

MIOKARDO INFARKTO, NESANT VAINIKINIŲ ARTERIJŲ OBSTRUKCIJOS (MINOVA), DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO YPATUMAI

Audrė Alonderytė¹, Pranas Šerpytis^{1,2,3,4}, Rokas Šerpytis^{2,3}, Joseph S. Alpert⁵, Qin M. Chen⁶

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto

Klinikinės medicinos institutas, ³Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų

Širdies ir kraujagyslių ligų klinika, ^{4,3}Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų

Skubios medicinos centras, ⁵Department of Medicine, University of Arizona,

Medical School Tucson, ⁶University of Arizona Health Sciences, College of Medicine Tucson

Raktažodžiai: miokardo infarktas, koronarinė širdies liga, ūmus koronarinis sindromas, miokardo infarkto diagnostika, miokardo infarkto gydymas, koronariinių arterijų obstrukcija.

sukėlusios priežasties, daugelis pacientų išrašomi į namus, nepaskiriant jokio arba paskiriant tik minimalų kardioprotekcinį medikamentinį gydymą.

Santrauka

Pirmasis miokardo infarktas aprašytas kone prieš 80 metų, tačiau miokardo infarktas, nesant vainikinių arterijų obstrukcijos (toliau – MINOVA), nustatytas dar neseniai. MINOVA pasireiškia 6-8 proc. pacientų, kuriems diagnozuotas ūmus miokardo infarktas (toliau – ŪMI). Šią pacientų grupę dažniau sudaro moterys (vidutiniškai apie 55 metų), tačiau, lyginant su ŪMI, šioje grupėje rečiau nustatoma hiperlipidemija. MINOVA pacientai reikalingi ypatingo dėmesio dėl skirtingų patofiziologinių reakcijų, kurios lemia skirtingą gydymą ir prognozę. Pagrindinės MINOVA sukeliančios priežastys yra vainikinių arterijų spazmas, vainikinių kraujagyslių aterosinės plokštelės plyšimas ar erozija, mikrovaskulinė vainikinių arterijų disfunkcija, vainikinės kraujagyslės embolija (trombozė) bei spontaninė vainikinės arterijos disekacija. Pagrindinis tyrimas, padedantis atmesti kitas priežastis, imituojančias ŪMI, yra širdies magnetinis rezonansas. Šiai pacientų grupei tikslinga atlikti acetilcholino provokacinę mėginį, optinės koherentinės tomografijos ar intravaskulinio ultragarso tyrimą bei hematologinį ištyrimą dėl trombofilijų. Klinikiniai tyrimai atskleidė, jog šiems pacientams skiriami angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai bei statinai yra naudingi tolimesnei prognozei. Nenustatčius obstrukcijos kraujagyslėse, t.y. ūmų susirgimų

Ivadas

Klinikinėje praktikoje daugėja ŪMI patyrusių pacientų, kuriuos angiografiškai ištyrus, nerandama vainikinių arterijų obstrukcijos (<50 proc. stenozė pagrindinėse epikardo kraujagyslėse). Miokardo infarktas, nesant vainikinių arterijų obstrukcijos, pasireiškia 6-8 proc. pacientų, kuriems diagnozuotas ŪMI, dažnesnis moterims, ypač – nesant ST segmento pakilimo [1]. Europos kardiologų draugijos 2018 m. paskelbtame „Ketvirtajame universaliame miokardo infarkto apibrėžimo“ dokumente MINOVA aprašymui paskirtas atskiras skyrius [2]. MINOVA diagnozė, kaip ir ŪMI, parodo, jog miocitų pažeidimas atsirado dėl išeminio mechanizmo, todėl neišeminės priežastys, tokios kaip miokarditas, neįtraukiamos [1]. Diagnozės patvirtinimo kriterijai: atitinka ketvirtą universalų miokardo infarkto apibrėžimą, nestebima didesnė nei 50 proc. stenozė vainikinėse arterijose ir jokia kita priežastis nepaaiškina ūmaus pasireiškimo [3]. Galimi patofiziologiniai mechanizmai apima vainikinių kraujagyslių spazmą, mikrovaskulinę vainikinių kraujagyslių disfunkciją, aterosklerotinės plokštelės plyšimą ir eroziją, spontaninę vainikinių arterijų trombozę ar emboliją ir vainikinių kraujagyslių disekaciją [2,4]. Šiuo metu vienas iš pagrindinių diagnostinių tyrimų yra širdies ištyrimas magnetinio rezonanso metodu. Šio tyrimo pagalba pagrindinė MINOVA priežastis nustatoma 74 proc. pacientų [5]. Kiti papildomi tyrimai, tokie kaip provokaciniai mėginiai, intravaskulinė sonografija, trombofilijos diagnostiniai tyrimai gali būti naudingi identifikuojant MINOVA sukeliančius mechaniz-

