

Diagnostics of the substrate of myocardial damage after overcoming MINOCA and its clinical significance

Diagnostika substrátu myokardiálneho poškodenia po prekonaní MINOCA a jeho klinický význam

Horániová L

Kardiocentrum Nitra, Slovenská republika

Horániová L. **Diagnostics of the substrate of myocardial damage after overcoming MINOCA and its clinical significance.** Cardiology Lett. 2022;31(2):120–130

Abstract. *Introduction:* Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) represents an etiologically heterogeneous group of patients, with a differing prognosis compared to patients with myocardial infarction (MI) of atherosclerotic etiology. In comparison to a healthy population, MINOCA carries a 4-fold higher risk of annual mortality from any cause and a high risk of major preventable causes of cardiovascular events (MACE). Currently the diagnosis of MINOCA is not sufficiently established in Slovakia in the fields of interventional cardiology and cardio-radiological imaging.

Methods: In our cohort, we analyzed 1131 patients hospitalized at Kardiocentrum Nitra with the diagnosis of myocardial infarction in 2020. Forty seven patients met the criteria for MI without a coronary angiogram correlate. Of the following patients, 39 underwent magnetic resonance (MR) at the JESSENIUS diagnostic center. After identification of ischemic pathology, patients followed subsequent examination to analyze the most probable etiology of the MI.

Results: In our cohort, 31% of patients were clearly defined as MINOCA of ischemic etiology by MR. Other findings included myocarditis, Takotsubo syndrome, cardiomyopathies, and some patients had a negative MR finding in whom type 2 ischemia triggers were retrospectively identified. According to the distribution and extent of ischemia, we defined three groups of MR images: solitary ischemic area (group 1), multifocal zones of ischemia in multivessel blood supply areas (group 2), and ischemic area correlating with a single vessel blood supply (group 3). By combining the analysis of MR findings of the individual groups and their coronary angiogram correlate, we defined the most probable etiology of ischemia. Patients in groups one and two had a negative coronary angiogram. We concluded that peripheral embolization was the most probable etiology of ischemia within these groups. Group three comprised a heterogeneous group of patients, and it was not possible to define a clear etiology from the available examinations. However, atherosclerotic, thromboembolic and vasospastic causes are possible.

Conclusion: The presented diagnostic algorithm consisting of a combination of invasive and imaging diagnostic measures helps to more accurately determine the etiology of patients with MINOCA, with a direct impact on proper therapeutic management and the adequate secondary prevention of possible MACE. Fig. 8, Ref. 15, online full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: MINOCA – magnetic resonance of the heart – myocardial ischemia – quantification of myocardial ischemia

Horániová L. **Diagnostika substrátu myokardiálneho poškodenia po prekonaní MINOCA a jeho klinický význam.** Cardiology Lett. 2022;31(2):120–130

Abstrakt. *Úvod:* Infarkt myokardu bez obštrukcie koronárnych artérií (tzv. MINOCA) predstavuje etiológicky heterogénnu skupinu pacientov, s odlišnou prognózou oproti populácii s infarktom myokardu (IM) atero-

sklerotickej etiológie. Na druhej strane, ale z pohľadu zdravej populácie nesie štvornásobne vyššie riziko ročnej úmrtnosti z akejkoľvek príčiny a vysoké riziko veľkých odvrátiteľných príčin kardiovaskulárnych príhod (MACE). Táto diagnóza nie je aktuálne na Slovensku dostatočne etablovaná na poli intervenčnej kardiológie a kardio-rádiologického zobrazovania.

Metódy: V našom súbore sme analyzovali 1 131 pacientov hospitalizovaných v Kardiocentre Nitra pre infarkt myokardu v roku 2020. Kritériá pre IM bez koronarografického korelátu spĺňalo 47 pacientov. Diagnostiku magnetickou rezonanciou (MR) absolvovalo 39 adeptov v diagnostickom centre JESSENIUS. Po verifikácii ischemického ložiska bola následne doplnkovými vyšetreniami analyzovaná najpravdepodobnejšia príčina infarktu.

Výsledky: V našom súbore bol jasne definovaný MINOCA ischemického charakteru podľa magnetickej rezonancie u 31 % pacientov. Ostatné nálezy zahŕňali myokarditídu, Takotsubo syndróm, kardiomyopatie, časť pacientov mala negatívny MR nález, u ktorých bol spätne identifikovaný spúšťač ischemie 2. typu. Podľa distribúcie a rozsahu ischemie sme vyšetrením MR definovali tri skupiny obrazov, a to: 1. skupinu so solitárnym malým ischemickým ložiskom, 2. multifokálne zóny ischemie v rozdielnych povodiach a 3. skupinu, kedy zóna ischemie korelovala s jedným koronárnym povodím. Kombináciou analýzy MR náleзов jednotlivých skupín a ich koronarografického korelátu sme definovali najpravdepodobnejšiu etiológiu ischemie. Pacienti v 1. a 2. skupine mali negatívny koronarografický nález, preto sa dominantne zvažovala ako najpravdepodobnejšia príčina periférna embolizácia. 3. skupina pacientov bola značne heterogénnejšia a z dostupných vyšetrení nebolo možné definovať jednoznačnú etiológiu. Do úvahy prichádza aterosklerotická, embolizačná, ale aj vazospastická príčina.

Záver: Prezentovaný diagnostický algoritmus pozostávajúci z kombinácie invazívnych a zobrazovacích vyšetrení napomáha presnejšiemu stanoveniu etiológie u pacientov s MINOCA s priamym dopadom na správny terapeutický manažment a adekvátnu sekundárnu prevenciu možných MACE. Obr. 8, Lit. 15, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: MINOCA – magnetická rezonancia srdca – myokardiálna ischemia – kvantifikácia jazvy

Infarkt myokardu bez obštrukcie koronárneho riečiska, v literatúre známy ako MINOCA, je aj napriek rozvinutým diagnostickým metodikám neustále veľká neznáma, zahrňujúca množstvo etiopatologických jednotiek, ktorých hodnotenie aj individualizovaný terapeutický prístup vyžadujú presnú diagnostiku a štandardizovaný diagnostický postup. V našich podmienkach je však táto téma infarktu myokardu, ktorý nie je možné riešiť revaskularizáciou, častokrát zaznávaná. V úvode tohto prospektívneho konšekutívneho zberu dát od pacientov po prekonanom infarkte myokardu bez dôkazu obštrukcie koronárneho riečiska, bol záujem o zhodnotenie prevalencie MINOCA na našom pracovisku a porovnať ju v kontexte literárnych údajov. Následne to však viedlo k vytvoreniu širších diagnostických algoritmov na posúdenie charakteru a rozsahu štruktúrneho myokardiálneho postihnutia a presnejšie definovanie možného etiopatogenetického mechanizmu. Na všetko však bolo potrebné nastavenie spolupráce jednotlivých medicínskych špecialít (echokardiografista, intervenčný kardiológ, ambulantný kardiológ, rádiológ).

