



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

# "Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΧΩΡΙΣ ΑΠΟΦΡΑΓΜΕΝΕΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ "

υπό

**ΞΕΝΟΦΩΝΤΑ Μ. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ**

Ειδικευόμενου Καρδιολόγου

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

**Λάρισα 2022**

## **Επιβλέπων:**

Αικατερίνη Κ. Νάκα, Καθηγήτρια Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

## **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Αικατερίνη Κ. Νάκα, Καθηγήτρια Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων (*Επιβλέπουσα*)
2. Κωνσταντίνος Δ. Παπάς, Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
3. Μιλτιάδης Ι. Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**THE ROLE OF ANTIPLATELET THERAPY IN THE MYOCARDIAL INFARCTION WITH NON-OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERIES**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

**Για την εκπόνηση της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα μου κ Αικατερίνη Νάκα καθώς και τον κ Κωνσταντίνο Παππά για την καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές τους καθ' όλη την διάρκεια της συγγραφής. Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ Μιλτιάδη Ματσάγκα για την τιμή που μου έκανε να είναι μέλος της τριμελούς επιτροπής.**

**Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τη μητέρα μου και την αρραβωνιαστικιά μου Ελευθερία για την υποστήριξη τους σε όλη την διάρκεια του μεταπτυχιακού.**

## Περίληψη

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς αποφραγμένες στεφανιαίες αρτηρίες (MINOCA) αντιστοιχεί στο 10% του συνόλου των εμφραγμάτων. Παρά το γεγονός ότι έχουν θεσπιστεί σαφή κριτήρια, τα οποία πρέπει να πληρούνται, ώστε να γίνει οριστική διάγνωση των MINOCA, μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες που να προσδιορίζουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών. Δεδομένου ότι τα MINOCA αποτελούν μια ετερογενή κλινική οντότητα, καθώς ενοχοποιούνται διάφοροι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, η σωστή αντιμετώπιση των ασθενών αυτών είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Ειδικότερα, όσον αφορά το ρόλο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, φαίνεται ότι αυτός δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως και επομένως δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για τη χορήγησή της στους ασθενείς με MINOCA. Η παρούσα διπλωματική εργασία, ως συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας συμπεριέλαβε και ανέλυσε μελέτες, οι οποίες εστιάζουν στην επίδραση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στους ασθενείς με MINOCA. Από την ανάλυση που έγινε, φάνηκε ότι στις περισσότερες περιπτώσεις η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα δεν αυξάνει την επιβίωση των ασθενών, ούτε μειώνει την πιθανότητα για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα. Ωστόσο, σε πιο εξειδικευμένες αναλύσεις, οι οποίες εστιάζουν στη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις, οι οποίες ενοχοποιούνται για την εκδήλωση MINOCA, φάνηκε ότι έχουν όφελος μόνο στη διάβρωση αθηρωματικής πλάκας. Παρόλα αυτά, η σύγχρονη βιβλιογραφία είναι ελλιπής όσον αφορά την ύπαρξη τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, οι οποίες να εστιάζουν στη διαχείριση των ασθενών με MINOCA και στη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

## Λέξεις- Κλειδιά:

Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, MINOCA, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αθηρωματική πλάκα

## **Abstract**

Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) accounts for 10% of all myocardial infarctions. Even though there are established criteria to make a definitive diagnosis of MINOCA, to date there are no guidelines specifying the treatment of these patients. As MINOCA are a heterogeneous clinical entity, with various underlying pathophysiological mechanisms being implicated, the proper treatment of these patients is particularly difficult. Regarding the role of antiplatelet therapy, it seems that it has not been fully clarified and therefore there are no clear instructions for its administration to patients with MINOCA. The present dissertation, as a systematic review of the existing literature, included and analyzed studies, which focus on the effect of antiplatelet therapy in patients with MINOCA. The analysis showed that in most cases the administration of an antiplatelet agent does not increase the survival of patients, nor does it reduce the likelihood of major cardiovascular events. However, in more specialized analyzes, which focus on the administration of antiplatelet therapy in specific pathological conditions, which are blamed for the manifestation of MINOCA, it appeared that they only benefit in the case of the erosion of atherosclerotic plaque. However, the current literature is incomplete in terms of the existence of randomized clinical trials focusing on the management of patients with MINOCA and the administration of antiplatelet therapy, therefore no safe conclusions can be drawn.

## **Key words:**

Antiplatelet therapy, MINOCA, myocardial infarction, atherosclerotic plaque

## Πίνακας περιεχομένων

<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	7
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	7
1.1 Παθοφυσιολογία MINOCA .....	8
1.1.1 Στεφανιαίες Αθηροσκληρωτικές Αιτίες .....	8
1.1.2. Στεφανιαίες Μη Αθηροσκληρωτικές Αιτίες των MINOCA .....	12
1.1.3 Άλλες Καρδιακές Αιτιολογίες .....	13
1.2 Κλινικά Χαρακτηριστικά και Πρόγνωση Ασθενών με MINOCA.....	14
1.3 Διαγνωστικά Κριτήρια MINOCA .....	15
1.4 Κλινική Προσέγγιση .....	16
1.5 Σημερινή Θεραπευτική Προσέγγιση .....	18
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	20
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</b> .....	20
2.1 Στόχος Ανασκόπησης.....	20
2.2 Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού .....	20
2.3 Στρατηγική Αναζήτησης .....	21
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	22
3.1 Ρόλος της Αντιαιμοπεταλιακής Αγωγής στους Ασθενείς με MINOCA .....	22
3.2. Ρόλος της Αντιαιμοπεταλιακής Αγωγής με Βάση την Υποκείμενη Αιτιολογία των MINOCA.....	28
3.2.1 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στις στεφανιαίες αθηροσκληρωτικές αιτιολογίες των MINOCA.....	28
3.2.2 Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή στις Στεφανιαίες Μη Αθηροσκληρωτικές Αιτιολογίες των MINOCA .....	29
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....	31

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το 2018 η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία δημοσίευσε τον 4<sup>ο</sup> παγκόσμιο ορισμό του εμφράγματος του μυοκαρδίου, στον οποίο προσδιορίζονται τα χαρακτηριστικά του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της μυοκαρδιακής βλάβης και γίνεται προσπάθεια διάκρισης των δύο αυτών όρων που αντιπροσωπεύουν διαφορετικούς υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Συγκεκριμένα η ανίχνευση κινητικής της καρδιακής τροπονίνης υποδηλώνει οξεία μυοκαρδιακή βλάβη, ενώ όταν συνυπάρχουν και στοιχεία οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας τίθεται η κλινική διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM). Αναλόγως των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν στην εμφάνισή του, το OEM μπορεί κλινικά να κατηγοριοποιηθεί σε 5 τύπους, οι σημαντικότεροι εκ των οποίων είναι ο τύπος 1 που σχετίζεται με την αθηροθρόμβωση στα στεφανιαία αγγεία και ο τύπος 2 που είναι αποτέλεσμα της αναντιστοιχίας μεταξύ της παροχής οξυγόνου στο μυοκάρδιο και των απαιτήσεών του χωρίς να συνυπάρχει κάποιο οξύ αθηροθρομβωτικό συμβάν στα στεφανιαία αγγεία <sup>1</sup>.

Η διαχείριση των ασθενών με OEM έχει πραγματοποιήσει σημαντική πρόοδο τις τελευταίες δεκαετίες κυρίως μέσω του έγκαιρου στεφανιογραφικού ελέγχου και της επακόλουθης ενδαγγειακής επαναιμάτωσης. Σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη αυτή διαδραμάτισαν οι μελέτες που πραγματοποίησε ο DeWood και οι συνεργάτες του σύμφωνα με τις οποίες περισσότεροι από το 90% των ασθενών με OEM παρουσίαζαν σημαντική στεφανιαία νόσο, τονίζοντας με τον τρόπο αυτό τη σημασία της αθηρωμάτωσης στην παθογένεση της στεφανιαίας νόσου <sup>2,3</sup>. Ωστόσο στο 10% περίπου των ασθενών με OEM ο στεφανιογραφικός έλεγχος δεν ανέδειξε παρουσία σημαντικής στεφανιαίας νόσου και απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών, ένα εύρημα το οποίο επιβεβαιώθηκε και από άλλους συγγραφείς <sup>4</sup>.

Ο όρος έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς αποφραγμένες στεφανιαίες αρτηρίες αποτελεί μια ετερογενή κλινική οντότητα που εμφανίστηκε στη διεθνή βιβλιογραφία πριν από περισσότερα από 80 έτη <sup>5</sup>. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, ασθενείς με OEM στους οποίους δεν ανευρίσκεται σημαντική στένωση κατά τον στεφανιογραφικό έλεγχο ( $\geq 50\%$  στένωση σε κύριο επικαρδιακό αγγείο), διαγιγνώσκονται με OEM χωρίς αποφραγμένες στεφανιαίες αρτηρίες [myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA)] <sup>6,7</sup>. Η διάγνωση του

MINOCA προϋποθέτει ότι υπάρχει ένας υποκείμενος παθολογικός μηχανισμός, ο οποίος προκάλεσε ισχαιμία στα μυοκαρδιακά κύτταρα, ενώ για να τεθεί η τελική διάγνωση θα πρέπει πρώτα να αποκλειστεί κάθε πιθανότητα ύπαρξης στεφανιαίας νόσου.

Ο επιπολασμός των MINOCA αντιστοιχεί στο 6-8% του συνόλου των OEM, ενώ εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες σε σχέση με το έμφραγμα που προέρχεται από στεφανιαία νόσο [myocardial infarction-coronary artery disease (MI-CAD)]<sup>7-9</sup>. Η πρόγνωση των ασθενών με MINOCA όσον αφορά στην επανεμφάνιση OEM ή σε θάνατο είναι περίπου 2% για τους πρώτους 12 μήνες μετά το έμφραγμα<sup>10-13</sup>.

Η αναγνώριση των ασθενών αυτών και η σωστή διαγνωστική τους προσέγγιση αναμένεται να οδηγήσει στον καθορισμό της κατάλληλης θεραπείας ανάλογα με τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό που οδήγησε στην εμφάνιση του OEM.

