

CZU: 616.127-005.8:616.132.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.07>

PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI DE MANAGEMENT ALE PACIENȚILOR CU INFARCT MIOCARDIC FĂRĂ SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST CU ARTERE CORONARE NON-OBSTRUCTIVE

Olga DICUSAR, cercetător științific, doctorand,

Carolina DUMANSCHI, cerc.șt.superior, dr. șt. med.

Victoria IVANOV, prof.cercet., dr.hab.șt.med.

Lucia CIOBANU, conf. cercetător, doctor habilitat în științe medicale,

Ion POPOVICI, prof.cercet., dr.hab.șt.med.

Mihaela MUNTEANU, cercetător științific, dr. șt. med.

Ion MORARU, conf. cercetător, doctor în științe medicale,

Tatiana CARAGEA, cercetător științific, doctorandă

Victoria TOFAN, cercetător științific,

Mihail POPOVICI, academician AȘM, prof.univ., dr.hab.șt.med.

IMSP Institutul de Cardiologie

Laboratorul științific „Cardiologie intervențională”

e-mail: berzanolga@gmail.com

Rezumat.

Scop: Aprecierea ratei infarctului miocardic fără elevarea segmentului ST cu artere coronare non-obstructive (NSTE-MINOCA) și analiza comparativă a datelor clinice și de management cu infarctul miocardic fără elevarea segmentului ST cu artere coronare obstructive (NSTEMI-CAD).

Material și metode: În studiu au fost incluși 494 pacienți cu diagnosticul de infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI). Pacienții au fost repartizați în 2 loturi de cercetare în funcție de prezența obstrucției pe arterele coronare: lotul I – 35 de pacienți cu infarct miocardic cu artere coronare non-obstructive (MINOCA) și lotul II – 459 de pacienți cu infarct miocardic cu artere coronare obstructive (MI-CAD).

Rezultate: Rata MINOCA în lotul NSTEMI studiat a fost de 7.08%. Pondere factorilor de risc: fumat, diabet zaharat (DZ), HTA a fost mai mare în lotul MI-CAD vs MINOCA. Markerii necrozei miocardice au avut valori crescute în MI-CAD vs MINOCA: troponina cantitativă – 8.58 ± 0.89 vs 2.8 ± 1.3 , CK-MB 20.7 ± 1.78 vs 13.97 ± 2.6 ng/L, $p < 0.05$ și troponina înalt sensibilă – 767.4 vs 8248 ng/L, $p < 0.001$. Totodată, proteina C reactivă (PCR) a avut un nivel mai crescut la pacienții cu MINOCA (36.62 ± 16.27) vs MI-CAD (22.16 ± 2.39), $p < 0.05$. Din particularitățile de tratament studiul a scos în evidență că pacienților cu NSTEMI-MINOCA comparativ cu NSTEMI-CAD li se indică într-o măsură mai mică dubla terapie antiplachetară (28.6 vs 89.2%), statine (45.7 vs 83.1%) și IEC/BRA (90.4 vs 57.1 %), $p < 0.001$.

Concluzii: Rata NSTEMI-MINOCA a fost de 7,08%. Pacienții cu MINOCA au o pondere mai redusă a factorilor de risc. În MINOCA se înregistrează valori mai mici ale markerilor necrozei miocardice și valori crescute ale markerilor inflamației comparativ cu MI-CAD.

Cuvinte cheie: infarctului miocardic fără elevarea segmentului ST, infarct miocardic cu artere coronare non-obstructive, proteina C reactivă, markerii necrozei miocardice.

Summary. Clinical features in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries.

Aim: Estimation of the rate of non-ST-segment elevation myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (NSTE-MINOCA) and comparative analysis of clinical and management data with non-ST-segment elevation myocardial infarction with obstructive coronary arteries (NSTEMI-CAD).

Material and methods: 494 patients diagnosed with NSTEMI were included in the study. The patients were divided into 2 research groups according to the presence of obstruction in the coronary arteries: group I – 35 patients with MINOCA and group II – 459 MI-CAD.

Results: The MINOCA rate in the NSTEMI group was 7.08%. The risk factors: smoking, diabetes mellitus and hypertension was higher in the MI-CAD vs. MINOCA group. The concentrations of myocardial necrosis markers was higher in MI-CAD vs MINOCA: troponin – 8.58 ± 0.89 vs 2.8 ± 1.3 , CK-MB 20.7 ± 1.78 vs 13.97 ± 2.6 ng/L, $p < 0.05$ and high-sensitivity troponin – 767.4 vs 8248 ng/L, $p < 0.001$. Patients with MINOCA had higher levels of C-reactive protein (CRP (36.62 ± 16.27) vs MI-CAD (22.16 ± 2.39), $p < 0.05$. Regarding the treatment, the study highlighted that patients with MINOCA used less the double antiplatelet therapy (28.6 vs 89.2%), statins (45.7 vs 83.1%) and ACEI/BRA (90.4 vs 57.1%) than MI-CAD patients ($p < 0.001$).

Conclusions: The NSTEMI-MINOCA rate was 7,08%. MINOCA patients have a lower rate of risk factors. In MINOCA there are lower concentrations of myocardial necrosis markers and increased values of inflammatory markers compared to MI-CAD.

Key words: myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, non-ST-segment elevation myocardial infarction, C-reactive protein, markers of myocardial necrosis.

Резюме. Особенности клиники и менеджмента у больных с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий.

Цель: Оценка частоты инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и без обструктивного поражения коронарных артерий (NSTEMI-MINOCA) и сравнительный анализ клинических и лечебных данных при инфаркте миокарда без подъема сегмента ST с обструктивными коронарными артериями (NSTEMI-CAD).

Материал и методы. В исследование включены 494 пациента с диагнозом NSTEMI. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия обструкции коронарных артерий: I группа – 35 пациентов с MINOCA и II группа – 459 MI-CAD.

Результаты. Частота MINOCA в исследуемой группе NSTEMI составила 7,08%. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с MINOCA регистрируются реже, чем в группе MI-CAD. Маркеры некроза миокарда имели повышенный уровень при MI-CAD по сравнению с MINOCA: тропонин - $8,58 \pm 0,89$ vs $2,8 \pm 1,3$, КФК-MB $20,7 \pm 1,78$ vs $13,97 \pm 2,6$ нг/л, $p < 0,05$ и высокочувствительный тропонин – $767,4$ vs 8248 нг./л, $p < 0,001$. С-реактивный белок имел более высокий уровень у больных с MINOCA ($36,62 \pm 16,27$) по сравнению с MI-CAD ($22,16 \pm 2,39$), $p < 0,05$. Что касается лечения, исследование показало, что пациенты с MINOCA по сравнению с MI-CAD принимали реже двойную антиагрегантную терапию ($28,6$ vs $89,2\%$), статинов ($45,7$ vs $83,1\%$) и иАПФ /АРА ($90,4$ vs $57,1\%$), $p < 0,001$).

Выводы: Частота MINOCA-NSTEMI составила 7,08%. Пациенты MINOCA имеют более низкий уровень факторов риска. При MINOCA наблюдаются более низкие значения маркеров некроза миокарда и повышенные значения маркеров воспаления по сравнению с MI-CAD.