mus [6]. Lyginant su ŪMI, MINOVA pacientai jaunesnio amžiaus, dažniau moterys, tačiau šiai pacientų grupei rečiau nustatoma hiperlipidemija, kai kiti kardiovaskulinės rizikos veiksniai išlieka panašūs. MINOVA gali būti sukelta įvairių priežasčių, todėl norint parinkti tinkamą, efektyvų ir prognozę gerinantį gydymą, reikia specifinio paciento ištyrimo ir įvertinimo [7].

Tikslas – atlikti ne vėlesnių nei 10 metų mokslinių šaltinių, nagrinėjančių miokardo infarkto, nesant vainikinių arterijų obstrukcijos, sisteminę analizę, apibendrinti MINOVA diagnostikos ir gydymo ypatumus.

Tyrimo objektas ir metodika

Duomenys buvo renkami PubMed duomenų bazėje. Analizei naudoti visateksčiai straipsniai, kuomet jų pavadinimas, santrauka ar raktažodžiai atitiko apžvalgos tikslą. Analizuotos tik anglų kalba skelbtos publikacijos, pasirodžiusios ne vėliau nei prieš 10 metų. Analizei atrinktos ir išanalizuotos 34 publikacijos.

Klinikinis tyrimas

Miokardo infarkto, nesant obstrukcijos vainikinėse širdies kraujagyslėse, priežastys. Dažna MINOVA priežastis yra vainikinių arterijų spazmas (VAS). Net 46 proc. pacientų, kuriems atlikti provokaciniai testai, buvo nustatytas VAS [8]. Tai apibūdinama kaip stipri koronarinė kraujagyslių vazokonstrikcija (>90 proc.), dėl kurios sutrinka miokardo kraujotaka [3]. VAS gali apimti lokalizuotą arterijos segmentą, tačiau kartais apima du ir daugiau tos pačios (daugiažidininis) ar kitos (daugiakraujagyslinis) arterijos segmentus [9]. Šiuos procesus gali sukelti atsakas į vaistus ar toksinus (pvz.: kokainas, fluoruracilas), kuris pasireiškia kraujagyslių lygiųjų raumenų hiperaktyvumu arba gali atsirasti spontaniškai dėl vainikinių arterijų tonuso sutrikimų [3]. Kita MINOVA priežastis – vainikinių arterijų aterominės plokštelės plyšimas ar erozija, nesant kraujagyslės obstrukcijos [8]. Plokštelės plyšimas gali paskatinti trombozės formavimąsi, kuris sukelia ūmų koronarinį sindromą (ŪKS) dėl distalinės embolizacijos arba tam tikrais atvejais dėl laikinos trombozės su spontanine trombolize. Kitokiu patofiziologiniu mechanizmu pasižymi plokštelės erozija – ji atsiranda dėl endotelio ląstelių apoptozės, todėl endotelis praranda vientisumą. Patologinių tyrimų metu plokštelės erozija labiau asocijuota su vėlyvesnės stadijos trombu (lyginant su plyšimu) ir dažnesne distaline embolizacija [3]. MINOVA gali sukelti ir mikrovaskulinė vainikinių arterijų disfunkcija (kartais dar vadinama širdies X sindromu), apibūdinama kaip praeinanti miokardo išemija su ST segmento pakitimais ir angina, nesant obstrukcijos vainikinėse arterijose ir epikardo spazmo [10, 11]. Mikrovaskulinė disfunkcija gali

būti išemijos priežastis arba miokardo pažeidimo pasekmė dėl išeminių ar kitų priežasčių, tad norint išsiaiškinti mikrovaskulinės disfunkcijos vaidmenį, MINOVA pacientams reikia diferencijuoti šiuos mechanizmus, atliekant detalų paciento ištyrimą [3].