## **1.1 Παθοφυσιολογία MINOCA**

Οι αιτίες που προκαλούν τα MINOCA μπορούν να διαχωριστούν σε δύο κατηγορίες: τις καρδιακές και τις εξωκαρδιακές. Οι καρδιακές αιτίες μπορούν να διαχωριστούν περαιτέρω σε στεφανιαίες και μη στεφανιαίες, ενώ οι στεφανιαίες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με βάση την παρουσία ή όχι αθηροσκληρωτικής νόσου<sup>14</sup>. Ωστόσο τα MINOCA μπορούν να κατηγοριοποιηθούν και με βάση τον 4<sup>ο</sup> παγκόσμιο ορισμό για το OEM: εάν εμπλέκονται τα επικάρδια στεφανιαία αγγεία στην παθογένεια του OEM, πιθανότατα εντάσσεται στα εμφράγματα τύπου 1, ωστόσο εάν η αιτιολογία είναι λόγω ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ή αναντιστοιχίας μεταξύ της παροχής και της ανάγκης σε οξυγόνο ή λόγω βλάβης στο μυοκάρδιο, τότε το MINOCA εντάσσεται στα OEM τύπου 2<sup>15</sup>.

### **1.1.1 Στεφανιαίες Αθηροσκληρωτικές Αιτίες**

#### **Διάσπαση αθηροσκληρωτικής πλάκας**

Η διάσπαση της αθηρωματικής πλάκας αποτελεί συχνή αιτία των MINOCA και περιλαμβάνει τη ρήξη, τη διάβρωση και την εξέλιξη της πλάκας. Η δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας ξεκινάει με τη δημιουργία λιπώδους ταινίας και την πάχυνση του έσω χιτώνα του αγγείου οδηγώντας στη δημιουργία ινώδους περιβλήματος. Το ινοαθήρωμα αυτό μπορεί να υποστεί ρήξη, ενώ στη διάβρωση της πλάκας υπάρχει



αφθονία λειών μυϊκών κυττάρων χωρίς την ύπαρξη εκτεταμένου νεκρωτικού πυρήνα, αιμορραγίας ή ασβέστωσης <sup>16</sup>.

Δύο ανεξάρτητες μελέτες έδειξαν μέσω ενδαγγειακού υπερήχου (IVUS) την ύπαρξη ρήξης ή εξέλκωσης της αθηρωματικής πλάκας σε περίπου 40% των ασθενών με MINOCA <sup>6,17</sup>. Η διενέργεια IVUS μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην ποσοτικοποίηση του λιπώδους περιεχομένου της αθηρωματικής πλάκας και στην επομένως μπορεί να αποτελέσει σημαντικό εργαλείο για την πρόβλεψη μελλοντικών οξέων συμβαμάτων<sup>16</sup>. Επιπρόσθετα, το IVUS θα μπορούσε να βοηθήσει στη διάγνωση της υποκείμενης αιτιολογίας του MINOCA, εφόσον αυτό προκλήθηκε από τη ρήξη ασταθούς πλάκας ή να αποκλείσει την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου <sup>18</sup>. Η ενδοστεφανιαία απεικόνιση υψηλής ανάλυσης, όπως η οπτική τομογραφία συνοχής (OCT), θα μπορούσε να αναδείξει μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με MINOCA, οι οποίοι εμφανίζουν διάσπαση της αθηρωματικής πλάκας, ωστόσο η συγκεκριμένη τεχνική δεν εφαρμόζεται συστηματικά σε αυτούς τους ασθενείς. Η διάσπαση της πλάκας μπορεί να οδηγήσει σε δημιουργία θρόμβου, ο οποίος μπορεί να προκαλέσει OEM μέσω περιφερικού εμβολισμού ή εμφάνισης σπασμού των στεφανιαίων αγγείων. Ωστόσο μπορεί συχνά να συμβεί πλήρης παροδική θρόμβωση και ταυτόχρονη θρομβόλυση εντός των στεφανιαίων αγγείων <sup>14</sup>. Η αυτόματη θρομβόλυση θεωρείται ένας προστατευτικός μηχανισμός ενάντια στο σχηματισμό θρόμβου, ακόμα και με την ύπαρξη ρηχθείσας αθηρωματικής πλάκας <sup>19</sup>. Με βάση αυτά τα δεδομένα, εικόνες από CMR έχουν δείξει μεγάλες περιοχές μυοκαρδιακού οιδήματος σε ασθενείς με MINOCA και ρήξη αθηρωματικής πλάκας, γεγονός που παραπέμπει σε παροδική διαταραχή της αιματικής ροής σε κάποιο μεγάλο αγγείο <sup>6</sup>. Ωστόσο άλλες εικόνες CMR δείχνουν μικρότερες περιοχές που εμφανίζουν καθυστερημένη πρόσληψη γαδολινίου, υποδηλώνοντας ότι συγκρίματα από αθηροθρομβωτική περιοχή σε μεγαλύτερο αγγείο αποκόπηκαν και σχημάτισαν έμβολα σε μικρότερα αγγεία, γεγονός που προκάλεσε τη νέκρωση του μυοκαρδίου που αιματώνουν <sup>6</sup>. Οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί των MINOCA σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο απεικονίζονται στην **Εικόνα 1**.

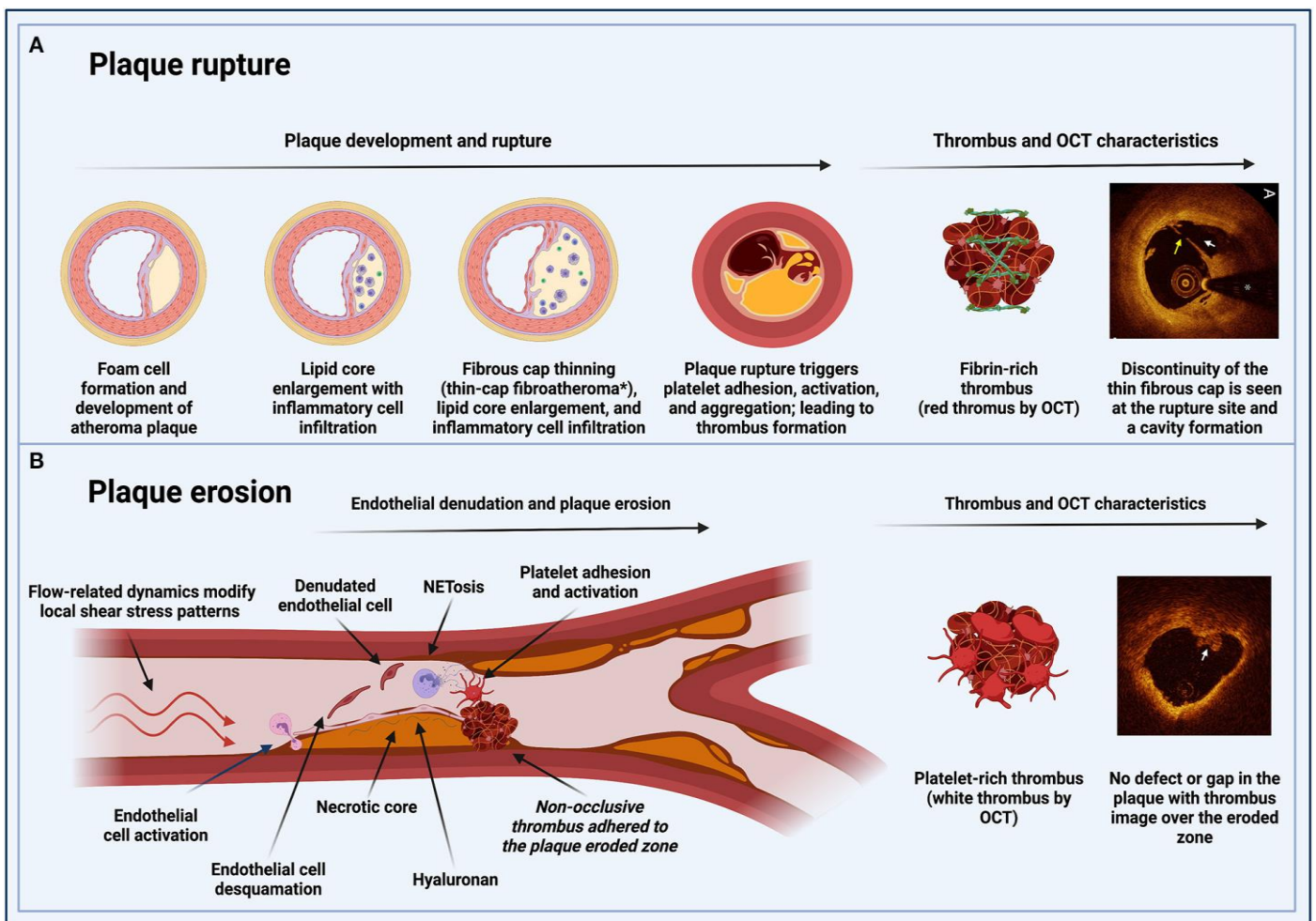
### **Ρήξη της αθηρωματικής πλάκας**

Η ρήξη της πλάκας είναι η πιο συχνή αιτία αθηροθρόμβωσης (55-60%) και τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα που προκαλούνται από τη ρήξη αυτή εντάσσονται στα OEM τύπου I, ακόμα και όταν δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η παρουσία θρόμβου

αγγειογραφικά<sup>20</sup>. Τα MINOCA αντιστοιχούν στο 5-20% των OEM τύπου 1. Σε μεγάλα και μεσαίου μεγέθους αγγεία η ρήξη της πλάκας οδηγεί σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό ινώδους θρόμβου και τη διαταραχή της ροής εντός των στεφανιαίων αγγείων<sup>21</sup>. Ωστόσο η απόφραξη που προκαλείται από το θρόμβο αντιστοιχεί σε <50% της διαμέτρου του αγγείου, γεγονός που πιστοποιεί τη διάγνωση του MINOCA<sup>22</sup>. Μελέτες που πραγματοποιηθήκαν με τη χρήση IVUS και OCT έδειξαν ότι σε στεφανιαία αγγεία με στένωση 30-49%, το 18% της αθηρωματικής πλάκας ήταν ευάλωτη, γεγονός που αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβλήματα<sup>23</sup>.

### **Διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας**

Η διάβρωση της πλάκας είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία αθηροθρόμβωσης (30-35%) και χαρακτηρίζεται από την απώλεια ή τη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων του αυλού του αγγείου. Η κύρια διαφορά με τη ρήξη είναι ότι δεν υπάρχει επιπλέον διάσπαση του ινώδους περιβλήματος στην αθηρωματική πλάκα, ενώ μια διαβρωμένη πλάκα εντοπίζεται συνήθως στο τοίχωμα μεγαλύτερων αγγείων<sup>24</sup>. Ο μηχανισμός της θρομβογένεσης πιθανότατα βασίζεται στη διαταραχή της αιματικής ροής και στην ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων για την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών με αποτέλεσμα τη στρατολόγηση λευκοκυττάρων και την επαγωγή του καταρράκτη της θρόμβωσης με τελικό σχηματισμό θρόμβου πλούσιου σε αιμοπετάλια<sup>24</sup>.