Ключевые слова: инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, С-реактивный белок, маркеры некроза миокарда.

Introducere.

Infarctul miocardic acut (IMA) este asociat cu boala coronariană obstructivă la ~90% dintre pacienții evaluați prin angiografie coronariană. Mecanismul de bază care determină obstrucția arterelor coronare și respectiv cauza predominantă a IMA este procesul aterotrombotic [18]. Cu toate acestea, o minoritate importantă dintre pacienții cu infarct miocardic nu au dovezi angiografice de boală coronariană obstructivă, iar cauzele subiacente acestei condiții clinice încă nu sunt pe deplin elucidate. În pofida tabloului anatomic aparent benign, pacienții cu infarct miocardic cu artere coronare non-obstructive (MINOCA) reprezintă o adevărată provocare pentru clinicieni atât în plan diagnostic, prognostic cât și de tratament [2].

Definiția Societății Europene de Cardiologie pentru MINOCA este bazată pe următoarele criterii: 1) criteriile IMA din „a patra definiție universală a infarctului miocardic”; 2) artere coronare non-obstructive la angiografie, fără leziuni >50% într-un vas epicardic major și 3) lipsa unui diagnostic alternativ specific prezentării clinice [16].

MINOCA reprezintă un diagnostic de lucru care include un grup eterogen de boli având la bază diferite mecanisme etiopatogenetice, atât coronariene (ruptura plăcii aterosclerotice, eroziunea plăcii cu tromboză, disecția arterei coronare, vasospasmul coronarian

epicardic sau spasmul microvascular, embolizarea coronariană sau o combinație de mecanisme) cât și non-coronariene (sindromul Takotsubo, miocardita sau alte cardiomiopatii) [2].

Multitudinea de cauze subiacente MINOCA și lipsa unui management standardizat, bazat pe dovezi determină o variabilitate mare în abordarea clinică a acestor pacienți. Acest fapt este demonstrat și de rezultatele studiilor clinice care raportează diferite rate ale MINOCA, variind de la 1 la 15% dintre pacienții cu IM [6; 11; 13].

Profilul clinic al MINOCA este diferit de cel al IM cu artere coronare obstructive. Meta-analiza efectuată de Pasupathy și colab. a raportat că pacienții cu MINOCA sunt mai tineri (58.8 vs 61.2 ani), într-o proporție mai mare sunt femeile (43% vs. 24%) și au o rată mai mică a hiperlipidemiei (21% vs. 32%). Totodată, pacienții cu MINOCA tind să se prezinte mai des cu infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI), înregistrând acest patern în 66% cazuri MINOCA [18]. Tendință demonstrată și în cadrul unei meta-analize MINOCA recente care a înregistrat o rată NTSEMI de 79% [19].

Prognosticul pacienților din grupul MINOCA a fost considerat mai mulți ani la rând ca fiind unul favorabil, convingere inspirată din tabloul anatomic aparent benign al arterelor coronare, dar și din rezultatele studiilor clinice timpurii [21]. În

ultimul deceniu, majoritatea studiilor care au evaluat prognosticul pacienților cu MINOCA au demonstrat, că deși prognosticul este mai bun decât cel al pacienților cu IM cu boală coronariană obstructivă (4.7 vs 6.7%), acesta nu este unul neglijabil, având în vedere că pacienții cu angină pectorală fără IMA recent și boală coronariană obstructivă au o mortalitate anuală de 0,3% [18]. Totodată, studiul ACUITY care a inclus pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI) a demonstrat că pacienții cu MINOCA au avut o mortalitate la 1 an mai mare comparativ cu cei diagnosticați cu IM cu artere coronare obstructive (4,7% vs. 3,6%), chiar dacă aceasta a fost determinată predominant de mortalitatea non-cardiacă [22]. În același timp, calitatea vieții acestor pacienți este scăzută. După infarct miocardic, 1 din 4 pacienți cu MINOCA suferă de angină pectorală, într-o proporție cel puțin egală cu cea a pacienților cu IMA cu obstrucția arterelor coronare [8].

O altă problemă care aduce MINOCA în vizorul cercetătorilor este lipsa unei strategii de diagnostic și tratament standardizată și bazată pe dovezi. Datorită etiologiei și prognosticului divers, cheia unui tratament rațional al MINOCA constă în identificarea cauzelor subiacente [27]. RMN cardiac joacă un rol central în diagnosticul diferențial al MINOCA, având capacitatea de a identifica cauza de bază la 87% dintre pacienți [20]. Imagistica intracoronariană, mai exact ecografia intravasculară (IVUS) sau tomografia cu coerență optică (OCT) au un rol adițional în studierea mai detaliată a cauzelor ischemice, astfel permit vizualizarea ruperii sau erodării plăcii aterosclerotice, a disecției coronariene sau a trombozei, care n-au putut fi apreciate în timpul angiografiei. Totuși, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege beneficiul potențial al aplicării de rutină a imagisticii intracoronare în momentul cateterizării coronariene a pacienților cu MINOCA [2]. În plus, tratamentul pacienților dintr-un grup atât de eterogen ca MINOCA este o adevărată provocare pentru clinicieni. Terapia care poate fi adecvată pentru o cauză (de exemplu, anticoagularea pentru tromboembolism sau blocantele canalelor de calciu pentru vasospasm) nu va fi adecvată pentru toți pacienții cu MINOCA, iar în lipsa unor dovezi solide, recomandările de tratament rămân a fi empirice [9].

În concluzie, MINOCA reprezintă o entitate eterogenă, având la bază diferite mecanisme etiopatogenetice, care sunt dificil de elucidat cu ajutorul instrumentelor diagnostice de rutină, iar identificarea mecanismelor individuale subiacente reprezintă cheia unui tratament corect. În ultimii ani s-au realizat progrese majore pentru înțelegerea

MINOCA, deși încă rămân multe semne de întrebare vis-a-vis de managementul acestor pacienți. La moment sunt necesare studii clinice multicentrice MINOCA, iar rezultatele acestora ar avea un impact major asupra conduitei și prognosticului pacienților cu acest diagnostic.

Având în vedere actualitatea și importanța problemei MINOCA, ne-am propus să studiem această categorie de pacienți din lotul NSTEMI, evaluat în cadrul Programului de Stat (2020-2023) „Evaluarea markerilor instrumentali și biochimici în managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără elevare de segment ST, precum și în aprecierea gradului de afectare coronariană microcirculatorie” cu cifrul nr.20.80009.8007.10.

Scopul studiului.

Aprecierea ratei MINOCA în cadrul NSTEMI, evaluarea particularităților clinice și de management ale MINOCA, precum și compararea markerilor biochimici relevanți necrozei miocardice, inflamației – proteina C reactivă (PCR) și disfuncției miocardice - NT pro-BNP, la pacienții cu MINOCA în comparație cu cei cu infarct miocardic cu boală arterială coronariană obstructivă (MI-CAD).

Material și metode.

