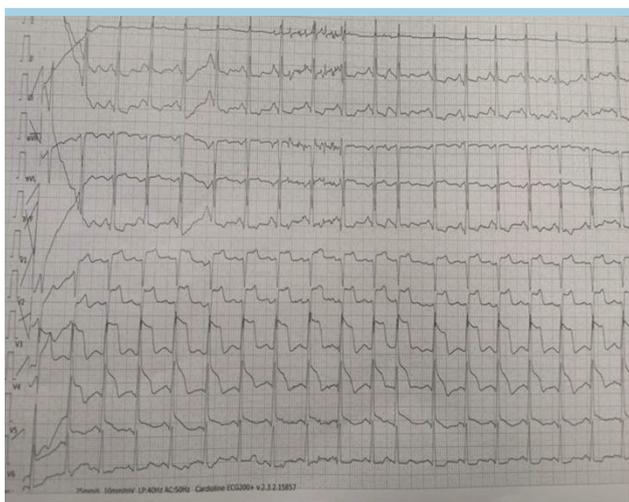


**Figura 2.** Immagini di tomografia a coerenza ottica della coronaria destra dopo somministrazione di nitrati intracoronarici: (A) al tratto prossimale si osserva una normale anatomia coronarica; (B) al tratto medio in corrispondenza della localizzazione dello spasmo si osserva un residuo "intimal bumping".

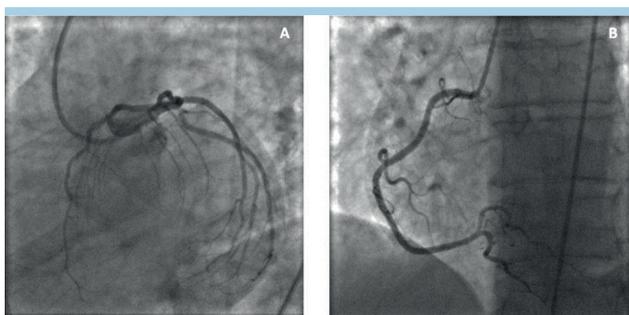
nuovo episodio di dolore toracico con riscontro, al tracciato ECG, di soprasslivellamento del tratto ST in V1-V4 (Figura 3).

#### Diagnostica

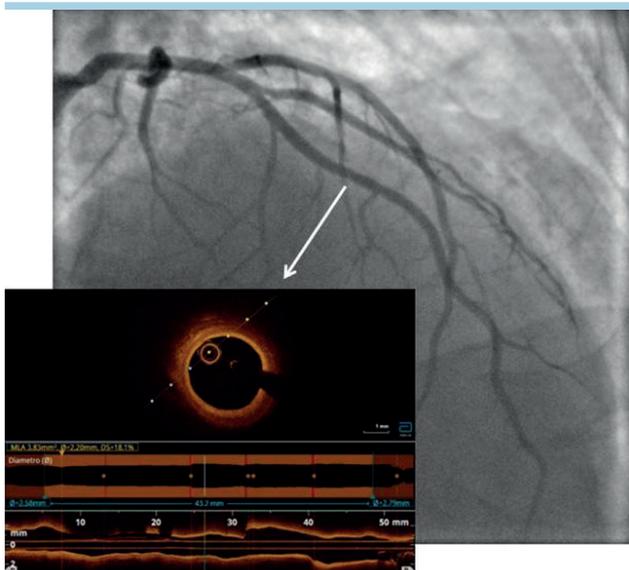
Il paziente veniva trasferito urgentemente in sala di emodinamica per eseguire una coronarografia che mostrava un albero coronarico indenne da stenosi angiograficamente significative (Figura 4). Il paziente veniva quindi sottoposto ad imaging intracoronarico con OCT che mostrava una parete vascolare integra senza segni di rottura/erosione di placca, tromboembolismo, dissezione spontanea o vasospasmo (Figura 5). Si eseguiva quindi un test provocativo con acetilcolina (Ach) secondo protocollo che prevede la somministrazione di Ach all'interno della coronaria sinistra a dosi crescenti (20 µg, 50 µg, 100 µg ed infine 200 µg) per verificare l'inducibilità di vasospasmo coronarico<sup>8</sup>. Già alla somministrazione della dose iniziale di 20 µg di Ach intracoronarica si constatava la comparsa di dolore toracico tipico associato ad alterazioni ECG di tipo ischemico con evidenza angiografica di spasmo focale della discendente anteriore al tratto medio efficacemente risolto con la somministrazione di 500 mg di isosorbide dinitrato intracoronarico (Figura 6).