**Εικόνα 1:** Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί των MINOCA σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο. Α) Ρήξη πλάκας: η ασταθής πλάκα χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη μεγάλου λιπώδους πυρήνα και λεπτού ινώδους περιβλήματος. Η ρήξη της πλάκας πυροδοτεί την πρόσδεση των αιμοπεταλίων, την ενεργοποίησή τους και τη συσσώρευσή τους με αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβου. Ο θρόμβος είναι πλούσιος σε ινική και η απώλεια της συνοχής του ινώδους περιβλήματος είναι εμφανής σε ενδοστεφανιαία απεικόνιση με OCT. Β) Διάβρωση της πλάκας: η δυναμική της ροής του αίματος προκαλεί αλλαγές στις διατμητικές τάσεις που ασκούνται στο ενδοθήλιο. Η βασική μεμβράνη καταστρέφεται με αποτέλεσμα την αποκοπή του ενδοθηλίου από το υπόλοιπο τοίχωμα και την επακόλουθη απόπτωσή τους μέσω των ουδετεροφίλων. Η διαδικασία αυτή οδηγεί στην παραγωγή φλεγμονωδών ερεθισμάτων και στην επακόλουθη παγίδευση αιμοπεταλίων και στο σχηματισμό θρόμβου πλούσιου σε αιμοπετάλια. Οι εικόνες από OCT δεν δείχνουν την ύπαρξη κενού στο ινώδες περίβλημα, ωστόσο επιβεβαιώνουν την παρουσία θρόμβου επί της διαβρωθείσας πλάκας. Πηγή: Ortega-Paz et al., 2022.

## 1.1.2. Στεφανιαίες Μη Αθηροσκληρωτικές Αιτίες των MINOCA

### Εμβολισμός των στεφανιαίων ή θρόμβωση *in situ*

Η θρόμβωση των στεφανιαίων αγγείων ή ο εμβολισμός τους μπορεί να εμφανιστεί κλινικά ως MINOCA εάν επηρεάσει τη μικροκυκλοφορία του μυοκαρδίου ή εάν η μερική λύση του θρόμβου εντός του επικάρδιου στεφανιαίου αγγείου έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μη αποφραγμένων αρτηριών στο στεφανιογραφικό έλεγχο<sup>14</sup>. Οι ασθενείς με διαταραχές πήκτικότητας διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση MINOCA, καθώς, screening που έγινε για θρομβοφιλία σε ασθενείς με MINOCA έδειξε επιπολασμό 14%<sup>8</sup>. Ο σχηματισμός θρόμβων εντός των στεφανιαίων αγγείων μπορεί να συμβεί και σε άλλες επίκτητες καταστάσεις υπερπηκτικότητας όπως η κολπική μαρμαρυγή και οι βαλβιδοπάθειες. Ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός είναι η απόφραξη της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας από μικροθρόμβους. Ο μικροεμβολισμός οδηγεί σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των προφλεγμονωδών μορίων με αποτέλεσμα την εμφάνιση αγγειόσπασμου, ο οποίος σε συνδυασμό με τη μηχανική απόφραξη της μικροκυκλοφορίας, οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της αιματικής ροής<sup>25</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με απόφραξη της μικροκυκλοφορίας εμφανίζουν ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από την οξεία φάση, η οποία συνεχίζεται και στην παρακολούθηση 1 μήνα μετά την εμφάνιση του επεισοδίου<sup>26</sup>.

### Αυτόματος διαχωρισμός των στεφανιαίων αγγείων

Ο αυτόματος διαχωρισμός των στεφανιαίων αποτελεί μια σχετικά σπάνια αιτιολογία που μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση OEM, ωστόσο στατιστικές αναλύσεις δείχνουν ότι αποτελεί συχνό αίτιο μεταξύ των γυναικών κάτω των 50 ετών<sup>27,28</sup>. Ο παθογενετικός μηχανισμός δεν είναι ξεκάθαρος, πιθανά οφείλεται σε ινομυώδη δυσπλασία των στεφανιαίων αγγείων<sup>28</sup>, ενώ οι περισσότεροι διαχωρισμοί συμβαίνουν σε απουσία αθηροσκληρωτικής νόσου<sup>29</sup>. Παρόλο που οι περισσότεροι ασθενείς με αυτόματο διαχωρισμό εμφανίζουν κάποιου βαθμού απόφραξη της αιματικής ροής, είναι πιθανό οι στεφανιαίες αρτηρίες να εμφανίζονται φυσιολογικές στο στεφανιογραφικό έλεγχο. Επομένως, ο αυτόματος διαχωρισμός αποτελεί έναν πιθανό μηχανισμό πρόκλησης των MINOCA. Ο διαχωρισμός των στεφανιαίων δεν είναι

εμφανής κατά τον στεφανιογραφικό έλεγχο<sup>30</sup>, επομένως, η ενδοστεφανιαία απεικόνιση είναι απαραίτητη για την οριστική διάγνωση.

### **Σπασμός των στεφανιαίων αρτηριών**

Ο αγγειόσπασμος των επικαρδιακών στεφανιαίων αγγείων χαρακτηρίζεται από έντονη αγγειοσύσπασση με μείωση >90% της διαμέτρου του αγγείου με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της αιματικής ροής με πιθανό αποτέλεσμα την εμφάνιση MINOCA. Ο αγγειόσπασμος μπορεί να συμβεί αυτόματα λόγω δυσλειτουργίας των μηχανισμών του αυτόματου νευρικού συστήματος (συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού) ή δευτερογενώς ως αποτέλεσμα λήψης τοξινών (κοκαΐνη ή μεθαμφεταμίνη) που προκαλούν υπερδραστηριότητα των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Η αγγειοσυσπαστική στηθάγχη (στηθάγχη Prinzmetal) εκδηλώνεται κλινικά ως στηθάγχη ηρεμίας με δυναμικές αλλαγές στο ΗΚΓ και ανύψωση του διαστήματος ST. επομένως, παρατεταμένα επεισόδια αγγειόσπασμου μπορούν να οδηγήσουν στην εκδήλωση MINOCA<sup>31</sup>.

Επιπρόσθετα μελέτες έχουν δείξει αυξημένες τιμές σε διαδικασία μέτρησης τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας μετά από δοκιμασία πρόκλησης αγγειόσπασμου, γεγονός που επιβεβαιώνει την πιθανή πρόκληση μυοκαρδιακής βλάβης<sup>32</sup>. Ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν ότι υπάρχει διασύνδεση μεταξύ του στεφανιαίου αγγειόσπασμου και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων<sup>33</sup>. Πιο συγκεκριμένα, οι απότομες αλλαγές στη διατημηματική τάση μπορούν να επάγουν την συσσώρευση αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση κοκκίων που περιέχουν αγγειοσυσπαστικές ουσίες<sup>34</sup>.

### **1.1.3 Άλλες Καρδιακές Αιτιολογίες**

#### **Σύνδρομο Takotsubo**

Ο μηχανισμός της παθογένειας του συνδρόμου Takotsubo, γνωστό και ως μυοκαρδιοπάθεια επαγόμενη από στρες ή σύνδρομο της ραγισμένης καρδιάς, δεν είναι πλήρως κατανοητός. Η κλινική του εικόνα είναι παρόμοια με αυτή του OEM, χωρίς όμως εύρεση αποφραχθείσας στεφανιαίας αρτηρίας ή ρήξης αθηρωματικής πλάκας κατά τον στεφανιογραφικό έλεγχο. Χαρακτηρίζεται από παροδική συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με συνήθως ακινησία σχεδόν όλου του καρδιακού τοιχώματος και υπερκινησία των βασικών τοιχωμάτων<sup>35</sup>. Η μέχρι σήμερα βιβλιογραφία εστιάζει στην υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος, η

οποία οφείλεται στην υπερέκκριση κατεχολαμινών και έχει ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της μικροκυκλοφορίας των στεφανιαίων αγγείων λόγω αγγειοσύσπασης. Η διαφοροδιάγνωση της καρδιομυοπάθειας Takotsubo από το OEM ή την οξεία μυοκαρδίτιδα είναι συχνά δύσκολη. Με τη χρήση της CMR, παρατηρείται μυοκαρδιακό οίδημα, χωρίς ωστόσο παρουσία μυοκαρδιακής νέκρωσης μετά από εμπλουτισμό με γαδολίνιο, κάνοντας έτσι διαφοροδιάγνωση από τη μυοκαρδίτιδα<sup>16</sup>. Παρόλο που το Takotsubo μπορεί να μιμείται κλινικά το MINOCA, με βάση τον 4<sup>ο</sup> παγκόσμιο ορισμό για το έμφραγμα, το ίδιο δεν θεωρείται OEM και κατά συνέπεια συνιστά διαφορετική κλινική οντότητα<sup>14</sup>.

### **Μυοκαρδίτιδα**

Η μυοκαρδίτιδα είναι φλεγμονώδης νόσος του μυοκαρδίου, η οποία μπορεί να προκληθεί από διάφορες μολύνσεις (αδενοϊοί, παρβοϊός B19, ερπητοϊός, ιός Coxsackie) και από λοιμώδεις αιτίες (ανοσολογικές ή τοξικές). Η παρουσία μυοκαρδίτιδας στα MINOCA είναι συνήθης (περίπου στο 33% των περιπτώσεων)<sup>36,37</sup>.

Ο ρόλος της CMR είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας, ωστόσο η οριστική διάγνωση τίθεται με τη λήψη ενδομυοκαρδιακής βιοψίας. Τα ευρήματα στη CMR περιλαμβάνουν τμήματα μυοκαρδιακού οιδήματος με σημεία καθυστερημένου εμπλουτισμού με γαδολίνιο και μπορούν να διαφοροδιαγνωσθούν από τα ευρήματα του OEM, που περιλαμβάνουν κυρίως ίνωση του μυοκαρδίου. Θα πρέπει να σημειωθεί ωστόσο, ότι η διερεύνηση των ασθενών με μυοκαρδίτιδα θα πρέπει να πραγματοποιείται εγκαίρως, καθώς η μυοκαρδίτιδα αποκαθίσταται στο 50% των ασθενών, εντός 2-4 εβδομάδων<sup>38</sup>.

