



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ
ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΧΩΡΙΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ
(MINOCA)"**

ΝΕΡΑΝΤΖΟΥΛΗ ΑΝΤΩΝΙΟΥ

Ειδικευόμενου Παθολογίας

Υποβλήθηκε για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Αικατερίνη Νάκα, Καθηγήτρια Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων- (Επιβλέπουσα)

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Αικατερίνη Νάκα Καθηγήτρια Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων- (Επιβλέπουσα),
2. Κωνσταντίνος Παππάς, Δν/της ΕΣΥ Καρδιολογική Κλινική ΠΓΝ Ιωαννίνων
3. Μιχάλης Παπαμιχάλης, Επιμελητής ΕΣΥ Καρδιολογική Κλινική ΠΓΝΛ

Αναπληρωματικό μέλος:

1. Ανδρέας Ξανθόπουλος, Επιμελητής ΕΣΥ Καρδιολογική Κλινική ΠΓΝΛ

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

‘Antiplatelet Therapy for Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA) ’

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας το πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών και τη διπλωματική εργασία μου θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα. Νάκα Αικατερίνη, Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου των Ιωαννίνων, για τη πολύτιμη βοήθειά και καθοδήγηση της. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Ματσάγκα Μιλτιάδη, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και υπεύθυνο του προγράμματος καθώς και όλους τους διδάσκοντες για τις γνώσεις που μας προσέφεραν αλλά και για την άριστη συνολικά οργάνωση του συγκεκριμένου προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών. Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για τη συνεχή στήριξη και ενθάρρυνση που μου παρείχαν.

Περίληψη

Σκοπός. Τα εμφράγματα του μυοκαρδίου χωρίς αποφρακτική στεφανιαία νόσο (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries - MINOCA) οφείλονται σε μια μεγάλη, ετερογενή ομάδα υποκείμενων αιτιών με σημαντικές διαφορές στην μεταξύ τους παθοφυσιολογία. Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία του εμφράγματος του μυοκαρδίου λόγω στεφανιαίας νόσου, όμως ο ρόλος της στα MINOCA δεν έχει αποσαφηνιστεί. Στη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία γίνεται μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση ώστε να προσδιοριστούν τα οφέλη της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε ασθενείς με MINOCA.

Μεθοδολογία. Πραγματοποιήθηκε αρχικά συστηματική αναζήτηση των σχετικών μελετών στη βάση δεδομένων PubMed για δημοσιεύσεις μετά το 2010. Στη συνέχεια, αναζητήθηκαν μελέτες και πηγές από τη βιβλιογραφία των αρχικών ευρημάτων. Τελικά, στην εργασία συμπεριλήφθηκαν 9 μελέτες παρατήρησης.

Αποτελέσματα. Από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, όσες ασχολήθηκαν με τη σύγκριση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν έδειξαν όφελος της διπλής σε σχέση με τη μονή. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι ούτε η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προσέφερε όφελος στους ασθενείς με MINOCA. Τέλος, μελέτη που ασχολήθηκε με τους παράγοντες που επηρεάζουν τους θεράποντες ιατρούς στην επιλογή διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε ασθενείς με MINOCA έδειξε ότι οι παράγοντες ήταν στην πλειοψηφία τους οι κλασσικοί παράγοντες υψηλού αθηροθρομβωτικού κινδύνου.

Συμπεράσματα. Τα δεδομένα από πρόσφατες μελέτες παρατήρησης αμφισβητούν το όφελος της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στους ασθενείς με MINOCA. Οι συγκεκριμένες μελέτες όμως δεν έχουν την επιστημονική βαρύτητα να θεσπίσουν θεραπευτικές στρατηγικές σε αυτή τη δύσκολη ομάδα ασθενών. Είναι αναγκαία η διενέργεια μεγάλων τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών που θα διερευνήσουν το όφελος και την ασφάλεια της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε ασθενείς με MINOCA διαφορετικών αιτιών.

Λέξεις- Κλειδιά: αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς αποφρακτική στεφανιαία νόσο, MINOCA

Abstract

Aim. Myocardial infarctions without obstructive coronary arteries (MINOCA) are due to large, heterogeneous group of underlying causes with significant differences in their pathophysiology. Antiplatelet therapy is a cornerstone in the treatment of myocardial infarction due to coronary artery disease, but its role in MINOCA has not been clarified. In this master thesis, a systematic literature review was performed to determine the benefits of antiplatelet therapy in patients with MINOCA.

Methods. A systematic search of relevant studies was first performed in the PubMed database for publications after 2010. Then, the references of the relevant studies and other sources were searched for studies that the initial search might have missed. Finally, 9 observational studies were included in this thesis.

Results. Of the included studies, those comparing dual antiplatelet therapy (DAPT) and single antiplatelet therapy (SAPT) did not show a benefit of the DAPT versus the SAPT. Some studies showed that SAPT did not benefit MINOCA patients either. Finally, a study that investigated the factors that may influence treating physicians in the choice of DAPT in patients with MINOCA showed that the factors were in the majority, the established factors of high atherothrombotic risk.

Conclusions. Data from the recent observational studies questions the benefit of antiplatelet therapy in patients with MINOCA. However, the specific studies do not have the scientific value to establish therapeutic strategies in this difficult group of patients. Large randomized prospective studies are needed to investigate the benefit and safety of antiplatelet therapy in patients with MINOCA of different etiologies.

Key words: Antiplatelet therapy Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, MINOCA.

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	4
Abstract.....	5

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς αποφρακτική στεφανιαία νόσο	7
1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το ερώτημα.....	14

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης	15
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....	15
2.3 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης	16
2.4 Εξαγωγή δεδομένων	18

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών.....	18
---------------------------------	-----------

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....	28
---------------------------------	-----------

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	30
-------------------------------------	-----------

Σύνοψη Διπλωματικής Εργασίας.....	31
--	-----------

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	32
---------------------------	-----------

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (myocardial infarction - MI) αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Η μελέτη της παθοφυσιολογίας αλλά και των τρόπων αντιμετώπισης και πρόληψής του ήταν πάντα στο προσκήνιο της ερευνητικής κοινότητας. Ήδη από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα υπήρξε η πρώτη πιθανή συσχέτιση μεταξύ απόφραξης των στεφανιαίων αγγείων και του εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ στα μέσα της δεκαετίας του 1950 δόθηκε ο πρώτος ορισμός του εμφράγματος από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ¹. Αντιθέτως, η πρώτη δημοσίευση με τον όρο ‘έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς αποφρακτική στεφανιαία νόσο’ (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries-MINOCA) έγινε μόλις το 2013. Αν και ήταν ήδη γνωστό ότι το έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να προκύψει και σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο, το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας στράφηκε προς τα MINOCA όταν η απεικόνιση των στεφανιαίων αγγείων άρχισε να χρησιμοποιείται ευρύτερα στην καθημερινή κλινική πράξη ².

1.1 Το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς αποφρακτική στεφανιαία νόσο

Με τον όρο MINOCA (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries) αναφερόμαστε σε μια ετερογενή ομάδα υποκείμενων αιτιών που μπορεί να σχετίζονται τόσο με παθολογικές καταστάσεις των στεφανιαίων αγγείων όσο και με άλλες μη-στεφανιαίες, συμπεριλαμβανομένων και εξωκαρδιακών διαταραχών ². Γίνεται σαφές ότι ο όρος αυτός περιλαμβάνει παθολογικές οντότητες με εντελώς διαφορετική παθοφυσιολογία, γεγονός που εμποδίζει τον σαφή προσδιορισμό του. Για να ορίσουμε τα MINOCA πρέπει πρώτα να ορίσουμε τη μυοκαρδιακή βλάβη και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο όρος μυοκαρδιακή βλάβη αφορά σε αύξηση των τιμών της καρδιακής τροπονίνης (cTn) στο αίμα κατά τουλάχιστον μια τιμή μεγαλύτερη από την 99^η ποσοστιαία μονάδα του ανωτέρου ορίου αναφοράς (URL). Η βλάβη θεωρείται οξεία εάν υπάρχει αύξηση ή/και πτώση των τιμών της cTn ¹.

Ο τελευταίος ορισμός του εμφράγματος του μυοκαρδίου, όπως αυτός δόθηκε το 2018 σε κοινή δημοσίευση της Ευρωπαϊκής και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας καθώς και της Διεθνούς Ομοσπονδία Καρδιάς, αναφέρει ότι ο όρος

‘έμφραγμα του μυοκαρδίου’ θα πρέπει να χρησιμοποιείται όταν υπάρχει οξεία μυοκαρδιακή βλάβη, όπως αυτή ορίστηκε παραπάνω, μαζί με κλινικές ενδείξεις οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω ¹ :

- Συμπτώματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας
- Νέες ισχαιμικές αλλοιώσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
- Παθολογικά κύματα Q στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
- Απεικονιστικές ενδείξεις νέας απώλειας υγιούς μυοκαρδίου ή νέας τοιχωματικής υποκινησίας ισχαιμικής αιτιολογίας
- Εντοπισμός θρόμβου στην στεφανιογραφία ή στην αυτοψία

Για τη διάγνωση των MINOCA απαιτείται να πληρούνται τα παραπάνω κριτήρια και ταυτόχρονα να μην υπάρχει στένωση $\geq 50\%$ σε μείζονα επικάρδια αρτηρία μετά από στεφανιογραφία. Το όριο της στένωσης στο 50% βασίζεται σε μελέτες για το ποσοστό της στένωσης που μπορεί να προκαλέσει μείωση της στεφανιαίας ροής ικανή να επιφέρει ισχαιμία κάτω από στρες. Τα MINOCA χωρίζονται επιπλέον σε αυτά με καθόλου ή πολύ ήπια αθηροσκλήρωση (0-30% στένωση) και σε αυτά με ήπια αθηροσκλήρωση (30-49% στένωση) ² Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία προσέθεσε ένα τρίτο κριτήριο: να μην υπάρχει άλλη κλινικά φανερή διάγνωση πέραν του εμφράγματος. Αυτό προέκυψε διότι πολλά από τα κλινικά, εργαστηριακά και ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά που περιγράφηκαν παραπάνω στερούνται ειδικότητας και αλληλεπικαλύπτονται με άλλες μη ισχαιμικές αιτίες μυοκαρδιακής βλάβης π.χ. Μυοκαρδίτιδα, σύνδρομο Takotsubo, οι οποίες παλαιότερα περιλαμβάνονταν στον όρο MINOCA ³. Γίνεται σαφές ότι η διάκριση των μη ισχαιμικών αιτιών στην καθημερινή κλινική πράξη αποτελεί πρόκληση. Επομένως, μέχρι να αποκλειστούν άλλες αιτίες, η αρχική διάγνωση MINOCA πρέπει να θεωρείται διάγνωση εργασίας ².

Επιδημιολογία.