Definícia

V doslovnom preklade je MINOCA infarkt myokardu bez obštrukcie koronárnych artérií. Termín akútny infarkt myokardu podľa Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) a jeho 4. Univerzálnej definície infarktu myokardu z roku 2018 je hodnotený ako akútne myokardiálne poškodenie

s klinickým dôkazom akútnej myokardiálnej ischemie. Myokardiálne poškodenie je definované ako vzostup a/alebo pokles hodnôt vysoko senzitivného troponínu s aspoň jednou hodnotou nad 99-ty percentil horného referenčného limitu (URL). Kritériami dôkazu myokardiálnej ischemie sú: 1. Symptómy myokardiálnej ischemie. 2. Nové ischemické elektrokardiografické (EKG) zmeny. 3. Vývoj patologických Q vln. 4. Dôkaz straty viabilného myokardu, alebo nové poruchy kinetiky verifikované zobrazovacími vyšetreniami s obrazom konzistentným s ischemickou etiológiou. 5. Identifikácia koronárneho trombu angiograficky prípadne pitvou (1). Už prvotné DeWoodove angiografické štúdie z roku 1980 však zaznamenali u asi 5 % pacientov s akútnym infarktom myokardu negatívny koronarografický nález (2). Aj ďalším zdokonaľovaním techník koronárneho zobrazenia však stále zostáva určité percento prípadov, ktoré spĺňajú definíciu akútneho infarktu myokardu, avšak koronarograficky nenachádzame hemodynamicky významnú obštrukciu koronárnych artérií (t. j. stenózy na koronárnych artériách nepresahujú 50 %). Historickým vývojom laboratórnej a zobrazovacej diagnostiky sa naše pochopenie patofyziologických mechanizmov ischemie zdokonaľovalo. Jednou z príčin môže byť infarkt myokardu 2. typu (IM 2. typu), ktorého mechanizmom je dysbalancia medzi dodávkou a potrebou kyslíka v kontexte iného ochorenia či patologického procesu. Dysbalancia môže vznikať na úrovni koronárnych artérií, alebo systémovo (1). IM 2. typu: a) koronárna dysbalancia: -koronárny spazmus, -koronárna mikrovaskulárna dysfunkcia, -koronárny em-

bolizmus, -koronárna disekcia, b) systémová dysbalancia: -tachykardia/bradykardia, -hypertenzia/hypotenzia, -srdcové zlyhávajúce, -anémia, -šok (hypovolemický, septický...), -respiračné zlyhanie. Na koronárnej úrovni dysbalancie dochádza k prekryvnému javu IM 2. typu a MINOCA. Rozdielom na danej úrovni je len zjavný angiografický obraz pri IM 2. typu. Ďalšou príčinou môžu byť akútne stavy s pozitívou troponínom inej etiológie (takzvané TP-NOCA), ktoré sa ako infarkt prejavujú, ale infarktom nie sú, ako napríklad embolizácia do arterie pulmonalis, disekcia aorty, myokarditída, takotsubo, kontúzia myokardu a iné kardiomyopatie (3). Až vylúčením už uvedených patologických jednotiek môžeme stav uzavrieť, ako MINOCA. MINOCA je teda akútny infarkt myokardu spĺňajúci kritériá 4. Univerzálnej definície infarktu myokardu ESC z roku 2018, bez potvrdenia obštrukcie koronárnych artérií (t. j. stenózy koronárnych artérií maximálne do 50 %) a bez klinicky zjavných iných príčin. Diagnóza MINOCA indikuje, že existuje ischemický mechanizmus zodpovedný za myokardiálne poškodenie. Etiopatogeneticky hovoríme o inaparentnej dysrupcii plaku, spontánnej disekcii koronárnej artérie (SCAD), koronárnej embolizácii, koronárnym spazme, ischémii na mikrovaskulárnej úrovni.

História

Termín MINCA, ktorý označoval pacientov s infarktom myokardu s normálnym angiogramom, bol použitý už v roku 2011 (4) a neskôr bol premenovaný na MINOCA (infarkt myokardu bez obštrukcie koronárnych artérií), aby zahŕňal aj pacientov, ktorých koronárny nález nebol zhodnotený ako dostatočne významný, aby kompromitoval prietok krvi myokardom (5). Samostatnou diagnózou sa MINOCA stal v roku 2017 definovaním v ESC MINOCA position paper (6), čo sa zapracovalo aj do odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre STEMI z roku 2017 a v roku 2018 bol prijatý do odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti v dokumente 4. Univerzálnej definície infarktu myokardu.

Epidemiológia

Údaje o prevalencii MINOCA sa v literárnych údajoch rôznia. Uvádzané sú hodnoty v rozmedzí 1 – 15 % (6). Vysvetľujeme si to faktom, že jasnejšie pravidlá v definovaní MINOCA boli dané až od roku 2018 a niektoré štúdie do tohto obdobia zahŕňali aj diagnózy, ako Takotsubo a myokarditída. Iné štúdie zase vyhodnocovali len prevalenciu MINOCA pri IM bez perzistentných elevácií ST segmentu (NSTEMI). Všetky dostupné analytické dáta, ktoré máme k dispozícii, sú z rôznych metaanalýz, z menších retrospektívnych štúdií, rozsiahlych observačných štúdií a kohort štúdií, ktorých jednoduchá štruktúra poskytuje len limitovane použiteľné dáta na

porovnávanie. Metaanalýza medzinárodnej študijnej skupiny pre vazomotorické koronárne poruchy (COVADIS) na svojom Summite 2019 vyhodnotila prevalenciu MINOCA 7 % a metaanalýzou výsledkov zo 16-tich publikácií z medzinárodných registrov, kohortových štúdií či retrospektívnych analýz, bola cestou COVADIS na Sumite VII. 2019 prezentovaná ročná celková mortalita na úrovni 3,4 % v porovnaní s 5,8 % pri infarkte myokardu aterosklerotickej etiológie. V štúdií porovnávajúcej celkovú mortalitu pri MINOCA verus všeobecná populácia odhalila štatisticky významne vyššiu úmrtnosť v MINOCA skupine (2,6 % oproti 0,7 %). Ročná incidencia závažných kardiovaskulárnych príhod podľa metaanalýz bola vyhodnotená: recidíva infarktu myokardu 2,5 %, srdcového zlyhávania 3,7 %, cievnej mozgovej príhody (CMP) 1,1 %, či všeobecne veľkých odvrátiteľných kardiovaskulárnych príhod (MACE) 9,4 %. V štúdií SWEDEHEART dokonca uvádzané riziko MACE do štyroch rokov dosahovalo až 23,9 % (7). Z uvedeného je zjavné, že MINOCA nie je benígna záležitosť a pacienti nie sú simulanti. Závažné kardiovaskulárne príhody nie sú v tejto skupine pacientov triviálne a vyžadujú preto našu pozornosť a bližšie skúmanie aj vzhľadom na ich nižší vek (v literatúre udávaný priemerný vek 55 rokov) a menej časté komorbidity (8).

Terapeutický manažment pacientov

Máme k dispozícii niekoľko observačných štúdií, v ktorých terapia inhibítormi angiotenzín konvertujúcich enzýmov a sartanov (ACEi/ARBs) preukázala benefit v prognóze pacientov s MINOCA (9, 10, 11, 12). Potenciálne bias týchto všetkých štúdií je časové obdobie sledovania, počas ktorého sa diagnóza MINOCA opakovane redefinovala a v niektorých štúdiách tak boli zahrnuté aj diagnózy, ktoré po redefinícii MINOCA nie sú (napríklad Takotsubo, myokarditída). Zaujímavé výsledky sledujeme napríklad z observačnej štúdie z národného švédskeho registra SWEDEHEART uverejnenej v Circulation 2017 (11), ktorý vyhodnocoval dáta 9 136 pacientov s infarktom myokardu bez obštrukcie koronárnych artérií v rokoch 2003 – 2013. Táto štúdia Lindhala et al. preukázala výrazný efekt statínov v redukcii celkovej mortality až o 34 %, redukcii MACE o 23 % a kardiovaskulárnej mortality o 41 %. ACEi/ARBs redukovali MACE o 18 % a betablokátory redukovali celkovú mortalitu o 19 %, kým efekt duálnej antiagregačnej terapie (DAPT) sa v štúdií nepreukázal. Najlepšiu odpoveď na otázku terapie nám môžu poskytnúť len randomizované štúdie. Prvou takou štúdiou je práve prebiehajúca MINOCA-BAT multicentrická, prospektívna, randomizovaná, otvorená štúdia, zameraná na "intention-to-treat" princíp, kde sa sleduje dlhodobý efekt ACEi/ARBs a betablokátorov na redukcii rizika celkovej mortality, hospitalizácie pre infarkt myokardu, cievnej mozgovej príhody (CMP), srdcové zlyhávajúce v skupine 3 500 pacientov s diagnostikovaným MINOCA (13). Kým