În studiu au fost incluși 494 pacienți cu diagnosticul de NSTEMI, spitalizați în trei instituții medicale (Institutul de Cardiologie, SP Novamed, SCM “Sfânta Treime”), în perioada 2019-2022.

Pacienții au fost incluși în cercetare conform următoarelor criterii: 1) vârsta ≥ 18 ani; 2) pacienți cu diagnostic confirmat de NSTEMI și încadrabil în definiția ghidului Societății Europene de Cardiologie (SEC) [16], precum și în definiția universală a infarctului miocardic [28].

În continuare, pacienții au fost repartizați în 2 loturi de cercetare în funcție de prezența obstrucției în arterele coronare. Astfel, lotul I – a inclus 35 de pacienți cu NSTEMI cu artere coronare non-obstructive (MINOCA) și lotul II – 459 pacienți cu NSTEMI și obstrucție coronariană peste 50% (MI-CAD).

Informația a fost colectată cu ajutorul unui chestionar structurat conform standardelor Registrului EORP NSTEMI, dar și ajustat la condițiile locale și la metodologia de studiu adoptată. Chestionarul, compus din 179 de întrebări, a inclus: caracteristicile de bază ale pacientului (date demografice, factori de risc, istoricul bolii cardiovasculare, comorbidități), date legate de eveniment (prezentare clinică, clasificarea Killip, rezultatele investigațiilor de laborator, electrocardiograma, ecocardiografia), strategia invazivă, tratamentul peri-procedural, complicațiile

pe durata spitalizării, date despre reabilitarea cardiacă și tratamentul indicat la externare. Totodată, au fost introduse datele evaluării dinamice a markerilor necrozei miocardice, PCR și NT-proBNP. În continuare, pacienții au fost urmăriți timp de 12 luni, fiind contactați telefonic la 30 zile, 6 luni și la 1 an de la externare pentru colectarea informației despre starea lor în dinamică, spitalizările repetate definite de boala cardiovasculară și eventuale complicații.

Datele clinice au fost introduse și procesate în programul statistic SPSS. Rezultatele obținute au fost calculate prin utilizarea statisticilor descriptive. Pentru compararea variabilelor discrete a fost calculat indicele χ^2 , iar pentru variabilele continue – indicele t-Student.

Rezultate.

Rata MINOCA în lotul NSTEMI studiat a fost de 7,08%. Conform datelor din Tabelul 1, observăm că pacienții cu MINOCA sunt mai tineri decât cei cu MI-CAD (63.02 vs 66.06 ani), iar raportul dintre sexe diferențiază semnificativ între loturi. Astfel, în lotul MINOCA predomină femeile într-o proporție de 68,6%, în timp ce în lotul MI-CAD – bărbații, în 67,1% cazuri. Dintre factorii de risc evaluați, în lotul MI-CAD au predominat semnificativ ($p < 0.05$): hiperlipidemia (74,1 vs 54,3%) și hipertensiunea arterială (92,6 vs 80,0 %). Valoarea medie a indicelui masei corporale (IMC) a fost aproape egală între loturi, iar rata factorilor de risc: fumat, diabet zaharat (DZ), istoric familial agravat a fost mai mare în lotul MI-CAD comparativ cu MINOCA, deși diferențele au fost ne semnificative statistic.

Tabelul 2 reflectă analiza comparativă a loturilor din punct de vedere a anamnezei cardiovasculare și a bolilor concomitente. Fibrilația atrială a predominat semnificativ în lotul MINOCA comparativ cu MI-CAD (31.4 vs 15.5%). În același timp, pacienții cu MI-CAD au avut mai des istoric de infarct miocardic (28.1 vs 5.8%), boală arterială periferică (7.6 % vs 0), accident vascular cerebral (AVC) (9.8 vs 8.6%), boală cronică renală (BCR) (11.5 vs 8.6%) și de by-pass aorto-coronarian, în timp ce în lotul MINOCA s-a înregistrat o rată mai mare a cancerului (8.6 vs 5.4%).

Tratamentul administrat la domiciliu este prezentat în Tabelul 3. Observăm că pacienții cu MINOCA au beneficiat de tratament pre-spital într-o rată mai mică comparativ cu grupul de pacienți MI-CAD care au administrat mai des antiplachetare, inhibitori ai enzimei de conversie/blocanți ai receptorilor angiotensinei (IEC/BRA), spironolcatonă, statine și beta blocante. În același timp, anticoagulantele orale (ACO) au fost administrate mai des în lotul MINOCA.

Tabloul clinic la internare este prezentat în Tabelul 4. Durerea sau senzația de disconfort în piept au predominat semnificativ în lotul MI-CAD, 97.2 vs 88.6%, $p < 0.05$, în timp ce restul simptomelor au variat ne semnificativ între loturi. În ceea ce privește indicatorii hemodinamici, observăm că în lotul MINOCA s-a înregistrat un puls mai accelerat comparativ cu pacienții cu MI-CAD (87.5 ± 4.3 vs 78.24 ± 0.8 contracții/minut) și valori medii ale tensiunii arteriale ușor mai înalte în comparație cu lotul opus : TAs 146.8 ± 4.6 vs $142. \pm 1.27$ și TAd 85 ± 2.2 vs 83.9 ± 0.67 . Totodată, observăm că pacienții

Tabelul 1.

Caracteristicile clinico-statutare ale pacienților înrolați în cercetare

Date demografice	MINOCA (35)	MI-CAD (459)	p
Vârsta, ani (M±m)	63.02±2.04	66.06±0.48	>0.05
Femei, % (n)	68.6 (24)	32.9 (151)	<0.001
Bărbați, % (n)	31.4 (11)	67.1 (308)	
IMC, kg/m ² (M±m)	28.7±1.1	28.68±0.25	>0.05
Factori de risc, % (n)			
Hipertensiune arterială	80.0 (28)	92.6 (425)	<0.01
Hipercolesterolemie	54.3 (19)	74.1 (340)	<0.05
Diabet zaharat	28.6 (10)	38.6 (177)	>0.05
Fumător			
Curent	2.9 (1)	11.3 (52)	>0.05
Anterior	11.4 (4)	19.4 (89)	
Anamneza eredo-colaterală agravată	28.6 (10)	47.8 (219)	>0.05

Notă: M±m - media±media erorii standard; IMC-indicele masei corporale.

Tabelul 2.

Istoricul cardiovascular și boli concomitente

	MINOCA (35)	MI-CAD (459)	P
Fibrilație atrială, % (n)	31.4 (11)	15.5 (71)	<0.05
Infarct miocardic precedent, % (n)			
cu unda Q	2.9 (1)	16.6 (76)	>0.05
fără unda Q	2.9 (1)	11.5 (51)	
Boală arterială periferică confirmată, % (n)	0	7.6 (35)	>0.05
Accident vascular cerebral, % (n)	8.6 (3)	9.8 (45)	>0.05
Cancer activ, % (n)	8.6(3)	5.4(25)	>0.05
BCR, % (n)	8.6(3)	11.5 (53)	>0.05
By-pass aorto-coronarian, % (n)	0	3.3 (15)	>0.05

Notă: BPCO – bronhopneumopatie cronică obstructivă; BCR – boală cronică renală;

Tabelul 3.

