

CZU: 616.127-005.8

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.23>

# INFARCTUL MIOCARDIC ACUT FĂRĂ OBSTRUCȚIA ARTERELOR CORONARIENE: TRECUT, PREZENT ȘI VIITOR

CÎVÎRJIC Irina

IMSP Institutul de Cardiologie, Laboratorul științific Urgențe cardiace

*e-mail: irina.civirjic@mail.ru*

## Rezumat

Infarctul miocardic cu afectare non-obstructivă ale arterelor coronariene (MINOCA) include în sine criteriile de definiție ale infarctului miocardic acut și documentarea prin evaluare coronaroangiografică al absenței afectării aterosclerotice peste 50% din lumen. Fiind o entitate asociată multitudinilor de factori etiologici, ultimii ani s-au intensificat studiile ce implică infarctul tip MINOCA perfecționând cunoștințele asupra mecanismelor dezvoltării și performanța algoritmilor diagnostice și terapeutice. Importanța personalizării strategiei de management pentru pacienți este subliniată alături de stratificarea riscurilor de evenimente cardiovasculare recurente. Această publicație oferă o imagine generală asupra MINOCA fiind bazată pe cele mai recente studii și recomandări internaționale.

**Cuvinte cheie:** infarctul miocardic, artere coronariene non-obstructive, MINOCA

## Summary. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: the past, present and the future.

Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) involves clinical documentation of an AMI and demonstration of the absence of anatomically significant stenosis (<50% of lumen diameter) on coronary angiography. As it has a heterogeneity of etiologic factors, the mechanisms of MINOCA as well as the performance of diagnostic algorithms and therapeutic strategies have been extensively studied. The importance of personal management strategy for each patient is presented alongside stratification of risks of recurrent cardiovascular events. This statement provides a general view on MINOCA based on the newest published data.

**Keywords:** myocardial infarction, non-obstructive coronary arteries, MINOCA.

**Резюме. Инфаркт миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий: прошлое, настоящее и будущее.**

Инфаркт миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий может быть установлен при сочетании критериев инфаркта миокарда с незначимым поражением коронарного русла (<50%) при проведении коронароангиографии. В последнее время предприняты многочисленные попытки изучения механизмов ИМБОКА, а также исследования направленные на совершенствование диагностических алгоритмов и терапевтических стратегий. Подчеркивается важность индивидуализации лечебной тактики для отдельных пациентов, стратификации риска повторных сердечно-сосудистых событий. В обзоре приведены основные положения международных согласительных документов, опубликованных ведущими экспертами по проблеме, также обозначены перспективные направления дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** Инфаркт миокарда, без обструктивного атеросклероза коронарных артерий, ИМБОКА, диагностический и лечебный подход.

## Introducere

Boala coronariană ischemică (BCI) este în prezent principala cauză de mortalitate din lume. Întinerirea BCI și în special al infarctului miocardic acut (IMA), care tot mai frecvent afectează persoane tinere apte de muncă, contribuie la invalidizare și creșterea mortalității pe acest palier populațional. Un impact deosebit îl are boala coronariană obstructivă, în care ocluzia coronariană a fost depistată în 90% din cazurile de sindrom coronarian acut cu elevația segmentului ST (SCA-STE) [1] și doar în jur de 26% din cazurile de sindrom coronarian acut fără elevația segmentului ST (SCA-NSTE) [2]. Însă să nu uităm de celelalte 10% din pacienții cu infarct care evaluați angiografic nu au fost depistați cu boala coronariană obstructivă. Acest

fenomen a fost denumit MINOCA – infarctul miocardic cu artere coronariene non-obstructive.

## Materiale și metode

Acest articol este elaborat în baza publicațiilor internaționale și bazelor de date on-line.

## Discuții și concluzii

Termenul de MINOCA (infarctul miocardic cu artere coronariene non-obstructive), a fost introdus acum câțiva ani în practica medicală [9], definiția sa include criteriile stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) în 2018 pentru infarct miocardic acut în absența afectării coronariene obstructive la coronaroangiografie (cu stenoze sub 50%) și lipsa unei alte cauze clare pentru prezentarea clinică acută și creșterea nivelului troponinelor cardiace [3], [4].