## **1.2 Κλινικά Χαρακτηριστικά και Πρόγνωση Ασθενών με MINOCA**

Οι ασθενείς με OEM σχετιζόμενο με στεφανιαία νόσο είναι κατά κανόνα μέσης ηλικίας και κυρίως άνδρες, ενώ αντίθετα οι ασθενείς με MINOCA είναι κατά κανόνα νεότεροι σε ηλικία, ενώ εμφανίζονται συχνότερα στις γυναίκες σε σχέση με τα OEM λόγω απόφραξης στεφανιαίας αρτηρίας<sup>39,40</sup>. Παρόλα αυτά, όπως και στα MI-CAD έτσι και στα MINOCA, οι άνδρες υπερέχουν σε σχέση με τις γυναίκες. Οι ασθενείς με MINOCA εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα υπερλιπιδαιμίας σε σχέση με τους ασθενείς

με MI-CAD, ωστόσο έχουν σημαντικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον προσέρχονται στο νοσοκομείο είτε με εικόνα STEMI είτε με εικόνα NSTEMI στο ΗΚΓ, ωστόσο φαίνεται να υπερέχει το NSTEMI <sup>8</sup>. Τα γενικότερα κλινικά χαρακτηριστικά και οι παράγοντες κινδύνου των ασθενών με MINOCA δεν διαφέρουν σημαντικά από αυτά των ασθενών με MI-CAD.

Οι ασθενείς με MINOCA έχουν σημαντικά μειωμένη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες σε σχέση με τους ασθενείς με MI-CAD, με τα ποσοστά να κυμαίνονται μεταξύ 63% χαμηλότερα για την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα και 41% χαμηλότερα για την 12-μηνια θνησιμότητα <sup>8</sup>. Ωστόσο, τα MINOCA κάθε άλλο παρά ακίνδυνα θα πρέπει να θεωρούνται, καθώς η πρόγνωση των ασθενών αυτών είναι χειρότερη σε σχέση με τους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη ή με μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο, ενώ φαίνεται να είναι παρόμοια με τους ασθενείς με OEM και με νόσο ενός ή δύο αγγείων <sup>8</sup>.

### 1.3 Διαγνωστικά Κριτήρια MINOCA

Για να τεθεί η διάγνωση του MINOCA θα πρέπει ο ασθενής να πληροί τα κριτήρια του OEM, δηλαδή, να έχει θετικό καρδιακό δείκτη (καρδιακή τροπονίνη), όπως αυτός ορίζεται με κινητική αύξησης και μείωσης σε διαδοχικά δείγματα και με τουλάχιστον μία τιμή να βρίσκεται πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (99<sup>ο</sup> εκατοστημόριο) και ταυτόχρονη κλινική εικόνα εμφράγματος, η οποία πιστοποιείται από τουλάχιστον 1 από τα ακόλουθα: συμπτώματα ισχαιμίας, ανύψωση του τμήματος ST στο ΗΚΓ ή εμφάνιση νέου block αριστερού σκέλους (LBBB), παθολογικά κύματα Q στο ΗΚΓ, απεικονιστική ένδειξη απώλειας μυοκαρδιακού ιστού ή περιοχών του μυοκαρδίου με υποκινησίες, θρόμβος εντός των στεφανιαίων αγγείων στην στεφανιογραφία. Εφόσον ο ασθενής πληροί τα κριτήρια του OEM, θα πρέπει να μην βρεθεί σημαντική στένωση στα στεφανιαία αγγεία, δηλαδή  $\geq 50\%$  της διαμέτρου του αγγείου που πιθανά εμπλέκεται στην παθογένεια του OEM. Επιπλέον συμπεριλαμβάνονται ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία (χωρίς στένωση  $< 30\%$ ) ή με ήπια στένωση ( $> 30\%$  και  $< 50\%$ ). Το τρίτο κριτήριο που θα πρέπει να πληρείται είναι να μην υπάρχει κλινικά εμφανής αιτία κατά τη στιγμή της αγγειογραφίας για την εμφάνιση του οξέος επεισοδίου και εφόσον ικανοποιούνται όλα τα παραπάνω ο ασθενής μπορεί πλέον να διερευνηθεί για πιθανό MINOCA <sup>6</sup> (Εικόνα 2).

**Table 1** Diagnostic criteria for myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries

The diagnosis of MINOCA is made immediately upon coronary angiography in a patient presenting with features consistent with an acute myocardial infarct, as detailed by the following criteria:

(1) AMI criteria.<sup>1</sup>

- (a) Positive cardiac biomarker (preferably cardiac troponin) defined as a rise and/or fall in serial levels, with at least one value above the 99th percentile upper reference limit.

and

- (b) Corroborative clinical evidence of infarction evidenced by at least one of the following:

- (i) Symptoms of ischaemia
- (ii) New or presumed new significant ST-T changes or new LBBB
- (iii) Development of pathological Q waves
- (iv) Imaging evidence of new loss of viable myocardium or new RWMA
- (v) Intracoronary thrombus evident on angiography or at autopsy

(2) Non-obstructive coronary arteries on angiography:

- Defined as the absence of obstructive CAD on angiography, (i.e. no coronary artery stenosis  $\geq 50\%$ ), in any potential infarct-related artery.
- This includes both patients with:
  - normal coronary arteries (no stenosis  $>30\%$ )
  - mild coronary atheromatosis (stenosis  $>30\%$  but  $<50\%$ ).

(3) No clinically overt specific cause for the acute presentation:

- At the time of angiography, the cause and thus a specific diagnosis for the clinical presentation is not apparent.
- Accordingly, there is a necessity to further evaluate the patient for the underlying cause of the MINOCA presentation.

LBBB, left bundle branch block. RWMA, regional wall motion abnormality.

**Εικόνα 2:** Κριτήρια διάγνωσης MINOCA με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας. Πηγή: Agewall et al., 2017.

## 1.4 Κλινική Προσέγγιση

Η διάγνωση των MINOCA αποτελεί σημαντική πρόκληση για τον κλινικό, καθώς πέρα από την επιβεβαίωση του OEM χωρίς απόφραξη στα στεφανιαία, ο ασθενής θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω προκειμένου να διαπιστωθεί ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που οδήγησε στο οξύ επεισόδιο.

Ο επεμβατικός καρδιολόγος καλείται πρώτος να διερευνήσει έναν ασθενή με MINOCA κατά τη διάρκεια διενέργειας καρδιακού καθετηριασμού στο αιμοδυναμικό εργαστήριο. Η αγγειογραφία αριστερής κοιλίας και η ηχοκαρδιογραφία θα πρέπει να γίνουν αμέσως μετά τον στεφανιογραφικό έλεγχο, ώστε να διερευνηθούν τυχόν διαταραχές της κινητικότητας των καρδιακών τοιχωμάτων, με σκοπό κυρίως τον αποκλεισμό του συνδρόμου Takotsubo <sup>16</sup>.

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR) αποτελεί τη gold standard απεικονιστική τεχνική στους ασθενείς με MINOCA. Ο καθυστερημένος εμπλουτισμός με γαδολίνιο υποδεικνύει τα τμήματα του μυοκαρδίου που έχουν υποστεί βλάβη. Αν η βλάβη



εντοπίζεται στο υπο-ενδοκάριο προδιαθέτει σε ισχαιμική αιτιολογία, χωρίς ωστόσο να γίνεται εμφανής ο υποκείμενος μηχανισμός της ισχαιμίας, ενώ αν η βλάβη εντοπίζεται στο υπο-επικάριο, συνηγορεί υπέρ καρδιομυοπάθειας. Η CMR στους ασθενείς με MINOCA είναι ιδιαίτερα χρήσιμη καθώς μπορεί όχι μόνο να εντοπίσει την αιτιολογία αλλά και να επιβεβαιώσει τη διάγνωση του OEM. Παρόλα αυτά μελέτες έχουν δείξει ότι 8-67% των ασθενών με MINOCA έχουν φυσιολογική CMR χωρίς παρουσία καθυστερημένου εμπλουτισμού σε γαδολίνιο, μυοκαρδιακό οίδημα ή διαταραχή της κινητικότητας των τοιχωμάτων της καρδιάς<sup>41-44</sup>. Ο καθυστερημένος εμπλουτισμός σε γαδολίνιο μπορεί να ανιχνεύσει μέχρι 1gr αποφραγμένου μυοκαρδίου<sup>45</sup>, επομένως ορισμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν πολύ μικρή νέκρωση του μυοκαρδίου, η οποία δεν μπορεί να απεικονιστεί στη CMR. Από τα αποτελέσματα πολυάριθμων μελετών, οι οποίες αξιολόγησαν τη διαγνωστική αξία της CMR σε ασθενείς, οι οποίοι διερευνήθηκαν για πιθανό MINOCA, φάνηκε ότι υπήρχε οριστική διάγνωση στο 71% των ασθενών (19% είχαν OEM, 33% μυοκαρδίτιδα, 12% σύνδρομο Takotsubo, 2% υπερτροφική καρδιομυοπάθεια, 2% διατατική καρδιομυοπάθεια και 3% άλλη διάγνωση)<sup>16</sup>. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, συνιστάται διενέργεια CMR σε διάστημα 4 εβδομάδων από την εισαγωγή στο νοσοκομείο<sup>16</sup>.

Η ενδοστεφανιαία απεικόνιση κατά τον καρδιακό καθετηριασμό μέσω των τεχνικών του ενδαγγειακού υπερήχου (IVUS) και της οπτικής τομογραφίας συνοχής (OCT) χρησιμεύουν στη διερεύνηση της ύπαρξης διάσπασης ή διάβρωσης της αθηρωματικής πλάκας, του διαχωρισμού των στεφανιαίων ή της θρόμβωσης, τα οποία δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθούν επαρκώς μέσω της στεφανιογραφίας. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχει καταστεί σαφές κατά πόσο είναι ωφέλιμη η συστηματική χρήση της ενδοστεφανιαίας απεικόνισης σε όλους τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με MINOCA. Αξίζει να σημειωθεί ότι μελέτη σε ασθενείς με MINOCA, οι οποίοι υποβλήθηκαν τόσο σε CMR όσο και σε IVUS έδειξε ότι περίπου 25% των ασθενών είχαν διάσπαση αθηρωματικής πλάκας με φυσιολογική CMR, επομένως η διάγνωση δεν θα είχε γίνει εάν δεν είχε πραγματοποιηθεί IVUS κατά τον καρδιακό καθετηριασμό<sup>42</sup>.

## 1.5 Σημερινή Θεραπευτική Προσέγγιση

Τα MINOCA σήμερα θεωρούνται κλινικά ως ένα σύνδρομο με διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, τα οποία λόγω της απουσίας εύρεσης του «ένοχου» αγγείου και της ύπαρξης αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου, συχνά υποδιαγιγνώσκονται. Επιπλέον, παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς με MINOCA έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τους ασθενείς με MI-CAD<sup>8,46,47</sup>, το ποσοστό εμφάνισης μακροπρόθεσμων μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν είναι ασήμαντο, λαμβάνοντας υπόψη και το γεγονός ότι πρόκειται κατά κανόνα για νεότερους ασθενείς με λιγότερες συνοσηρότητες σε σχέση με αυτούς που εκδηλώνουν MI-CAD<sup>8,47</sup>. Τα παραπάνω στοιχεία θα πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη από τους κλινικούς προκειμένου να τεθεί η σωστή διάγνωση, να διερευνηθεί ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός και να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία<sup>48</sup>.