Tratamentul pre-spital

Medicația, (M±m)	MINOCA (35)	MI-CAD (459)	P
Aspirina	31.4 (11)	46.2 (209)	>0.05
Clopidogrel	2.9 (1)	6.5 (29)	>0.05
DAPT	0	5.1 (23)	>0.05
ACO	11.4 (4)	4.2 (19)	>0.05
IEC/BRA	32.4 (11)	54.6 (245)	<0.05
Beta-blocante	20.6 (7)	39.5 (177)	>0.05
Spironolactona	0	10.3 (46)	<0.05
Statine			
doze mici	2.9 (1)	5.5 (25)	>0.05
doze standard	2.9 (1)	6.2 (28)	
doze înalte	0	1.3 (6)	
Diuretice	11.7 (4)	19.2 (86)	>0.05

Notă: M ± m – media±media erorii standard; DAPT- terapie dublă antiplachetară; ACO - anticoagulante orale; IEC/BRA – inhibitori ai enzimei de conversie/blocanți ai receptorilor angiotensinei.

Tabelul 4.

Date clinice legate de eveniment

Simptome la internare, % (n)	MINOCA	MI-CAD	P
Dureri/disconfort în piept	88.6(31)	97.2(446)	<0.05
Dispnee	68.6(24)	74.1 (340)	>0.05
Fatigabilitate	85.7 (30)	80.4 (369)	>0.05
Palpitații	14 (40)	25.9 (119)	>0.05
Stop cardiac/sincopă	2.9 (1)	2.9 (9)	>0.05
Grețuri/vomă	2.9 (1)	7.4 (34)	>0.05
Indici hemodinamici, la internare, (M±m)			
FCC (c/min)	87.05 (4.3)	78.24 (0.8)	<0.05
TA sistolică (mmHg)	146.8 (4.6)	142.4 (1.27)	>0.05
>TA diastolică (mmHg)	85(2.2)	83.9 (0.67)	>0.05
Insuficiența cardiacă după Killip, % (n)			
I	68.6 (24)	53.4 (245)	>0.05
II	25.7 (9)	36.6 (168)	
III	5.7 (2)	6.5 (30)	
IV	0	3.5 (16)	

Notă: TA - tensiunea arterială, FCC – frecvența contracțiilor cardiace, M±m - media erorii standard.

Tabelul 5.

Rezultatele investigațiilor instrumentale

ECG, % (n)	MINOCA	MI-CAD	P
Ritm sinusal	74.3 (26)	89.1 (407)	<0.01
fibrilație atrială	25.7 (9)	10.7 (49)	
Deviația segmentului ST			
Absent	51.4 (18)	26.2 (120)	<0.001
Elevarea tranzitorie a segmentului ST	25.7 (9)	14.4 (66)	
Subdenivelare ST persistentă	20.0 (7)	48.3 (221)	
Subdenivelare tranzitorie	2.9 (1)	11.1 (51)	
Modificarea undei T	51.4 (18)	57.8 (265)	>0.05
Bloc de ramură stângă	2.9 (1)	5.9 (27)	>0.05
Bloc de ramură dreaptă	5.7 (2)	7.4 (34)	>0.05
Unde Q patologice	17.1 (6)	16.8 (77)	>0.05
FEVS, % (n)			
Păstrată ($\geq 50\%$)	60 (21)	52.7 (241)	>0.05
Moderat-redușă (40-49%)	28.6 (10)	27.4 (125)	
Scăzută (<40%)	5.7 (2)	9.0 (41)	
Sever scăzută ($\leq 35\%$)	5.7 (2)	10.9 (50)	

Notă: ECG – electrocardiogramă; FEVS – fracția de ejeție a ventricolului stâng;

Tabelul 6.

Rezultatele investigațiilor de laborator

Markerii necrozei miocardice, (M \pm m)	MINOCA	MI-CAD	P
Troponina cantitativă, ng/ml			
Inițial	5.89 (1.17)	5.84 (0.55)	>0.05
24 ore	2.8 (1.3)	8.58 (0.89)	<0.01
72 ore	1.3 (0.48)	4.66 (0.51)	<0.001
Troponina I High Sensivite, ng/L			
inițial	1385 (542.5)	3368.5 (545,7)	<0.05
24 ore	767.4 (715.7)	8248 (1499.1)	<0.001
CK-MB, U/L			
Inițial	67.89 (38.08)	66.22 (12.16)	>0.05
24 ore	13.97 (2.6)	20.7 (1.78)	<0.05
Creatinina, μ mol/l	114.8 (24.6)	102.16 (2.02)	>0.05
RFG, ml/min	71.9 (4.4)	65.3 (1.27)	>0.05
Glucoza, mmol/l	7.89 (0.7)	8.2(0.27)	>0.05
ALAT	43.07 (6.2)	40.48 (1.55)	>0.05
ASAT	56.7(12.23)	76.8 (17.7)	>0.05
Colesterol seric, mmol/l	5.3 (0.2)	5.4(0.07)	>0.05
Trigliceride, mmol/l	1.83 (0.16)	1.9 (0.06)	>0.05
HDL-colesterol, mmol/l	1.39 (0.12)	1.26 (0.01)	>0.05
LDL- colesterol, mmol/l	3.0 (0.22)	3.38 (0.06)	>0.05

Hemoglobina	135.8 (2.8)	134.8 (0.9)	>0.05
Eritrocite	4.4 (0.09)	5.5 (1.04)	>0.05
Leucocite	10.46 (0.7)	9.5 (0.16)	>0.05
Trombocite	276 (19.6)	240.8 (3.6)	>0.05
Limfocite	24.9 (1.7)	25.1 (0.48)	>0.05
Eozinofile	1.32 (0.25)	1.72 (0.12)	>0.05
Monocite	4.9 (0.6)	6.6 (0.27)	<0.001
VSH	16.58(2.68)	20.6 (0.76)	>0.05
NT-proBNP	2648.3 (1094)	3634.9 (426)	>0.05
PCR inițial	36.62 (16.27)	22.16 (2.39)	>0.05
PCR 120 ore	20.28 (12.9)	20.12 (2.52)	>0.05

Notă: M±m – media erorii standard, RFG – rata filtrării glomerulare, HDL – lipoproteine cu densitate înaltă, LDL – lipoproteine cu densitate scăzută

cu MINOCA s-au prezentat mai des cu insuficiență cardiacă Killip I în comparație cu pacienții cu MI-CAD (68.6 vs 53.4%), în timp ce rata insuficienței cardiace mai avansate (Killip II-IV) a fost mai mare în lotul MI-CAD comparativ cu MINOCA.