rozhodnutia o výbere liečby ACEi/ARBs, betablokátorom eventúálne oboma, sa zrejme dočkáme už čoskoro, nejasným naďalej zostáva rozhodnutie o duálnej antiagregačnej liečbe. Ako sme už spomínali SWEDHEART štúdia nepreukázala efekt na celkovú mortalitu. Štúdia CURRENT-OASIS 7 trial sledovala vplyv dvojitej dávky klopidoogrelu na všetkých pacientov s akútnym koronárnym syndrómom a pri porovnávaní dát pacientov s MINOCA a non-MINOCA sa v rámci štúdie zistilo, že dvojité dávky klopidoogrelu strojnásobila riziko smrti z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu, CMP (hazard ratio 3,57; $p = 0,013$), bez navýšenia rizika krvácajúcich príhod v skupine MINOCA (7). Tieto závery otvárajú otázku, či DAPT je vôbec liečbou voľby pri MINOCA a nemajú skôr poškodzujúci potenciál. Výsledky týchto štúdií boli zapracované aj do odporúčaní pre akútny koronárny syndróm bez pretrvávajúcich ST elevácií ESC z roku 2020, kde použitie duálnej antiagregačnej terapie u pacientov s MINOCA je v triede odporúčaní IIB. Nateraz nám nezostáva nič iné, ako maximálne individualizovať terapiu podľa mechanizmu ischémie a následne jednotlivé etiopatogenetické entity MINOCA liečiť v súlade s odporúčaniami pre jednotlivé skupiny – pre spontánnu disekciu koronárnej artérie (SCAD), vazospastickú angínu pectoris, mikrovaskulárnu dysfunkciu, embolizačné infarkty myokardu či IM 1. typu (14). **MINOCA – Dysrupcia plaku** – aspirín (ASA), statín, ACEi/ARBs, betablokátor, na zväzanie klopidoogrel. **Koronárny spazmus** – blokátor kalciových kanálov (Ca blokátor), nitrát, Nicorandil, statín, ACEi. **Mikrovaskulárna dysfunkcia** – Ca blokátor, betablokátor, Ranolazine, Ivabradine, Trimetazidine, Nicorandil, ACEi/ARBs, statín (15). **Koronárny embolizmus** – ASA/orálna antikoagulácia (OAK), ACEi/ARBs, statín. **SCAD** – ASA, betablokátor, ACEi/ARBs, statín (14).

Empirická časť (vyhodnotenie vlastného súboru pacientov)

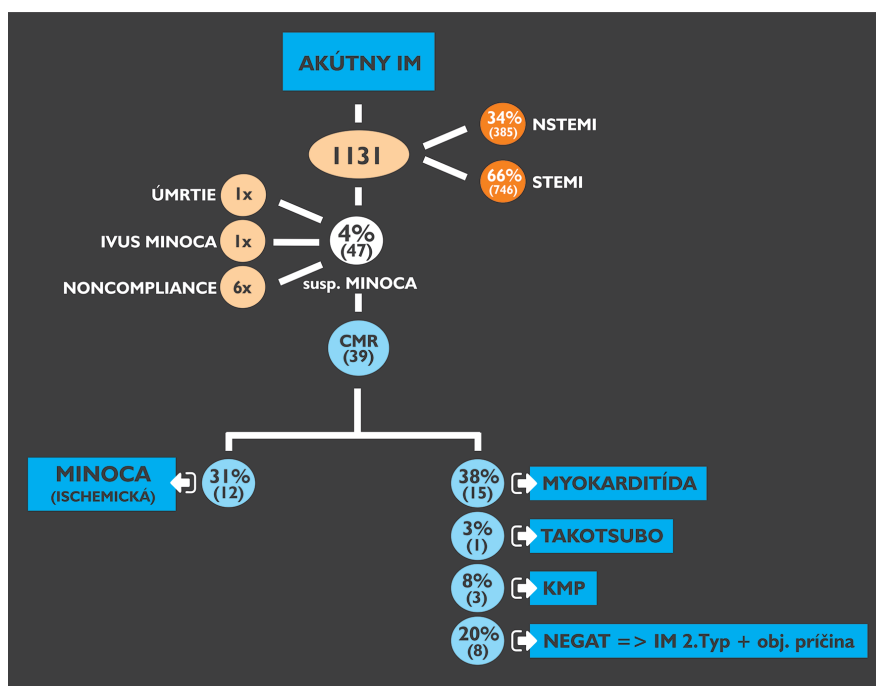
Cieľom práce bolo jasné definovanie skupiny pacientov s MINOCA, vyhodnotenie jeho prevalencie v súbore pacientov prijatých na naše pracovisko s akútnym infarktom myokardu (STEMI/NSTEMI), posúdenie rizikového profilu a analýza charakteru, rozsahu jazvy magnetickou rezonanciou (CMR) s vyhodnotením čo najpravdepodobnejšieho mechanizmu ischémie. Vedľajším produktom bolo vytvorenie štandardizovaného diagnostického algoritmu, za účelom čo najpresnejšej diagnostiky štrukturálneho myokardiálneho postihnutia využiteľného v dennodennej praxi, ktoré je nevyhnutné na nastavenie individualizovanej terapie.

Metodika spracovania údajov. Ide o prospektívnu, konšekutívnu štúdiu s následnou retrospektívnou analýzou dát. Od 1. 1. 2020 do 31. 12. 2020 sme identifikovali a zaradovali do skúmanej skupiny všetkých pacientov prijatých s akútnym infarktom myokardu, ktorí podstúpili koronarografické

vyšetrenie bez verifikácie obštrukcie koronárných artérií (t. j. koronarograficky boli identifikované stenózy maximálne do 50 %). V rámci diagnostiky infarktu myokardu museli byť splnené kritéria 4. Univerzálnej definície pre infarkt myokardu ESC z roku 2018. Po vylúčení hemodynamicky významnej koronárnej choroby boli laboratórnymi a zobrazovacími technikami, ako ECHO srdca a v indikovaných prípadoch CT pulmoangiografia či CT aortografia vylúčené zjavné sekundárne príčiny elevácie troponínu – tzv. TP-NOCA, eventúálne IM 2. typu. Takto definovanú skupinu sme odporučili na MR vyšetrenie srdca (MR prístroj Siemens Skyra 3T MRI Scanner). MINOCA MR protokol pozostával z vyšetrenia kinetiky, funkcie, tkanivových charakteristík pomocou T1 a T2 myomappingu, perfúzie, včasného a neskorého postkontrastného vysycovania gadolína v myokarde. Ako kontrastné agens bol použitý Gadovist 1,0 mmol/l. Následne sme analyzovali charakter jazvy pomocou diagnostického softvéru firmy Medis DSI Q massu (version 8.1; Medis, Leiden, the Netherlands). Analýza jazvy zahŕňala dva aspekty: kvantifikácia percenta postihnutia myokardu LK jazvou a hodnotenie transmurality jazvy. Charakteristika jazvy bola stanovená analýzou DSI (analýza oneskorenej intenzity signálu – z angl. delayed signal analysis) použitím štatistickej metódy Full width half maximum (FWHM). Ďalšej analýze a doplneniu diagnostiky (transezofageálne echokardiografické vyšetrenie, EKG Holter monitorovanie, hematologické vyšetrenie) podliehala len skupina pacientov, v ktorej bola stanovená ischemická príčina akútneho infarktu myokardu podľa CMR, čiže jednoznačný MINOCA. Retrospektívne sme vyhodnocovali základné demografické údaje, konvenčné kardiovaskulárne rizikové faktory, koronarografické nálezy, substrát štrukturálneho myokardiálneho poškodenia s analýzou jeho rozsahu. Podľa jednotlivých charakteristík sme vyhodnotili najpravdepodobnejšiu etiológiu vzniku IM. Súčasne sme vyhodnocovali prítomnosť trombotického potenciálu a nastavenú terapiu. Analýzou dát sme identifikovali nástrahy a nedostatky našej diagnostiky a spracovali diagnostický algoritmus pre rok 2021. Veľkým limitom v spracovávaní dát bola v čase COVID pandémie problematická súčinnosť pacientov k ambulantným vyhodnocomiam a dodatočným vyšetreniam.