În urma cu mulți ani, la implementarea angiografiei coronariene ca metodă de elecție în diagnosticul infarctului de miocard, s-a constatat că în aproximativ 90% de cazuri leziunea se producea în cadrul bolii coronariene obstructive (BCO), și în celelalte 10% prin lipsa obstrucției sau trombozei intracoronariene [3]. Încă 75 de ani în urmă s-a observat la autopsii prezența necrozei miocardice fără afectare aterosclerotică semnificativă ale arterelor coronariene [5]. La începuturi, cazurile fără modificări semnificative la angiograma coronariană și cu sindrom coronarian acut cu elevația segmentului ST (STEMI) erau considerate drept fals pozitive și se considerau a avea o evoluție benignă și prognostic favorabil [6]. Însă, pe parcursul următorilor ani s-a observat că lipsa modificărilor aterosclerotice obstructive în arterele coronariene se atribuie preponderent sindromului coronarian acut fără elevația segmentului ST (N-STEMI), iar în majoritatea situațiilor chiar se ignora diagnosticul de infarct miocardic, pacientul fiind externat fără efectuarea testelor diagnostice suplimentare și instituirea tratamentului specific. În primele încercări de a diviza aceste două situații, s-a implementat în practica medicală termenul de infarct miocardic pe artere coronare normale (MINCA) [7], ulterior fiind necesar de restructurat termenul în MINOCA din motiv că nu toți pacienții au coronare neafectate, unele fiind cu schimbări aterosclerotice minore, insuficiente pentru a perturba circulația coronariană. Studiile ulterioare au constatat că prognosticul acestor pacienți nu este benign, cum se credea, însă este similar cu persoanele ce prezintă boală coronariană obstructivă, impunând necesitatea instituirii unui diagnostic de lucru (MINOCA) pentru clasificarea cazurilor și stabilirea unui algoritm de investigare [8]. Odată stabilit acest diagnostic, urmează identificarea etiopatogeniei și alegerea tacticii ulterioare de tratament. Determinarea cauzei apariției infarctului miocardic fără afectare aterosclerotică obstructivă ale arterelor coronare a permis inițierea tratamentului specific și individualizat, cu rezultate deosebite pe termen lung.

Începutul erei prezente, la baza infarctului miocardic fără obstrucția arterelor coronariene stă prima publicație a experților Societății Europene de Cardiologie [3], prin intermediul căreia se elucidează mecanismele de apariție, un potențial algoritm de diagnostic și ulterioarele tactici de tratament, ghidând clinicienii către o conduită corectă al acestor pacienți. Necesitatea implementării algoritmului de conduită în MINOCA este datorat datelor din registrele mari ale IMA, precum și studiilor efectuate pînă la moment, care au subliniat o prevalență al MINOCA între 1 și 25%, cu o medie de 6 % [3], [9]–[12] și cu heterogenitatea de cauze asociate acesteia. Meta-analizele

publicate indică vârsta medie al acestor pacienți de 55 ani, MINOCA fiind observată la persoanele de sex feminin în 40% cazuri [12], iar analiza factorilor de risc sugerează că pacienții cu IMA și fără obstrucție coronariană sunt mai puțin frecvent diabetici (RR=0.57), hipertensivi (RR=0.87) și dislipidemici (RR=0.75). La fel schemele de tratament includ mai rar inhibitorii enzimei de conversie al angiotenzinei (IECA) (RR=0.86; 47.0% versus 53.7% printre pacienții cu obstrucție coronariană), b-blocanții (RR=0.83; 70.0% versus 79.4%), statinele (RR=0.82; 52.1% versus 64.2%) și inhibitorii P2Y12 (RR=0.46; 29.2% versus 63.7%), toate rezultatele au înregistrat semnificație statistică ( $P<0.01$ ) [13]. Totodată sunt studii recente care prezintă alte date cu privire la vârsta medie (sub 55 ani) și un raport de gender 2:1, cu predominarea sexului feminin [14]–[16]. Există totuși date controversate privind prognosticul MINOCA, unele reviuiri sistematice au evidențiat mortalitatea la 1 an de 4,7% versus 6,7% [12] comparativ cu infarctul miocardic și BCO, pe cînd studiul ACUITY [17] a prezentat mortalitatea la 1 an mai mare la pacienții cu infarct și fără obstrucție decît la cei cu infarct și obstrucție (5,2% vs 1,6%). Adîțional, unele registre mari (registrele suedeze SWEDHEART) au specificat că 24% din pacienții cu MINOCA au prezentat un eveniment cardiovascular major în 4,5 ani de monitorizare, cu o mortalitate de 14% [18], [19].