În Tabelul 5 se regănesc rezultatele investigațiilor instrumentale, electrocardiografia (ECG) și ecocardiografia. Din particularitățile ECG remarcăm că rata fibrilației atriale este semnificativ mai mare în lotul MINOCA în comparație cu lotul MI-CAD (25.7 vs 10.7%, $p < 0.01$). Totodată, observăm că la mai mult de jumătate (51.4%) dintre pacienții cu MINOCA nu s-a înregistrat deviație a segmentului ST, în timp ce pacienții cu MI-CAD au avut segmentul ST la izolinie doar în 26.2% cazuri, $p < 0.01$. În ceea ce privește modificările ischemice, observăm că pacienții cu MINOCA au avut mai des elevare tranzitorie de segment ST în comparație cu pacienții cu MI-CAD (25.7 vs 14.4%), în timp ce subdenivelarea segmentului ST a predominat în lotul opus, $p < 0.001$. Alte modificări ischemice, așa ca afectarea undei T, unde Q patologice sau blocurile de ramură n-au prezentat diferențe semnificative între loturi.

Rata pacienților care au avut fracția de ejeție a ventricolului stâng (FEVS) > 50% a fost ușor mai mare în rândul pacienților cu MINOCA (60 vs 52.7%), în același timp pacienții cu FE scăzută și foarte scăzută au avut o proporție mai mare în rândul pacienților cu MI-CAD. Totuși, diferențele FEVS între loturi au fost ne semnificative statistic.

Tabelul 6 ne oferă datele investigațiilor de laborator în cele 2 loturi studiate. Observăm, că deși inițial, markerii necrozei miocardice au valori medii aproape egale între loturi (troponina cantitativă – 5.89 vs 5.84 ng/ml și CK-MB 67.89 vs 66.22 U/L), atunci la 24 ore și respectiv 72 ore, acești indicatori sunt

semnificativ mai mari în lotul MI-CAD comparativ cu MINOCA: troponina cantitativă la 24 ore: 8.58 ± 0.89 vs 2.8 ± 1.3 , la 72 ore – 4.66 ± 0.51 vs 1.3 ± 0.48 ng/L, $p < 0.001$ și CK-MB la 24 ore: 20.7 ± 1.78 vs 13.97 ± 2.6 ng/L, $p < 0.05$. În același timp, troponina înalt sensibilă a fost mai mare la pacienții cu MI-CAD comparativ cu MINOCA, atât la internare 1385 ± 542.5 vs 3368.5 ± 545.7 ng/L, $p < 0.05$, cât și la 24 de ore, 767.4 vs 8248 ng/L, $p < 0.001$

Deși examenul biochimic n-a scos în evidență diferențe semnificative statistic între loturi, totuși observăm anumite tendințe specifice fiecărui lot. Mai exact, în lotul MINOCA s-a determinat o rată a filtrării glomerulare (RFG) mai bună în comparație cu lotul MI-CAD (71.9 ± 4.4 vs 65.3 ± 1.27 ml/min), chiar dacă valoarea medie a creatininei este mai mare în lotul MINOCA (114.8 ± 24.6 vs 102.16 ± 2.02 μmol/l). Totodată, pacienții cu MINOCA au glucoza ușor mai scăzută și profilul lipidic mai favorabil, deși diferențele sunt ne semnificative statistic, $p > 0.05$.

Rezultatele hemoleucogramei, de asemeni nu diferențiază semnificativ între loturi, cu excepția valorii medii a monocitelor, care este mai scăzută în rândul pacienților cu MINOCA – 4.9 ± 0.6 vs MI-CAD – 6.6 ± 0.27 , $p < 0.001$.

Markerii prognostici evaluați în cadrul studiului reflectă următorul tablou, NT-proBNP este ușor mai mare în rândul pacienților cu MI-CAD (3634.9 ± 426 vs 2648.3 ± 1094) iar, markerul infalantor- proteina C reactivă (PCR), evaluată la internare este mai crescută în rândul pacienților cu MINOCA (36.62 ± 16.27) vs cei cu MI-CAD (22.16 ± 2.39). În același timp, PCR evaluată la 120 de ore are valori aproape egale între loturi.

În continuare, pentru evaluarea prognosticului pacienților cu NSTEMI am calculat scorurile de risc

Tabelul 6.

Rezultatele investigațiilor de laborator

Markerii necrozei miocardice, (M±m)	MINOCA	MI-CAD	P
Troponina cantitativă, ng/ml			
Inițial	5.89 (1.17)	5.84 (0.55)	>0.05
24 ore	2.8 (1.3)	8.58 (0.89)	<0.01
72 ore	1.3 (0.48)	4.66 (0.51)	<0.001
Troponina I High Sensivite, ng/L			
inițial	1385 (542.5)	3368.5 (545,7)	<0.05
24 ore	767.4 (715.7)	8248 (1499.1)	<0.001
CK-MB, U/L			
Inițial	67.89 (38.08)	66.22 (12.16)	>0.05
24 ore	13.97 (2.6)	20.7 (1.78)	<0.05
Creatinina, μmol/l	114.8 (24.6)	102.16 (2.02)	>0.05
RFG, ml/min	71.9 (4.4)	65.3 (1.27)	>0.05
Glucosa, mmol/l	7.89 (0.7)	8.2(0.27)	>0.05
ALAT	43.07 (6.2)	40.48 (1.55)	>0.05
ASAT	56.7(12.23)	76.8 (17.7)	>0.05
Colesterol seric, mmol/l	5.3 (0.2)	5.4(0.07)	>0.05
Trigliceride, mmol/l	1.83 (0.16)	1.9 (0.06)	>0.05
HDL-colesterol, mmol/l	1.39 (0.12)	1.26 (0.01)	>0.05
LDL- colesterol, mmol/l	3.0 (0.22)	3.38 (0.06)	>0.05
Hemoglobina	135.8 (2.8)	134.8 (0.9)	>0.05
Eritrocite	4.4 (0.09)	5.5 (1.04)	>0.05
Leucocite	10.46 (0.7)	9.5 (0.16)	>0.05
Trombocite	276 (19.6)	240.8 (3.6)	>0.05
Limfocite	24.9 (1.7)	25.1 (0.48)	>0.05
Eozinofile	1.32 (0.25)	1.72 (0.12)	>0.05
Monocite	4.9 (0.6)	6.6 (0.27)	<0.001
VSH	16.58(2.68)	20.6 (0.76)	>0.05
NT-proBNP	2648.3 (1094)	3634.9 (426)	>0.05
PCR inițial	36.62 (16.27)	22.16 (2.39)	>0.05
PCR 120 ore	20.28 (12.9)	20.12 (2.52)	>0.05

Notă: M±m – media erorii standard, RFG - rata filtrării glomerulare, HDL- lipoproteine cu densitate înaltă, LDL – lipoproteine cu densitate scăzută.

Tabelul 7.

Scoruri de risc

Scoruri de risc, (M±m)	MINOCA	MI-CAD	χ^2	P
GRACE	108.22 (4.5)	121.4 (1.27)		<0.01
TIMI	3.45 (0.17)	4.37 (0.05)		<0.001
CRUSADE	34.4 (2.18)	33.87 (0.62)		>0.05

Notă: GRACE-Global Registry of Acute Coronary Events, TIMI-Thrombolysis In Myocardial Infarction; CRUSADE-Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines;

Tabelul 8.