Výsledky

Demografické údaje. V období od 1. 1. 2020 – 31. 12. 2020 bolo v Kardiocentre Nitra hospitalizovaných 1 131 pacientov (**obrázok 1**) s diagnózou akútny infarkt myokardu za účelom koronarografického vyšetrenia. Z daného súboru bolo 385 pacientov s NSTEMI (34 %) a 746 pacientov so STEMI (66 %). Koronarografickým vyšetrením bola vyselektovaná skupina 47 pacientov bez verifikácie hemodynamicky významnej stenózy. Táto skupina tvorila asi 4 % zo súboru akútnych infarktů myokardu. Jeden pacient absolvoval pre



Obrázok 1 Percentuálne rozdelenie pacientov podľa nálezov magnetickej rezonancie u pacientov po infarkte myokardu bez obštrukcie koronárnych artérií

KMP – kardiomyopatia, IVUS – intravaskulárny ultrazvuk, NSTEMI – infarkt myokardu bez elevácií ST segmentov, STEMI – infarkt myokardu s eleváciami ST segmentu, IM – infarkt myokardu, susp. – suspektný, MINOCA – infarkt myokardu bez obštrukcie koronárnych artérií, NEGAT – negatívny nález

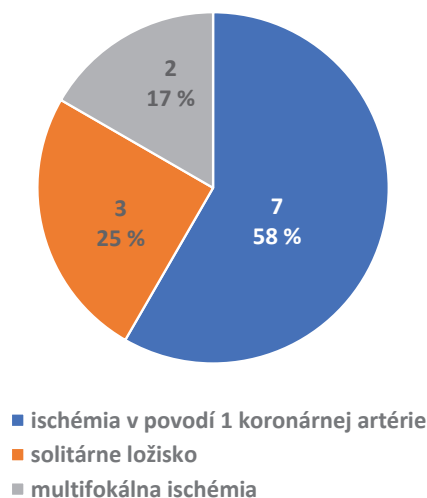
pretrvávajúce stenokardie rekoronarografiu s intravaskulárnym ultrazvukovým vyšetrením (IVUS), kedy bola odhalená aterosklerotická etiológia a realizovaná perkutánna koronárna intervencia (PKI) s implantáciou stentu. Šesť pacientov odporúčané CMR vyšetrenie nepodstúpilo pre noncompliance a jeden pacient zomrel po masívnej cievnej mozgovej príhode (CMP) pred realizáciou CMR. V časovom horizonte priemerne 33 dní od infarktu (2 – 170 dní), podstúpilo 39 pacientov CMR podľa protokolu MINOCA. Vo vyselektovanej skupine pacientov bola CMR vyšetrením diagnostikovaná u 15-tich pacientov myokarditída (38 %), u jedného pacienta Takotsubo (3 %), u troch pacientov sme odhalili kardiomyopatiu (8 % – 1x reštrikčná KMP, 1x hypertrofická KMP, 1x incipientná KMP bez špecifikácie), 8 pacienti mali úplne negatívny nález na CMR, t. j. 20 %. Spätnou analýzou súboru pacientov s negatívnym CMR vyšetrením sme pri dokumentovanej sekundárnej príčine (hypotenzia, hypertenzia, tachykardia), vyhodnotili ako IM 2. typu, kedy nerovnováha dodávky a potreby kyslíka zlyhala na systémovej úrovni. Z celej skupiny podľa CMR malo ischemickú príčinu, teda jednoznačný MINOCA 12 pacientov (31 %). Z celkového počtu pacientov s akútnym infarktom myokardu na našom pracovisku teda MINOCA tvorí, spolu s jedným pacientom, kde MINOCA bola definovaná pomocou IVUS, 1,2 %. Nízky počet v porovnaní s literatúrou si vysvetľujeme do určitej

miery skutočnosťou, že diagnóza MINOCA nebola na našom pracovisku adekvátne etablovaná, avšak všetci naši vyhodnocovaní pacienti absolvovali CMR a zo súboru boli okamžite oddelení pacienti s Takotsubo syndrómom, myokarditídou, IM 2. typu a inými kardiomyopatiami. V rámci špecifickej analýzy skupiny MINOCA bolo 54 % žien a 46 % mužov s priemerným vekom 61 rokov. V rozmedzí od 47 – 77 rokov. Dominantný EKG obraz bol NSTEMI – u ôsmich pacientov (62 %). Piatich pacientov mali EKG a klinickú prezentáciu ako STEMI (38 %). Koronarograficky bolo šesť pacientov (46 %) s normálnym koronarogramom. U siedmich pacientov t. j. 54 %, bola zaznamenaná koronárna AS choroba bez hemodynamicky významnej obštrukcie, t. j. 1 – 50 %.

Charakteristika súboru pacientov na základe pridružených ochorení a faktorov zvyšujúcich kardiovaskulárne riziko. V 12-tich prípadoch, t. j. 85 % sa vyskytovala ako rizikový faktor hypertenzia. Desiat pacientov (71 %) bolo diagnostikovaných, prípadne už aj v predchorbí liečených na dyslipoproteinémiu. Na podobnej úrovni sa objavovali z rizikových faktorov nikotinizmus (64 %) a obezita (57 %). Dvaja pacienti už boli po prekonanej CMP či TIA, t. j. 15 %. Všetci analyzovaní pacienti mali obezitu na úrovni ľahkej obezity (BMI 30 – 34 kg/m²).

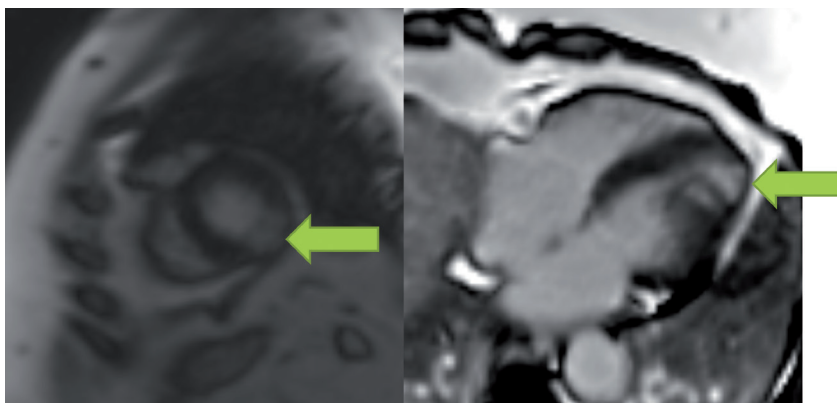
Charakteristika súboru pacientov na základe CMR. Z nášho súboru pacientov s MINOCA boli CMR vyšetrení

12-ti pacienti. Jeden pacient bol definovaný ako MINOCA na základe IVUS. Všetci pacienti podľa CMR spĺňali kritérium LGE lokalizované v subendokardiálnej oblasti s transmuralitou od 25 – 100 %. Analýzou charakteru ischemie sme definovali tri skupiny (**obrázok 2**): 1. solitárne ložisko (**obrázok 3**), 2. multifokálna ischemia v rozdielnych koronárnych povodiach (**obrázok 4**), 3. zóna ischemie v povodí jednej koronárnej artérie (**obrázok 5**). Solitárne ložisko sme sledovali u troch pacientov (25 %). Multifokálnu ischemiu presahujúcu povodie jednej koronárnej artérie sme popisovali u dvoch pacientov (17 %). Skupinu so zónou ischemie v jednom koronárnom povodí tvorilo sedem pacientov, t. j. 58 % z daného súboru. Echokardiograficky sme vyhodnotili priemernú EF LK 54 % v skupine MINOCA a EF LK vyhodnotená magnetickou rezonanciou bola priemerne 61 %. Meraniami DSI Q mass (**obrázok 6**) sme vyhodnotili priemerne 4 % zónu ischemie z celkovej masy myokardu v skupine so solitárnym ložiskom. V skupine s multifokálnym typom ischemie bol rozsah jazvy priemerne 10 %. Ischemia v jednom povodí dosahovala 7,8 %. Zaujímavým zistením je, že väčšina ložísk ischemie, až 77 % na LGE zobrazení, mala transmuralitu nad 50 % a až 54 % prípadov mala transmuralitu myokardiálneho poškodenia 75 – 100 %. U 43 % pacientov sme sledovali patologickú eleváciu T1 relaxačných časov nad 1 300 ms ako korelát myokardiálnej patológie. V 83 % bol korelát elevovaného T1 relaxačného času s LGE s transmuralitou nad 75 %, čo by svedčilo pre ischemickú patologickú prestavbu myokardu. Redukovaný globálny longitudinálny strain sme sledovali v skupine 36 % pacientov. Komplexnou analýzou charakteru, rozsahu jazvy, klinického a EKG obrazu sme definovali najpravdepodobnejšiu etiológiu ischemie. CMR obraz multifokálnej ischemie a solitárne ložiská mali všetky koronarograficky negatívny nálež, preto najpravdepodobnejšiu etiológiu ischemie vyhodnocujeme ako embolizačnú