Σε αντίθεση με τα MI-CAD, στα οποία έχουν πραγματοποιηθεί πολυάριθμες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, οι οποίες πιστοποιούν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, στους ασθενείς με MINOCA, ο ρόλος της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής φαίνεται να μην είναι πλήρως κατανοητός, ενώ φαίνεται να διαφέρει σημαντικά ανάλογα με τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με MINOCA και έχει πιστοποιηθεί ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με βάση την εκάστοτε αιτιολογία (Σύσταση βαθμού I). Στους ασθενείς με τελική διάγνωση MINOCA χωρίς να έχει βρεθεί ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με βάση τις οδηγίες για τη δευτερογενή πρόληψη αθηροσκληρωτικής νόσου (Σύσταση βαθμού IIb) (Εικόνα 3)<sup>49</sup>.

### Recommendations for myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
In all patients with an initial working diagnosis of MINOCA, it is recommended to follow a diagnostic algorithm to differentiate true MINOCA from alternative diagnoses.	I	C
It is recommended to perform CMR in all MINOCA patients without an obvious underlying cause. <sup>370</sup>	I	B
It is recommended to manage patients with an initial diagnosis of MINOCA and a final established underlying cause according to the disease-specific guidelines.	I	C
Patients with a final diagnosis of MINOCA of unknown cause may be treated according to secondary prevention guidelines for atherosclerotic disease.	IIb	C

CMR = cardiac magnetic resonance; MINOCA = myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

© ESC 2020

**Εικόνα 3:** Κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη διαχείριση ασθενών με MINOCA. Πηγή: Collet et al., 2020

Μέχρι σήμερα η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη/τικαγρελορη) συστήνεται σε ασθενείς με MINOCA και ρήξη αθηρωματικής πλάκας, στεφανιαίο εμβολισμό ή θρόμβωση *in situ* (αντιαιμοπεταλιακή-αντιπηκτική θεραπεία). Η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη), προτείνεται και στον αυτόματο διαχωρισμό των στεφανιαίων, ωστόσο δεν υπάρχουν ΤΚΔ που να συγκρίνουν την επεμβατική προσέγγιση με τη φαρμακευτική αγωγή και επομένως οι οδηγίες δεν είναι ξεκάθαρες. Όσον αφορά τις υπόλοιπες αιτιολογίες των MINOCA, μέχρι σήμερα δεν προτείνεται η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή<sup>14,49,50</sup>.

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω, οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν είναι ξεκάθαρες όσον αφορά στη διαχείριση των ασθενών με MINOCA, ανάλογα με τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Ειδικότερα η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, φαίνεται να αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο θέμα για το κατά πόσο προσφέρει στην επιβίωση των ασθενών και στην αποφυγή μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ενώ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και ο αιμορραγικός κίνδυνος του εκάστοτε ασθενή.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

#### 2.1 Στόχος Ανασκόπησης

Τα MINOCA αποτελούν μια ετερογενή κλινική οντότητα και χαρακτηρίζονται από την απουσία εύρεσης αποφραχθείσας αρτηρίας κατά τον στεφανιογραφικό έλεγχο. Με βάση τις μέχρι σήμερα μελέτες φαίνεται ότι δεν υπάρχει μια σαφής αιτιολογία, η οποία ενοχοποιείται για την πρόκληση του οξέος επεισοδίου, καθώς φαίνεται να ενοχοποιούνται διαφορετικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί. Όσον αφορά το ρόλο των αιμοπεταλίων, φαίνεται να παίζουν κύριο ρόλο στην παθοφυσιολογία των MI-CAD, με συνέπεια να υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες συστήνουν ισχυρά τη χρήση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (μονής ή διπλής). Αντιθέτως, ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην παθοφυσιολογία των MINOCA δεν είναι σαφής, γεγονός το οποίο δημιουργεί ερωτήματα ως προς τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Επομένως, η παρούσα διπλωματική εργασία στοχεύει στη συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, με σκοπό την αξιολόγηση του ρόλου της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στους ασθενείς με MINOCA. Επιπλέον, σκοπός είναι η διερεύνηση της επίδρασης των αιμοπεταλίων ανάλογα με τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό, καθώς και η επισήμανση των ελλείψεων στη σύγχρονη βιβλιογραφία.

#### 2.2 Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού

Οι μελέτες, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν, περιελάμβαναν τη διερεύνηση ασθενών με MINOCA στους οποίους χορηγήθηκε φαρμακευτική αγωγή κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο. Στην παρούσα ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν μελέτες οι οποίες συμπεριέλαβαν την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μεταξύ των άλλων φαρμάκων, είτε μονή είτε διπλή, ενώ οι υπόλοιπες μελέτες αποκλείστηκαν. Στην ανασκόπηση εντάχθηκαν εν τέλει δύο post hoc αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, τρεις προοπτικές μελέτες και τρεις αναδρομικές, οι οποίες μεταξύ άλλων φαρμάκων διερεύνησαν και την επίδραση των αντιαιμοπεταλιακών στους ασθενείς με MINOCA σε σύγκριση με τους ασθενείς με MI-CAD. Επιπλέον, επιλέχθηκαν μελέτες, οι οποίες διερεύνησαν το ρόλο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ορισμένες από τις αιτιολογίες των MINOCA,

όπως η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, οι αυτόματοι διαχωρισμοί των στεφανιαίων και ο αγγειόσπασμος των στεφανιαίων.

### **2.3 Στρατηγική Αναζήτησης**

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων Pubmed/MEDLINE, από το 2014 μέχρι σήμερα, με τη χρήση των όρων “minoca”, “myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries” AND “therapy”, “anti-platelet therapy” και επιλέχθηκαν στα φίλτρα μελέτες γραμμένες στα Αγγλικά και με διαθέσιμο το πλήρες κείμενο. Από τα διαθέσιμα αποτελέσματα αποκλείστηκαν τα review, τα systematic review, οι μεταanalύσεις και τα editorials.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 3.1 Ρόλος της Αντιαιμοπεταλιακής Αγωγής στους Ασθενείς με MINOCA

Τις τελευταίες δεκαετίες, η μελέτη των MINOCA έχει αποκτήσει ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον λαμβάνοντας υπόψη την σημαντική κλινική ετερογένειά τους και τις μη σαφείς οδηγίες όσον αφορά στη διαχείριση των ασθενών αυτών. Ειδικότερα, η φαρμακευτική αγωγή που θα δοθεί στους ασθενείς αυτούς δεν είναι ξεκάθαρη, σε αντίθεση με τις σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για τους ασθενείς με MI-CAD. Οι περισσότερες μελέτες που πραγματεύονται το ρόλο της φαρμακευτικής αγωγής, και ειδικότερα της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, εστιάζουν στη γενικότερη κατηγορία των ασθενών με MINOCA, χωρίς να τους κατηγοριοποιούν με βάση τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό.

Μια από τις μεγαλύτερες κούρτες είναι η μελέτη των Lindahl et al.<sup>47</sup> Προέρχεται από την εθνική καταγραφή της Σουηδίας SWEDEHEART, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 9.466 ασθενείς με MINOCA στο διάστημα 2003-2013. Στο 66,4% των ασθενών αυτών χορηγήθηκε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και πραγματοποιήθηκε follow up για 4,1 έτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν επηρέασε το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο, δηλαδή τον καρδιακό θάνατο, το OEM, την καρδιακή ανεπάρκεια [HR 0.90, 95%CI (0.74–1.08)], καθώς επίσης και τα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια [HR 1.33, 95%CI (0.73–2.42)]<sup>7</sup>. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι οι συγγραφείς δεν αναφέρουν το είδος του ανταγωνιστή έναντι του P2Y12, που χρησιμοποιήθηκε, ούτε και την διάρκεια χορήγησης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Στη μελέτη των Paolisso et al., έγινε καταγραφή 1523 ασθενών με OEM στο διάστημα 2016-2018 από μία κλινική βάση δεδομένων. Από αυτούς τελικά εντάχθηκαν 1141 ασθενείς, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε στεφανιογραφικό έλεγχο εντός των πρώτων 48 ωρών από τη διάγνωση του OEM. Η αρχική διάγνωση των ασθενών με MINOCA προήλθε από τα αποτελέσματα του στεφανιογραφικού ελέγχου, όπου βρέθηκαν 134 ασθενείς. Από αυτούς, στο 75,5% χορηγήθηκε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή κατά την έξοδο από το νοσοκομείο (χωρίς όμως να προσδιορίζεται η ακριβής διάρκεια χορήγησης αυτής και το είδος του P2Y12 ανταγωνιστή), ενώ στους ασθενείς με MI-CAD χορηγήθηκε στο 89,6%. Τα αποτελέσματα της καταγραφής αυτής έδειξαν ότι η

χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν αύξησε τα ποσοστά επιβίωσης στους ασθενείς με MINOCA, ενώ δεν είχε καμία επίδραση ούτε στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε διάρκεια παρακολούθησης 19.35 (10.65) μηνών. Να σημειωθεί βέβαια στο σημείο αυτό, ότι σε μετέπειτα επανεξέταση των ασθενών με MINOCA μετά από έλεγχο με CMR, φάνηκε τελικά ότι μόνο 88 από τους αρχικά 134 ασθενείς είχαν τεκμηριωμένη διάγνωση MINOCA <sup>51</sup>.

Δύο post hoc αναλύσεις από ΤΚΔ αξιολόγησαν την επίδραση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στους ασθενείς με MINOCA. Στη μελέτη CURRENT-OASIS 7, εντάχθηκαν 23.783 ασθενείς με OEM, εκ των οποίων 1599 (6,7%) είχαν διαγνωστεί με MINOCA. Η ανάλυση, η οποία προήλθε από τους Bossard et al., εστίασε στη σύγκριση μεταξύ της βασικής δόσης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (κλοπιδογρέλη 300mg την 1<sup>η</sup> μέρα και στη συνέχεια 75mg/ μέρα) και της διπλάσιας δόσης (κλοπιδογρέλη 600mg την 1<sup>η</sup> μέρα, 150mg τις ημέρες 2 μέχρι 7 και στη συνέχεια 75mg/μέρα) για συνολικά 30 ημέρες στους ασθενείς με MINOCA. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης δεν έδειξαν κανένα όφελος της διπλάσιας δόσης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής όσον αφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο, το οποίο περιελάμβανε τον καρδιαγγειακό θάνατο, το OEM ή το ΑΕΕ εντός 30 ημερών <sup>52</sup>.