**Figura 3.** Tracciato ECG durante dolore toracico con soprallivellamento del tratto ST in sede anteriore.



**Figura 4.** Immagini coronarografiche della coronaria sinistra (A) e destra (B) che mostrano albero coronarografico indenne da stenosi angiograficamente significative.



**Figura 5.** Acquisizione di tomografia a coerenza ottica eseguita a livello della discendente anteriore medio-prossimale. Prima della somministrazione di acetilcolina la tomografia a coerenza ottica mostra una normale anatomia della parete vascolare (sezione asse corto eseguita a livello del sito di vasospasmo).

### Trattamento

Una volta esclusa la presenza di malattia coronarica e dimostrata l'inducibilità del vasospasmo, veniva impostata una terapia farmacologica mirata con calcio-antagonisti e nitrati che otteneva un significativo beneficio clinico con la scomparsa degli episodi di angina a riposo nei giorni seguenti.

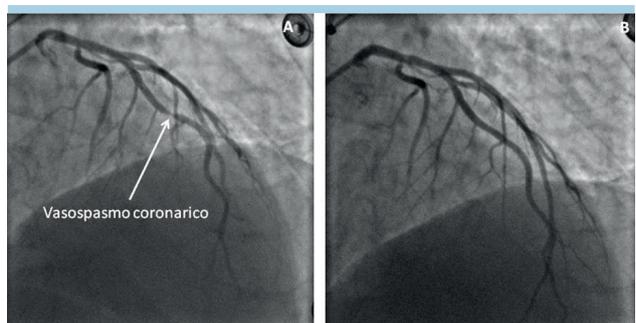
### Caso 3: INOCA

#### Storia

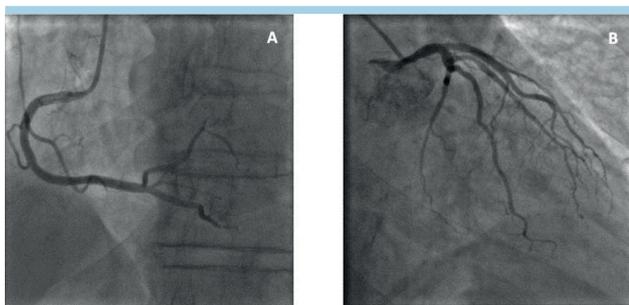
Un uomo di 80 anni, iperteso, diabetico, dislipidemico senza precedenti cardiovascolari di rilievo, accedeva in Pronto Soccorso in seguito ad un episodio di dolore toracico tipico perdurato per alcune ore. Tale sintomatologia si era già manifestata in maniera intermittente nelle 2 settimane precedenti. Gli esami ematochimici evidenziavano una curva enzimatica negativa. Il tracciato ECG non mostrava alterazioni significative tranne la presenza di sovraccarico ventricolare in sede infero-laterale. All'ecocardiogramma si documentava una funzione sistolica globale lievemente ridotta (frazione di eiezione 47%) con ipocinesia della parete laterale medio-distale.