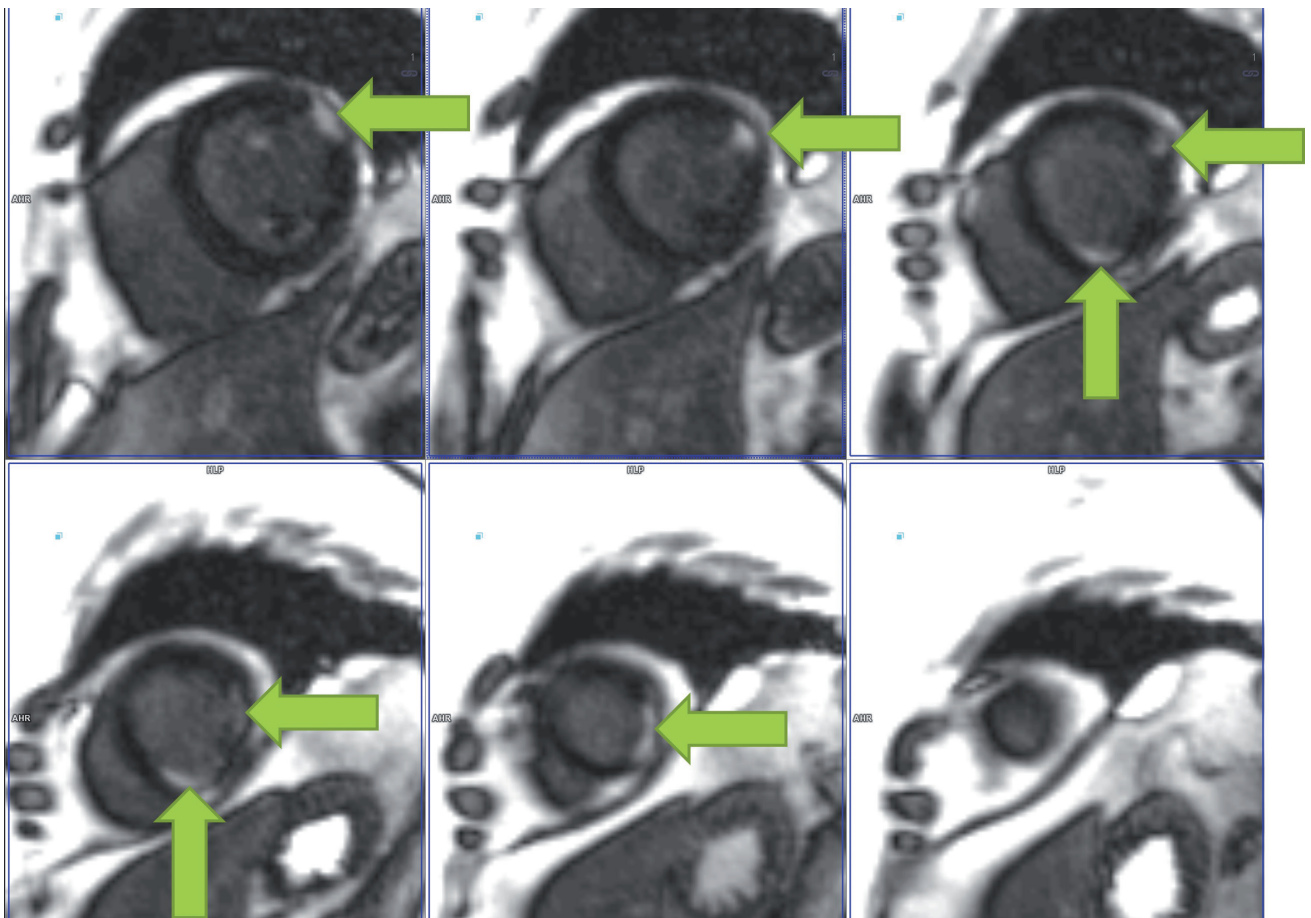
Obrázok 2 Percentuálne vyhodnotenie pacientov podľa charakteristiky jazvy magnetickou rezonanciou

(**obrázok 7**). Zo všetkých pacientov s MINOCA to bolo 38 % pacientov. Skupina pacientov s ischemiou v jednom povodí je značne heterogénnejšia. U troch pacientov sme odsledovali jasný angiografický korelát charakteru hraničnej koronárnej lézie korelujúcej s oblasťou ischemie, čiže etiológiu suponujeme aterosklerotickú. Pripočítaním jedného pacienta s IVUS definovanou aterosklerotickou etiológiou MINOCA tvorí IM 1. typu 31 % z celkového počtu pacientov s MINOCA. Koronarografický nálež u štyroch pacientov (t. j. 31 %) bol 1x úplne negatívny, 3x stenózy do 30 %, preto jednoznačnú etiológiu vyhodnotiť nedokážeme. Do úvahy prichádza aterosklerotická, embolizačná, ale aj vazospastická príčina. Limitáciu vnímame v neaplikovaní intravaskulárnej



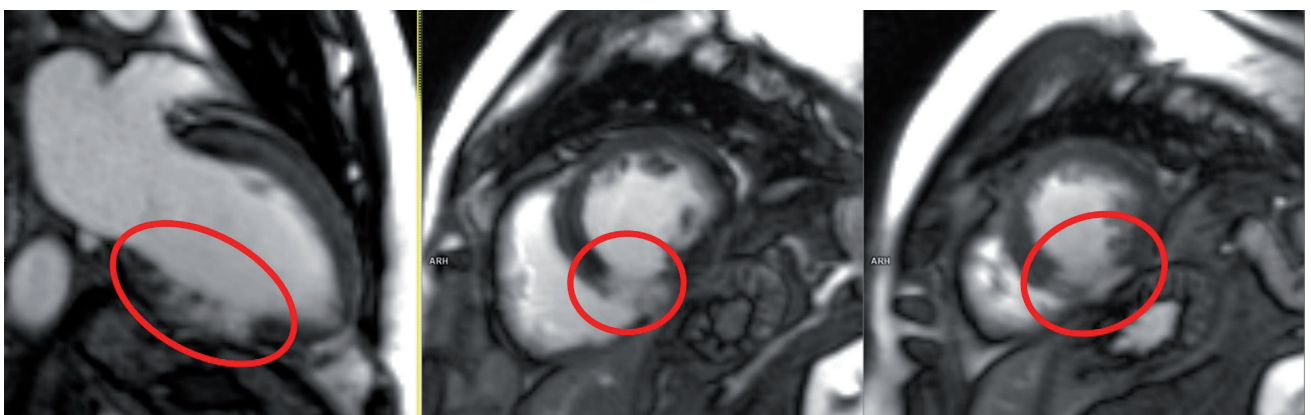
Obrázok 3 Obraz solitárneho ischemického ložiska distálnej tretiny spodnej steny na magnetickej rezonancii. Vzostup signálu na LGE-PSIR (neskoré vysycovanie technikou phase sensitive inversion recovery) takmer transmuralne (zóna ischemie označená zelenými šípkami 2)

(Zdroj: s láskavým dovolením Jessenius – diagnostické centrum a. s.)