Με βάση πρόσφατες κλινικές μελέτες, η επίπτωση των MINOCA κυμαίνεται γύρω στο 6% των συνολικών περιστατικών οξέων στεφανιαίων συνδρόμων ⁴. Σε συγκεκριμένους όμως πληθυσμούς μπορεί να φτάσει έως και το 15% ⁵. Αν εξετάσουμε τόσο δημογραφικά δεδομένα, όσο και δεδομένα από το ατομικό ιστορικό των ασθενών με MINOCA, διαπιστώνουμε σημαντικές διαφορές σε σχέση με τα αντίστοιχα των ασθενών με αποφρακτική στεφανιαία νόσο (ΣΝ). Οι ασθενείς αυτοί είναι συνήθως μικρότεροι σε ηλικία (μέση ηλικία 55 έτη) από εκείνους με αποφρακτική ΣΝ ⁴. Σημαντική διαφορά παρουσιάζεται επίσης στην επίπτωση των

MINOCA μεταξύ των δύο φύλων. Σε ανάλυση 10 μελετών που συμπεριέλαβαν ασθενείς με MINOCA και αποφρακτική ΣΝ φάνηκε ότι το ποσοστό των γυναικών έφτανε το 43% από το σύνολο των ασθενών με MINOCA, ενώ έφθανε μόλις το 24%, μεταξύ των ασθενών με αποφρακτική ΣΝ, ⁴. Όσον αφορά τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, δηλαδή την αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα, το σακχαρώδη διαβήτη και τη δυσλιπιδαιμία, τα δεδομένα δεν είναι απόλυτα σαφή. Η δυσλιπιδαιμία εμφανίζει σταθερά χαμηλότερη επίπτωση στους ασθενείς με MINOCA σε σχέση με αυτούς με αποφρακτική ΣΝ ^{4,56}. Αν και οι υπόλοιποι παράγοντες κινδύνου παρουσιάζονται σε ορισμένες μελέτες να έχουν χαμηλότερη επίπτωση στους ασθενείς με MINOCA ⁵, εντούτοις από άλλες μελέτες το γεγονός αυτό αμφισβητείται ⁴. Τέλος, οι ασθενείς με MINOCA είναι λιγότερο πιθανό να έχουν ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές του διαστήματος ST ενώ ταυτόχρονα εμφανίζουν μικρότερη αύξηση των επιπέδων τροπονίνης σε σχέση με τους ασθενείς με αποφρακτική ΣΝ.

Παθοφυσιολογία.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα MINOCA είναι ένα σύνολο διαφορετικών κλινικών οντοτήτων με δικά τους ξεχωριστά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά. Οι διάφορες αιτίες των MINOCA μπορούν να χωριστούν αρχικά σε καρδιακές και εξωκαρδιακές ¹. Στη συνέχεια, οι καρδιακές ταξινομούνται σε αθηροσκληρωτικές και μη αθηροσκληρωτικές, χωρίς αυτό να αποκλείει την πιθανότητα κάποιας αλληλοεπικάλυψης ⁷.

Αθηροσκληρωτικές αιτίες.

Στις αθηροσκληρωτικές διαταραχές η παθολογία ξεκινάει από την αθηρωματική πλάκα. Οι διαταραχές της αθηρωματικής πλάκας περιλαμβάνουν τη ρήξη, τη διάβρωση και τους ασβεστοποιημένους όζους ¹. Παθοφυσιολογικά μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία μέσω θρόμβωσης, μέσω εμβολικών φαινομένων περιφερικότερα της βλάβης ή μέσω σπασμού του αγγείου. Η διαταραχή της αθηρωματικής πλάκας απεικονίζεται με τον τον ενδοαγγειακό υπέρηχο (IntraVascular Ultrasound - IVUS) στο ένα τρίτο των ασθενών με MINOCA. Η διαταραχή της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να διαγνωστεί ιδανικά μέσω οπτικής τομογραφίας συνάφειας (Optical Coherence Tomography - OCT) ή σε μικρότερο βαθμό μέσω ενδοαγγειακού υπέρηχου (IVUS) ¹.

Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας ορίζεται ως η βλάβη στην ινώδη κάψα του αθηρώματος με αποκόλληση του λιπιδαιμικού πυρήνα και δημιουργία, στην περιοχή της ρήξης, επικοινωνίας μεταξύ του αυλού του αγγείου και του περιεχομένου της

πλάκας. Το γεγονός αυτό ενεργοποιεί το μηχανισμό της πήξης οπότε έχουμε τη δημιουργία θρόμβου και τελικά διαταραχή της στεφανιαίας ροής^{1 8}. Αποτελεί τη συχνότερη αιτία αθηροθρόμβωσης (55-60%)⁸.

Η διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας εκδηλώνεται με τη δημιουργία θρόμβου που βρίσκεται σε συνέχεια με την επιφάνεια της πλάκας χωρίς σημάδια ρήξης⁹. Αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία αθηροθρόμβωσης⁸. Διαφέρει παθοφυσιολογικά από τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας καθώς σχετίζεται με διάβρωση του ενδοθηλίου και όχι με τη διαδικασία της φλεγμονής¹. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της διάβρωσης δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός, αλλά από μελέτες σε ασθενείς με αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, φάνηκε ότι σχετίζεται περισσότερο με περιφερικές εμβολές¹⁰. Η διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας πιθανώς διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στα MINOCA καθώς δεν απεικονίζεται στην αγγειογραφία ενώ μπορεί να προκαλεί ισχαιμικά φαινόμενα μέσω περιφερικών εμβόλων¹.

Τέλος, οι ασβεστοποιημένοι όζοι συνήθως εμφανίζονται σε ηλικιωμένους ασθενείς με χρόνια αθηροσκληρωτική νόσο και δε φαίνεται να σχετίζονται με τα MINOCA².

Στην κλινική πράξη η ενδαγγειακή απεικόνιση αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τη διάγνωση των διαταραχών της αθηρωματικής πλάκας.

Μη αθηροσκληρωτικές αιτίες.

Ο σπασμός των στεφανιαίων ορίζεται ως εστιακή ή διάχυτη αγγειοσύσπαση >90% σε μια επικάρδια στεφανιαία αρτηρία με αποτέλεσμα σημαντική μείωση της αιματικής ροής¹¹. Μπορεί να συμβεί είτε αυτόματα είτε λόγω φαρμάκων ή τοξινών που επηρεάζουν τη συσπαστικότητα των λείων μυϊκών ινών. Κλινικά μπορεί να προκαλέσει αγγειοσυσπαστική στηθάγχη, μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από στηθάγχη ηρεμίας και δυναμικές αλλαγές του ST διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ενώ σπασμός για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα μπορεί να οδηγήσει τελικά σε MINOCA¹¹. Εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του σπασμού των στεφανιαίων αποτελεί η επεμβατική αγγειογραφία μετά από δοκιμασία πρόκλησης με φαρμακευτικό παράγοντα (με την ακετυλοχολίνη να αποτελεί τον παράγοντα εκλογής), και ανίχνευση του επικείμενου σπασμού στην αγγειογραφία¹¹.

Η στεφανιαία μικροκυκλοφορία αποτελείται από αγγεία διαμέτρου <0,5mm τα οποία, αν και δεν απεικονίζονται στη στεφανιογραφία, αποτελούν το 70% της στεφανιαίας αντίστασης, όταν δεν υπάρχει αποφρακτική ΣΝ¹². Η μικροαγγειακή στηθάγχη

ορίζεται ως ισχαιμικού τύπου θωρακικό άλγος, μη αποφραχθέντα στεφανιαία αγγεία και διαταραχές στη στεφανιαία αιματική ροή. Η τελευταία απαιτεί ένα από τα παρακάτω για να τεκμηριωθεί: 1) στεφανιαία εφεδρεία ροής (coronary flow reserve) <2.0 μετά τη χορήγηση αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, 2) στοιχεία μικροαγγειακού σπασμού έπειτα από δοκιμασία πρόκλησης με ακετυλοχολίνη, και απουσία σπασμού επικάρδιων αρτηριών, 3) διαταραχή στην αιματική ροή, η οποία εκτιμάται με την κλίμακα TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) ¹³. Η ισχαιμία διαταράσσει το ενδοθήλιο, γεγονός που ενεργοποιεί τη διαδικασία της φλεγμονής και τελικά προκαλείται δομική και λειτουργική βλάβη στο αγγείο ¹³. Ο ρόλος της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας και των διαταραχών της δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι, εκτός από αιτία ισχαιμίας, μπορεί να είναι και αποτέλεσμα αυτής ¹⁴.

Θρόμβωση των στεφανιαίων ή εμβολισμός που αφορά τη μικροκυκλοφορία ή όταν η μερική λύση του επικάρδιου θρόμβου προκαλεί μη αποφρακτική απεικονιστικά νόσο, μπορεί να οδηγήσει σε MINOCA ¹. Είναι συχνότερο φαινόμενο σε ασθενείς με διαταραχές υπερπηκτικότητας, δεν αποκλείεται όμως και σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό υπερπηκτικής κατάστασης. Παθοφυσιολογικά, δημιουργούνται θρόμβοι που είτε αποφράσσουν την μικροκυκλοφορία είτε προκαλούν εμβολικά φαινόμενα. Ταυτόχρονα τα έμβολα ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια και τη διαδικασία της φλεγμονής, γεγονός που προκαλεί τοπική αγγειοσύσπαση και τελικά περαιτέρω μείωση της στεφανιαίας ροής ³. Οι συχνότερες κληρονομικές θρομβοφιλίες που έχουν ενοχοποιηθεί είναι η μετάλλαξη του παράγοντα V (Leiden), η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C και η έλλειψη πρωτεϊνών C και S ⁴. Όσον αφορά τις επίκτητες θρομβοφιλίες, οι συχνότερες είναι η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP), το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, η θρομβοπενία εκλυόμενη από ηπαρίνη (HIT) και τα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα ¹.