Jeigu įvyksta dalinė vainikinėje kraujagyslėje esančio trombo lizė, pasireiškianti neobstrukcine koronarine širdies liga (KŠL) angiografiškai su mikrocirkuliacija, įvyksta vainikinės kraujagyslės embolija (trombozė), kuri bus viena iš MINOVA priežasčių [3]. Vainikinių kraujagyslių trombozė gali įvykti dėl įgimtų ar įgytų krešėjimo sistemos sutrikimų, o embolija dėl koronarinio ar sisteminio arterinio trombo. Paveldima trombofilija atsiranda dėl Leideno V krešėjimo faktoriaus, S ir C baltymo nepakankamumo. Net 14 proc. MINOVA pacientų pasireiškia šie įgimti sutrikimai. Įgytas krešėjimo sutrikimas (antifosfolipidinis sindromas, mieloproliferacinės ligos) taip pat gali sukelti MINOVA. Esant prieširdžių virpėjimui, širdies vožtuvų ligoms, vegetacijoms ant vožtuvo, širdies navikui (pvz.: miksomai), embolijos tikimybė turėtų būti aptariama kaip MINOVA priežastis [10].

Spontaninė koronarinės arterijos disekacija (SKAD) yra santykinai reta neaterosklerotinė ŪMI priežastis, dažniau pasireiškianti jaunoms moterims (<50 metų). Nors SKAD dažnai sukelia dalinį perfuzijos sutrikimą, tačiau kartais arterijos gali atrodyti normaliai ar beveik normaliai dėl laipsniško siaurėjimo, todėl tai galėtų būti dar viena galima MINOVA priežastis [3].

Miokardo infarkto, nesant obstrukcijos vainikinėse širdies kraujagyslėse, diagnostikos ypatumai. ŪKS diagnostikai pasitelkiamos detalios, įrodymais pagrįstos gairės, ypatingas dėmesys skiriamas miokardo infarktui (MI) su ST ar be ST segmento pakilimo. MINOVA diagnostika nėra pakankamai išnagrinėta dėl įrodymais pagrįstos literatūros šaltinių bei klinikinių tyrimų nepakankamumo. Šiuo metu MI gydymo algoritmai siūlo atmesti galimas kitas priežastis, norint diagnozuoti MINOVA. Pradinis pacientų įvertinimas įtariant ŪMI ir neobstrukcinę širdies ligą reikalingas kruopštaus klinikinio ištyrimo [3]. Svarbu įvertinti priežastis, kurios galimai sukėlė miokardo pažeidimą, vertintą kaip įtariamą miokardo infarktą, nesant išemijos požymių [3]. Jeigu išlieka ūmaus miokardo infarkto klinikinė diagnozė, angiograma turėtų būti dar kartą peržiūrima ir svarstomas kitų tyrimų, padedančių nustatyti ligą sukėlusią priežastį, paskyrimas [3]. Širdies magnetinis rezonansas laikomas pagrindiniu MINOVA tyrimu, nes juo galima ekskliuduoti miokarditą, Takotsubo sindromą ir kitas kardiomiopatijas. Norint išsiaiškinti MINOVA sukėlusias priežastis, reikia iširti galimas patofiziologines priežastis [3]. Dėl plokštelės plyšimo ar erozijos atsiradęs trombas angiografiškai gali būti nematomas pagrindinėse epikardo kraujagyslėse, tačiau mio-