Η επόμενη ανάλυση έγινε με βάση τα δεδομένα της κλινικής μελέτης PURSUIT, στην οποία εντάχθηκαν 5.767 ασθενείς με NSTEMI, εκ των οποίων 366 (6%) διαγνώστηκαν με MINOCA με βάση τα αποτελέσματα του στεφανιογραφικού ελέγχου, στον οποίο είχαν υποβληθεί. Στην post hoc ανάλυση των Roe et al., διερευνήθηκε η επίδραση της χορήγησης επιπιμιπατίδης (ΠΒ/ΠΙΑ αναστολέας) μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο ή για 72 ώρες, στα ποσοστά θανάτου ή OEM εντός 30 ημερών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χορήγηση επιπιμιπατίδης είχε όφελος στους ασθενείς με MI-CAD, ενώ αντίθετα στους ασθενείς με MINOCA δεν έδειξε κανένα όφελος <sup>53</sup>. Ωστόσο, σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η χορήγηση αναστολέων ΠΒ/ΠΙΑ δεν δε συμπεριλαμβάνεται στην αντιμετώπιση του OEM, καθώς η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή περιλαμβάνει ως επί το πλείστον ασπιρίνη και ανταγωνιστή των υποδοχέων P2Y12 των αιμοπεταλίων.

Οι Montenegro Sá et al., σε μια πολυκεντρική μελέτη στην Πορτογαλία, κατέγραψαν 16.237 ασθενείς, οι οποίοι είχαν πάθει OEM μεταξύ 2010-2017. Με βάση τα αποτελέσματα του στεφανιογραφικού ελέγχου, οι 709 (4,4%) ασθενείς βρέθηκαν με

στένωση <50% και διαγνώστηκαν με MINOCA. Από αυτούς, στο 55% χορηγήθηκε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, χωρίς να καθορίζεται το είδος της και η ακριβής διάρκεια χορήγησής της. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση των κριτηρίων που πληρούνταν από τους ασθενείς, ώστε να τους χορηγηθεί διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η μελέτη διερεύνησε τα χαρακτηριστικά των ασθενών που με βάση τις στατιστικές αναλύσεις αποτέλεσαν τους κυριότερους παράγοντες πρόβλεψης για τη χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και κατέληξαν στα εξής: άρρεν φύλο, ενεργοί καπνιστές, προηγούμενη αγγειοπλαστική, STEMI και φλεβοκομβικός ρυθμός κατά τη διάγνωση του οξέος επεισοδίου. Όλα τα παραπάνω, με εξαίρεση το φλεβοκομβικό ρυθμό θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια <sup>54</sup>.

Πολυάριθμες αναδρομικές μελέτες έχουν αξιολογήσει το ρόλο της δευτερογενούς πρόληψης σε ασθενείς με MINOCA. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η πολυκεντρική μελέτη των Ciliberti et al., στην Ιταλία. Στη μελέτη αυτή έγινε καταγραφή 621 ασθενών με MINOCA για το διάστημα 2012-2018, ηλικίας 18 ετών και άνω και διερευνήθηκε ο ρόλος της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε σχέση με το θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας, το OEM, την ΚΑ, η οποία χρειάστηκε νοσηλεία και το ΑΕΕ σε ένα διάστημα παρακολούθησης 90 ημερών. Στη συγκεκριμένη μελέτη, παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση ασπιρίνης είχε αρνητική επίπτωση όσον αφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο, δρώντας επιβαρυντικά σε αυτούς τους ασθενείς <sup>55</sup>.

Στη μελέτη των Kovach et al., έγινε καταγραφή των ασθενών, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο κατά το διάστημα 2008-2017 και κατηγοριοποιήθηκαν σε MINOCA και σε ασθενείς με μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο χωρίς OEM. Οι ερευνητές εστίασαν στη διερεύνηση της επίδρασης φαρμακευτικής αγωγής, η οποία περιελάμβανε και τη χορήγηση αναστολέα P2Y12, στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο, δηλαδή τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας, OEM και ανάγκη για επαναγγείωση). Η χορήγηση του αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα δεν έδειξε κάποια συσχέτιση με το πρωτογενές καταληκτικό σημείο σε διάστημα παρακολούθησης 12 μηνών <sup>56</sup>.

Οι Abdu et al., πραγματοποίησαν αναδρομική καταγραφή ασθενών από ένα μόνο κέντρο, οι οποίοι διαγνώστηκαν με MINOCA κατά το διάστημα 2014-2018. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, δηλαδή



ο θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας, το OEM, το AEE και η KA, σε διάστημα παρακολούθηση 2 ετών. Από τους 259 ασθενείς που διαγνώστηκαν με MINOCA, το 43,1% εξ αυτών έλαβε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η ανάλυση δεν έδειξε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κάποια έκβαση κατά την διάρκεια της διετούς παρακολούθησης των ασθενών αυτών<sup>57</sup>. Αξίζει, βέβαια, να σημειωθεί ότι και οι τρεις αναδρομικές μελέτες που αναφέρθηκαν δεν διευκρινίζουν το είδος της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής που χορηγήθηκε στους ασθενείς που συμπεριέλαβαν καθώς και το ακριβές διάστημα χορήγησης αυτής.

Πίνακας 1: Περιγραφή των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν

Lindahl et al., 2017	Καταγραφή SWEDHEART (2003-2013) 9.466 ασθενείς με MINOCA 66,4% των ασθενών έλαβε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή Follow-up: 4,1 χρόνια	Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν επηρέασε το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο: θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας, νοσηλεία για OEM, AEE και ΚΑ.
Paolisso et al.,	1523 ασθενείς με OEM από κλινική βάση δεδομένων (2016-2018) 1141 ασθενείς σε στεφανιογραφικό έλεγχο εντός των πρώτων 48 ωρών από τη διάγνωση του OEM 134 ασθενείς με MINOCA 75,5% χορηγήθηκε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή Follow-up: 19.35 (10.65) μήνες	Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν αύξησε τα ποσοστά επιβίωσης στους ασθενείς με MINOCA και δεν είχε καμία επίδραση στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα.
Bossard et al.,	Post hoc ανάλυση από την ΤΚΔ CURRENT-OASIS 7 23.783 ασθενείς με OEM 1599 (6,7%) με MINOCA Σύγκριση μεταξύ της βασικής δόσης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (κλοπιδογρέλη 300mg την 1 <sup>η</sup> μέρα και στη συνέχεια 75mg/ μέρα) και της διπλάσιας δόσης (κλοπιδογρέλη 600mg την 1 <sup>η</sup> μέρα, 150mg τις ημέρες 2 μέχρι 7 και στη συνέχεια 75mg/μέρα) για συνολικά 30	Κανένα όφελος της διπλάσιας δόσης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο: καρδιαγγειακός θάνατος, OEM ή AEE εντός 30 ημερών

	ημέρες στους ασθενείς με MINOCA.	
Roe et al.,	5.767 ασθενείς με NSTEMI 366 (6%) με MINOCA Χορήγηση επιτιμιπατίδης (ΠΙΒ/ΠΙΑ αναστολέας) μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο ή για 72 ώρες. Follow-up: 30 ημέρες	Η χορήγηση επιτιμιπατίδης είχε όφελος στους ασθενείς με MI-CAD, αλλά κανένα όφελος στους ασθενείς με MINOCA στα: ποσοστά θανάτου ή OEM εντός 30 ημερών.
Montenegro-Sa et al., 2020	16.237 ασθενείς με OEM τύπου I (2010-2017) 709(4,4%) με MINOCA 55% διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	Στατιστικά σημαντικά κριτήρια που πληρούσαν οι ασθενείς που έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή: άρρεν φύλο, ενεργοί καπνιστές, προηγούμενη αγγειοπλαστική, STEMI, φλεβοκομβικός ρυθμός
Ciliberti et al., 2021	621 ασθενείς με MINOCA Πολυκεντρική καταγραφή (2012-2018) Χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε όλους Follow-up: 90 ημέρες	Η ασπιρίνη είχε αρνητική επίπτωση στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο: θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας, OEM, ΚΑ με νοσηλεία και ΑΕΕ.
Kovach et al., 2021	2008-2017 ασθενείς με MINOCA και με μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο χωρίς OEM χορήγηση αναστολέα P2Y12 Follow-up: 12 μήνες	Καμία επίδραση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο: μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας, OEM και ανάγκη για επαναγγείωση
Abdu et al., 2020	259 ασθενείς με MINOCA από ένα κέντρο (2014-2018)	Καμία συσχέτιση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με

	43,1% διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή Follow-up: 2 έτη	το πρωτογενές καταληκτικό σημείο: Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας, OEM, ΑΕΕ, ΚΑ
--	--	---

### 3.2. Ρόλος της Αντιαιμοπεταλιακής Αγωγής με Βάση την Υποκείμενη Αιτιολογία των MINOCA

Εκτός από τις μελέτες οι οποίες συμπεριέλαβαν ασθενείς με MINOCA, χωρίς να γίνεται διάγνωση του υποκείμενου παθοφυσιολογικού μηχανισμού που οδήγησε στο οξύ επεισόδιο, θεωρήθηκε χρήσιμο να αναφερθούν μελέτες, οι οποίες εστίασαν σε ορισμένες από τις αιτιολογίες των MINOCA. Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι οι παρούσες μελέτες δεν αναφέρονται σε ασθενείς, οι οποίοι διαγνώστηκαν με MINOCA, με βάση τα κριτήρια που αναφέρονται στον 4<sup>ο</sup> παγκόσμιο ορισμό για το OEM<sup>1</sup>, αλλά με διάβρωση αθηρωματικής πλάκας, αυτόματο διαχωρισμό των στεφανιαίων και αγγειοσυσπαστική στηθάγχη, αιτιολογίες οι οποίες έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση MINOCA. Η διερεύνηση του υποκείμενου παθοφυσιολογικού μηχανισμού θεωρείται καθοριστικής σημασίας στους ασθενείς αυτούς, δεδομένου ότι, όπως προαναφέρθηκε, πρόκειται για μια ετερογενή κλινική οντότητα, με αποτέλεσμα η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή να παίζει διαφορετικό ρόλο σε κάθε κατηγορία ασθενών.