Ο αυτόματος διαχωρισμός στεφανιαίας αρτηρίας (Spontaneous Coronary Artery Dissection - SCAD) είναι ένα λιγότερο συχνό αίτιο MINOCA καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις προκαλεί στένωση του αυλού >50%, στοιχείο που δε συνάδει με τον ορισμό των MINOCA ^{3,15}. Παθοφυσιολογικά, δημιουργείται διαχωρισμός του μέσου με τον έξω χιτώνα του αγγείου και σχηματισμός ενδοτοιχωματικού αιματώματος. Ο ψευδής αυλός που δημιουργείται πιέζει τον αληθή αυλό εμποδίζοντας την αιματική ροή και τελικά προκαλεί ισχαιμία ². Θεωρείται ότι η στένωση είτε βελτιώνεται μέχρι την στιγμή της απεικόνισης, είτε υποεκτιμάται οπότε

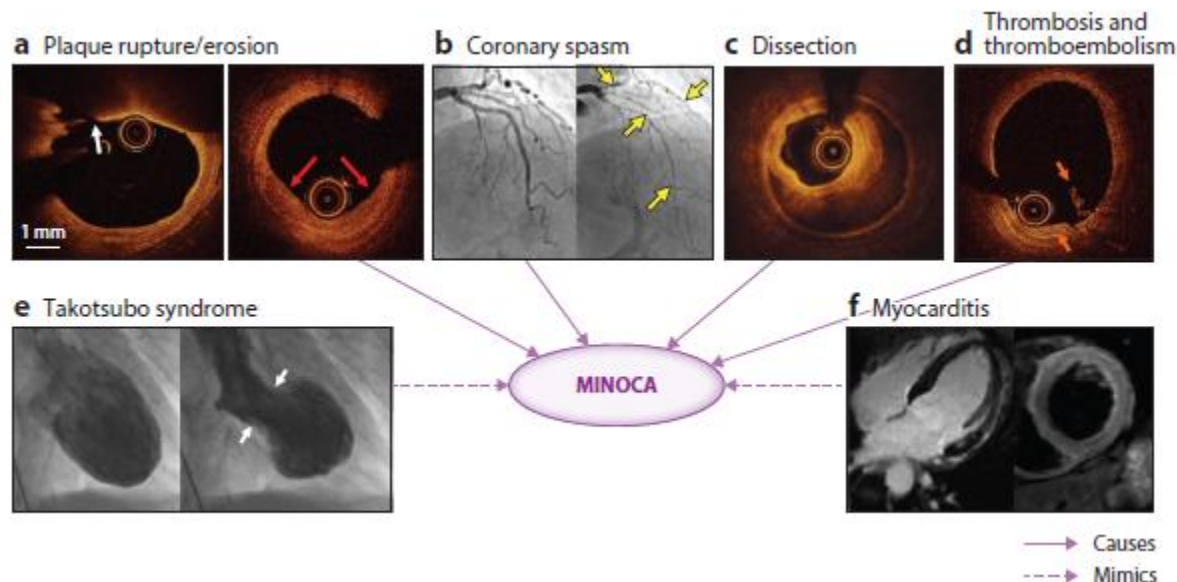
και τελικά κατηγοριοποιείται ως MINOCA ¹⁵. Για το λόγο αυτό στις περιπτώσεις που η αγγειογραφία δεν δίνει σαφείς εικόνες, θα πρέπει να στραφούμε σε μεθόδους ενδοαγγειακής απεικόνισης ¹⁵. Είναι σημαντικά συχνότερος στις γυναίκες (90%) ¹⁵ και ειδικά στην εγκυμοσύνη και την περιγεννητική περίοδο αποτελεί την συχνότερη αιτία εμφράγματος του μυοκαρδίου ¹⁶. Επιπλέον, δεν φαίνεται να σχετίζεται με τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ¹⁵. Αντίθετα, σχετίζεται με νοσήματα του κολλαγόνου και χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου και η σαρκοείδωση ².

Τέλος, αξίζει μια αναφορά σε κλινικές οντότητες που μιμούνται χαρακτηριστικά του εμφράγματος του μυοκαρδίου και θα μπορούσαν λανθασμένα να ταξινομηθούν ως MINOCA. Τέτοιες είναι το σύνδρομο Takotsubo και η μυοκαρδίτιδα.

Το σύνδρομο Takotsubo είναι μια αναστρέψιμη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, με κλινικά, εργαστηριακά και ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά που μοιάζουν με έμφραγμα. Εμφανίζεται συχνότερα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τυπικά μετά από επεισόδιο έντονου στρες. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, πιστεύεται όμως ότι κύριο ρόλο παίζει το αυτόνομο νευρικό σύστημα και η απελευθέρωση κατεχολαμινών ¹⁷.

Η μυοκαρδίτιδα προκαλεί αύξηση της τροπονίνης (cTn) και παρουσιάζεται συχνά με θωρακικό άλγος. Μπορεί να θεωρηθεί ως MINOCA στην αρχική διερεύνηση του ασθενούς, μέχρι να τεθεί η διάγνωση από την μαγνητική τομογραφία καρδιάς ¹⁵.

Στην τελευταία δημοσίευσή της για τα MINOCA, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, εκτός του ότι ενσωματώνει στον ορισμό των MINOCA τον τέταρτο παγκόσμιο ορισμό του εμφράγματος του μυοκαρδίου, αναφέρει πως οι διαγνώσεις αυτές αποκλείονται από τα MINOCA καθώς προκαλούν μυοκαρδιακή βλάβη μέσω μη ισχαιμικών μηχανισμών¹.



Εικόνα 1. Αιτίες (συνεχόμενα βέλη) και μιμητές (διακεκομμένα βέλη) των MINOCA¹⁵

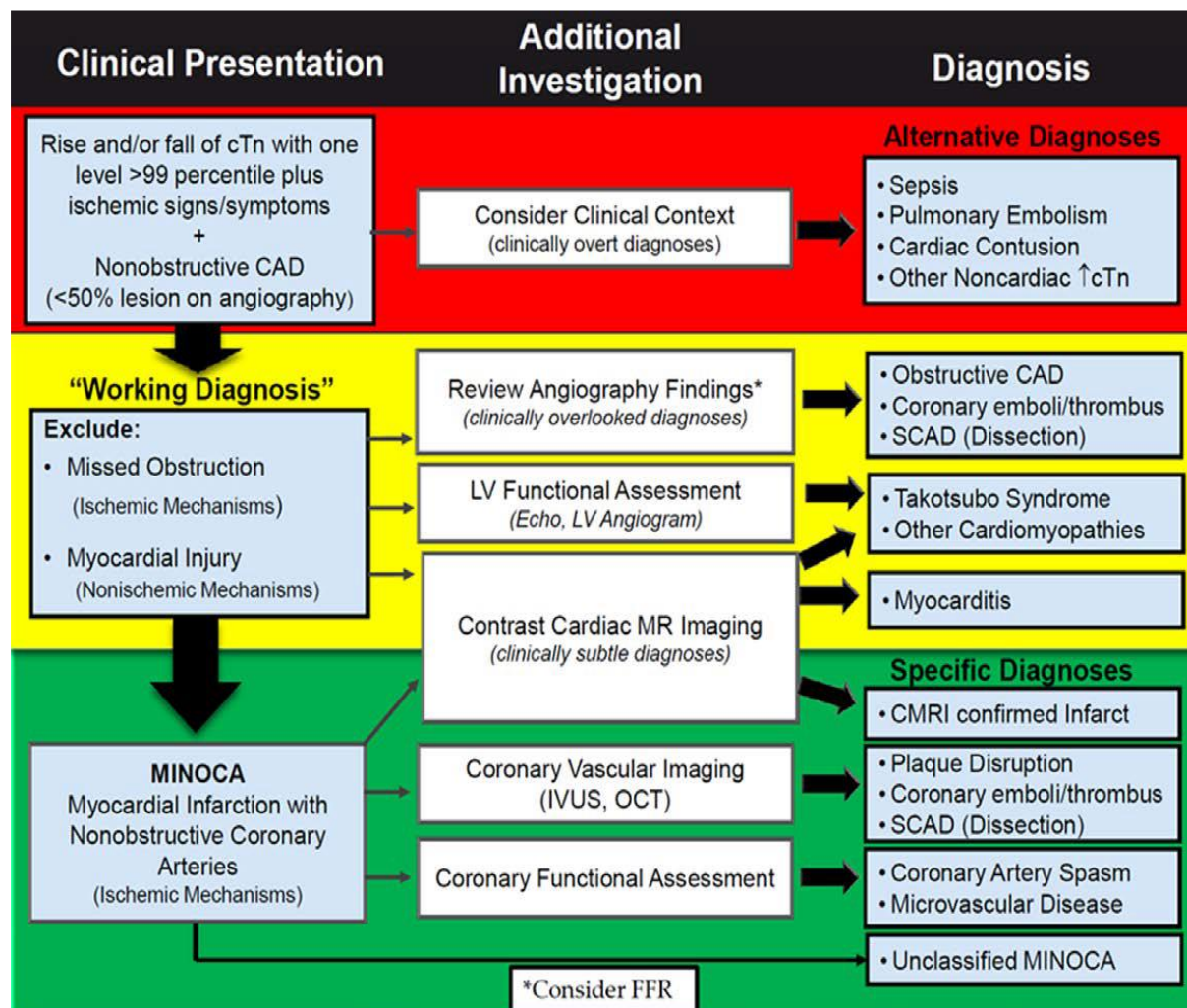
Διάγνωση.

Η διαγνωστική προσέγγιση των MINOCA αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό λόγω της ετερογένειας των πιθανών αιτιών. Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, το 2019, πρότεινε έναν διαγνωστικό αλγόριθμο τριών βημάτων για τα MINOCA (εικόνα 2) ¹.

Στο πρώτο βήμα αποκλείουμε άλλες πιθανές διαγνώσεις, που θα μπορούσαν να προκαλέσουν μυοκαρδιακή βλάβη χωρίς ισχαιμικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό, όπως η σήψη και η πνευμονική εμβολή και άλλες, με βάση το κλινικό πλαίσιο και το ιστορικό του ασθενούς.

Στο δεύτερο βήμα επαναξιολογούμε την στεφανιογραφία για στενώσεις που πιθανώς δεν έγιναν αρχικά αντιληπτές. Ταυτόχρονα, αποκλείουμε άλλες καρδιακές αιτίες μη ισχαιμικής καρδιακής βλάβης όπως η μυοκαρδίτιδα. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (Cardiac Magnetic Resonance - CMR) αποτελεί την εξέταση εκλογής και ακρογωνιαίο λίθο στη διερεύνηση των MINOCA καθώς μπορεί να επιβεβαιώσει απεικονιστικά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ¹. Η διαγνωστική ισχύς της CMR είναι μέγιστη μεταξύ 7-14 ημερών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Στη μελέτη των Dastidar et al φάνηκε ότι πρόωμη (εντός 14 ημερών) διενέργεια CMR μείωσε το ποσοστό των μη-διαγνωστικών απεικονίσεων από 43% σε μόλις 16%, γεγονός που αποδόθηκε στα μεγαλύτερα ποσοστά διάγνωσης μυοκαρδίτιδας και συνδρόμου Takotsubo ¹⁸.

Τελικά, στο τρίτο βήμα τίθεται η διάγνωση του MINOCA και κατόπιν προχωράμε στη διερεύνηση της υποκείμενης αιτιολογίας ¹.