Complicații în timpul spitalizării

Complicații, M±m	MINOCA	MI-CAD	χ^2	p
Insuficiență cardiacă instalată primar	5.7(2)	7.2 (33)	0.11	>0.05
Edem pulmonar	5.7 (2)	8.3 (38)	0.29	>0.05
Șoc cardiac	0	5.7 (26)	2.09	>0.05
Tahicardie/ fibrilație ventriculară	0	3.5 (16)	1.26	>0.05
Stop cardiac	0	2.0 (9)	0.7	>0.05
IM repetat	0	1.3 (6)	0.46	>0.05
Tromboză acută intrastent	0	0.4 (2)	0.15	>0.05
AVC primar	0	0.4 (2)	0.15	>0.05
Hemoragie	0	0.7 (3)	0.23	>0.05

Notă: IM – infarct miocardic, AVC- accident vascular cerebral.

Tabelul 9.

Tratamentul medicamentos indicat la externare

	MINOCA	MI-CAD	p
Aspirină, % (n)	60 (21)	93.3 (415)	<0.001
Clopidogrel, % (n)	31.4 (11)	88.1 (393)	<0.001
DAPT, % (n)	28.6 (10)	89.2 (406)	<0.001
ACO	31.5 (11)	11.5 (52)	<0.01
IEC/BRA, % (n)	57.1 (20)	90.4 (404)	<0.001
Beta blocante, % (n)	82.9 (29)	87.2 (447)	>0.05
MRA, % (n)	51.4 (18)	62.1 (278)	>0.05
Diuretice, % (n)	31.5 (11)	34.1 (136)	>0.05
Statine, % (n)	45.7 (16)	83.1 (372)	<0.001
doze mici	8.6 (3)	10.5 (47)	
doze standard	31.4 (11)	41.1 (184)	
doze de intens. Înaltă	5.7 (2)	31.5 (141)	
IPP, % (n)	31.4 (11)	51.2 (229)	<0.05

Notă: DAPT – terapie dublă antiplachetară; ACO – anticoagulante orale, MRA – antagoniști ai receptorilor de angiotensină; IPP – inhibitori ai pompei de protoni;

ale mortalității precoce (GRACE, TIMI) și scorul de risc hemoragic – CRUSADE (vezi Tabelul 7). Am descoperit că riscul de mortalitate evaluat la pacienții cu MINOCA este semnificativ mai mic comparativ cu cel al pacienților cu MI-CAD, fapt demonstrat de valorile medii ale scorului GRACE – 108.22 ± 4.5 (MINOCA) vs 121.4 ± 1.27 (MI-CAD), $p < 0.01$, și respectiv ale scorului TIMI – 3.45 ± 0.17 vs 4.37 ± 0.05 , $p < 0.001$. În același timp scorul de risc hemoragic (CRUSADE) este aproape similar între loturi.

La capitolul complicații (vezi Tabelul 8), observăm că în lotul MINOCA s-au înregistrat doar 2 cazuri de insuficiență cardiacă acută și 2 cazuri de edem pulmonar, în timp ce restul complicațiilor care

s-au dezvoltat în lotul MI-CAD nu s-au regăsit în rândul pacienților cu MINOCA.

Informația despre tratamentul indicat la domiciliu este prezentată în Tabelul 9. Observăm diferențe semnificative în rata administrării anumitor categorii de medicamente. Astfel, pacienții cu MINOCA administrează într-o proporție mai mică comparativ cu pacienții MI-CAD: aspirină (60 vs 93.3%), clopidogrel (31.4% vs 88.1%), dubla terapie antiplachetară (28.6 vs 89.2%), statine (45.7 vs 83.1%) și IEC/BRA (90.4 vs 57.1 %), rezultate semnificative statistic ($p < 0.001$). În același timp, pacienții cu MINOCA au administrat mai des anticoagulante orale (31.5 vs 11.5%, $p < 0.01$), fapt determinat de rata mai mare a fibrilației atriale

la acești pacienți. Totodată, în lotul MI-CAD, s-a înregistrat o rată mai mare a administrării inhibitorilor pompei de protoni (IPP) 51.2 vs 31.4 % în lotul MINOCA, $p < 0.05$, fiind influențat la rândul său de o administrare semnificativ mai mare a DAPT.

Discuții.

Rata MINOCA în lotul NSTEMI studiat a fost de 7.08%, incidență apropiată de cea raportată de studiul SWEDEHEART – 8.0% [14], ACUITY- 8.8% [22] și rata de 6%, apreciată de Pasupathy et al. în unul din cele mai mari reviuuri sistematice MINOCA [18].

Cercetarea dată ca și alte studii MINOCA a confirmat că pacienții cu acest diagnostic sunt mai tineri și includ o pondere mai mare a femeilor comparativ cu pacienții MI-CAD. Cu toate acestea, vârsta medie a pacienților MINOCA variază larg în cadrul mai multor studii. În cercetarea efectuată a fost apreciată vârsta medie a pacienților MINOCA de 63.02 ani, fiind mai mare decât vârsta medie de 58.8 ani, calculată în cadrul reviuului sistematic a lui Pasupathy et al. [18] dar ușor mai mică decât vârsta de 65,5 ani, raportată de registrul SWEDEHEART [14]. Procentajul femeilor cu MINOCA, de asemenea, variază larg între studii, de la 49% (studiul ARIAM ȘI MINOCA-TR), 53.3% – studiul ACUITY, 62 % registrul SWEDEHEART la 64.9% – studiul VIRGO [3; 4; 17; 22; 24]. Cu toate acestea, rata femeilor cu MINOCA, apreciată în cadrul studiului a fost de 68.6%, fiind o proporție vizibil mai mare decât datele raportate de alte studii MINOCA.

La fel ca și în alte studii MINOCA, în cercetarea dată s-a observat o rată mai mare a hiperlipidemiei și HTA în rândul pacienților cu MI-CAD [18]. Referitor la HTA, este necesar de menționat că proporția pacienților hipertensivi este cu mult mai mare în ambele loturi (80.0 vs 92.6 %) comparativ cu datele raportate de studiile asemănătoare: SWEDEHEART – 56%, Pasupathy et.al – 52 %, studiul PLATO – 60.6 % [10; 14; 18]. Unul din motivele presupuse ale acestor divergențe ar fi hiperdiagnosticarea HTA de către clinicieni.

Totodată, în cadrul studiului efectuat am constatat o rată semnificativ mai mare a fibrilației atriale (FiA) la pacienții cu MINOCA (31.4%) comparativ cu MI-CAD (15.5 %). Informația din literatură despre incidența FiA la pacienții cu MINOCA este limitată, iar puținele date existente variază în limite largi. Astfel, studiul MINOCA-TR raportează o rată a FiA de 3.7% în rândul pacienților cu MINOCA [12], studiul TOTAL-AMI indică o rată de 9.1%, fiind comparată cu rata de 6.2% a FiA la pacienții cu MI-CAD, iar studiul SWEDEHEART prezintă o rată a FiA în MINOCA de 11.1% [7]. Incidența crescută a

FiA în cadrul cercetării noastre ar putea fi explicată pe de o parte de faptul că studiul a inclus pacienții cu NSTEMI, care au o rată a FiA aproape dublă comparativ cu STEMI [15], iar pe de altă parte – de numărul relativ mic de pacienți incluși în studiu.