nekrozė atsiranda dėl distalios embolizacijos. Optinės koherentinės tomografijos metu matomas kalcifikuotas mazgas su prastai apibrėžtais kontūrais, įsikišančiais į arterijos spindį [12]. Intravaskulinė sonografija geriau atspindi plokštelės plyšimą, nei eroziją. Pagal H. Reynolds ir kt. atliktą tyrimą, plokštelės plyšimas buvo nustatytas 38 proc. moterų, patyrusių MINOVA [13]. H. Ouldzein ir kt. studijos duomenimis, 68 MINOVA patyrusių pacientų kohortoje 38 proc. tiriamųjų nustatytas plokštelės plyšimas [14]. Rezultatai galėtų būti ir tikslesni, jei būtų naudotas geresnės rezoliucijos vaizdinis tyrimas, pvz., optinė koherentinė tomografija. Šiuo metodu galima nustatyti ne tik įplyšimus, bet ir erozijas, galinčias sukelti MINOVA [15]. Plokštelės plyšimas buvo rastas toje vietoje, kur angiografiškai kraujagyslė beveik pusei pacientų atrodė normali, o visiems pacientams, kuriems angiografiškai buvo pastebėta net ir nedidelė aterosklerozė, rastas plokštelės plyšimas [16]. Atsižvelgiant į anamnezės duomenis, reikėtų atkreipti dėmesį, kad plokštelės erozija labiau būdinga moterims, rūkantiems asmenims, esant vienos vainikinės arterijos ligai ir jaunesniems pacientams, turintiems kelis KŠL rizikos veiksnius [17]. Dažna MINOVA priežastis yra vainikinių arterijų spazmas, kai pacientai patiria krūtinės anginos priepuolius, susijusius su ST segmento pakilimu ramybės, naktį ar anksti ryte. Kai EKG pokyčiai nedokumentuoti, diagnozė pagrindžiama acetilcholino provokaciniu testu, kur VAS apibrėžiamas kaip bent 75 proc. kraujagyslių spindžio susiaurėjimas, esant miokardo infarkto simptomų [18]. Vienoje iš atliktų studijų VAS buvo diagnozuotas net 46 proc. MINOVA pacientų, atliekant provokacinius mėginius [19]. Šiuo metu MINOVA diagnostikai naudojama daug provokacinių mėginių, tačiau auksiniu standartu laikomas didelių dozių intrakoronarinis acetilcholino boliusų mėginys (20-100 ug į intrakoronarinę 5 ml dozę per 20 s), o koronarų atsakas stebimas kontrastinės angiografijos metu [20]. Į tyrimą įtraukti pacientai, patyrę VAS ir mikrovaskulinę koronarų disfunkciją, tirti provokaciniu acetilcholino mėginiu, kuriems vėliau buvo atliekamas frakcinio širdies kraujagyslių tėkmės rezervo tyrimas (FFR), vainikinės tėkmės rezervo tyrimas (CFR) ir nustatomas mikrovaskulinio pasipriešinimo indeksas (IMR). Gauti rezultatai parodė, jog VAS, sumažėjusi mikrovaskulinė vazodilatacija ir padidėjęs mikrovaskulinis rezistentiškumas (MR) gali pasireikšti įvairiai. Nustatyta, jog MR padidėjimas (ribinė vertė 18.0) koreliuoja su pagrindinių nepageidaujamų kardiovaskulinių reiškinių atsiradimu, o VAS yra nepriklausomas padidėjusio MR (>18.0) rodiklis. Galima teigti, kad pacientų, turinčių VAS ir padidėjusį MR prognozė yra prastesnė, lyginant juos su kitais pacientais [21].