Εικόνα 2. Κλινικός αλγόριθμος για τη διάγνωση των MINOCA ¹

1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το θέμα

Η βέλτιστη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στα MINOCA αποτελεί ερωτηματικό για την σύγχρονη καρδιολογία. Τα τελευταία χρόνια το ερώτημα αυτό έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών και εκτός από τις μελέτες που έχουν συμπεριληφθεί στη συγκεκριμένη εργασία και παρατίθενται παρακάτω, έχουν πραγματοποιηθεί συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις που προσπαθούν να ερμηνεύσουν τα δεδομένα των μελετών αυτών. ^{2,7,19,20}

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Η χρήση των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων αποτελεί βασικό πυλώνα στη διαχείριση ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου και αποφρακτική ΣΝ, όπως έχει καθιερωθεί με βάση τα αποτελέσματα μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών ²¹. Τα νέα δεδομένα δείχνουν ότι τα MINOCA δεν είναι τόσο αθώα επεισόδια, με τη θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία στον 1^ο χρόνο να φτάνει το 4,7% ⁴ ενώ άλλη μελέτη έδειξε ότι το 23,9% των ασθενών με MINOCA εμφάνισαν ένα μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό συμβάν (major adverse cardiovascular event-MACE) στα 4 χρόνια παρακολούθησης ²². Αν και στην κλινική πράξη η διαχείριση των ασθενών με MINOCA γίνεται περίπου με τον ίδιο τρόπο με τους ασθενείς με αποφρακτική ΣΝ ²³, εντούτοις το όφελος των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων στα MINOCA μένει να αποδειχτεί ⁷. Στόχος αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η αξιολόγηση των υπαρχόντων δεδομένων για το ρόλο της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας στα MINOCA.

2.2 Κριτήρια ένταξης μελετών στην ανασκόπηση (Κριτήρια PICO)

Στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο PICO (Πίνακας 1). Ο πληθυσμός (population) που μελετήθηκε αφορά ασθενείς με MINOCA. Η παρέμβαση (intervention) είναι η χρήση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η σύγκριση θα γίνει μεταξύ της λήψης και της μη λήψης της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Τέλος, το αποτέλεσμα (outcome) είναι η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής παρέμβασης.

Πίνακας 1: Τα κριτήρια PICO

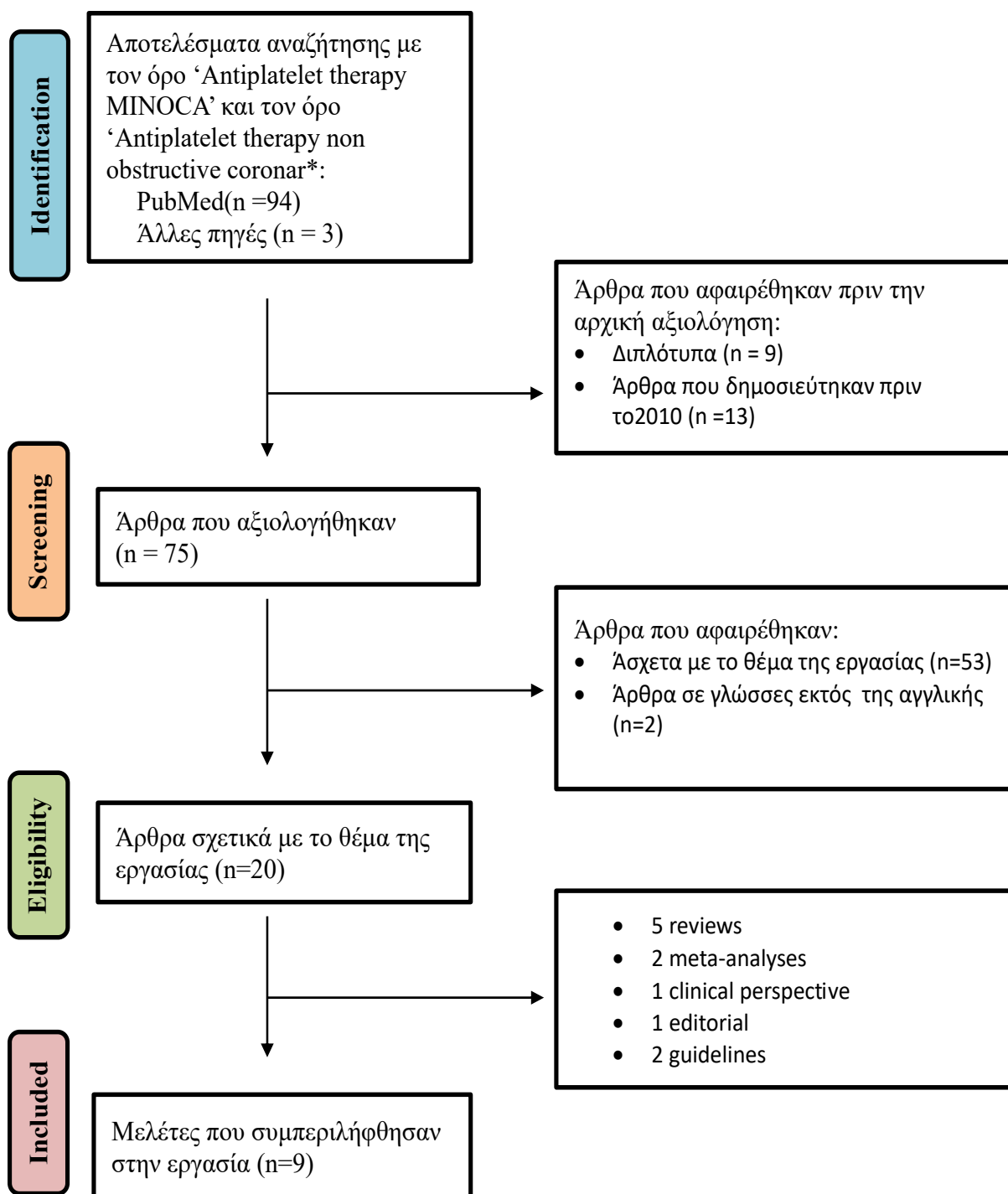
Population	Ασθενείς με MINOCA
Intervention	Χρήση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής
Comparison	Λήψη ή μη λήψη της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής
Outcome	Αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής παρέμβασης

2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση με τους αγγλικούς όρους ‘Antiplatelet therapy MINOCA’, ‘Antiplatelet therapy non obstructive coronar*’ στη βάση δεδομένων του PubMed. Κατόπιν επιλέχθηκαν άρθρα και μελέτες που δημοσιεύτηκαν μετά το 2010 και μόνον στην αγγλική γλώσσα. Από το σύνολο που προέκυψε τελικά επιλέχθηκαν μόνο οι μελέτες που είτε αφορούσαν την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στα MINOCA, είτε τη δευτερογενή πρόληψη των MINOCA γενικά, συμπεριλαμβανομένης και της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Από τα αρχικά 94 άρθρα που προέκυψαν εξαιρέθηκαν 9 ως διπλότυπα και 13 που είχαν δημοσιευθεί πριν το 2010. Μετά από την ανάγνωση του τίτλου και της περίληψης, εξαιρέθηκαν 53 ως μη σχετικά με το θέμα της ανασκόπησης καθώς και 2 άρθρα που ήταν γραμμένα σε γλώσσες εκτός της αγγλικής. Μετά από ανάγνωση του πλήρους κειμένου προέκυψαν 6 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση. Τέλος, μετά από αναζήτηση στη βιβλιογραφία των μελετών και των ανασκοπήσεων, προστέθηκαν στο τελικό σύνολο 3 μελέτες που δεν είχαν εντοπιστεί στην τελική αναζήτηση. Η στρατηγική αναζήτησης που ακολουθήθηκε συνοψίζεται στο παρακάτω διάγραμμα ροής.

Identification of studies via databases and registers



Διάγραμμα ροής (Τεχνική PRISMA). Η στρατηγική αναζήτησης που ακολουθήθηκε για την επιλογή των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση.

2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Οι μελέτες που πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια αξιολογήθηκαν και κατόπιν έγινε η εξαγωγή των παρακάτω δεδομένων: 1) Έτη που πραγματοποιήθηκε η κάθε μελέτη, 2) αριθμός των ασθενών που παρακολούθηθηκαν, 3) μέσος όρος ηλικίας ασθενών, 4) μέση διάρκεια παρακολούθησης, 5) είδος αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (μονή ή διπλή), 6) τύπος αναστολέα P₂Y₁₂.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

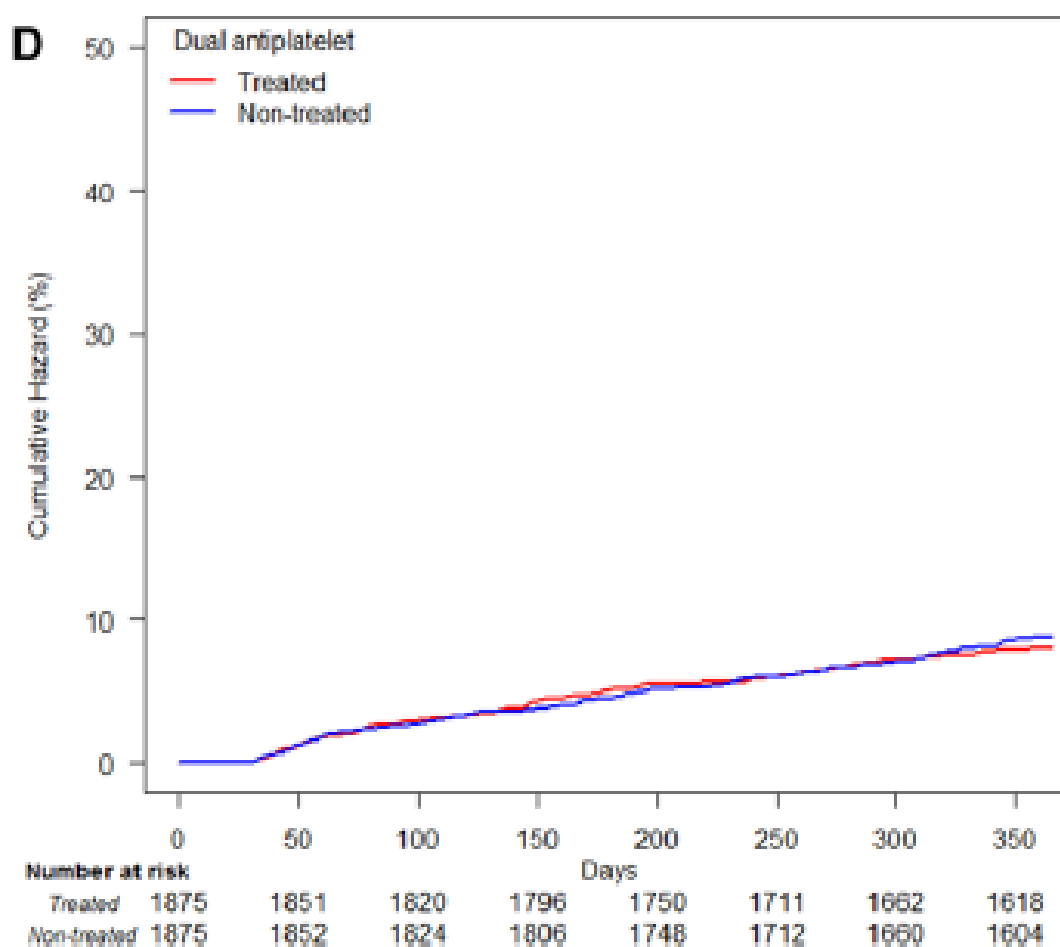
3.1 Επιλογή μελετών

1^η μελέτη.