Obrázok 4 Obraz multifokálnej ischemie v rozdielnych koronárnych povodiach v obraze magnetickej rezonancie. Vzostup signálu na LGE-PSIR (neskoré vysycovanie technikou phase sensitive inversion recovery) subendokardiálne (zóny ischemie označené zelenými šípkami)

(Zdroj: s láskavým dovoľením Jessenius – diagnostické centrum a. s.).



Obrázok 5 Obraz transmurálnej ischemie v povodí 1 koronárnej artérie na magnetickej rezonancii. Vzostup signálu na LGE-PSIR (neskoré vysycovanie technikou phase sensitive inversion recovery) subendokardiálne v povodí pravej koronárnej artérie (označené červenými kruhmi)

(Zdroj: s láskavým dovoľením Jessenius – diagnostické centrum a. s.)



Snapshot of series S47 (s4p1)

DSI (QMass 8.1 #1, S47) DE_overview_3Ch_4Ch_2Ch_SAX_MAG/*tfi2d1_104					
Segmentation method	Full Width Half Maximum			Transmurality threshold	50 %
DSI Hyper-enhancement threshold	6			DSI Intermediate SI threshold	-
Phase: 1	Volume	Mass	Myo	Infarct size	
Myocardium	122.56 ml	128.69 g			
Infarct Size	9.91 ml	10.41 g	8.09 %		
- Hyper-enhancement	9.91 ml	10.41 g	8.09 %	100.00 %	
- Hypo-enhancement	0.00 ml	0.00 g	0.00 %	0.00 %	
Intermediate enhancement	0.00 ml	0.00 g	0.00 %		
High transmural extent	0.00 ml	0.00 g			

Obrázok 6 Technika MR (magnetickej rezonancie) hodnotenia jazvy metódou DSI Q mass so štatistickou analýzou FWHM (full width half maximum) u rovnakého pacienta s multifokálnymi zónami ischemie v rozdielnych povodiach. Endo a epikardiálne kontúry sú upravené manuálne v krátkej osi. Vytvorenie kontúr epikardu zelenou farbou a kontúr endokardu červenou farbou. Stanovený je kontrolný región záujmu tzv. ROI (z angl. region of interest) v zdravom myokarde. Verifikuje sa prah signálu a segmentácia DSI (neskorá intenzita signálu). Percento veľkosti jazvy je vypočítané automaticky programom DSI Qmass použitím štatistickej metódy FWHM. Masa jazvy bola vypočítaná multiplikáciou percenta jazvy a celkovej masy EK v enddiastole

(Zdroj: s láskavým dovolením MRI IZD Trnava + QMass® 8.1 User Manual 6.11.2018)

diagnostiky v akútnom štádiu ochorenia. Keďže priemerný čas od infarktu po realizáciu CMR vyšetrenia bol 33 dní (4 – 165 dní), návrat k intravaskulárnemu zobrazovaniu sme už aj vzhľadom na dobrý stav pacientov nezvažovali. Môžeme len konštatovať, že túto problematiku treba ďalej skúmať, keďže nesie množstvo informácií.

Terapeutický manažment v našom súbore. Naším pacientom sme v 93 % podávali inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu/sartan (ACEi/ARBs). Rovnako 93 % pacientov malo v terapii statín, 78 % betablokátor. Duálnu antiagregačnú terapiu (DAPT) sme ponechali v 57 %, kyselínu acetylsalicylovú (ASA) v 14 % a 21 % odišlo s antikoagulačnou terapiou. Podľa doposiaľ publikovaných, i keď len observačných štúdií, môžeme byť spokojní s vysokým percentom terapie ovplyvňujúcej mortalitu pacientov ako statíny a ACEi/ARBs. Nami podávaná antitrombotická terapia však zjavne nekoreluje so supponovaným mechanizmom ischemie. Uvedomujeme si naše limity cielenia liečby. Príčinu vidíme v doposiaľ nepresných diagnostických postupoch a dĺžke celého diagnostického procesu.

Analýza doplnkových vyšetrení (transezofageálna echokardiografia, hematologické vyšetrenie, EKG Holter). Výrazným limitom realizovania jednotlivých doplnkových vyšetrení bola zlá dostupnosť vyšetrení v čase COVID pandémie a neochota pacientov navštevovať zdravotnícke zariadenia v danom období. Z piatich pacientov s jednoznačným embolizačným charakterom všetci absolvovali dlhodobé EKG Holter monitorovanie, hematologické vyšetrenie a pri negatívnom výsledku následne transezofageálne vyšetrenie. V jednom prípade u pacienta s kombináciou TIA a MINOCA pri negatívnom výsledku vyššie uvedených

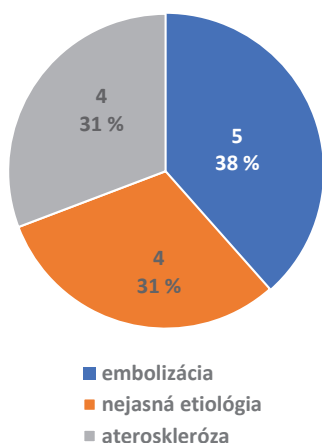
vyšetrení sme realizovali implantáciu slučkového rekordéru Confirm Xr MRI.

Diskusia

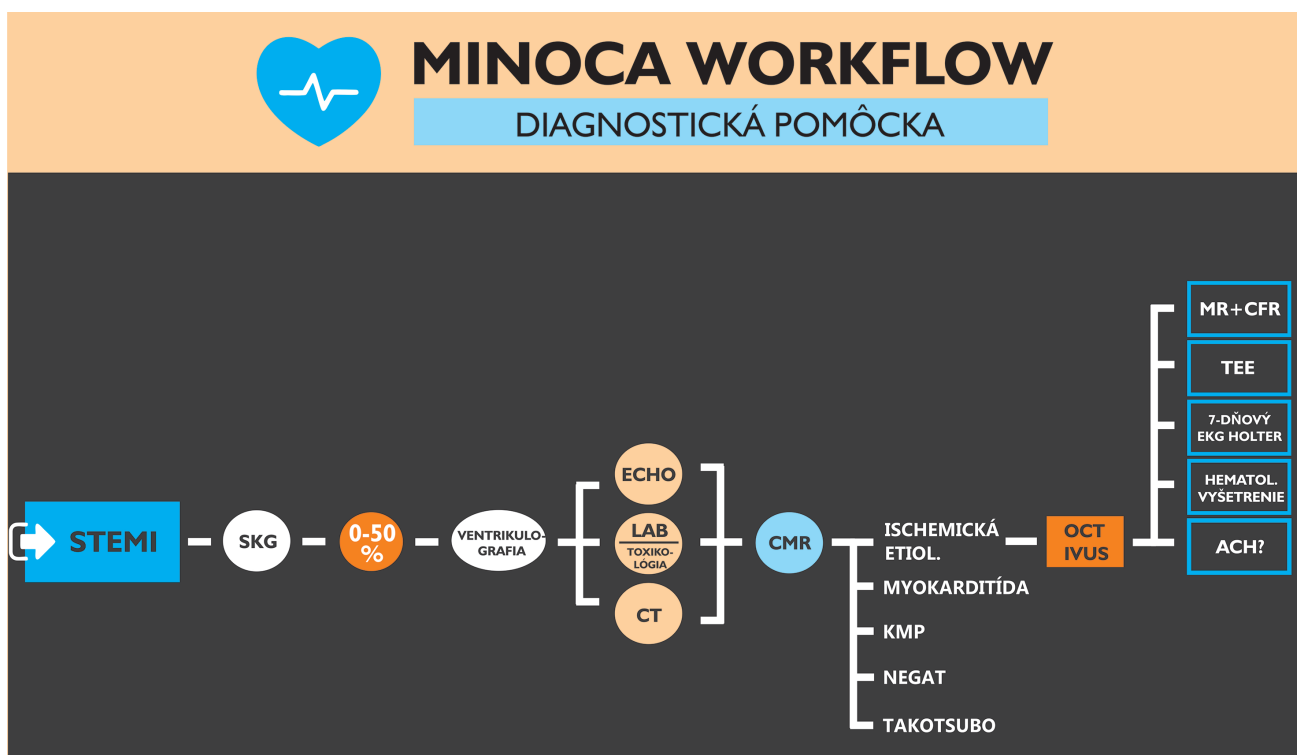
MINOCA je výrazne heterogénnou skupinou etiopatologických mechanizmov ischemie. Základom je dôkaz myokardiálneho poškodenia, t. j. elevácie vysokošpecifického tropónínu s klinickými príznakmi myokardiálnej ischemie, ale bez potvrdenia obštrukcie koronárnych artérií a bez klinicky zjavných iných príčin. V porovnaní s literatúrou sme v našom súbore zachytili len veľmi malé množstvo pacientov s MINOCA (1,2 %). Príčinu predpokladáme v nedostatočne etablovanej diagnóze MINOCA v bežnej klinickej praxi. Častokrát sú pacienti aj so zjavne splnenými kritériami infarktu myokardu demitovaní s nešpecifickou diagnózou aj terapiou. Touto štúdiou reflektujeme každodennú prax a úskalia diagnostiky vo väčšine invazívnych pracovísk. Presné stanovenie ischemického mechanizmu MINOCA si vyžaduje súbor medziodborových techník, vrátane intravaskulárneho zobrazovania (optická koherentná tomografia, IVUS), CMR a vyšetrenia vazomotorickej funkcie. Ich použitie je limitované technickou, finančnou a časovou náročnosťou, náložou kontrastu, ako aj dostupnosťou. Vyššia prevalencia MINOCA v súbore žien v priemernom veku 61 rokov pod obrazom NSTEMI, ale s nižším rizikovým profilom, približne kopíruje v našom súbore literárne údaje, okrem veku, ktorý literatúra udáva v priemere 55 rokov. Analýzou CMR techník tkaninovej charakteristiky (T1, T2 relaxačných časov, T1/T2 mapping, LGE, EGE) sme diagnostikovali jednoznačne ische-