Cunoașterea mecanismelor de bază în apariția infarctului pe artere coronariene non-obstructive este absolut indispensabilă pentru abordarea corectă a pacientului și inițierea tratamentului individualizat. După stabilirea diagnosticului prezumtiv pe baza datelor clinice, medicul clinician trebuie să se orienteze către etiopatogeniile frecvent întîlnite, care includ cauze coronariene: spasmul coronarian, disecțiile coronariene spontane, ruptura plăcii aterosclerotice, disfuncții microvasculare, tromboze in-situ sau embolii (inclusiv în trombofilii - 14 % de cazuri [12]; cauze miocardice: miocarditele, cardiomiopatiile, inclusiv cardiomiopatia Takotsubo; cauze noncardiace: tromboembolismul pulmonar, insuficiența renală, accidentul vascular cerebral, sepsis, sindromul de distresă respiratorie al adultului, etc. Diagnosticul de MINOCA, ca diagnostic de lucru, trebuie să fie prezent și la pacienții suspecți de miocardite sau cardiomiopatia Takotsubo. După efectuarea investigațiilor suplimentare pentru confirmarea acestor diagnostici, la final va fi elaborată strategia de lucru cauzal-specifică, excluzînd cazul dat din diagnosticul de MINOCA. Prevalența miocarditelor printre pacienții cu un diagnostic clinic stabilit de infarct miocardic cu artere coronariene non-obstructive, variază în dependență de populația studiată, cu o medie de 33% din recente-

le meta-analize [3]. Aceasta demonstrează importanța utilizării tehnicilor suplimentare de diagnostic în stabilirea corectă a cauzei prezentării acute, cu utilizarea ulterioară a tacticii specifice de conduită.

Etiologia coronariană ar include afectarea vaselor epicardice (spasmul coronarian, ruptura plăcii aterosclerotice, disecția coronariană spontană, emboliile coronariene și trombozele coronariene) și microvasculare (disfuncția microvasculară, inclusiv spasmul microvascular, microemboliile coronariene) [20]. Cea mai utilă clasificare a cauzelor cardiace de apariție a MINOCA implică factorul aterosclerotic:

1. Cauzele aterosclerotice de apariție a necrozei miocardice - ruptura sau erozia plăcii aterosclerotice

2. Cauzele non-aterosclerotice de apariție a necrozei miocardice – spasmul epicardial, disfuncția microvasculară, emboliile coronariene și trombozele in-situ, disecția coronariană spontană și dezechilibrul între aport și necesitate de oxigen (infarct miocardic tip 2) [4].

### **Cauzele aterosclerotice**

#### **Lezarea plăcii aterosclerotice (ruptura sau erozia)**

Ruptura sau erozia plăcii aterosclerotice reprezintă una din cauzele apariției infarctului miocardic tip I, chiar și în lipsa trombului în momentul evaluării angiografice (tromboliză spontană). Dintre toate cazurile raportate de infarct miocardic tip 1, aproximativ 10-20% se atribuie MINOCA [4]. Au fost sugerate câteva cauze de apariție a necrozelor cardiomiocitelor din cadrul infarctului de miocard în urma rupturii sau eroziei plăcilor aterosclerotice neobstructive: tromboza, tromboembolism, spasm coronarian suprapus, tromboza nodulilor calcificați și combinația acestora [21]. Angiografic leziunile plăcii aterosclerotice sunt caracterizate printr-un defect mic de umplere coronariană sau printr-o zonă mai încheșată [22], fiind necesare metode imagistice suplimentare pentru stabilirea diagnosticului definitiv. Aceste modificări deseori pot fi depistate exclusiv prin imagistica intracoronariană (OCT - tomografia optică coerentă sau IVUS – ultrasonografia intracoronariană) [23]. Prin tehnicile moderne de imagistică intracoronariană este posibil de vizualizat chiar și cele mai mici plăci aterosclerotice care prin metoda convențională angiografică nu sunt vizibile. Dintre toate metodele de evaluare, placa aterosclerotică este cel mai bine vizibilă prin metoda OCT intracoronariană, însă din motivul costului ridicat aceasta nu este utilizată de rutină în managementul MINOCA. Conform datelor publicate de Reynolds și autorii [23], prezența eroziei sau rupturii plăcii aterosclerotice a fost depistată în 16 din 42 femei cu MINOCA, dintre care predominant s-a vizualizat ruptura plăcii aterosclerotice. La fel, Ouldzein și au-

torii [24] au descris prezența plăcii rupte sau ulcerate în 37% din 68 pacienți cu MINOCA, însă prevalența acestei entități poate fi și mai mare, din motivul utilizării tehnicii IVUS, dar nu OCT. Prognosticul acestor pacienți la care cu ajutorul OCT au fost depistate ruptura plăcii aterosclerotice s-a asociat cu un risc de 2% pentru infarct miocardic recurent sau deces la 12 luni [25]. Astfel se recomandă în conduita pacienților cu ruptura sau erozia plăcii aterosclerotice suspectate să fie utilizată imagistica intracoronariană, în special OCT, managementul terapeutic al acestora incluzând terapia dublă antiplachetară pentru 12 luni, urmată de monoterapia antiagregantă pe viață, adițional la tratamentul cu statine.