#### Diagnostica

Alla luce del quadro clinico e strumentale, il paziente veniva sottoposto a coronarografia con riscontro di albero coronarico indenne da stenosi angiograficamente significative (Figura 7). Veniva quindi eseguita una valutazione funzionale a livello della discendente anteriore. Tale indagine prevede l'induzione di un'iperemia massimale tramite l'iniezione endovenosa di un bolo di 240 µg di regadenoson, un agonista selettivo del recettore adenosinico A2A che determina una vasodilatazione coronarica massimale stabile per alcuni minuti dopo il bolo, rappresentando quindi un'alternativa più semplice alla somministrazione di adenosina in infusione endovenosa alla dose di 140 µg/kg/min<sup>9</sup>. Successivamente, utilizzando il metodo della termodiluzione, venivano calcolati la riserva coronarica (CFR) e l'indice di resistenza microvascolare (IMR). La CFR è calcolata dividendo il tempo di transito medio (Tmn) a riposo per il Tmn durante l'iperemia. Questo valore fornisce una valutazione della capacità del flusso sanguigno coronarico di aumentare durante lo sforzo fisico l'iperemia farmacologica<sup>10</sup>. L'IMR, invece, è ottenuto moltiplicando il Tmn per la pressione coronarica distale registrata dal trasduttore di pressione collocato sul filo guida posizionato alcuni centimetri a valle dell'origine del vaso coronarico<sup>10</sup>. Questo indice fornisce una



**Figura 6.** Immagini coronarografiche: (A) induzione di vasospasmo focale dell'arteria discendente anteriore al tratto medio dopo somministrazione di acetilcolina intracoronarica; (B) risoluzione dello spasmo dopo somministrazione di nitrati intracoronarici.



**Figura 7.** Proiezioni angiografiche della coronaria sinistra (A) e destra (B) che non mostrano la presenza di stenosi angiograficamente significative.

valutazione della resistenza del microcircolo coronarico che modula il flusso sanguigno all'interno del muscolo cardiaco. Il circolo coronarico del paziente mostrava una CFR ridotta ed un IMR aumentato, dati compatibili con la diagnosi disfunzione del microcircolo in un quadro di INOCA<sup>10</sup> (Figura 8).

### Trattamento

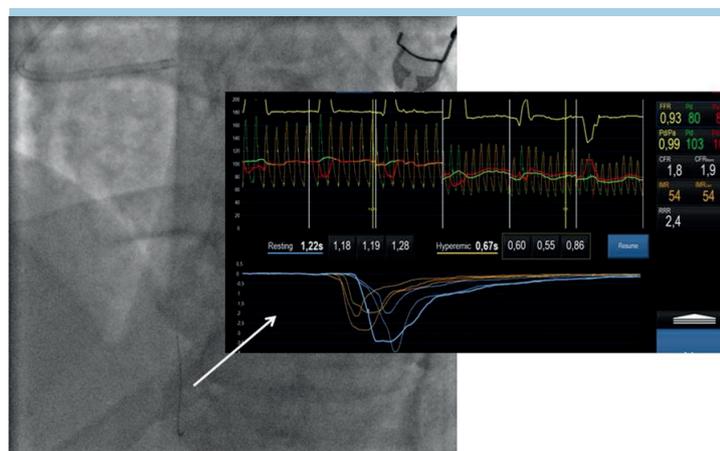
In considerazione dei reperti ottenuti, veniva impostata terapia con beta-bloccanti in associazione a statine ed ACE-inibitori, ottenendo anche in questo caso un significativo beneficio clinico con la scomparsa degli episodi di angor.

## DISCUSSIONE

Come dimostrato dall'esame dei casi clinici, l'esecuzione di un work-up diagnostico mirato è stata efficace nell'evidenziare due meccanismi fisiopatologici distinti: vasospasmo nei primi due casi e disfunzione del microcircolo nel terzo caso. Inoltre, è stato mostrato come l'algoritmo diagnostico dovrebbe essere adattato in base ai differenti reperti clinici ed angiografici riscontrati. Nel primo caso, il vasospasmo coronarico, inizialmente osservato alla coronarografia e successivamente risolto con i nitrati intracoronarici, è stato confermato ulteriormente