Rezultatele cercetării au scos în evidență anumite particularități ale tabloului clinic la pacienții cu MINOCA. În primul rând, pacienții cu acest diagnostic au avut o rată mai scăzută a durerii anginale tipice comparativ cu omologii lor diagnosticați cu MI-CAD. Totodată, pacienții din lotul MINOCA au avut FCC semnificativ mai mare comparativ cu MI-CAD, particularitate dificil de explicat în lipsa diagnosticelor etiologice ale MINOCA.

În urma evaluării electrocardiografice (ECG) am constatat că mai mult de jumătate dintre pacienții cu MINOCA au avut segmentul ST la izolinie, iar aproximativ o pătrime au prezentat supradenivelare tranzitorie de segment ST, particularități ECG considerate a fi benigne și asociate cu un prognostic mai favorabil comparativ cu pacienții care se prezintă cu subdenivelare de segment ST [5]. Tot în favoarea unui prognostic mai bun al pacienților cu MINOCA se pronunță și valorile medii ale scorurilor GRACE și TIMI, care sunt semnificativ mai mici în comparație cu cele din lotul MI-CAD.

Rezultatele evaluării dinamice a markerilor necrozei miocardice și a markerilor inflamatori ne permite să speculăm asupra anumitor particularități fiziopatologice ale MINOCA. Scăderea semnificativă a markerilor necrozei miocardice la 24 ore și respectiv la 72 ore (vezi Tabelul 6) vorbește despre o afectare miocardică mai degrabă tranzitorie și o recuperare mai rapidă în MINOCA comparativ cu MI-CAD. În același timp, valoarea inițială a PCR crescută în lotul MINOCA sugerează o activitate inflamatorie mai pronunțată în faza acută a IMA la această categorie de pacienți. Aceste tendințe ale markerilor inflamatori și ai necrozei miocardice sunt descrise și în cadrul studiului recent, PLATO, care a implicat 554 pacienți cu MINOCA și 11 106 pacienți cu MI-CAD [10].

În ceea ce privește tratamentul indicat la domiciliu, observăm că pacienții cu MINOCA beneficiază semnificativ mai puțin de terapia antiplachetară, statine și IEC/BRA comparativ cu pacienții cu MI-CAD. Această tendință este observată și în alte studii MINOCA: ACUITY, TOTAL-AMI, Abdu et. al [1; 7; 23]. Cu toate acestea, tratamentul rational al MINOCA ar trebui să fie bazat pe un diagnostic etiologic. De exemplu, terapia antiplachetă și statinele sunt recomandate ferm la pacienții cu MINOCA cu implicarea plăcii aterosclerotice (IM de tip 1), în timp ce utilizarea lor de rutină în IM de tip 2 este incertă [26].

Impactul clinic al tratamentului conventional al infarctului miocardic în cazul pacienților cu MINOCA a fost evaluat de către Lindahl și colab. care au studiat relația dintre tratamentul cu statine, ICA/BRA, beta-blocante și DAPT cu rata evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) la distanță de 4.1 ani. S-a demonstrat o rată MACE semnificativ mai scăzută asociată cu utilizarea statinelor (RR – 0,77 [IC 95%, 0,68–0,87]) și a IEC/ARA (RR – 0,82% [95] CI, 0,73–0,93]), totodată s-a determinat o tendință de scădere a ratei MACE la utilizarea beta-blocantelor (RR- 0,86 [IC 95%, 0,74–1,01]), în timp ce utilizarea DAPT nu a fost asociată cu o rată MACE mai mică (RR, 0,90 [IC 95%, 0,74–1,08]) [25]. Rezultatele acestei analize retrospective ne încurajează să utilizăm terapiile cardioprotectoare, cu excepția DAPT, la pacienții cu MINOCA. Cu toate acestea, sunt necesare studii clinice randomizate, rezultatele cărora ar sta la baza unor recomandări solide în conduita terapeutică a pacienților cu MINOCA.

Concluzii.

1. Rata pacienților cu MINOCA în cadrul NSTEMI este de 7.08%, rată ce se încadrează în intervalul incidenței MINOCA de 1-15% prezentat în literatură.

2. Profilul clinic al pacienților cu NSTEMI - MINOCA se caracterizează prin faptul că sunt mai tineri, 2/3 dintre ei sunt femei, au o rată mai mare de fibrilație atrială și un tablou electrocardiografic mai benign.

3. Concentrația scăzută și reducerea rapidă a markerilor necrozei miocardice (troponina convențională, troponina înalt sensibilă și izoenzima creatininkinazei MB) sugerează o afectare miocardică mai redusă și o capacitate de recuperare mai rapidă a miocardului la pacienții cu MINOCA. Totodată, valorile crescute ale PCR în lotul MINOCA, în faza acută a IM subliniază rolul inflamației în fiziopatologia acesteia.

4. Pacienților cu NSTEMI-MINOCA li se indică într-o măsură mai mică IEC/BRA, tratamentul antiplachetar și hipolipemiant.

Bibliografie.

1. Abdu, F.A.; Liu, L.; Mohammed, A.Q.; Luo, Y.; Xu, S.; Auckle, R.; Xu, Y.; and Che, W. *Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Chinese patients: Clinical features, treatment and 1 year follow-up*. International Journal of Cardiology, 287, (2019), 27–31.

2. Agewall, S.; Beltrame, J.F.; Reynolds, H.R.; Niessner, A.; Rosano, G.; Caforio, A.L.P.; De Caterina, R.; Zimarino, M.; Roffi, M.; Kjeldsen, K.; Atar, D.; Kaski, J.C.; Sechtem, U.; and Tornvall, P. CURRENT OPINION ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries on behalf of the WG on Cardiovascular Pharmacotherapy.

3. Aydin, S.; Ugur, K.; Aydin, S.; Sahin, İ.; and Yardim, M. *Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives*. Vascular Health and Risk Management, 15, (2019), 1.

4. Ballesteros-Ortega, D.; Martínez-González, O.; Gómez-Casero, R.B.; Quintana-Díaz, M.; de Miguel-Balsa, E.; Martín-Parra, C.; López-Matamala, B.; Chana-García, M.; Alonso-Fernández, M.Á.; and Manso-álvarez, M. *Characteristics of patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) from the ARIAM-SEMICYUC registry: Development of a score for predicting MINOCA*. Vascular Health and Risk Management, 15, (2019), 57–67.

5. Collet, J.P.; Thiele, H.; Barbato, E.; Bauersachs, J.; Dendale, P.; Edvardsen, T.; Gale, C.P.; Jobs, A.; Lambrinou, E.; Mehilli, J.; Merkely, B.; Roffi, M.; Sibbing, D.; Kastrati, A.; et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal, 42, 14 (2021), 1289–1367.

6. E.R., G.; H.R., R.; A.Y., C.; B.H., N.; M.T., R.; W.B., G.; E.M., O.; L.K., N.; E.D., P.; and J.S., H. *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*. American Heart Journal, 158, 4 (2009), 688–694.