mickú etiologiu – teda pravý MINOCA u 31 % pacientov z celkového množstva vyšetovaných pacientov. Častou príčinou stavov so suspekciou na MINOCA nebol IM, ale podľa CMR fokálny edém v teréne myokarditídy (38 %), kardiomyopatia (8 %) a Takotsubo (3 %). Spätnou analýzou súboru pacientov s negatívnym CMR vyšetrením sme pri dokumentovanej sekundárnej príčine (hypotenzia, hypertenzia, tachykardia) vyhodnotili ako IM 2. typu. Analýzou charakteru jazvy sme identifikovali tri skupiny: solitárne ložisko, multifokálna ischemia v rozdielnych koronárnych povodiach, zóna ischemie v povodí jednej koronárnej artérie. Solitárne ložisko sme sledovali u troch pacientov (25 %). Multifokálnu ischemiu presahujúcu povodie jednej koronárnej artérie sme popisovali u dvoch pacientov (17 %). Skupinu so zónou ischemie v jednom koronárnom povodí tvorilo sedem pacientov, t. j. 58 % z daného súboru. Meraniami DSI Q mass sme vyhodnotili rozsah jazvy v pomere k zdravému myokardu. V skupine so solitárnym ložiskom bol rozsah jazvy priemerne 4 % z celkovej masy myokardu. V skupine s multifokálnym typom ischemie bol rozsah jazvy priemerne 10 %. Rozsah jazvy v skupine s ischemiou v jednom povodí dosahoval 7,8 %. Zo súboru MINOCA sme podrobným rozborom diagnostikovali vysoko pravdepodobne aterosklerotickú etiologiu MINOCA u troch pacientov (31 %), zjavne embolizačný charakter ischemie u piatich pacientov (38 %), ale u 31 % pacientov nebolo možné mechanizmus ischemie jasne diferencovať (**obrázok 7**). Ďalšie invazívne vyšetřovanie v zmysle intravaskulárnej diagnostiky u pacientov s aterosklerotickou etiologiou ischemie sme už vzhľadom na časový odstup od príhody a stabilizovaný stav pacientov nerealizovali. Piatich pacientov s definovanou embolizačnou príčinou MINOCA tvorili veľmi zaujímavú skupinu. Doplnkovými vyšetřeniami sme odhalili rôznorodý protrombogénny potenciál. U jedného pacienta arytmiologický (novodokumentovaná fibrilácia predsiení), 1x antifosfolipidový syndróm, 1x

foramen ovale apertum s multisystémovými paradoxnými embolizáciami (MINOCA, multifokálne ložiská ischemie mozgu) pri negatívnom dlhodobom EKG monitoringu. Jedenkrát sme štandardnými vyšetřeniami (hematologické vyšetřenie, TEE, sedemdňový EKG Holter) príčinu nenašli, preto bol u pacienta implantovaný slučkový rekordér Confirm Xr MRI s včasným odhalením paroxysmov fibrilácie predsiení už v 1. mesiaci od implantácie. Jeden pacient už ďalšiu diagnostiku odmietol absolvovať. Skupine štyroch pacientov, v ktorej sme analýzou doposiaľ realizovaných vyšetření nedokázali jasne stanoviť príčinu, sme ponúkli rekronarografiu s plánom prehodnotenia intravaskulárnej patológie s následným provokačným testom acetylcholínom, ktoré pacienti pre klinicky dobrý status a Covid situáciu odmietli. Limitom nášho súboru vnímame technickú nedostupnosť intravaskulárneho zobrazenia ad hoc v čase príhody, ktorý by bol nápomocný k rozlíšeniu aterosklerotickej a embolizačnej etiológie pri CMR nejednoznačných nálezov, nedostupnosť vyšetření vazomotorickej dysfunkcie acetylcholínom v roku sledovania a invazívnych vyšetření koronárnej prietokovej rezervy. Dlhý čas od SKG po CMR vyšetřenie rovnako limitoval výťažnosť vyšetřenia. Pandémia COVID-19 a strach pacientov z nemocničného prostredia nedovolil dokončiť diagnostiku u všetkých pacientov v zmysle doplnujúcich ambulantných vyšetření, čo bolo mimo našich možností. Avšak práve táto analýza a definovanie si našich limitov viedli k sérii následných krokov, ktoré vnímame ako kľúčové v riešení pacientov s týmto ochorením do budúcnosti. Za podstatné považujeme zvyšovanie povedomia o danom ochorení, vypracovanie štandardizovaného diagnostického algoritmu vrátane vyššieho využívania vyšetření funkčnej významnosti hraničných lézií, intrakoronárneho zobrazovania, pravidelného využívania MR vyšetřenia srdca v akútnejšom režime a dodiagnostikovanie prípadných embolizačných príčin komplexným vyhodnotením doplnkových vyšetření. Diagnostický algoritmus sme rozdelili podľa EKG prezentácie na STEMI (**obrázok 8**) a NSTEMI. Pacient prichádzajúci na naše pracovisko s EKG a klinickou prezentáciou STEMI je podľa platných odporúčaní pre STEMI okamžite prevezený na intervenčnú sálu za účelom koronarografického zobrazenia. V prípade, že koronarograficky sa nenájdu hemodynamicky významné stenózy, pristupujeme k ventrikulografii za účelom posúdenia porúch kinetiky, či odhalenia Takotsubo. Keďže v tomto kroku je diagnóza IM spochybnená, dôležitú úlohu v diagnostickom prístupe preberá laboratórna diagnostika, ktorá má za úlohu potvrdiť, prípadne vylúčiť myokardiálne poškodenie a odhaliť možné sekundárne príčiny. Echokardiografické vyšetřenie posúdi charakter porúch kinetiky a ad hoc môže vyhodnotiť napríklad Takotsubo obraz, znaky tlakového a objemového preťaženia pravostranných srdcových oddielov v prípade embolizácie do artérie pulmonalis, či vysloviť suspekciu na disekciu aorty. Podľa echokardiografických nálezov a suspekcií v diagnostickom procese zvažujeme CT pulmo angiogra-