con i reperti OCT. In questa circostanza, l'OCT ha anche permesso di escludere altri meccanismi patologici come dissezione spontanea, fissurazione od erosione della placca aterosclerotica, che avrebbero potuto indurre uno spasmo coronarico con meccanismo riflesso<sup>11</sup>. Nel secondo caso, il paziente è stato ammesso in Pronto Soccorso per dolore toracico con sopraslivellamento del tratto ST ma senza alcuna coronaropatia evidente all'angiografia. Pertanto, è stato necessario ricercare il vasospasmo tramite test di induzione con Ach, il quale è stato eseguito solo dopo la valutazione OCT per escludere quelle altre alterazioni patologiche potenzialmente responsabili di MINOCA e non visibili alla sola angiografia<sup>11</sup>. In entrambi i pazienti, l'utilizzo di nitrati intracoronarici è stato in grado di risolvere in acuto l'attività vasomotoria patologica. Il trattamento cronico dei pazienti con MINOCA o INOCA secondario a vasospasmo punta alla riduzione delle recidive e al miglioramento della prognosi e si basa, ad oggi, sull'utilizzo di calcio-antagonisti con l'eventuale aggiunta di nitrati a lunga durata d'azione<sup>2,3</sup>. Numerosi studi hanno, infatti, dimostrato come in pazienti con vasospasmo, sia nella forma di angina che di MINOCA, l'utilizzo di calcio-antagonisti sia associato non solo a una riduzione dell'incidenza di sintomi ischemici ma anche a una miglior prognosi a lungo termine<sup>12-14</sup>. In linea con tali osservazioni, entrambi i pazienti hanno tratto beneficio dal trattamento in cronico con calcio-antagonisti e nitrati. D'altro canto, la somministrazione di beta-bloccanti, nel contesto di un circolo coronarico epicardico suscettibile a vasomotilità patologica, potrebbe peggiorare il quadro clinico potenziando lo stimolo alfa-adrenergico sino all'induzione del vasospasmo<sup>15,16</sup>. Tali farmaci andrebbero, pertanto, evitati.

Nel terzo caso, la valutazione funzionale del circolo coronarico, mediante il calcolo di CFR e IMR, ha mostrato un quadro compatibile con disfunzione del microcircolo. La gestione della disfunzione microvascolare coronarica rappresenta una sfida in quanto numerosi farmaci antianginosi convenzionali risultano meno efficaci sul microcircolo rispetto ai vasi epicardici<sup>17,18</sup>. Infatti, l'uso di nitrati sembrerebbe avere uno scarso effetto in caso di disfunzione del microcircolo<sup>17,18</sup>. Tra i farmaci comunemente utilizzati come antianginosi, i beta-bloccanti,



**Figura 8.** Valutazione funzionale del circolo coronarico a livello della discendente anteriore. Durante massima iperemia indotta da somministrazione intracoronarica di adenosina, si conferma l'assenza di lesioni epicardiche emodinamicamente significative (riserva frazionale di flusso [FFR] 0.96, v.n. >0.79) e si osserva una ridotta riserva coronarica (riserva di flusso coronarico [CFR] 1.8, v.n. >2) ed elevate resistenze microvascolari (indice di resistenza microvascolare [IMR] 54, v.n. <25).

invece, sono risultati utili per alleviare i sintomi<sup>19</sup>. Inoltre, diversi studi clinici randomizzati controllati hanno dimostrato l'efficacia di terapie basate su altre tipologie di farmaci, che, pur non avendo propriamente un effetto protettivo nei confronti dell'angina, agiscono migliorando la funzione endoteliale (ACE-inibitori e statine)<sup>20,21</sup>. Tuttavia, è importante notare che questi studi hanno escluso i pazienti con infarto miocardico acuto, pertanto ulteriori studi clinici sono necessari al fine di ottimizzare la gestione dei pazienti con MINOCA che presentano disfunzione microvascolare coronarica. In linea con queste evidenze, il paziente presentato nel caso è stato trattato con beta-bloccanti in associazione a statina e ACE-inibitore, ottenendo un significativo beneficio clinico.

In conclusione, il work-up diagnostico per i pazienti con sospetto MINOCA/INOCA è strettamente necessario per identificare correttamente il meccanismo fisiopatologico alla base del fenomeno ischemico allo scopo di garantire al paziente la terapia più adeguata per la sua condizione. In base ai dati al momento disponibili in letteratura, i pazienti con evidenza di MINOCA/INOCA secondario a vasospasmo potrebbero trarre beneficio dalla terapia con calcio-antagonisti e con nitrati a lunga durata d'azione. D'altro canto, per i pazienti in cui la disfunzione del microcircolo sia stata identificata come causa di MINOCA/INOCA andrebbe impostato un trattamento basato su beta-bloccanti e farmaci che promuovono la funzione endoteliale (ACE-inibitori e statine).