#### 3.2.1 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στις στεφανιαίες αθηροσκληρωτικές αιτιολογίες των MINOCA

##### Διάβρωση αθηρωματικής πλάκας

Οι Jia et al., αξιολόγησαν το ρόλο της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη και τικαγρελόρη), σε ασθενείς με OEM, χωρίς διενέργεια αγγειοπλαστική, λόγω διάβρωσης αθηρωματικής πλάκας. Οι πλάκες αυτές διερευνήθηκαν με τη χρήση OCT<sup>58</sup>. Παρακολούθηση μετά από ένα μήνα έδειξε ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είχε ως συνέπεια τη μείωση του όγκου του θρόμβου, ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μετά από έναν χρόνο, το 92,5% των ασθενών αυτών, δεν εμφάνισαν κάποιο μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα<sup>59</sup>. Παρόλο που η συγκεκριμένη

μελέτη δείχνει η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς με διάβρωση αθηρωματικής πλάκας, δεν πρόκειται για ΤΚΔ, επομένως τα συμπεράσματά της θεωρούνται επισφαλής και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως επίσημες συστάσεις για τη διαχείριση των ασθενών αυτών.

### **3.2.2 Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή στις Στεφανιαίες Μη Αθηροσκληρωτικές Αιτιολογίες των MINOCA**

#### **Αυτόματος διαχωρισμός των στεφανιαίων αγγείων**

Ο ρόλος της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με αυτόματο διαχωρισμό των στεφανιαίων δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, καθώς υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις όσον αφορά την αποτελεσματικότητά τους. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ενδεχομένως να αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο, ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός των αυτόματων διαχωρισμών έχει προθρομβωτικό χαρακτήρα και επομένως η συνδυαστική χρήση κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης είναι δικαιολογημένη<sup>60</sup>. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ΤΚΔ που να αξιολογούν το ρόλο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε αυτή την κατηγορία ασθενών, και επομένως δεν μπορεί να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα. Η μελέτη DISCO έδειξε ότι οι ασθενείς με αυτόματο διαχωρισμό των στεφανιαίων, σε παρακολούθηση μετά από 1 έτος, η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) σχετίζεται με χειρότερη κλινική έκβαση σε σχέση με τη χορήγηση μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής<sup>61</sup>.

#### **Σπασμός των στεφανιαίων αγγείων**

Οι μελέτες σε ασθενείς με MINOCA, τα οποία προκαλούνται σε έδαφος αγγειοσυσπαστικής στηθάγχης είναι περιορισμένες. Σε μια πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Κορέα, οι ερευνητές συνέκριναν το ρόλο της ασπιρίνης με της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) σε ασθενείς με αγγειόσπασμο των στεφανιαίων<sup>62</sup>. Η μελέτη αφορούσε την επίδραση των φαρμάκων στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, δηλαδή στο θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας, στα οξεία στεφανιαία επεισόδια και στη συμπτωματική αρρυθμία σε

διάστημα παρακολούθησης 3 ετών. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είχαν χειρότερη έκβαση σε σύγκριση με όσους έλαβαν μόνο ασπιρίνη.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τη συστηματική ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας σχετικά με το ρόλο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στους ασθενείς με MINOCA προέκυψε ότι η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μονής ή διπλής, με ασπιρίνη και ανταγωνιστή P2Y<sub>12</sub>, δε σχετίζεται με καλύτερη έκβαση των ασθενών, όσον αφορά τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Ειδικότερα από τα αποτελέσματα των μελετών που εντάχθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση, δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση με τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και την έκβαση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως ο θάνατος καρδιογενούς αιτιολογίας, το OEM και η ΚΑ<sup>7,56,57</sup>. Επιπλέον σε σύγκριση του ρόλου της διπλής αντιαιμοπεταλιακής σε ασθενείς με MINOCA και MI-CAD, επιβεβαιώθηκε ο προστατευτικός ρόλος της στα MI-CAD, ενώ στα MINOCA δεν φάνηκε να αυξάνει τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών<sup>51</sup>. Σε μια εκ των μελετών παρατηρήθηκε μάλιστα, ότι η χορήγηση ασπιρίνης είχε αρνητική επίπτωση στην κλινική έκβαση των ασθενών με MINOCA, έχοντας επιβαρυντικό αντίκτυπο<sup>55</sup>. Με βάση την ανάλυση των παραπάνω μελετών φαίνεται ως επί το πλείστον ότι η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν προσφέρει κάποιο όφελος όταν χορηγείται σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με MINOCA, για τους οποίους ωστόσο δεν γνωρίζουμε τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό που προκάλεσε το οξύ επεισόδιο.

Οι παραπάνω μελέτες ωστόσο, αποτελούν είτε μελέτες κούρτης, είτε αναδρομικές μελέτες, είτε post hoc αναλύσεις από ΤΚΔ. Επομένως η αξιοπιστία τους είναι πολύ χαμηλή και δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων όσον αφορά το ρόλο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στους ασθενείς με MINOCA. Επιπλέον, πολλές από τις μελέτες δεν αναφέρουν το είδος του P2Y<sub>12</sub> ανταγωνιστή που χορηγήθηκε, καθώς ούτε και το διάστημα χορήγησης της αγωγής<sup>51,54</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι το κύριο μειονέκτημα των προαναφερθέντων μελετών είναι το γεγονός ότι δεν αναφέρεται το είδος του MINOCA, δηλαδή αν πρόκειται για αθηροσκληρωτικής ή μη αιτιολογίας ή οφείλεται σε άλλη καρδιακή αιτιολογία. Επομένως, οι μελέτες αυτές εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια, καθώς τα MINOCA αποτελούν οξύ επεισόδιο που εκδηλώνεται ως αποτέλεσμα διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Με βάση τα ανωτέρω καθίσταται σαφές ότι δεν μπορεί να ερμηνευτεί ο ρόλος των αιμοπεταλίων στους

συγκεκριμένους ασθενείς και κατ' επέκταση να αξιολογηθεί επαρκώς ο ρόλος της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Για το σκοπό αυτό, εντάχθηκαν επιπλέον μελέτες, οι οποίες αφορούσαν το ρόλο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ορισμένες από τις αιτιολογίες που ενοχοποιούνται για την εκδήλωση των MINOCA. Ειδικότερα, οι μέχρι σήμερα μελέτες έχουν εστιάσει στη διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας, στους αυτόματους διαχωρισμούς των στεφανιαίων αγγείων και στην αγγειοσυσπαστική στηθάγχη. Σε καμία από αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς δεν είχαν διαγνωστεί με MINOCA, επομένως δεν μπορεί να γίνει σαφής αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Από τις μελέτες που εντάχθηκαν προέκυψε ότι ο ρόλος της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής είναι ωφέλιμος στους ασθενείς με διάβρωση αθηρωματικής πλάκας, ενώ όσον αφορά τις άλλες δύο αιτιολογίες (σπασμός των στεφανιαίων αγγείων και αυτόματος διαχωρισμός των στεφανιαίων) δεν φαίνεται να υπάρχουν σαφή αποτελέσματα, αφενός λόγω έλλειψης ΤΚΔ που να επιτρέπουν την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων και αφετέρου λόγω της ετερογένειας των αποτελεσμάτων από τις ήδη υπάρχουσες αναδρομικές μελέτες.

Οι μελέτες, οι οποίες συμπεριλήφθησαν στην παρούσα ανασκόπηση είναι μελέτες παρατήρησης και επομένως, εφόσον δεν βρέθηκαν ΤΚΔ που να εξετάζουν το ρόλο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, τα αποτελέσματα που προέκυψαν είναι επισφαλή. Επιπρόσθετα, οι περισσότερες μελέτες δεν εξετάζουν τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό και επομένως υπάρχει μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά τα συμπεράσματα στα οποία κατέληξαν. Η διερεύνηση του ρόλου των αιμοπεταλίων και κατά πόσο αυτά εμπλέκονται στην εκδήλωση του MINOCA είναι καθοριστικής σημασίας για την κατηγοριοποίηση των ασθενών και τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στις περιπτώσεις στις οποίες αυτή ενδείκνυται.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΣΥΝΟΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η διαχείριση των ασθενών με MINOCA φαίνεται να αποτελεί σημαντική πρόκληση για τους κλινικούς. Η μεγάλη κλινική ετερογένεια που χαρακτηρίζει τα MINOCA, δεδομένου ότι μπορούν να εκδηλωθούν ως οξεία επεισόδια σε έδαφος πολυάριθμων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, δυσχεραίνει σημαντικά τη διαχείριση των ασθενών αυτών. Οι μέχρι σήμερα μελέτες εστιάζουν στον αλγόριθμο που θα πρέπει να ακολουθείται για την οριστική διάγνωση των MINOCA, ενώ στον 4<sup>ο</sup> παγκόσμιο ορισμό για το OEM, υπάρχουν σαφώς καθορισμένα διαγνωστικά κριτήρια.

Οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες φαίνεται να μην είναι σαφείς ως προς την αντιμετώπιση των ασθενών με MINOCA, ενώ χαρακτηρίζονται ως χαμηλής αξιοπιστίας δεδομένου ότι βασίζονται σε χαμηλής ποιότητας μελέτες. Ειδικότερα, όσον αφορά το ρόλο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, ενώ αυτός φαίνεται να είναι σαφώς καθορισμένος στους ασθενείς με MI-CAD, στα MINOCA υπάρχουν πολλές διφορούμενες απόψεις. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ΤΚΔ που να αξιολογούν το ρόλο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στο σύνολο των ασθενών που διαγιγνώσκονται με MINOCA, αλλά ούτε και στις επιμέρους κατηγορίες ανάλογα με τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Επομένως, η διενέργεια κλινικών δοκιμών είναι κάτι παραπάνω από επιτακτική στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών, ώστε να αποσαφηνιστεί ο ρόλος της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Καταρχάς θα πρέπει να διενεργηθούν μελέτες που να αφορούν την παθοφυσιολογία των MINOCA, ώστε να αποσαφηνιστεί ο ρόλος των αιμοπεταλίων σε κάθε αιτιολογία. Για παράδειγμα, δεν υπάρχει σαφής σχέση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων και του σπασμού των στεφανιαίων αγγείων, καθώς και του αυτόματου διαχωρισμού των στεφανιαίων. Επιπρόσθετα θα πρέπει να γίνουν κλινικές μελέτες, οι οποίες θα εστιάζουν στη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, για την οποία θα αναφέρεται το είδος του παράγοντα που χρησιμοποιήθηκε, η δοσολογία και η διάρκεια χορήγησης, με σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων αναφορικά με το ρόλο των αιμοπεταλίων. Παράλληλα, στις ΤΚΔ θα πρέπει να αξιολογηθεί και η ασφάλεια της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής όσον αφορά τη πρόκληση αιμορραγικών επεισοδίων, ανάλογα με τον κίνδυνο που διατρέχει ο εκάστοτε ασθενής.