R. Montone ir kt. atliko su tyrimo saugumu susijusį tyrimą 80 MINOVA pacientų, kuriems buvo atliktas provo-

kacinis tyrimas per 48 valandas nuo patekimo į ligoninę. Su procedūra susijusios aritmijos atsirado 5 proc. pacientų, pagrindinių nepageidaujamų reiškinių (tokių kaip mirtis ar pasikartojantis MI) nebuvo nustatyta [19]. Įtariant, kad MINOVA priežastis gali būti koronaro trombozė ar embolizacija, reikėtų atlikti kraujo krešėjimo rodiklių tyrimus. Paveldimų koagulopatijų diagnostiniai mėginiai turėtų būti atliekami pasikonsultavus su hematologu, pacientas turėtų būti ištirtas dėl Leideno faktoriaus, protrombino 20210A, VIII krešėjimo faktoriaus, C ir S proteino, antitrombino, lupus antikoagulianto ir antifosfolipidinių antikūnų. Spontaninė aortos disekacija galėtų būti įtariama <50 metų moterims, kurioms pasireiškė ūmus koronarinis sindromas ar įvyko staigi kardialinė mirtis. Vainikinių arterijų angiografinė išvaizda gali kisti nuo beveik normalios vainikinės arterijos iki difuzinės stenozės, įskaitant ir <50 proc. stenozę. Spontaninei aortos disekacijai būdingas vienos vainikinės kraujagyslės vingiuotumas, įskaitant vadinamosios kamščiatraukio formos vaizdą, ir kelių kraujagyslių simetriškas vingiuotumas. Diagnozės patikslinimui reikalingi intravaskuliniai vaizdiniai tyrimai: intravaskulinė sonografija, optinė koherentinė tomografija, išryškinanti aterosklerozinę plokštelę, disekaciją ar intramuralinę hematomą. Šie tyrimai yra labai svarbūs ir informatyvūs dėl vaizdinės medžiagos rezoliucijos [3], tačiau reikėtų atsargiau vertinti optinę koherentinę tomografiją dėl galimai kontrasto indukuotos hidraulinės disekacijos išsiplėtimo [22].

Koronarų mikrovaskulinė disfunkcija gali būti nustatyta nuo 30 iki 50 proc. pacientų, jaučiančių krūtinės skausmus, tačiau angiografijoje matoma neobstrukcinė KŠL. Svarbu pabrėžti, kad esant MINOVA, skirtingai nuo neobstrukcinės KŠL, diagnozuojamas įvykęs miokardo infarktas, tačiau tik 8 proc. moterų, sergančių stabilia mikrovaskuline liga, randas miokarde buvo rastas po širdies MRT (WISE studija), todėl kol kas negalima tiksliai atsakyti, ar MINOVA yra ūmi priežastis, ar pasekmė [3].

Miokardo infarkto, nesant obstrukcijos vainikinėse širdies kraujagyslėse, gydymas. Nors MI su obstrukcine kraujagyslių liga gydymas yra gerai išnagrinėtas, tačiau trūksta randomizuotų tyrimų apie MINOVA sergančių asmenų prevencinio gydymo veiksmingumą. E. Choo ir kt. tyrė MINOVA pacientų veiksnius, susijusius su mirtingumu, nepriklausomai nuo mirties priežasčių. Tyrime nustatyta, jog renino angiotenzino sistemos blokatorių ir statinų naudojimas susijęs su mažesniu MINOVA pacientų mirtingumu [23]. Panašūs duomenys gauti analizuojant 9138 MINOVA pacientus SWEDHEART registre, kur vidutiniškai po 4,1 metų stebėjimo nustatytas ženkliai mažesnis mirtingumas dėl visų priežasčių, hospitalizacija dėl MI, insulto ir širdies nepakankamumo, kuris siejamas su statinų ir angiotenziną konver-

tuojančio fermento inhibitorių preparatų vartojimu [2, 24].

Sąsaja su statinų vartojimu ir ligos baigtimi buvo pastebėta ne tik šiame, bet ir kituose randomizuotuose tyrimuose [25]. Pagrindinis mechanizmas, paaiškinantis statinų veiksmingumą, yra tas, kad jie stabilizuoja aterosklerotines plokšteles, todėl jos mažiau pažeidžiamos. Tai reiškia, kad ir nedidelių aterosklerotinių plokštelių plyšimas MINOVA pacientams gali sukelti miokardo infarktą. [26]. Be to, galimai vienas iš mechanizmų, lemiančių geresnę MINOVA pacientų ligos baigtį, yra apsauginė kraujagyslių endotelio funkcija [27]. Atlikta nemažai studijų, įrodančių renino-angiotenzino sistemos blokatorių naudą pacientams, sergantiems ne tik miokardo infarktu su širdies nepakankamumu ir sutrikusia kairiojo skilvelio funkcija, bet ir sergantiesiems KŠL, nesant širdies nepakankamumo ir sutrikusios kairiojo skilvelio funkcijos, kuriems gydymas AKFI turėjo teigiamą poveikį, vertinant mirštamumą ir mirtinumą [28, 29]. Šios grupės pacientams teigiamas AKFI poveikis galimai pasireiškia dėl kraujospūdį mažinančio poveikio, simpatinę sistemą inhibuojančio poveikio, paveikiantis endotelį ir skatinantis antifibrotinius procesus miokarde, kurie taip pat galimai svarbūs MINOVA pacientams ir gali paaiškinti teigiamą poveikį, gydant AKFI ir ARB [30-31]. Yra eksperimentinių tyrimų, įrodžiusių, kad simpatinės autonominės nervų sistemos aktyvacija gali būti susijusi su kardiovaskuliniais įvykiais, todėl po MI galėtų būti tikslingas beta blokatorių naudojimas [30], tačiau SWEDEHEART atliktame tyrime beta blokatoriai neparodė ženklaus teigiamo poveikio, mažinant pagrindinius nepageidaujamus kardiovaskulinius reiškinius MINOVA pacientams [32]. Pagal esamas rekomendacijas, dviguba antitrombotinė terapija yra rekomenduojama metus po ŪMI [33], nes mažina kardiovaskulinių reiškinų riziką [34]. SWEDEHEART atliktas tyrimas parodė, jog MINOVA pacientams dviguba antitrombotinė terapija nebuvo susijusi su mažesniu kardiovaskulinių įvykių dažniu [32].