## RIASSUNTO

La sindrome coronarica acuta è tipicamente il risultato della formazione di lesioni aterosclerotiche in un vaso epicardico, le quali limitano in modo parziale o completo il flusso ematico. Tali lesioni possono essere individuate tramite angiografia, una tecnica di imaging invasiva che consente la visualizzazione delle arterie coronarie. Tuttavia, una piccola percentuale di pazienti, solitamente compresa tra il 5% e il 10%, manifesta sintomi e/o segni di ischemia miocardica, sia acuta che cronica, senza evidenti lesioni coronariche ostruttive osservabili tramite angiografia. Questa condizione è particolarmente diffusa nelle giovani donne e si presenta in due forme distinte: infarto miocardico in assenza di coronaropatia ostruttiva (MINOCA) e ischemia miocardica in assenza di coronaropatia ostruttiva (INOCA). MINOCA può essere causato da vari meccanismi eterogenei, tra cui spasmo vascolare coronarico, patologia microvascolare, dissezione spontanea delle arterie coronarie e rottura o erosione della placca aterosclerotica. Al contrario, lo spasmo vascolare coronarico e la disfunzione microvascolare rappresentano la maggioranza dei pazienti affetti da INOCA. Presentiamo tre casi di MINOCA/INOCA che sono stati valutati mediante tomografia a coerenza ottica, riserva di flusso coronarico, indice di resistenza microcircolatoria e test provocativo con acetilcolina. Queste valutazioni diagnostiche ci hanno consentito di identificare condizioni specifiche e di adottare un trattamento mirato per ciascun paziente.

**Parole chiave.** Sindrome coronarica acuta; Infarto miocardico; INOCA; Malattia coronarica; MINOCA.

## BIBLIOGRAFIA

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J* 2020;41:12-85.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 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.
3. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e891-908.
4. Singh T, Chapman AR, Dweck MR, Mills NL, Newby DE. MINOCA: a heterogeneous group of conditions associated with myocardial damage. *Heart* 2021;107:1458-64.
5. Reynolds HR, Maehara A, Kwong RY, et al. Coronary optical coherence tomography and cardiac magnetic resonance imaging to determine underlying causes of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries in women. *Circulation* 2021;143:624-40.
6. 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.
7. Tanaka A, Shimada K, Tearney GJ, et al. Conformational change in coronary artery structure assessed by optical coherence tomography in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1608-13.
8. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M, Sechtem U. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:523-7.
9. Fearon WF, Kobayashi Y. Invasive assessment of the coronary microvasculature: the index of microcirculatory resistance. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e005361.
10. 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 Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020;41:3504-20.
11. Bryniarski K, Gasior P, Legutko J, et al. OCT findings in MINOCA. *J Clin Med* 2021;10:2759.
12. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. *Amlodipine Study 160 Group. J Am Coll Cardiol* 1993;21:1365-70.
13. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988;78:1-9.
14. Montone RA, Niccoli G, Russo M, et al. Clinical, angiographic and echocardiographic correlates of epicardial and microvascular spasm in patients with myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries. *Clin Res Cardiol* 2020;109:435-43.
15. Robertson RM, Wood AJ, Vaughn WK, Robertson D. Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol. *Circulation* 1982;65:281-5.
16. Meoli EM, Goldsweig AM, Malm BJ. Acute myocardial infarction from coronary vasospasm precipitated by pseudoephedrine and metoprolol use. *Can J Cardiol* 2017;33:688.e1-e3.
17. Wu M, Villano A, Russo G, et al. Poor tolerance and limited effects of isosorbide-5-mononitrate in microvascular angina. *Cardiology* 2015;130:201-6.
18. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J* 2016;37:1504-13.
19. Beltrame JF, Crea F, Camici P. Advances in coronary microvascular dysfunction. *Heart Lung Circ* 2009;18:19-27.
20. Kaski JC, Rosano G, Gavielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:652-7.
21. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1. *Eur Heart J* 2003;24:1999-2005.