### **Cauzele nonaterosclerotice**

#### **Spasmul arterelor coronariene epicardice**

Spasmul epicardial este definit ca apariția unei vasoconstricții peste 90% din lumen, al unei artere epicardice cu compromiterea semnificativă a fluxului coronarian. Apariția spasmului coronarian este explicat prin prezența unei hiperreactivități al mușchiului neted vascular la agenții vazospastici endogeni și/sau exogeni. Deseori, infarctul miocardic în cadrul anginei vazospastice reprezintă motivul prezentării medicale primare, spasmul coronarian fiind indus în peste 40% din pacienți prezentați cu sindrom coronarian acut fără boala coronariană obstructivă [12], [26]. Pentru documentarea spasmului coronarian este necesar de efectuat testul de provocare intracoronarian cu acetilcolină sau ergonovină, standardul de aur fiind considerată utilizarea acetilcolinei. Pentru un diagnostic pozitiv se observă la angiografia coronariană spasmul >90% din lumenul arterei epicardice. Unele studii au observat că în 27% cazuri s-a reușit inducerea spasmului coronarian (SC) la pacienții cu infarct miocardic recent (între 3% și 95%) [27], procentajul variind în dependență de factorii individuali implicați, inclusiv și proveniența etnică. Montone și autorii [26] a demonstrat printre primii siguranța efectuării testului de provocare intracoronarian la 48 de ore de la internare la pacienții cu MINOCA. În cadrul acestui studiu, care a implicat 80 de pacienți spitalizați cu sindrom coronarian acut (SCA), a fost subliniată lipsa complicațiilor fatale sau evenimentelor cardiovasculare majore în timpul testului, demonstrând prezența testului pozitiv (46% cazuri), cu apariția aritmiilor asociate vazospasmului în doar 5% cazuri. În ciuda recentelor studii, testul de provocare intracoronariană nu este efectuat de rutină pacienților cu MINOCA, dat fiind complexitatea procedurii, necesitatea unor abordări invazive deosebite, datele insuficiente privind siguranța testului și lipsa experienței profesionale al tehnicianului.

Abordul terapeutic al pacienților la care etiopatogenia apariției infarctului miocardic fără obstrucția arterelor coronariene este spasmul coronarian, implică administrarea de elecție a preparatelor vasodilatatoare coronariene, ca antagoniștii canalelor de calciu și/sau nitrații. S-a observat o creștere a mortalității la acești pacienți care au redus doza de antagoniști ai canalelor de calciu, confirmând teoria cauzei vazospasmului coronarian în apariției evenimentelor fatale la pacienții cu infarct miocardic acut și artere coronariene nonobstructive [26]. Au mai fost subliniate și alte metode de tratament, în cazuri selectiv, prin implantarea stenturilor intracoronariene sau denervare simpatică, iar în cazurile documentării aritmiilor severe asociate vazospasmului, poate fi considerată implantarea defibrilatorului cardiac [28].

### **Disecția coronariană spontană**

Disecția spontană de artere coronariene (SCAD) epicardice reprezintă o cauză frecvent discutată în cadrul MINOCA. Deseori, la angiografia coronariană standard, aceste modificări pot fi confundate cu placă aterosclerotică, uneori cu obstrucția lumenului coronarian, altelei fără vizualizarea modificărilor coronariene, motiv pentru care, în cazuri dubioase, se indică asocierea imagisticii intravasculare (IVUS, OCT) pentru stabilirea diagnosticului sigur și determinarea tacticii de tratament [29]. Se recomandă pentru diagnosticul SCAD de a utiliza tomografia optică intracoronariană, aceasta având o rezoluție mai bună comparativ cu alte metode.