Išvados

1. Tarp sergančiųjų MINOVA vyrauja moterys ir jaunesnio amžiaus asmenys, rečiau stebima dislipidemija.
2. MINOVA diagnozė nustatoma remiantis ketvirtuoju universaliu miokardo infarkto apibrėžimu, nesant obstrukcijos vainikinėse arterijose (<50 proc. stenozė).
3. Vainikinių arterijų spazmas, vainikinių kraujagyslių aterominės plokštelės plyšimas ar erozija, mikrovaskulinė vainikinių arterijų disfunkcija, vainikinės kraujagyslės embolija (trombozė) bei spontaniinė vainikinės arterijos disekacija laikomos pagrindinėmis MINOVA priežastimis.
4. Širdies magnetinio rezonanso tyrimas laikomas pagrindiniu diagnostiniu MINOVA tyrimu, padedančiu ekskluduoti miokarditą, Takotsubo sindromą ir kitas kardiomiopatijas.

5. Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai ir statinai mažina kardiovaskulinių reiškinų riziką MINOVA pacientams.

Literatūra

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal* 2019;40(3):237-269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
2. Alpert JS, Serpytis R, Serpytis P, Chen QM. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA). *Am J Med* 2019;132(3):267-268. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.005>
3. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(18):e891-e908. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000670>
4. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): the past, present, and future management. *Circulation* 2017;135(16):1490-1493. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027666>
5. Dastidar AG, Baritussio A, De Garate E, Drobní Z, Biglino G, Singhal P, Milano EG, Angelini GD, Dorman S, Strange J, Johnson T, Bucciarelli-Ducci C. Prognostic role of CMR and conventional risk factors in myocardial infarction with nonobstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(10):1973-1982. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.12.023>
6. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen K, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P. Working group on cardiovascular pharmacotherapy. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017; 38:143-153. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149>
7. 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):861-70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201>
8. Baine KR, Welsh RC, Alemayehu W, Westerhout CM, Traboulsi D, Anderson T, Brass N, Armstrong PW, Kaul P. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. *Int J Cardiol* 2018;264:12-17. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.004>
9. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation* 2011;124(16):1774-82.