Συμπερασματικά, η μέχρι σήμερα βιβλιογραφία εστιάζει κυρίως στη διάγνωση των MINOCA και στις επιμέρους εξετάσεις που θα πρέπει να διενεργούνται από τους

κλινικούς, ώστε όχι μόνο να τεθεί η οριστική διάγνωση, αλλά και να καθοριστεί η υποκείμενη αιτιολογία. Ωστόσο, θεωρείται πλέον ζωτικής σημασίας η στροφή του ερευνητικού ενδιαφέροντος στην πληρέστερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας των MINOCA, με σκοπό την ενδεδειγμένη διερεύνηση του ρόλου των αιμοπεταλίων στην εκάστοτε αιτιολογία. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών θα συμβάλλουν καθοριστικά στο καλύτερο σχεδιασμό και υλοποίηση κατάλληλων ΤΚΔ, οι οποίες θα εξετάζουν το ρόλο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε κάθε κατηγορία ασθενών. Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών θα θέσουν εν τέλει και τις οριστικές κατευθυντήριες οδηγίες με σκοπό τη βέλτιστη διαχείριση και θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 11 2018;138(20):e618-e651. doi:10.1161/CIR.0000000000000617
2. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. Oct 1980;303(16):897-902. doi:10.1056/NEJM198010163031601
3. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med*. Aug 1986;315(7):417-23. doi:10.1056/NEJM198608143150703
4. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J*. Oct 2009;158(4):688-94. doi:10.1016/j.ahj.2009.08.004
5. Gross H, Sternberg WH. Myocardial infarction without significant lesions of coronary arteries. *Arch Intern Med (Chic)*; 1939. p. 249-267.
6. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 01 14 2017;38(3):143-153. doi:10.1093/eurheartj/ehw149
7. 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*. Apr 18 2017;135(16):1481-1489. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336
8. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. Mar 10 2015;131(10):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201
9. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get

With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. Dec 2017;10(12):e003443. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443

10. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med*. Jul 10 2006;166(13):1391-5. doi:10.1001/archinte.166.13.1391

11. Dey S, Flather MD, Devlin G, et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. Jan 2009;95(1):20-6. doi:10.1136/hrt.2007.138537

12. Larsen AI, Nilsen DW, Yu J, et al. Long-term prognosis of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction with no significant coronary artery disease (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol*. Mar 01 2013;111(5):643-8. doi:10.1016/j.amjcard.2012.11.011

13. Patel MR, Chen AY, Peterson ED, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. *Am Heart J*. Oct 2006;152(4):641-7. doi:10.1016/j.ahj.2006.02.035

14. 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*. 04 30 2019;139(18):e891-e908. doi:10.1161/CIR.0000000000000670

15. Ortega-Paz L, Galli M, Capodanno D, Brugaletta S, Angiolillo DJ. The Role of Antiplatelet Therapy in Patients With MINOCA. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:821297. doi:10.3389/fcvm.2021.821297

16. Pustjens TFS, Appelman Y, Damman P, et al. Guidelines for the management of myocardial infarction/injury with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): a position paper from the Dutch ACS working group. *Neth Heart J*. Mar 2020;28(3):116-130. doi:10.1007/s12471-019-01344-6

17. Ouldzein H, Elbaz M, Roncalli J, et al. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. Feb 2012;61(1):20-6. doi:10.1016/j.ancard.2011.07.011
18. Johnson TW, Räber L, di Mario C, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*. 08 14 2019;40(31):2566-2584. doi:10.1093/eurheartj/ehz332
19. Kovacs IB, Gorog DA, Yamamoto J. Enhanced spontaneous thrombolysis: a new therapeutic challenge. *J Thromb Thrombolysis*. Jun 2006;21(3):221-7. doi:10.1007/s11239-006-6579-0
20. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. Oct 16 2012;60(16):1581-98. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.001
21. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. Dec 13 2007;357(24):2482-94. doi:10.1056/NEJMra071014
22. Iqbal SN, Feit F, Mancini GB, et al. Characteristics of plaque disruption by intravascular ultrasound in women presenting with myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Am Heart J*. May 2014;167(5):715-22. doi:10.1016/j.ahj.2014.01.011
23. Tian J, Dauerman H, Toma C, et al. Prevalence and characteristics of TCFA and degree of coronary artery stenosis: an OCT, IVUS, and angiographic study. *J Am Coll Cardiol*. Aug 19 2014;64(7):672-80. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.052
24. Fahed AC, Jang IK. Plaque erosion and acute coronary syndromes: phenotype, molecular characteristics and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 10 2021;18(10):724-734. doi:10.1038/s41569-021-00542-3
25. Jaffe R, Charron T, Puley G, Dick A, Strauss BH. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. Jun 17 2008;117(24):3152-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742312
26. Aurigemma C, Scalone G, Tomai F, et al. Persistent enhanced platelet activation in patients with acute myocardial infarction and coronary microvascular obstruction:

clinical implications. *Thromb Haemost.* Jan 2014;111(1):122-30. doi:10.1160/TH13-02-0166

27. Saw J, Humphries K, Aymong E, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Clinical Outcomes and Risk of Recurrence. *J Am Coll Cardiol.* Aug 29 2017;70(9):1148-1158. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.053

28. Saw J, Aymong E, Sedlak T, et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* Oct 2014;7(5):645-55. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760

29. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation.* Jul 31 2012;126(5):579-88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105718

30. Alfonso F, Paulo M, Dutary J. Endovascular imaging of angiographically invisible spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Interv.* Apr 2012;5(4):452-3. doi:10.1016/j.jcin.2012.01.016

31. Beltrame JF, Psaltis PJ. The Forgotten Vascular Layer in the Forgotten Coronary Disorder. *J Am Coll Cardiol.* 01 30 2018;71(4):426-428. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.095

32. Arrebola-Moreno AL, Arrebola JP, Moral-Ruiz A, Ramirez-Hernandez JA, Melgares-Moreno R, Kaski JC. Coronary microvascular spasm triggers transient ischemic left ventricular diastolic abnormalities in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis.* Sep 2014;236(1):207-14. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.009

33. Tanaka A, Taruya A, Shibata K, et al. Coronary artery lumen complexity as a new marker for refractory symptoms in patients with vasospastic angina. *Sci Rep.* 01 08 2021;11(1):13. doi:10.1038/s41598-020-79669-1

34. Miyamoto S, Ogawa H, Soejima H, et al. Enhanced platelet aggregation in the coronary circulation after coronary spasm. *Thromb Res.* Sep 01 2001;103(5):377-86. doi:10.1016/s0049-3848(01)00333-4

35. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* Jan 26 2010;55(4):333-41. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.057

36. Leurent G, Langella B, Fougerou C, et al. Diagnostic contributions of cardiac magnetic resonance imaging in patients presenting with elevated troponin, acute chest pain syndrome and unobstructed coronary arteries. *Arch Cardiovasc Dis*. Mar 2011;104(3):161-70. doi:10.1016/j.acvd.2011.01.005
37. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, et al. Myocarditis or "true" infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: A meta-analysis of individual patient data. *Atherosclerosis*. Jul 2015;241(1):87-91. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.816
38. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. Sep 2013;34(33):2636-48, 2648a-2648d. doi:10.1093/eurheartj/eh210
39. Berger JS, Elliott L, Gallup D, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. Aug 26 2009;302(8):874-82. doi:10.1001/jama.2009.1227
40. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. Apr 08 2008;117(14):1787-801. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726562
41. Collste O, Sörensson P, Frick M, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Intern Med*. Feb 2013;273(2):189-96. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02567.x
42. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. Sep 27 2011;124(13):1414-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542
43. Gerbaud E, Harcaut E, Coste P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging*. Apr 2012;28(4):783-94. doi:10.1007/s10554-011-9879-1

44. Stensaeth KH, Fossum E, Hoffmann P, Mangschau A, Klow NE. Clinical characteristics and role of early cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected ST-elevation myocardial infarction and normal coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging*. Mar 2011;27(3):355-65. doi:10.1007/s10554-010-9671-7
45. Masci PG, Bogaert J. Post myocardial infarction of the left ventricle: the course ahead seen by cardiac MRI. *Cardiovasc Diagn Ther*. Jun 2012;2(2):113-27. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2012.04.06
46. von Korn H, Graefe V, Ohlow MA, et al. Acute coronary syndrome without significant stenosis on angiography: characteristics and prognosis. *Tex Heart Inst J*. 2008;35(4):406-12.
47. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, et al. Impact on Long-Term Mortality of Presence of Obstructive Coronary Artery Disease and Classification of Myocardial Infarction. *Am J Med*. Apr 2016;129(4):398-406. doi:10.1016/j.amjmed.2015.11.035
48. Abdu FA, Mohammed AQ, Liu L, Xu Y, Che W. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Review of the Current Position. *Cardiology*. 2020;145(9):543-552. doi:10.1159/000509100
49. 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*. 04 07 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
50. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 01 07 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
51. 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*. 2019;10:1606. doi:10.3389/fphar.2019.01606
52. Bossard M, Gao P, Boden W, et al. Antiplatelet therapy in patients with myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Heart*. 11 2021;107(21):1739-1747. doi:10.1136/heartjnl-2020-318045
53. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, et al. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant



coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation*. Sep 05 2000;102(10):1101-6. doi:10.1161/01.cir.102.10.1101

54. 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. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. Dec 2020;39(12):679-684. doi:10.1016/j.repc.2020.05.008

55. 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*. 03 15 2021;327:9-14. doi:10.1016/j.ijcard.2020.11.040

56. 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). *Am J Cardiol*. 05 01 2021;146:1-7. doi:10.1016/j.amjcard.2021.01.015

57. 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*. 12 2020;76(6):678-683. doi:10.1097/FJC.0000000000000918

58. Jia H, Dai J, Hou J, et al. Effective anti-thrombotic therapy without stenting: intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (the EROSION study). *Eur Heart J*. Mar 14 2017;38(11):792-800. doi:10.1093/eurheartj/ehw381

59. Xing L, Yamamoto E, Sugiyama T, et al. EROSION Study (Effective Anti-Thrombotic Therapy Without Stenting: Intravascular Optical Coherence Tomography-Based Management in Plaque Erosion): A 1-Year Follow-Up Report. *Circ Cardiovasc Interv*. Dec 2017;10(12)doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005860

60. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 07 19 2016;68(3):297-312. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.034

61. Cerrato E, Giacobbe F, Quadri G, et al. Antiplatelet therapy in patients with conservatively managed spontaneous coronary artery dissection from the multicentre

DISCO registry. *Eur Heart J.* 08 31 2021;42(33):3161-3171. doi:10.1093/eurheartj/ehab372

62. 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.* 11 28 2019;9(1):17783. doi:10.1038/s41598-019-54390-w

63. Lin Y, Chen Y, Yuan J, Qin H, Dong S, Chen Q. Impact of aspirin use on clinical outcomes in patients with vasospastic angina: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 07 29 2021;11(7):e048719. doi:10.1136/bmjopen-2021-048719