7. Eggers, K.M.; Hjort, M.; Baron, T.; Jernberg, T.; Nordenskjöld, A.M.; Tornvall, P.; and Lindahl, B. *Morbidity and cause-specific mortality in first-time myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries*. Journal of Internal Medicine, 285, 4 (2019), 419–428.

8. Grodzinsky, A.; Arnold, S. V.; Gosch, K.; Spertus, J.A.; Foody, J.M.; Beltrame, J.; Maddox, T.M.; Parashar, S.; and Kosiborod, M. *Angina frequency after acute myocardial infarction in patients without obstructive coronary artery disease*.

9. Herling de Oliveira, L.L.; Correia, V.M.; Nicz, P.F.G.; Soares, P.R.; and Scudeler, T.L. MINOCA: One Size Fits All? Probably Not—A Review of Etiology, Investigation, and Treatment. Journal of Clinical Medicine, 11, 19 (2022).

10. Hjort, M.; Eggers, K.M.; Lakic, T.G.; Lindbäck, J.; Budaj, A.; Cornel, J.H.; Giannitsis, E.; Katus, H.A.; Siegbahn, A.; Storey, R.F.; Becker, R.C.; Wallentin, L.; and Lindahl, B. *Biomarker Concentrations and Their Temporal Changes in Patients With Myocardial Infarction and Nonobstructive Compared With Obstructive Coronary Arteries: Results From the PLATO Trial*. Journal of the American Heart Association, 12, 1 (2023).

11. Kang, W.Y.; Jeong, M.H.; Ahn, Y.K.; Kim, J.H.; Chae, S.C.; Kim, Y.J.; Hur, S.H.; Seong, I.W.; Hong, T.J.; Choi, D.H.; Cho, M.C.; Kim, C.J.; Seung, K.B.; Chung, W.S.; et al. *Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe?* International Journal of Cardiology, 146, 2 (2011), 207–212.

12. Kılıç, S.; Aydın, G.; Çoner, A.; Doğan, Y.K.; Özlük, Ö.A.; Çelik, Y.; Ünğan, İ.; Taşcanov, M.; Düz, R.; Polat, V.; Özkan, H.; Özyaşar, M.; Tülüçe, K.; Kurt, D.; et al. *Prevalence and clinical profile of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in Turkey (MINOCA-TR): A national multi-center, observational study*. *Anatolian Journal of Cardiology*, 23, 3 (2020), 176–182.
13. Larsen, A.I.; Galbraith, P.D.; Ghali, W.A.; Norris, C.M.; Graham, M.M.; and Knudtson, M.L. *Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries*. *The American Journal of Cardiology*, 95, 2 (2005), 261–263.
14. Lindahl, B.; Baron, T.; Erlinge, D.; Hadziosmanovic, N.; Nordenskjöld, A.; Gard, A.; and Jernberg, T. *Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Artery Disease*. *Circulation*, 135, 16 (2017), 1481–1489.
15. McManus, D.D.; Gore, J.; Yarzebski, J.; Spencer, F.; Lessard, D.; and Goldberg, R.J. *Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI*. *American Journal of Medicine*, 124, 1 (2011), 40–47.
16. Neumann, F.J.; Sechtem, U.; Banning, A.P.; Bonaros, N.; Bueno, H.; Bugiardini, R.; Chieffo, A.; Crea, F.; Czerny, M.; Delgado, V.; Dendale, P.; Knuuti, J.; Wijns, W.; Flachskampf, F.A.; et al. *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. *The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)*. *European Heart Journal*, 41, 3 (2020), 407–477.
17. Nordenskjöld, A.M.; Baron, T.; Eggers, K.M.; Jernberg, T.; and Lindahl, B. *Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease*. *International Journal of Cardiology*, 261, (2018), 18–23.
18. Pasupathy, S.; Air, T.; Dreyer, R.P.; Tavella, R.; and Beltrame, J.F. *Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries*. *Circulation*, 131, 10 (2015), 861–870.
19. Pasupathy, S.; Lindahl, B.; Litwin, P.; Tavella, R.; Williams, M.J.A.; Air, T.; Zeitz, C.; Smilowitz, N.R.; Reynolds, H.R.; Eggers, K.M.; Nordenskjöld, A.M.; Barr, P.; Jernberg, T.; Marfella, R.; et al. *Survival in Patients With Suspected Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis From the MINOCA Global Collaboration*. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 14, 11 (2021), E007880.
20. Pathik, B.; Raman, B.; Hanim Mohd Amin, N.; Mahadavan, D.; Rajendran, S.; McGavigan, A.D.; Grover, S.; Smith, E.; Mazhar, J.; Bridgman, C.; Ganesan, A.N.; and Selvanayagam, J.B. *Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging*.
21. Pelliccia, F.; Pasceri, V.; Niccoli, G.; Tanzilli, G.; Speciale, G.; Gaudio, C.; Crea, F.; and Camici, P.G. *Predictors of Mortality in Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries: A Systematic Review and Meta-Regression*. *The American Journal of Medicine*, 133, 1 (2020), 73-83.e4.
22. Planer, D.; Mehran, R.; Ohman, E.M.; White, H.D.; Newman, J.D.; Xu, K.; and Stone, G.W. *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*. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 7, 3 (2014), 285–293.
23. Planer, D.; Mehran, R.; Ohman, E.M.; White, H.D.; Newman, J.D.; Xu, K.; and Stone, G.W. *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*. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 7, 3 (2014), 285–293.
24. Safdar, B.; Spatz, E.S.; Dreyer, R.P.; Beltrame, J.F.; Lichtman, J.H.; Spertus, J.A.; Reynolds, H.R.; Geda, M.; Bueno, H.; Dziura, J.D.; Krumholz, H.M.; and D'Onofrio, G. *Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study*. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 7, 13 (2018).
25. Szummer, K.; Wallentin, L.; Lindhagen, L.; Alfredsson, J.; Erlinge, D.; Held, C.; James, S.; Kellerth, T.; Lindahl, B.; Ravn-Fischer, A.; Rydberg, E.; Yndigegegn, T.; and Jernberg, T. *Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014*. *European Heart Journal*, 39, 42 (2018), 3766–3776.
26. Tamis-Holland, J.E.; Jneid, H.; Reynolds, H.R.; Agewall, S.; Brilakis, E.S.; Brown, T.M.; Lerman, A.; Cushman, M.; Kumbhani, D.J.; Arslanian-Engoren, C.; Bolger, A.F.; and Beltrame, J.F. *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*, 139, 18 (2019), E891–E908.
27. Tavella, R.; Pasupathy, S.; and Beltrame, J.F. *MINOCA – A personalised medicine approach*. *International Journal of Cardiology*, 267, (2018), 54–55.
28. Thygesen, K.; Alpert, J.S.; Jaffe, A.S.; Chaitman, B.R.; Bax, J.J.; Morrow, D.A.; White, H.D.; Corbett, S.; Chettibi, M.; Hayrapetyan, H.; Roithinger, F.X.; Aliyev, F.; Sujayeva, V.; Claeys, M.J.; et al. *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* (2018). *Circulation*, 138, 20 (2018), e618–e651.