- <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037283>
10. Scalone G, Niccoli G & Crea F. Editor's choice- pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 2019;8(1):54-62. <https://doi.org/10.1177/2048872618782414>
 11. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121(21):2317-25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900191>
 12. Dugan KE MA, Kwong RY, Mahajan AM, Reynolds HR. Calcified nodule as a cause of myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *Int J Case Rep Images* 2016;7:388-391. <https://doi.org/10.5348/ijcri-201670-CR-10658>
 13. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, Pena-Sing I, Axel L, Attubato MJ, Yatskar L, Kalhorn RT, Wood DA, Lobach IV, Hochman JS. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011;124:1414-1425. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542>
 14. Ouldzein H, Elbaz M, Roncalli J, Cagnac R, Carrié D, Puel J, Alibelli-Chemarin MJ. 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)* 2012;61:20-26. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2011.07.011>
 15. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tsuda K, Tomobuchi Y, Akasaka T. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:933-939. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.082>
 16. Iqbal SN, Feit F, Mancini GB, Wood D, Patel R, Pena-Sing I, Attubato M, Yatskar L, Slater JN, Hochman JS, Reynolds HR. Characteristics of plaque disruption by intravascular ultrasound in women presenting with myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Am Heart J* 2014; 167:715-722. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.01.011>
 17. White SJ, Newby AC, Johnson TW. Endothelial erosion of plaques as a substrate for coronary thrombosis. *Thromb Haemost* 2016;115:509-519. <https://doi.org/10.1160/th15-09-0765>
 18. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J* 2015;36(8):475-81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu469>
 19. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Cammà G, Lanza GA, Crea F. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018;39:91-98. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx667>
 20. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN, on behalf of the coronary vasomotion disorders international study group (COVADIS). The who, what, why, when, how and where of vasospastic angina. *Circ J* 2016;80:289-298. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-1202>
 21. Suda A, Takahashi J, Hao K, et al. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease. *JACC J* 2019;74(19): 2350-2360. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1056>
 22. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e523-e557. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000564>
 23. Choo EH, Chang K, Lee KY, Lee D, Kim JG, et al. Prognosis and predictors of mortality in patients suffering myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(14):e011990. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.011990>
 24. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjold A, Gard A, Jernberg T. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation* 2017;135:1481-1489. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336>
 25. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388(10059):2532-2561. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)
 26. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borricco S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(88\)90356-7](https://doi.org/10.1016/0735-1097(88)90356-7)
 27. Calabrò P, Yeh ET. The pleiotropic effects of statins. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:541-546. <https://doi.org/10.1097/01.hco.0000181482.99067.bf>
 28. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032292>
 29. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:787-796. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.7.787>
 30. Grassi G, Seravalle G, Mancia G. Sympathetic activation in car-

diovascular disease: evidence, clinical impact and therapeutic implications. *Eur J Clin Invest*. 2015;45:1367-1375.

<https://doi.org/10.1111/eci.12553>

31. Werner C, Baumhäkel M, Teo KK, Schmieder R, Mann J, Unger T, Yusuf S, Böhm M. RAS blockade with ARB and ACE inhibitors: current perspective on rationale and patient selection. *Clin Res Cardiol* 2008; 97:418-431.
<https://doi.org/10.1007/s00392-008-0668-3>
32. Mukherjee D. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: a call for individualized treatment. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(14):e013361.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013361>
33. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
34. Puymirat E, Riant E, Aissoui N, Soria A, Ducrocq G, et al. β blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016; 354:i4801.
<https://doi.org/10.1136/bmj.i4801>

MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT CORONARY ARTERY OBSTRUCTION:

PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

A. Alonderytė, P. Šerpytis, R. Šerpytis, JS. Alpert, QM. Chen

Keywords: myocardial infarction, coronary artery disease, acute coronary syndrome, myocardial infarction diagnostics, myocardial infarction treatment, coronary artery obstruction.

Summary

Even though the first myocardial infarction without significant coronary artery disease was described almost 80 years ago, the use of MINOCA (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries) term started relatively recently. MINOCA has been reported in 6-8% of patients diagnosed with acute myocardial infarction. It should be noted that this patient population is more likely to be female, patients tend to be younger and less likely to have hyperlipidemia. These patients require special attention because of the different pathophysiological mechanisms that lead to the different treatment and prognosis. The main causes of MINOCA are coronary artery spasm, coronary artery plaque rupture or erosion, microvascular coronary dysfunction, coronary embolism (thrombosis) and spontaneous coronary artery dissection. The main investigation to rule out other causes that mimic acute myocardial infarction is cardiac magnetic resonance. It is also appropriate for this patient group to have an acetylcholine provocation test, optical coherence tomography or intravascular sonography and also hematologic examination for thrombophilia. Currently, clinical studies have shown that use of angiotensin converting enzyme inhibitors and statins in these patients is useful for further prognosis. Importantly, most of these patients are discharged home with minimal or even without cardioprotective therapies and without any reasonable explanation for this acute presentation.

Correspondence to: audre.alonderyte@gmail.com

Gauta 2020-02-20