Οι Lindahl et al ²² δημοσίευσαν το 2017 μια μελέτη παρατήρησης για τη δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με MINOCA. Αναζήτησαν ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου που είχαν καταγραφεί στη σουηδική βάση δεδομένων SWEDHEART από το 2003 μέχρι το 2013. Από τους 199,162 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου ανευρέθηκαν 9,466 ασθενείς με MINOCA και τελικά 9,136 εντάχθηκαν στη μελέτη. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η εμφάνιση μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων τα οποία ορίστηκαν ως θνησιμότητα από κάθε αιτία, νοσηλεία για έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια. Ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ορίστηκαν οι επιμέρους παράμετροι του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου καθώς και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα και η νοσηλεία για αιμορραγικά επεισόδια. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο για 4.1 έτη για τις υπόλοιπες παραμέτρους δευτερογενούς πρόληψης, ενώ όμως για τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή παρακολούθηθηκαν μόνο για 1 έτος καθώς αυτή ήταν η προτεινόμενη διάρκεια λήψης της συγκεκριμένης θεραπείας. Επιπρόσθετα, η παρακολούθηση ξεκίνησε μετά τον πρώτο μήνα από την ημέρα του εξιτηρίου καθώς οι ερευνητές θεώρησαν ότι στον πρώτο μήνα η δευτερογενής πρόληψη δεν θα εμφάνιζε κάποιο όφελος. Το 61% των ασθενών της μελέτης ήταν γυναίκες, η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 65.6 έτη ενώ μετά το εξιτήριο το 90.1 % ελάμβανε μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και το 66,4 % ελάμβανε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη.

Αποτελέσματα. Οι ασθενείς που έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είχαν στατιστικά μη σημαντική μείωση κινδύνου για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (HR, 0.90; 95% CI, 0.74–1.08) (Εικόνα 3) και στατιστικά μη σημαντική αύξηση του κινδύνου νοσηλείας για αιμορραγικά συμβάντα (HR, 1.33; 95% CI, 0.73–2.42). Τα ευρήματα αυτά ήταν σταθερά σε υποομάδες βασισμένες στο φύλο και την ηλικία. Οι συγγραφείς δεν κατέληξαν σε συσχέτιση μεταξύ της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου ούτε όμως και με αυξημένα αιμορραγικά συμβάντα.

Περιορισμοί. Η ακριβής διάρκεια της λήψης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν ήταν σαφής. Επιπλέον, δε μελετήθηκαν τα επιμέρους αίτια των MINOCA.



Εικόνα 3. Εμφάνιση μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων για ασθενείς που έλαβαν (κόκκινη γραμμή) και ασθενείς που δεν έλαβαν (μπλε γραμμή) διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή²²

2^η μελέτη.

Οι Ciliberti et al ²⁴ πραγματοποίησαν μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη για τη φαρμακευτική θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με MINOCA. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν είχαν διαγνωστεί με MINOCA μεταξύ του 2012 και του 2018. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η θνησιμότητα από κάθε αιτία ή το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή στεφανιαίο σύνδρομο ή η καρδιακή ανεπάρκεια που οδηγεί σε νοσηλεία ή το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 621 ασθενείς με μέση ηλικία τα 65.1 έτη ενώ σε ποσοστό 55.4% ήταν γυναίκες. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 90 μήνες. Οι ασθενείς που μελετήθηκαν ελάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και αναστολέα P2Y12 υποδοχέα σε ποσοστό 58.8% ενώ ασπιρίνη ελάμβανε συνολικά το 87.9% των ασθενών.

Αποτελέσματα. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δε συσχετίστηκε με μείωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (HR 1.04, 95%CI (0.68–1.59)). Η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένη εμφάνιση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (HR 2.47, 95%CI 1.05-5.78, $p=0.04$). Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι δεν υπήρχαν δεδομένα για να συγκριθούν οι καρδιαγγειακοί με τους μη καρδιαγγειακούς θανάτους, ούτε δεδομένα για μείζονες ή θανατηφόρες αιμορραγίες, που θα μπορούσαν να δώσουν μια ορθότερη ερμηνεία στη συσχέτιση αυτή.

Περιορισμοί. Δεν μελετήθηκαν οι επιμέρους αιτιολογίες των MINOCA, δεν έγινε ξεκάθαρο το είδος και η διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

3^η μελέτη.

Οι Paolisso et al. ²⁵ μελέτησαν τη δευτερογενή πρόληψη και τα αποτελέσματά της σε ασθενείς με MINOCA. Συγκέντρωσαν 1,141 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε πρώιμη στεφανιογραφία (τις πρώτες 48 ώρες της νοσηλείας) λόγω εμφράγματος του μυοκαρδίου από το 2016 έως το 2018. Από αυτούς, με βάση τα κριτήρια που δημοσίευσε η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία το 2016, οι 134 ταξινομήθηκαν ως MINOCA. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο θεωρήθηκε η θνησιμότητα από κάθε αιτία, η νέα νοσηλεία για έμφραγμα του μυοκαρδίου και η εμφάνιση μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων τα οποία ορίστηκαν ως θνησιμότητα από κάθε αιτία, νοσηλεία για έμφραγμα, ισχαιμικό εγκεφαλικό, καρδιακή ανεπάρκεια. Αξίζει να αναφέρουμε ότι στη μελέτη αυτή οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε μαγνητική

τομογραφία καρδιάς ή/και αξονική υπολογιστική πνευμονική αγγειογραφία (κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ή μέσα σε ένα μήνα από το εξιτήριο. Αυτό συνέβη για να αποκλειστούν μη ισχαιμικά αίτια τροπονιναιμίας. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 19.35 ± 10.6 μήνες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 65.73 έτη ενώ το 59% των ασθενών ήταν γυναίκες. Το 75,9% έλαβε μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη ή αναστολέα υποδοχέα P2Y12 και το 42,1% έλαβε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή .

Αποτελέσματα. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δε συσχετίστηκε με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης της θνητότητας από κάθε αιτία [HR 0.48, 95%CI (0.14–1.64)] ή μειωμένη εμφάνιση MACE [HR 0.42, 95%CI (0.14–1.24)]. Η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη ή αναστολέα υποδοχέα P2Y12 επίσης δε συσχετίστηκε με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης θνητότητας από κάθε αιτία [HR 0.93, 95%CI (0.20–4.33) και HR 0.85, 95%CI (0.26–2.78) αντίστοιχα] ή μειωμένη εμφάνιση MACE [HR 0.80, 95%CI (0.23–2.85) και HR 0.82, 95%CI (0.30–2.27) αντίστοιχα]. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, μονή ή διπλή, δε φάνηκε να ωφελεί τους ασθενείς με MINOCA.

Περιορισμοί. Δεν μελετήθηκαν οι επιμέρους αιτιολογίες των MINOCA, δεν έγινε ξεκάθαρο το είδος και η διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

4^η μελέτη.

Οι Kovach et al ²⁶ δημοσίευσαν το 2021 μια μελέτη στην οποία συνέκριναν τα χαρακτηριστικά των ασθενών με MINOCA με αυτά των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου και με αποφρακτική ΣΝ. Μελετήθηκαν ασθενείς από τη βάση δεδομένων των βετεράνων των ΗΠΑ, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφία μεταξύ 2008 και 2017. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων που ορίστηκαν ως θνησιμότητα από κάθε αιτία, νοσηλεία για έμφραγμα, ισχαιμικό εγκεφαλικό, καρδιακή ανεπάρκεια. Από τους 3,924 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι 1,986 διαγνώστηκαν με MINOCA. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1 έτος. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 64 έτη ενώ λόγω της βάσης δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε, το 94% των ασθενών ήταν άντρες. Το 20% των ασθενών έλαβε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Αποτελέσματα. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δε συσχετίστηκε με μείωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου [HR 1.02, 95%CI (0.58–1.80)].

Περιορισμοί. Δεν μελετήθηκαν οι επιμέρους αιτιολογίες των MINOCA, δεν έγινε ξεκάθαρο το είδος και η διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

5^η μελέτη.

Οι Abdu et al.²⁷ μελέτησαν τα οφέλη της δευτερογενούς πρόληψης στην πρόγνωση ασθενών με MINOCA. Σε αυτήν την αναδρομική μελέτη επιλέχθηκαν ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με MINOCA μεταξύ του 2014 και του 2018. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων που ορίστηκαν ως θνησιμότητα από κάθε αιτία, νοσηλεία για έμφραγμα, ισχαιμικό εγκεφαλικό, καρδιακή ανεπάρκεια. Ο πληθυσμός που μελετήθηκε αποτελούνταν από 259 ασθενείς με MINOCA. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 2 έτη. Το 43% των ασθενών έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Αποτελέσματα. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν συσχετίστηκε με μείωση της επίπτωσης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου [HR 1.53, 95%CI (0.78–3.01)].

Περιορισμοί. Δεν μελετήθηκαν οι επιμέρους αιτιολογίες των MINOCA, δεν έγινε ξεκάθαρο το είδος και η διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

6^η μελέτη.

Σε μια διαφορετική μελέτη από τις παραπάνω, οι Montenegro et al.²⁸ ήθελαν να εντοπίσουν τους ασθενείς με MINOCA για τους οποίους οι θεράποντες ιατροί θεωρούν ότι θα επωφεληθούν από τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Πρόκειται για μια πορτογαλική πολυκεντρική μελέτη που ανέλυσε 16,237 ασθενείς οι οποίοι υπέστησαν για πρώτη φορά έμφραγμα του μυοκαρδίου από το 2010 μέχρι το 2017. Από αυτούς οι 709 (4.4%) κατηγοριοποιήθηκαν ως MINOCA. Η μέση ηλικία των ασθενών με MINOCA ήταν τα 64 έτη ενώ το 46.3 % των ασθενών ήταν γυναίκες. Το 55% έλαβε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με το εξιτήριο. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στο εξιτήριο.

Αποτελέσματα. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που εντοπίστηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες για τη χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ήταν ο φλεβοκομβικός ρυθμός στο ηλεκτροκαρδιογράφημα [OR 3.94, 95%CI (2.07-7.48)], το αρρεν φύλο [OR 1.67, 95%CI (1.05-2.38)], το κάπνισμα [OR 1.82, 95%CI (1.05-3.16)], το προηγούμενο ιστορικό διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης [OR 3.18, 95%CI (1.48-6.81)] και η ύπαρξη ανάσπασης του διαστήματος ST κατά τη διάγνωση [OR 2.7, 95%CI (1.59-4.76)].