Diminuarea fluxului coronarian în cazul SCAD este cauzat de separarea intimei și mediei vasculare, asociat cu hematom intramural care protruzionează în lumenul coronarian al unei sau mai multor vase epicardice. Totuși, cauza apariției disecției coronariene este încă neclară, subliniindu-se în unele studii prezența displaziilor fibromusculare [30], a schimbărilor hormonale în special în sarcină și la parturiente [31], stresul catecolaminergic - inclusiv efortul fizic major sau utilizarea drogurilor simpatomimetice [32]. Datele literaturii privind SCAD sunt controversate, ultimile înregistrări sugerează o prevalență de aproximativ 1,7% - 4% [30] între pacienții cu sindrom coronarian acut, însă această patologie este subdiagnosticată din cauza utilizării insuficiente a imagisticii intracoronariene, incidența acesteia putând fi mult mai mare. La fel, în distribuția pe genuri s-a observat o prevalență a disecției coronariene la sexul feminin (25% cazuri de SCA la femeile sub 50 ani) [33]. Cu toate acestea, prognosticul pe termen scurt este relativ favorabil, observându-se recurențe în 27% cazuri la 5 ani după primul eveniment [34]. La moment nu există studii randomizate bazate pe tacticile terapeutice în faza acută și postacută la pacienții cu SCAD.

Conform unelor date, în faza acută se recomandă de a evita implicarea invazivă prin plasare de stent, deoarece crește mortalitatea intraspitalicească din cauza propagării disecției [34]. Însă în cazul prezentării cu SCA-STEMI, instabilitate hemodinamică și ocluzie completă al fluxului coronarian, se poate recurge la plasare de stent intravascular. Astfel, tactica uzuală de tratament al disecției spontane coronariene ar include terapia medicamentoasă conservativă cu beta-adrenoblocanți și preparate antiagregante.

### **Disfuncții microvasculare**

Pentru a înțelege mai bine ce reprezintă disfuncțiile microvasculare este necesar de a trece prin definiția anginei microvasculare, care include prezența clinică a ischemiei, angiografic - lipsa modificărilor obstructive coronariene și dovada afectării fluxului coronarian. Cauzele de apariție al infarctului miocardic fără obstrucția arterelor coronariene prin disfuncție microvasculară sunt heterogenice, acest fapt implică o divergență între studiile efectuate pînă în prezent. Etiopatogeneza disfuncției microvasculare poate fi divizată în disfuncții endotelium-dependente (rezistența microvasculară crescută) și endotelium-independente. Diagnosticul poate fi stabilit prin metode invazive (directe și indirecte) și neinvazive: tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și rezonanța magnetică nucleară (RMN). Metodele directe: - ghidul doppler; - administrarea intracoronariană de adenzină cu determinarea fluxului coronarian de rezervă (tehnica FFR sau termodiluție); metode indirecte, fiind și cel mai frecvent utilizate: - efectuarea testului de provocare a spasmului cu acetilcolina administrată intracoronarian, unde se determină lipsa spasmului arterelor epicardiale, însă prezența simptomelor anginoase și a schimbărilor specifice pe electrocardiogramă; - prezența fenomenului de flux încetinit (slow flow) și utilizarea tehnicilor neinvazive [35], [36]. Toate aceste tehnici sunt costisitoare și indisponibile în majoritatea centrelor cardiologice, din care motiv sunt subutilizate, iar standardul de aur se consideră evaluarea disfuncției coronariene microvasculare prin metodele indirecte: PET scan și RMN.

Disfuncția microvasculară coronariană poate fi detectată în 30 - 50% dintre pacienții cu dureri anginoase și afectare non-obstructivă ale arterelor coronariene la angiografie [36]. Dintre pacienții cu infarct miocardic și fără afectare obstructivă ale arterelor coronariene, cel mai frecvent a fost documentat spasmul microvascular coronarian (>25%), acesta provocând ischemie miocardică tranzitorie asociată clinic cu angină și schimbări ale segmentului ST la electrocardiogramă [37]. Managementul disfuncției microvasculare coronariene este limitat, din motivul lipsei opțiunilor de revascularizare și eficiența dubi-

oasă a terapiilor medicamentoase asupra patului microvascular. Din puținele studii randomizate efectuate până în prezent, s-a observat o ușoară eficacitate la administrarea terapiei antianginale convenționale (blocantele canalelor de calciu și b-blocantele). Totuși nu există dovezi certe pentru succesul terapiei cu blocantele canalelor de calciu, fiind subliniată recurența anginei pectorale pe fondal de tratament în 36% cazuri, ca alternativă recomandându-se terapia cu fasiludil sau alte preparate antianginale neconvenționale [38]. Datele privitor la terapia cu ranolazina sunt încă insuficiente pentru a face concluzii la acest subiect.