Obrázok 7 Percentuálne rozloženie najpravdepodobnejšej etiológie ischemie u pacientov s MINOCA



Obrazok 8 Diagnostický postup u pacientov so STEMI prezentáciou, bez verifikácie obštrukcie koronárnych artérií

STEMI – infarkt myokardu s eleváciami ST segmentu, SKG – selektívna koronarografia, ECHO – echokardiografia, LAB – laboratorné vyšetrenia, CT – počítačová tomografia, CMR – magnetická rezonancia srdca, etiol. – etiológia, KMP – kardiomyopatia, NEGAT – negatívny nález, OCT – optická koherentná tomografia, IVUS – intravaskulárny ultrazvuk, MR + CFR – magnetická rezonancia + koronárna prietoková rezerva, TEE – transezofageálna echokardiografia, Hematol. – hematologické, ACH – acetylcholinový provokačný test

fiu/CT aortografiu za účelom pátrania po možných TP-NO-CA. Až po tomto zhodnotení možno stanoviť diagnózu suspektný MINOCA. Zámerne zvýrazňujeme slovo „suspektný“, pretože až vyšetrenie magnetickou rezonanciou a unikátna kombinácia tkanivovo špecifických techník dokáže hodnoverne rozlíšiť ischemickú príčinu, myokarditídu či kardiomyopatiu a odhaliť aj relatívne malé zóny ischemie. V prípade definovania ischemického ložiska v povodí konkrétnej koronárnej artérie sa otvára úvaha o rekonarografii na zváženie intravaskulárneho zobrazenia aj s úvahou o teste acetylcholinom pri negatívnom intrakoronárnem zobrazení. Toto rozhodnutie je však nevyhnutné precízne individualizovať. Diferenciálna diagnostika embolizačného potenciálu je plánovaná v odporúčaní na ambulantné zhodnotenie. Patrí k nej hematologické vyšetrenie, minimálne sedemdňový EKG Holter, transezofageálne echokardiografické vyšetrenie, v indikovaných prípadoch implantácia sluškového rekordéra. Podľa klinických ťažkostí, CMR obrazu s vysokou suspekciou na vazospastickú či mikrovaskulárnu etiológiu, prípadne nejednoznačného CMR nálezu plánujeme do diagnostického procesu v budúcnosti zaradiť z invazívnych vyšetrení acetylcholinový test a vyšetrenie

koronárnej prietokovej rezervy. V súčasnosti máme dostupné vyšetrenie koronárnej prietokovej rezervy len pomocou CMR. Druhú skupinu pacientov tvoria pacienti už s dokázaným infarktomyokardu charakteru NSTEMI, ktorí sú prijímaní na naše pracovisko za účelom koronarografického vyšetrenia. V prípade, že daným vyšetrením nepotvrdíme hemodynamicky významnú stenózu, avšak podľa EKG a ECHO zmien suponujeme jedno riečisko, môžeme ad hoc pristúpiť na intravaskulárne zobrazenie k identifikácii skýtych AS zmien, prípadne SCAD. V ostatných prípadoch rovnako dopĺňujeme CMR vyšetrenie a podľa výsledku smerujeme na doplnkové vyšetrenia v rovnakom režime ako v skupine so suspektným STEMI. Terapeuticky, keďže nemáme ešte prístup k výsledkom randomizovaných štúdií, sa opierame len o observačnú SWE-DEHEART štúdiu a odporúčania ESC pre NSTEMI z roku 2018. Každý pacient s diagnózou MINOCA odchádza s terapiou statínu a ACEi/ARBs. Voľbu antikoagulačnej, sólo či duálnej antiaagregačnej terapie smerujeme podľa výsledkov komplexnej diagnostiky a najpravdepodobnejšieho mechanizmu ischemie. V neposlednom rade musíme spomenúť zavedenie registra MINOCA na našom pracovisku ako nástroja ďalšieho vedeckého skúmania danej problematiky

a snahy zosúladiť technické požiadavky na komplexnú diagnostiku aj s COVADIS komunitou.

Záver

MINOCA je fascinujúca heterogénna skupina etiopatogenetických mechanizmov ischémie. Takmer štvornásobne vyššie riziko úmrtia oproti zdravej populácii, 9,4 % veľkých odvrátiteľných kardiovaskulárnych príhod sú argumentom pre snahu o čo najprecíznejšie vyšetrenie najpravdepodobnejšej príčiny ischémie.

Aj v tejto štúdií sme mohli byť svedkami úmrtia na CMP u pacienta s diagnózou MINOCA, pred realizáciou CMR, recidivujúcej angíny pectoris s následným potvrdením aterosklerotickej etiológie MINOCA pomocou IVUS, srdcového zlyhávania s redukovanou EF LK po prekonaní embolizačnej etiológie MINOCA. Veríme, že vedením ďalšieho registra pacientov, dôslednej aplikácii štandardizovaného postupu a precíznej MR diagnostiky budeme vedieť byť našim pacientom nápomocní adekvátnou individualizovanou liečbou, ktorá bude viesť k následnej redukcii odvrátiteľných kardiovaskulárnych epizód a mortality.

Podakovanie: Poďakovanie patrí celému tímu lekárov Kardiocentra Nitra pod vedením primárov MUDr. Andrášovej, MUDr. Forgona, PhD. a MUDr. Oboňu, ktorí sa podieľali na celom projekte počas hospitalizácie probandov; MUDr. Juskaničovi za spoluprácu pri definovaní MINOCA protokolu a vyhodnocovaní MR nálezov a MUDr. Neuschlovi, PhD. za odborné konzultácie, vedenie a pomoc pri vyhodnocovaní rozsahu ischemických ložísk pacientov s MINOCA.

Konflikt záujmov: Participácia na klinických štúdiách firmy AMGEN, prednášajúci BAYER.

Literatúra

- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction 2018. *Eur Heart J* 2018;00:1-33. Doi:10.1093/eurheartj/ehy-462
- DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *NEJM* 1980;303:897-902. doi:10.1056/NEJM198010163031601
- Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF, et al. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Circulation* 2017;135:1490-1493. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027666
- Agewall S, Eurenus L, Hofman-Bang C, et al. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis* 2011;219:10-400. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.036
- Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *JIM*. 2013;273:182-185. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x>
- Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38:143-153. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149>
- Gue XY, Kanji R, Gati S, et al. MI with Non-obstructive Coronary Artery Presenting with STEMI: A Review of Incidence, Aetiology, Assessment and Treatment. *ECR 2020* [online]:e20. doi: 10.15420/ecr.2019.13
- Pasupathy S. Myocardial Infarction With Non-obstructive Coronary Arteries - Diagnosis and Management. *ECR 2015*;10:79-82. doi: 10.15420/ecr.2015.10.2.79
- Manfrini O, Morrell C, Das R, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta blockers on clinical outcomes in patients with and without coronary artery obstructions at angiography (from a Register-Based Cohort Study on Acute Coronary Syndromes). *AJC* 2014;113:1628-1633 [online]. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.02.015.
- Choo EH, Chang K, Lee KY, et al. Prognosis and Predictors of Mortality in Patients Suffering Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries. *Journal of the American Heart Association* 2019;8:e011990 [online]. doi: 10.1161/JAHA.119.011990
- Lindhal B, Baron T, Erlinge D, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation* 2017;135:1481-1489. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336.
- Paolisso P, Bergamaschi L, Satri G, et al. Secondary Prevention Medical Therapy and Outcomes in Patients With Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Artery Disease. *Front Pharmacol* 2020, [online]. doi: 10.3389/fphar.2019.01606
- Nordenskjöld AM, Agewall S, Atar D, et al. Randomized evaluation of beta blocker and ACE-inhibitor/angiotensin receptor blocker treatment in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA-BAT): Rationale and design. *AHJ* 2021;231:96-104. doi: 10.1016/j.ahj.2020.10.059
- Mukherjee D. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries: A Call for Individualized Treatment. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e013361. doi: 10.1161/JAHA.119.013361
- Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020;41:3504-3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>