Περιορισμοί. Δεν μελετήθηκαν οι επιμέρους αιτιολογίες των MINOCA, δεν έγινε ξεκάθαρο το είδος και η διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

7^η μελέτη.

Οι Cho et al.²⁹ σε μελέτη τους που δημοσιεύτηκε το 2019 ασχολήθηκαν με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην αγγειοσυσπαστική στηθάγχη. Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη με 2,960 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δοκιμασία πρόκλησης με εργονοβίνη και στεφανιογραφικό έλεγχο. Από αυτούς 1,838 διαγνώστηκαν είτε με σαφή (definite) αγγειοσυσπαστική στηθάγχη (n=680) είτε με ενδιάμεση (intermediate) αγγειοσυσπαστική στηθάγχη (n=1,212). Η σαφής ορίστηκε ως στένωση ολική (100%) ή υφολική (>90%) στένωση του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας με ταυτόχρονη εμφάνιση συμπτωμάτων και/ή ηλεκτροκαρδιογραφικών σημείων ισχαιμίας του μυοκαρδίου ενώ η ενδιάμεση ορίστηκε ως στένωση 50-90% με ή χωρίς συμπτώματα ή/και ηλεκτροκαρδιογραφικά στοιχεία ισχαιμίας. Το σύνολο των ασθενών με αγγειοσυσπαστική στηθάγχη χωρίστηκε στη συνέχεια σε 4 υποομάδες: 1,011 ασθενείς που δεν έλαβαν κανένα αντιαιμοπεταλιακό, 641 ασθενείς που έλαβαν μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη, 56 ασθενείς που έλαβαν μονή αντιαιμοπεταλική αγωγή με κλοπιδογρέλη και 130 ασθενείς που έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε μια σύνθεση της επίπτωσης καρδιακού θανάτου, οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και νέας συμπτωματικής αρρυθμίας. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 3 χρόνια.

Αποτελέσματα. Η επίπτωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου ήταν σημαντικά αυξημένη στην υποομάδα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε σχέση με αυτή της υποομάδας χωρίς καμία αντιαιμοπεταλιακή αγωγή [10.8% έναντι 4.4% , HR=2.41, 95%CI (1.32-4.40), p=0.004]. Μετά από ανάλυση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου στα επιμέρους στοιχεία του, φάνηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, νέας αρρυθμίας και καρδιακού θανάτου ήταν αυξημένη στην υποομάδα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με HR 2.19, 95%CI 1.03-4.65, HR 2.48, 95%CI 0.79-7.80 και HR 1.95, 95%CI 0.40-9.37) αντίστοιχα.

Η υποομάδα που έλαβε μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη έδειξε παρόμοια ποσοστά εμφάνισης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου και των επιμέρους

στοιχείων του με την ομάδα που δεν έλαβε θεραπεία [HR 0.96, 95%CI 0.59–1.55, $p = 0.872$].

Περιορισμοί. Πρόκειται για μη τυχαιοποιημένη μελέτη.

8^η μελέτη.

Στην προοπτική μελέτη παρατήρησης που δημοσίευσαν το 2021, οι Gao et al ³⁰ προσπάθησαν να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τικαγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με MINOCA οι οποίοι ελάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούταν από 1,091 ασθενείς με MINOCA εκ των οποίων οι 878 έλαβαν κλοπιδογρέλη και οι 213 έλαβαν τικαγρελόρη μαζί με ασπιρίνη για ένα χρόνο. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων που ορίστηκαν ως θνησιμότητα από κάθε αιτία, νοσηλεία για έμφραγμα, ισχαιμικό εγκεφαλικό, καρδιακή ανεπάρκεια και ασταθή στηθάγχη. Ως κύριο σημείο ασφάλειας ορίστηκαν οι μείζονες και ελάσσονες αιμορραγίες κατά TIMI. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 41.7 μήνες.

Αποτελέσματα. Η επίπτωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου ήταν παρόμοια στην ομάδα της κλοπιδογρέλης με αυτή στην ομάδα της τικαγρελόρης (14.3 vs. 15.0%; $p = 0.802$). Η χρήση τικαγρελόρης δε συσχετίστηκε με αυξημένη εμφάνιση μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (HR 1.25, 95% CI: 0.84–1.86, $p = 0.262$). Όσον αφορά την ασφάλεια, δεν ανεδείχθησαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ κλοπιδογρέλης και τικαγρελόρης στον κίνδυνο αιμορραγίας (HR 1.67, 95% CI: 0.83–3.36, $p = 0.149$).

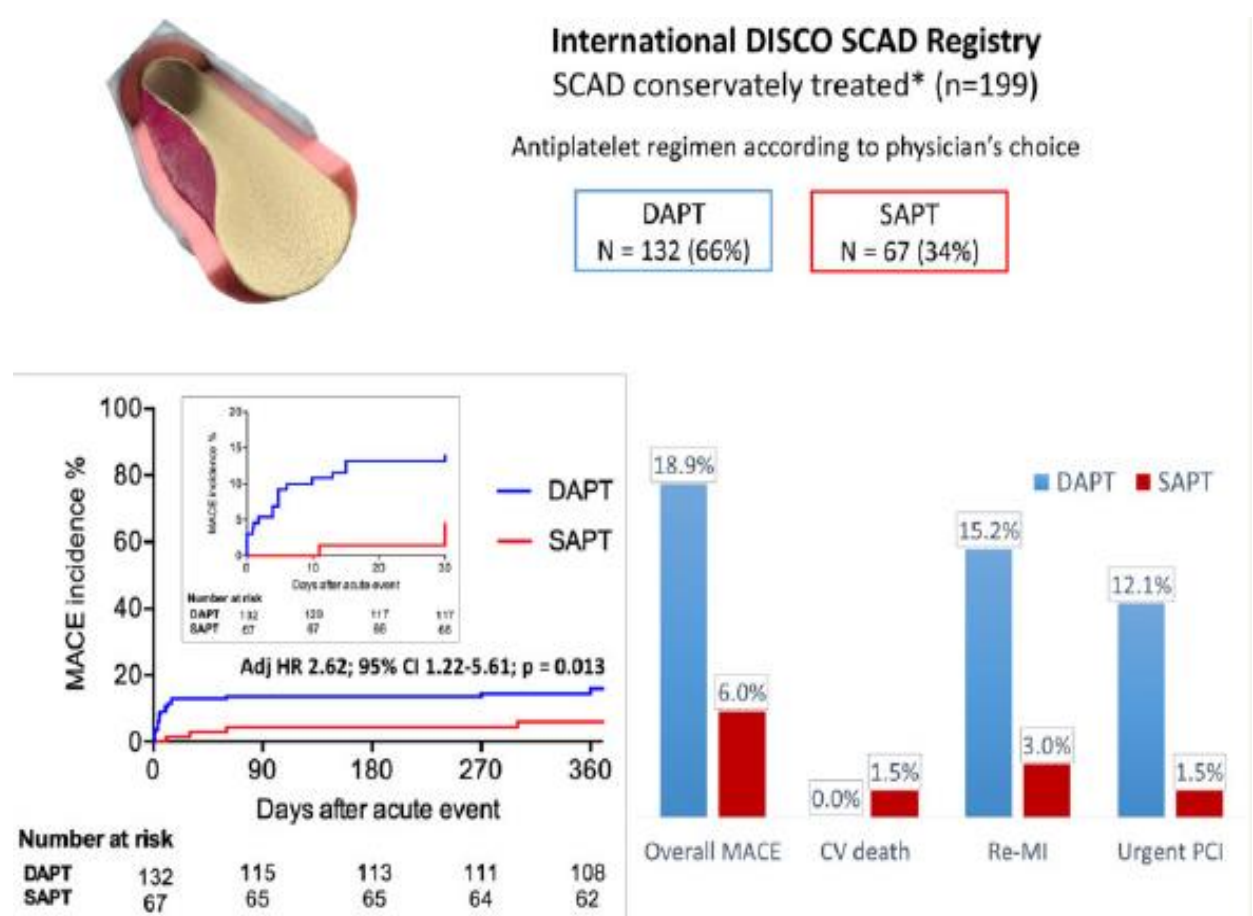
Περιορισμοί. Πρόκειται για μονοκεντρική μελέτη, δε μελετήθηκαν τα επιμέρους αίτια των MINOCA, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης δεν εκτιμήθηκε η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία.

9^η μελέτη.

Τέλος, οι Cerrato et al ³¹ το 2021 μελέτησαν το ρόλο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με αυτόματο διαχωρισμό των στεφανιαίων. Σε αυτή την πολυκεντρική αναδρομική μελέτη παρατήρησης εντοπίστηκαν αρχικά 314 ασθενείς με διαχωρισμό των στεφανιαίων εκ των οποίων οι 199 αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Το 89% των ασθενών ήταν γυναίκες, ενώ το 92% είχε παρουσιαστεί με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η μέση ηλικία των ασθενών που μελετήθηκαν ήταν 52.3 έτη. 67 ασθενείς (33.7%)

έλαβαν μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και 132 (66,3%) έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και πιο συγκεκριμένα το 62.9% έλαβε κλοπιδογρέλη και το 36.4 % έλαβε τικαγρελόρη σε συνδυασμό με ασπιρίνη. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η εμφάνιση μείζονος ανεπιθύμητου καρδιαγγειακού συμβάντος το οποίο ορίστηκε ως θάνατος από κάθε αιτία, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη προγραμματισμένη επαναγγείωση (χειρουργική ή διαδερμική). Ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ορίστηκαν η εμφάνιση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου ενδονοσοκομειακά και η εμφάνιση αιμορραγικών εκδηλώσεων στους 12 μήνες (με βάση την ταξινόμηση BARC). Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1 έτος.

Αποτελέσματα. Οι ασθενείς που έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου [18.9% vs. 6.0%, HR 2.62; 95% CI 1.22–5.61; P = 0.013]. Επιπλέον, παρουσίασαν μεγαλύτερο ποσοστό αιμορραγιών [12(9.1%) vs. 3 (4.5%) ιαντίστοιχα, P= 0.24]. (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Η επίδραση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, μονής ή διπλής, στις 30 ημέρες και τους 12 μήνες σε ασθενείς με αυτόματο διαχωρισμό των στεφανιαίων ³¹

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται συνοπτικά τα κύρια χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθησαν στην ανασκόπηση.