### **Emboliile coronariene și trombozele in-situ**

Infarctul miocardic pe fondal de artere coronariene nonobstructive asociat cu emboliile și trombozele coronariene este caracterizat prin afectarea patului microvascular (embolizare distală) sau vizualizarea trombului parțial lizat în arterele epicardice cu obstrucția lumenului până la 50% la angiografie. Aceste schimbări pot surveni cu prezența sau în lipsa unei stări de hipercoagulabilitate. Trombozele in-situ pot fi cauzate de patologii ce provoacă stare de hipercoagulabilitate: dobândite sau congenitale. Cele mai frecvent descrise patologii congenitale includ: trombofilia cu mutația factorului V Leiden, deficitul proteinei C sau S – acestea fiind observate mai des la pacienții cu MINOCA (12% și 3% respectiv), nivel crescut al factorului VIII/von Willebrand, deficitul de antitrombina III [22]. Dintre stările procoagulante dobândite asociate MINOCA se includ: sindromul antifosfolipidic, trombocitopenia heparin-indusă, purpura trombocitopenică trombotică, neoplasmel mieloproliferative, graviditatea, administrarea preparatelor anticoncepționale. Este rațional de a suspecta o stare de procoagulabilitate la pacienții cu MINOCA, în special la persoanele de sex feminin sub 50 ani. Testele de coagulare se recomandă să fie efectuate după rezolvarea fazei acute al infarctului miocardic, iar diagnosticul coagulopatiilor să fie efectuat complex, prin testare la factorul V Leiden, factorul VIII, proteina C și S, antitrombina, anticoagulantul lupic, și anticorpilor antifosfolipidici. La fel este important de a obține o anamneză detaliată pentru determinarea posibilelor cauze protrombotice dobândite.

Pe lângă trombozele in-situ, foarte frecvent se asociază la MINOCA tromboemboliile coronariene, provenite din fluxul sistemic sau coronarian. S-a observat o prevalență a emboliilor coronariene de novo asociate MINOCA în 2,9%, cel mai des documentat fiind la pacienții cu fibrilație atrială [37]. Diagnosticul de embolie coronariană poate fi stabilit în urma criteriilor propuse de către Centrului Național cerebral și Cardiovascular din Japonia: majore - prezența embolului la angiografia coronariană fără depistarea unei

plăci aterosclerotice asociate, embolii concomitente în  $\geq 2$  vase coronariene, embolii sistemice concomitente; minore – prezența aterosclerozei coronariene cu stenoza sub 25%, depistarea sursei de embolizare, prezența unei patologii cu potențial trombotic [39]. Tratamentul pacienților cu MINOCA cauzat de embolisme și tromboze coronariene este cauză-specific, necesitând evaluări suplimentare care sunt de obicei costisitoare, în majoritatea cazurilor fiind recomandată o terapie anticoagulantă și/sau antiplachetară de durată.

Viitorul promite multe schimbări, studii și trialuri care vor ghida medicii în luarea deciziilor corecte de conduită și tratament cauză-specific, cu ameliorarea prognosticului și a calității vieții acestor pacienți. De altfel, în urma apariției troponinei înalt sensibile în laboratoarele de diagnostic vor apărea multe cazuri suspecte de MINOCA, confundându-se deseori cu INOCA (ischemia pe fondal de artere coronariene non-obstructive), aceasta din urmă ne implicând necrotizarea cardiomiocitelor, dar asociindu-se cu simptome de angină pectorală și artere coronariene fără obstrucție. La fel, vor crește numărul cazurilor de SCA fără elevație cu imposibilitatea stabilirea unei cauze certe de creștere a troponinelor înalt-sensibile, din lipsa sau neputința evaluării prin tehnicile specifice costisitoare și indisponibile. Din acest motiv, se caută simplificarea schemei de lucru în stabilirea diagnosticului de MINOCA, prin cercetarea unor biomarkeri specifici sau a unui scor de probabilitate. Pe acest paten sunt publicate puține studii, unul din ele privind nivelurile crescute de renalază – o flavoproteină care se eliberează de rinichi și cord în cadrul ischemiei induse de catecolamine. Aceasta a fost depistată în cantități mai mari la pacienții cu disfuncție microvasculară acută [40]. Totuși, datele sunt insuficiente pentru a-l include ca biomarker în diagnosticul MINOCA, fiind necesare efectuarea multor studii suplimentare. La fel, a fost publicat recent un studiu de registru în care au fost evaluați 5695 pacienți cu STEMI și MINOCA, obținându-se un scor de diagnostic de probabilitate prin metoda modelului de regresie, utilizând coeficienți de calcul pentru formarea unui model predictiv. Astfel, ar fi posibil de a efectua un diagnostic diferențial între pacienții cu infarct miocardic fără obstrucție coronariană și cei cu obstrucție coronariană din totalul pacienților prezentați cu sindrom coronarian acut cu elevația segmentului ST pe electrocardiogramă [41]. Pe lângă toate etiologiile sus-specificate, în literatură mai sunt menționați ca posibil factori provocatori în MINOCA patologiiile inflamatorii și de sistem, bolile psihiatrice și dereglările psihoemoționale. În cadrul unor studii mici, acești pacienți au prezentat un prognostic mai