Πίνακας 2. Κύρια χαρακτηριστικά των μελετών που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση

Βιβλιογραφία	Μεθοδολογία	Μέγεθος δείγματος	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο (PE)	Διάρκεια παρακολούθησης	Αποτελέσματα	Περιορισμοί
Lindahl et al. ²²	Μελέτη παρατήρησης της Σουηδικής βάσης δεδομένων SWEDEHEART μεταξύ 2003 και 2013	9,466 ασθενείς με MINOCA, 66,4% έλαβαν DAPT (ασπιρίνη + κλοπιδογρέλη)	MACE: θνησιμότητα από κάθε αιτία, νοσηλεία για OEM, IAE, KA	1 έτος (4.1 έτη για τις υπόλοιπες παραμέτρους)	Η DAPT δεν συσχετίστηκε με μείωση του PE	Δεν μελετήθηκαν οι επιμέρους αιτίες των MINOCA, η διάρκεια της DAPT δεν ήταν σαφής
Ciliberti et al. ²⁴	Ιταλική πολυκεντρική αναδρομική μελέτη ασθενών που διαγνώστηκαν με MINOCA μεταξύ 2012 και 2018	621 ασθενείς, 58,8% έλαβαν DAPT	Θνησιμότητα από κάθε αιτία ή OEM ή όξυ στεφανιαίο σύνδρομο ή KA που οδηγεί σε νοσηλεία ή IAE	90 μήνες	Η DAPT δεν συσχετίστηκε με μείωση του PE. Η SAPT συσχετίστηκε με αύξηση του PE	Δεν μελετήθηκαν οι επιμέρους αιτίες των MINOCA, δεν ήταν σαφές το είδος και η διάρκεια της DAPT
Paolisso et al. ²⁵	Ασθενείς με OEM που υποβλήθηκαν σε πρώιμη στεφανιογραφία μεταξύ 2016 και 2018 από τη βάση δεδομένων του Πανεπιστημίου της Bologna	134 ασθενείς από τους 1.141 διαγνώστηκαν ως MINOCA, 42.1% έλαβαν DAPT	MACE: θνησιμότητα από κάθε αιτία, νοσηλεία για OEM, IAE, KA	19.35 ± 10.65 μήνες	Η SAPT και η DAPT δε συσχετίστηκαν με μείωση του PE	Δεν μελετήθηκαν οι επιμέρους αιτίες των MINOCA, δεν ήταν σαφές το είδος και η διάρκεια της DAPT
Kovach et al. ²⁶	Ασθενείς που διαγνώστηκαν με MINOCA κατόπιν στεφανιογραφίας από τη βάση δεδομένων του Veteran Affairs system	1,986 ασθενείς διαγνώστηκαν με MINOCA, 20% έλαβαν DAPT	MACE: θνησιμότητα από κάθε αιτία, νοσηλεία για OEM, IAE, KA	1 έτος	Η DAPT δε συσχετίστηκε με μείωση του PE	Δεν μελετήθηκαν οι επιμέρους αιτίες των MINOCA, δεν ήταν σαφές το είδος και η διάρκεια της DAPT

Adbu et al. ²⁷	Μονοκεντρική αναδρομική μελέτη ασθενών που διαγνώστηκαν με MINOCA μεταξύ 2014- 2018	259 ασθενείς(9.1%) ταξινομήθηκαν ως MINOCA, 43.1% έλαβαν DAPT	MACE: θνησιμότητα από κάθε αιτία, νοσηλεία για OEM, IAE, KA	2 έτη	Η DAPT δε συσχετίστηκε με μείωση του PE	Δεν μελετήθηκαν οι επιμέρους αιτίες των MINOCA
Montenegro et al. ²⁸	Πολυκεντρική πορτογαλική βάση δεδομένων με ασθενείς με OEM μεταξύ 2010-2017 και στένωση $\leq 50\%$	709 ασθενείς με MINOCA, 55% (309) έλαβαν DAPT	DAPT στο εξιτήριο		Ανεξάρτητοι παράγοντες χορήγησης DAPT: άρρεν φύλο, κάπνισμα, φλεβοκομβικός ρυθμός, STEMI, ιστορικό PCI.	Δεν μελετήθηκαν οι επιμέρους αιτίες των MINOCA
Cho et al. ²⁹	Προοπτική μελέτη ασθενών που διαγνώστηκαν με αγγειοσυσπαστική στηθάγχη	1838 ασθενείς, 1011 δεν έλαβαν αντιαιμοπεταλιακό, 641 ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη, 56 ασθενείς έλαβαν κλοπιδογρέλη και 130 ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη	Σύνθεση της επίπτωσης καρδιακού θανάτου, οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και νέας συμπτωματικής αρρυθμίας	3 έτη	Η DAPT σχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση του PE	Μη τυχαιοποιημένη μελέτη
Gao et al. ³⁰	Προοπτική μελέτη παρατήρησης για αποτελεσματικότητα και ασφάλεια τικαγρελώρας συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με MINOCA	1,091 ασθενείς με MINOCA, 878 έλαβαν κλοπιδογρέλη, 213 έλαβαν τικαγρελώρα μαζί με ασπιρίνη	MACE: θνησιμότητα από κάθε αιτία, νοσηλεία για OEM, IAE, KA και ασταθή στηθάγχη	41.7 μήνες	Η τικαγρελώρα δε συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση του PE	Μονοκεντρική μελέτη, δε μελετήθηκαν τα επιμέρους αίτια των MINOCA, δεν εκτιμήθηκε η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία.
Cerrato et al ³¹	Πολυκεντρική αναδρομική μελέτη ιταλικής βάσης δεδομένων για το ρόλο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με SCAD	199 ασθενείς, 67 (33.7%) έλαβαν SAPT και 132 (66.3%) έλαβαν DAPT- 62.9% κλοπιδογρέλη και 36.4% τικαγρελώρα μαζί με ασπιρίνη	MACE: θάνατος από κάθε αιτία, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη προγραμματισμένη επαναγγείωση (χειρουργική ή διαδερμική).	1 έτος	Η DAPT σχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση του PE	

Συντομογραφίες Πίνακα 2:

DAPT: Dual antiplatelet therapy

MACE: Major adverse cardiovascular events

MINOCA: Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries

PCI: Percutaneous coronary intervention

PE: Primary endpoint

SAPT: Single antiplatelet therapy

SCAD: Spontaneous coronary artery dissection

IAE: Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΚΑ: Καρδιακή ανεπάρκεια

OEM: Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Στόχος της συγκεκριμένης ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση του ρόλου της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας στα MINOCA. Με βάση τα αποτελέσματα των πλέον πρόσφατων μελετών, γίνεται σαφές ότι το όφελος των αντιαιμοπεταλιακών στα MINOCA αμφισβητείται, είτε πρόκειται για μονή είτε πρόκειται για διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία.

Η πρώτη μελέτη που ασχολήθηκε με τη δευτερογενή πρόληψη των MINOCA ήταν αυτή των Lindahl et al ²² η οποία και δεν κατάφερε να αναδείξει όφελος ούτε όμως και αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών συμβάντων από τη χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Ίδια αποτελέσματα για τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έδειξαν και μικρότερες μελέτες όπως αυτές των Kovach et al ²⁶ και Abdu et al ²⁷. Οι Paolisso et al ²⁵ δεν ανέδειξαν όφελος για τη χορήγηση μονής ή διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας στους ασθενείς με MINOCA ενώ τα αποτελέσματα της μελέτης των Ciliberti et al ²⁴ δείχνουν αρνητική επίδραση της μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Η συνολικά ουδέτερη εικόνα που αναδεικνύουν οι μελέτες μπορεί να οφείλεται μερικώς και στην ετερογένεια του πληθυσμού των ασθενών με MINOCA αφού ορισμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν όφελος, ενώ άλλοι όχι, ανάλογα με την εκάστοτε υποκείμενη παθοφυσιολογία. Ένα μεγάλο μειονέκτημα των υπάρχουσών μελετών

είναι ότι αντιμετωπίζουν τους ασθενείς με MINOCA σαν ένα ενιαίο σύνολο ασθενών και δεν αναφέρονται στις επιμέρους αιτιολογίες τους, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει τα τελικά αποτελέσματα.

Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην παθοφυσιολογία συγκεκριμένων αιτίων των MINOCA δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ιδιαίτερα, για τις μη αθηροσκληρωτικές διαταραχές, δεν φαίνεται να υπάρχει ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών και των αιμοπεταλίων. Σε μελέτες που ασχολούνται με μεμονωμένα αίτια των MINOCA, όπως αυτές των Cho et al ²⁹ και Cerrato et al ³¹ για την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε ασθενείς με αγγειοσυσπαστική στηθάγχη και αυτόματο διαχωρισμό των στεφανιαίων αντίστοιχα, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είχε χειρότερα αποτελέσματα από τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη. Ταυτόχρονα όμως στη μελέτη της αγγειοσυσπαστικής στηθάγχης, ούτε η ομάδα της ασπιρίνης είχε όφελος σε σχέση με την ομάδα ασθενών που δεν έλαβαν κανένα αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Montenegro et al ²⁸ για το ποιο προφίλ ασθενών με MINOCA επιλέγουν οι θεράποντες ιατροί να αντιμετωπίσουν με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Αν εξαιρέσουμε το φλεβοκομβικό ρυθμό, οι υπόλοιποι παράγοντες που φάνηκε να επηρεάζουν την επιλογή των ιατρών είναι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο αθηροθρομβωτικό κίνδυνο. Προφανώς, οι ασθενείς με μη φλεβοκομβικό ρυθμό, που είχαν πιθανότατα κολπική μαρμαρυγή ή κολπικό πτερυγισμό, έλαβαν από του στόματος αντιπηκτικά και όχι αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Φαίνεται λοιπόν ότι, όσο δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες αλλά και τεκμηριωμένα δεδομένα για το όφελος των αντιαιμοπεταλιακών στους ασθενείς με MINOCA, η αντιμετώπιση τους γίνεται με βάση τα όσα γνωρίζουμε για τα εμφράγματα σε ασθενείς με αποφρακτική ΣΝ.

Από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, είναι γνωστό ότι η τικαγρελόρη έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με την κλοπιδογρέλη για το έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ασθενείς με αποφρακτική ΣΝ ³². Η μελέτη των Gao et al. ³⁰ διερεύννησε την επίδραση της τικαγρελόρης σε ασθενείς με MINOCA στα πλαίσια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη. Σε αντίθεση όμως με τα εμφράγματα λόγω αποφρακτικής ΣΝ, στους ασθενείς με MINOCA, η τικαγρελόρη δεν έδειξε ανωτερότητα συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη, αλλά ούτε και αύξηση των αιμορραγιών. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής τονίζουν ακόμη περισσότερο τις παθοφυσιολογικές διαφορές των δύο αυτών κλινικών οντοτήτων. Φανερώνουν

επίσης, την ανάγκη διενέργειας μεγαλύτερων μελετών που θα χρησιμοποιούν ενδεχόμενα διαφορετικούς αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες στους ασθενείς αυτούς.

Τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης συμφωνούν με τα αποτελέσματα προηγούμενων ανασκοπήσεων και μίας μετα-ανάλυσης που έχουν γίνει πάνω στο συγκεκριμένο θέμα. Οι Lindahl et al ² δεν ανέδειξαν όφελος της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στους ασθενείς με MINOCA. Η ομάδα των Ortega et al ⁷ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα μπορεί να μην έχουν όφελος στους ασθενείς με MINOCA, ιδιαίτερα σε μη-αθηροσκληρωτικά αίτια ενώ ούτε στην ανασκόπηση των Chen et al ²⁰ φάνηκε όφελος της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με MINOCA. Τέλος, σε μετα-ανάλυση που πραγματοποίησαν οι Samaras et al ¹⁹ για τη δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με MINOCA δε βρέθηκε όφελος ούτε από τη διπλή αλλά ούτε και από τη μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Η πρόοδος των τελευταίων ετών είναι ιδιαίτερα σημαντική στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και την ανάπτυξη μεθόδων διάγνωσης των MINOCA, ωστόσο μεγάλα κενά παραμένουν ιδιαίτερα στο θέμα της θεραπείας. Υπάρχει μεγάλη ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση της παθογένεσης των MINOCA και του πιθανού παθοφυσιολογικού ρόλου των αιμοπεταλίων στα επεισόδια αυτά. Τέλος, είναι πολύ σημαντικό να πραγματοποιηθούν νέες μεγαλύτερες μελέτες που θα εντάξουν και θα μελετήσουν ασθενείς με διαφορετικά αίτια MINOCA, ώστε να προσδιοριστούν οι ασθενείς που μπορεί να ωφεληθούν από την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης υπόκεινται στους περιορισμούς της κάθε μελέτης όπως αυτοί παρατέθηκαν παραπάνω.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Ο ακριβής ρόλος των αιμοπεταλίων στην παθοφυσιολογία των διαφόρων αιτιών των επεισοδίων MINOCA δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Σε ορισμένες περιπτώσεις που για το MINOCA ευθύνονται διαταραχές της αθηρωματικής πλάκας, η θετική επίδραση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας είναι καλά τεκμηριωμένη, ενώ σε άλλες περιπτώσεις που για το MINOCA ευθύνονται άλλα αίτια, όπως ο σπασμός των στεφανιαίων αγγείων και οι διαταραχές της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας, το

όφελος της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας μένει να αποδειχτεί. Τα αποτελέσματα των πρόσφατων μελετών, συνολικά φαίνεται να αμφισβητούν το όφελος των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων στους ασθενείς με MINOCA. Ωστόσο, επειδή τα επιστημονικά δεδομένα προέρχονται ακόμη από μικρές μελέτες παρατήρησης και όχι από τυχαιοποιημένες μελέτες, δεν έχουν την ισχύ να αποδείξουν ότι η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, μονή ή διπλή, δεν προσφέρει όφελος στους ασθενείς με MINOCA, και ειδικά σε εκείνους με μη αθηροσκληρωτικά αίτια. Ταυτόχρονα, δεν έχουν την ισχύ να αποδείξουν ότι η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, μονή ή διπλή, προκαλεί πιθανή ζημία στους ασθενείς με MINOCA. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα να ενισχύουν αυτό που ακόμη σήμερα ακολουθείται στην καθημερινή κλινική πρακτική, δηλαδή η διαχείριση των περιστατικών αυτών να βασίζεται σε δεδομένα από μελέτες ασθενών με αποφρακτική ΣΝ και σε απόψεις ειδικών. Καθίσταται επομένως απαραίτητο να πραγματοποιηθούν μεγάλες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες που θα διερευνήσουν το όφελος και την ασφάλεια των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων σε μεγάλες ομάδες ασθενών με MINOCA, διαφορετικών αιτιών.

Σύνοψη Διπλωματικής Εργασίας

Στην παρούσα συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, αξιολογήθηκαν δεδομένα από μελέτες παρατήρησης (καθώς δεν υπάρχουν ακόμη προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες) που διερευνήσαν την επίδραση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς αποφραγμένα στεφανιαία αγγεία. Φάνηκε ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν είχε όφελος στη μείωση των μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων, όπως αυτά ορίστηκαν από την κάθε μελέτη ξεχωριστά, σε σχέση με τη μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Ορισμένες μελέτες αμφισβήτησαν και το όφελος της μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Συνοψίζοντας, είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι οι μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα δεν έχουν την επιστημονική βαρύτητα να αποδείξουν το όφελος και την ασφάλεια που μπορεί να έχει η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς αποφραγμένα στεφανιαία αγγεία. Τα αποτελέσματα τόσο της εργασίας αυτής όσο και των μελετών στις οποίες βασίστηκε μένει να επιβεβαιωθούν από μεγαλύτερες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες.

Βιβλιογραφία

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651. doi:10.1161/CIR.0000000000000617
2. Lindahl B, Baron T, Albertucci M, Prati F. Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2021;17(11):E875-E887. doi:10.4244/EIJ-D-21-00426
3. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143-153. doi:10.1093/eurheartj/ehw149
4. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861-870. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201
5. Barr PR, Harrison W, Smyth D, Flynn C, Lee M, Kerr AJ. Myocardial Infarction Without Obstructive Coronary Artery Disease is Not a Benign Condition (ANZACS-QI 10). *Heart Lung Circ*. 2018;27(2):165-174. doi:10.1016/j.hlc.2017.02.023
6. Pizzi C, Xhyheri B, Costa GM, et al. Nonobstructive versus obstructive coronary artery disease in acute coronary syndrome: A meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12). doi:10.1161/JAHA.116.004185
7. Ortega-Paz L, Galli M, Capodanno D, Brugaletta S, Angiolillo DJ. The Role of Antiplatelet Therapy in Patients With MINOCA. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8. doi:10.3389/fcvm.2021.821297
8. Schaar JA, Muller JE, Falk E, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. In: *European Heart Journal*. Vol 25. ; 2004:1077-1082. doi:10.1016/j.ehj.2004.01.002
9. Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, et al. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: A 3-vessel optical coherence tomography study. *Am Heart J*. 2014;167(1):59-67. doi:10.1016/j.ahj.2013.10.011

10. Schwartz RS, Burke A, Farb A, et al. Microemboli and Microvascular Obstruction in Acute Coronary Thrombosis and Sudden Coronary Death. Relation to Epicardial Plaque Histopathology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2167-2173. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.042
11. Picard F, Sayah N, Spagnoli V, Adjedj J, Varenne O. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019;112(1):44-55. doi:10.1016/j.acvd.2018.08.002
12. Beltrame JF, Crea F, Camici P. Advances in Coronary Microvascular Dysfunction. *Heart Lung Circ*. 2009;18(1):19-27. doi:10.1016/j.hlc.2008.11.002
13. 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(21):2625-2641. doi:10.1016/J.JACC.2018.09.042
14. Mauricio R, Srichai MB, Axel L, Hochman JS, Reynolds HR. Stress Cardiac MRI in Women With Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Clin Cardiol*. 2016;39(10):596-602. doi:10.1002/clc.22571
15. Reynolds HR, Smilowitz NR. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries. *Annu Rev Med* 2023. 2023;74:171-188. doi:10.1146/annurev-med-042921
16. Tweet MS, Hayes SN, Codsí E, Gulati R, Rose CH, Best PJM. *Spontaneous Coronary Artery Dissection Associated With Pregnancy.*; 2017.
17. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032-2046. doi:10.1093/eurheartj/ehy076
18. Dastidar AG, Rodrigues JCL, Johnson TW, et al. Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries: Impact of CMR Early After Presentation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10):1204-1206. doi:10.1016/j.jcmg.2016.11.010
19. Samaras A, Papazoglou AS, Balomenakis C, et al. Prognostic impact of secondary prevention medical therapy following myocardial infarction with

- non-obstructive coronary arteries: a Bayesian and frequentist meta-analysis. *European Heart Journal Open*. 2022;2(6). doi:10.1093/ehjopen/oeac077
20. Chen W, Jiang Y, Chen T, Zhou Y. Antiplatelet therapy in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: A clinical perspective. *Front Cardiovasc Med*. 2023;9. doi:10.3389/fcvm.2022.1081934
 21. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-254. doi:10.1093/eurheartj/ehx419
 22. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;135(16):1481-1489. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336
 23. De Filippo O, Russo C, Manai R, et al. Impact of secondary prevention medical therapies on outcomes of patients suffering from Myocardial Infarction with NonObstructive Coronary Artery disease (MINOCA): A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2022;368:1-9. doi:10.1016/j.ijcard.2022.08.034
 24. Ciliberti G, Verdoia M, Merlo M, et al. Pharmacological therapy for the prevention of cardiovascular events in patients with myocardial infarction with non-obstructed coronary arteries (MINOCA): Insights from a multicentre national registry. *Int J Cardiol*. 2021;327:9-14. doi:10.1016/j.ijcard.2020.11.040
 25. Paolisso P, Bergamaschi L, Satri G, et al. Secondary prevention medical therapy and outcomes in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *Front Pharmacol*. 2020;10. doi:10.3389/fphar.2019.01606
 26. Kovach CP, Hebbe A, O'Donnell CI, et al. Comparison of Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease With Versus Without Myocardial Infarction (from the VA Clinical Assessment Reporting and Tracking [CART] Program). *American Journal of Cardiology*. 2021;146:1-7. doi:10.1016/j.amjcard.2021.01.015

27. Abdu FA, Liu L, Mohammed AQ, et al. Effect of Secondary Prevention Medication on the Prognosis in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;76(6).
https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/Fulltext/2020/12000/Effect_of_Secondary_Prevention_Medication_on_the.5.aspx
28. Montenegro Sá F, Carvalho R, Santos L, et al. Dual antiplatelet therapy in myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease – insights from a nationwide registry. *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2020;39(12):679-684. doi:10.1016/j.repc.2020.05.008
29. Cho SS, Jo SH, Han SH, et al. Clopidogrel plus Aspirin Use is Associated with Worse Long-Term Outcomes, but Aspirin Use Alone is Safe in Patients with Vasospastic Angina: Results from the VA-Korea Registry, A Prospective Multi-Center Cohort. *Sci Rep.* 2019;9(1). doi:10.1038/s41598-019-54390-w
30. Gao S, Xu H, Huang S, Yuan J, Yu M. Real-World Use of Clopidogrel and Ticagrelor in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries: Patient Characteristics and Long-Term Outcomes. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8. doi:10.3389/fcvm.2021.807494
31. Enrico Cerrato. Antiplatelet therapy in patients with conservatively managed spontaneous coronary artery dissection from the multicentre DISCO registry. *Eur Heart J.* 2021;42(33):3172-3174. doi:10.1093/eurheartj/ehab372
32. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine.* 2009;361(11):1045-1057. doi:10.1056/nejmoa0904327