rău, prin creșterea mortalității și a reinternării de cauză cardiovasculară [42]. Pentru obținerea mai multor informații este necesar efectuarea studiilor randomizate și trialurilor clinice cu implicare unui număr impunător de pacienți cu MINOCA cu stabilirea factorilor nonclasici cauzali și pentru a găsi soluții de prevenție primară, secundară și de tratament.

Un alt moment care necesită atenție este absența unei codificări specifice infarctului miocardic fără afectare obstructivă coronariană în cadrul Clasificării Internaționale a Maladiilor (ICD-10), motiv pentru care prevalența și incidența veridică a MINOCA este subestimată. La fel, pentru că diagnosticarea patologiei provocatoare MINOCA necesită tehnici de diagnostic costisitoare, implimentarea unui cod specific în cadrul clasificării internaționale a maladiilor cu majorarea valorii DRG al cazului asigurat, ar putea liberaliza practica medicilor cu stabilirea unui diagnostic corect și complet.

Importanța identificării corecte a etiopatogeniei MINOCA cu aplicarea corespunzătoare a terapiei cauzal-specifice va duce la îmbunătățirea prognosticului și calității vieții la pacienții cu infarct miocardic fără obstrucția arterelor coronariene.

### Bibliografie

- DeWood M. A. et al., "Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction," *N. Engl. J. Med.*, 1980, vol. 303, no. 16, pp. 897–902.
- Parikh J. A. et al., "Coronary arteriographic findings soon after non Q wave myocardial infarction.," *Indian Heart J.*, 1989, vol. 41, no. 5, pp. 280–283.
- Agewall S. et al., "ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries," *Eur. Heart J.*, 2017, vol. 38, no. 3, pp. 143–153.
- Thygesen K. et al., "Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)," *Circulation*, , 2018, vol. 138, no. 20, pp. e618–e651.
- Gross H., Sternberg W. H., "Myocardial infarction without significant lesions of coronary arteries," *Arch. Intern. Med.*, 1939, vol. 64, no. 2, pp. 249–267.
- McCabe J. M. et al., "Prevalence and factors associated with false-positive ST-segment elevation myocardial infarction diagnoses at primary percutaneous coronary intervention-capable centers: a report from the Activate-SF registry," *Arch. Intern. Med.*, 2012, vol. 172, no. 11, pp. 864–871.
- Agewall S. et al., "Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries," *Atherosclerosis*, 2011, vol. 219, no. 1, pp. 10–14.
- Beltrame J. F., "Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA)," *J. Intern. Med.*, 2013, vol. 273, no. 2, pp. 182–185.
- Bugiardini R., Merz C. N. B., "Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy," *JAMA*, 2005, vol. 293, no. 4, pp. 477–484.
- Marzilli M., "Chronic ischemic heart disease," *Hear. Metab.*, 2009, no. 42, p. 3.
- Bugiardini R., Manfrini O., De Ferrari G. M., "Unanswered Questions for Management of Acute Coronary Syndrome Risk Stratification of Patients With Minimal Disease or Normal Findings on Coronary Angiography." [Online]. Available: <https://jamanetwork.com/>.
- Pasupathy S., Air T., Dreyer R. P., Tavella R., Beltrame J. F., "Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries," *Circulation*, 2015, vol. 131, no. 10, pp. 861–870.
- Pizzi C. et al., "Nonobstructive Versus Obstructive Coronary Artery Disease in Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis," *J. Am. Heart Assoc.*, 2016, vol. 5, no. 12.
- Gehrie E. R. 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.*, 2009, vol. 158, no. 4, pp. 688–694.
- Smilowitz N. R. 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*, 2017, vol. 10, no. 12.
- Patel M. R. 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.*, 2006, vol. 152, no. 4, pp. 641–647.
- Planer D. et al., "Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity-matched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial," *Circ. Cardiovasc. Interv.*, 2014, vol. 7, no. 3, pp. 285–293.
- Nordenskjöld A. M., Baron T., Eggert K. M., Jernberg T., Lindahl B., "Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease," *Int. J. Cardiol.*, vol. 261, pp. 18–23, Jun. 2018, doi: 10.1016/J.IJCARD.2018.03.056.
- "Start - SWEDEHEART." <https://www.ucr.uu.se/swedeheart/>.
- Scalone G., Niccoli G., Crea F., "Editor's Choice-Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update," *Eur. Hear. journal. Acute Cardiovasc. care*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 54–62 .
- Jia H. et al., "In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography," *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, vol. 62, no. 19, pp. 1748–1758.
- Tamis-Holland J. E. et al., "Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction

on in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association," *Circulation*, 2019, vol. 139, no. 18, pp. E891–E908.

23. Reynolds H. R. et al., "Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease," *Circulation*, 2011, vol. 124, no. 13, pp. 1414–1425.

24. Ouldzein H. 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)*, 2012, vol. 61, no. 1, pp. 20–26.

25. Niccoli G., Scalone G., Crea F., "Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management," *Eur. Heart J.*, 2015, vol. 36, no. 8, pp. 475–481.

26. Montone R. A. et al., "Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests," *Eur. Heart J.*, 2018, vol. 39, no. 2, pp. 91–98.

27. Pristipino C. et al., "Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction," *Circulation*, 2000, vol. 101, no. 10, pp. 1102–1108.

28. Lanza G. A. et al., "Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina," *Int. J. Cardiol.*, 2007, vol. 118, no. 1, pp. 41–47.

29. J. Saw et al., "Angiographic appearance of spontaneous coronary artery dissection with intramural hematoma proven on intracoronary imaging," *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, vol. 87, no. 2, pp. E54–E61, Feb. 2016, doi: 10.1002/CCD.26022.

30. Saw J. et al., "Spontaneous Coronary Artery Dissection: Clinical Outcomes and Risk of Recurrence," *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017, vol. 70, no. 9, pp. 1148–1158.

31. Havakuk O., Golland S., Mehra A., Elkayam U., "Pregnancy and the Risk of Spontaneous Coronary Artery Dissection: An Analysis of 120 Contemporary Cases," *Circ. Cardiovasc. Interv.*, 2017, vol. 10, no. 3.

32. Saw J. et al., "Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes," *Circ. Cardiovasc. Interv.*, 2014, vol. 7, no. 5, pp. 645–655.

33. Saw J., Aymong E., Mancini G. B. J., Sedlak T., Starovoytov A., Ricci D., "Nonatherosclerotic coronary artery disease in young women," *Can. J. Cardiol.*, 2014, vol. 30, no. 7, pp. 814–819.

34. Tweet M. S. et al., "Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection," *Circulation*, 2012, vol. 126, no. 5, pp. 579–588.

35. Mohri M. et al., "Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm," *Lancet (London, England)*, 1998, vol. 351, no. 9110, pp. 1165–1169.

36. Ong P. et al., "International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina," *Int. J. Cardiol.*, 2018, vol. 250, pp. 16–20.

37. Vidal-Perez R. et al., "Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: A comprehensive review and future research directions," *World J. Cardiol.*, 2019, vol. 11, no. 12, pp. 305–315.

38. Masumoto A., Mohri M., Takeshita A., "Three-year follow-up of the Japanese patients with microvascular angina attributable to coronary microvascular spasm," *Int. J. Cardiol.*, 2001, vol. 81, no. 2–3, pp. 151–156.

39. Shibata T. et al., "Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism," *Circulation*, 2015, vol. 132, no. 4, pp. 241–250.

40. Safdar B. et al., "Elevated renalase levels in patients with acute coronary microvascular dysfunction - A possible biomarker for ischemia," *Int. J. Cardiol.*, 2019, vol. 279, pp. 155–161.

41. Jędrychowska M. et al., "ST-segment elevation myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Score derivation for prediction based on a large national registry," *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 8.

42. Espinosa Pascual M. J. et al., "P882 Predictors of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA)," *Eur. Heart J.*, 2019, vol. 40, no. Supplement\_1.