

Настанова щодо ведення пацієнтів з інфарктом міокарда без обструктивного ураження коронарних артерій

Інфаркт міокарда (ІМ) без обструктивного ураження коронарних артерій (MINOCA) становить 6-15% усіх випадків гострих коронарних синдромів. У пацієнтів зазвичай встановлюють загальний попередній діагноз MINOCA, який потребує розширеного, комплексного діагностичного та терапевтичного підходу. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення настанови Канадського серцево-судинного товариства (CCS) та Канадського альянсу жінок із питань контролю роботи серця (CWHNA) 2024 р., в якій узагальнено доказові дані щодо фармакологічного та нефармакологічного лікування MINOCA залежно від основної причини. Також у документі надані практичні рекомендації на основі думок експертів, що описують реальний, доказовий, комплексний підхід до ведення пацієнтів із цим складним станом.

ВИЗНАЧЕННЯ

MINOCA становить 6-15% від загальної кількості ІМ (Safdar et al., 2018). Діагностичні критерії MINOCA відповідають таким гострого ІМ (ГІМ) згідно із четвертим універсальним визначенням ІМ (виявлення підвищення та/або зниження рівня тропоніну із принаймні одним значенням >99-го перцентиля) і щонайменше одним із наступних критеріїв:

- симптоми ішемії міокарда;
- нові ішемічні зміни на електрокардіограмі (ЕКГ);
- формування патологічних Q-зубців;
- наявність даних візуалізаційних досліджень, що свідчать про нову втрату життєздатного міокарда або нові порушення регіональної скоротливості стінок міокарда (РСЛШ), які відповідають ішемічній етіології;
- виявлення коронарного тромбу за допомогою ангіографії або при проведенні автопсії.

За MINOCA відсутнє обструктивне ураження коронарних артерій (КА) (тобто немає стенозу $\geq 50\%$) у будь-якій епікардіальній артерії або не виявлена форма обструктивного ураження КА (спонтанна дисекція КА, емболія). Також відсутня клінічно виражена специфічна причина гострої клінічної картини, як-то міокардит і кардіоміопатія (КМП) Такоцубо. Загалом ІМ виникає через обструкцію кровопостачання міокарда, яка зазвичай спричинена тяжким атеросклеротичним стенозом, розривом бляшки із тромбозом, внутрішньопросвітною дисекцією, емболією або вазоспазмом (макро- чи мікросудинним), що призводить до місцевої загибелі тканин або апоптозу. У разі MINOCA ІМ може виникати через ті самі механізми, однак КА виглядають нормальними або мають обструкцію просвіту судин $< 50\%$ за даними коронарографії.

Таким чином, MINOCA складається з гетерогенної групи серцево-судинних захворювань, включно з атеросклеротичними та не атеросклеротичними станами, які призводять до ІМ, що не є наслідком обструктивного ураження КА. Цей термін корисний для об'єднання діагностичних шляхів при дослідженні основної патофізіології ІМ за відсутності обструктивного ураження КА. Важливо розрізняти ІМ і пошкодження міокарда

у разі відсутності обструктивного ураження КА. З цієї причини визначення MINOCA також передбачає виключення неішемічних причин ушкодження міокарда, таких як міокардит, КМП Такоцубо та інші форми обструктивного ураження КА.

Варто зазначити, що спонтанна дисекція КА (СДКА), яка спричиняє обструкцію просвіту >50%, загалом не вважається MINOCA. Однак іноді СДКА є важкою для діагностики за допомогою ангіографії та визначення точного діагнозу; в такому випадку встановлюють попередній діагноз MINOCA. У разі відсутності супутнього обструктивного ураження КА вазоспазм, що спричиняє ІМ, вважається причиною MINOCA через транзиторний характер ішемічної обструкції. MINOCA відрізняється від ішемії без обструктивного ураження КА (INOCA) тим, що для відповідності визначенню MINOCA необхідне ураження міокарда, підтверджене підвищенням біомаркерів, тоді як за INOCA рівень серцевих біомаркерів залишається в межах норми.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Упродовж останніх десятиліть обізнаність щодо MINOCA зростає, зокрема, завдяки збільшенню використання високочутливих серцевих біомаркерів із гендерно специфічними порогоми інтерпретації при оцінці синдромів гострого болю за грудиною (Smilowitz et al., 2017; Safdar et al., 2018). Зареєстрована поширеність MINOCA є варіабельною і становить до 15% від усіх випадків ІМ, причому результати найбільших когортних досліджень свідчать, що MINOCA становить 6% усіх ІМ (Dreyer et al., 2020).

Дані найбільшого метааналізу, який включав 28 клінічних досліджень, показали, що MINOCA є поширенішим серед пацієнтів молодого віку та вдвічі частіше виникає у жінок й осіб негроїдної раси. Хворі на MINOCA менш схильні до гіперліпідемії, хоча інші фактори серцево-судинного (СС) ризику з-поміж них поширені однаково (Smilowitz et al., 2017; Safdar et al., 2018).

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Чітке розуміння основ патофізіології MINOCA необхідне для оптимізації клінічного ведення пацієнтів. MINOCA може виникати через такі стани, як:

- розрив атеросклеротичної бляшки;
- тромбоемболія;
- вазоспазм;
- мікросудинна дисфункція;
- СДКА.

Важливо відрізнити MINOCA від неішемічних «імітаційних» станів, як-то міокардит та стрес-індукована КМП Такоцубо.

Атеросклеротичні причини становлять приблизно дві третини випадків MINOCA. Найчастіше це порушення цілісності бляшки внаслідок її розриву, ерозії або кальцифікацій, що можуть спричинити утворення тромбу та дистальну тромбоемболію (Tamis-Holland et al., 2019). У таких пацієнтів патофізіологія та профіль факторів ризику подібні до ІМ з обструктивним ураженням КА.

Неатеросклеротичні причини коронарного походження включають епікардіальний коронарний вазоспазм, тромбоемболію, СДКА і коронарну мікросудинну дисфункцію (КМД).

Коронарний вазоспазм виникає через гіперреактивність судинної гладкої мускулатури в епікардіальних судинах та/або мікросудинах крупних судин. Він характеризується болем за грудиною, транзиторними змінами на ЕКГ та реагує на лікування нітрогліцерином. Коронарний вазоспазм може розвиватися спонтанно або внаслідок гіперреактивності судинної гладкої мускулатури у відповідь на ендогенні чи екзогенні

алергени (синдром Коуніса), ліки (5-фторурацил), токсини (кокаїн) або пухлини (феохромоцитома). У >90% випадків вазоконстрикцію можна виявити при провокаційному тестуванні з використанням ацетилхоліну або ергометрину (Takagi et al., 2013). Куріння є фактором ризику коронарного вазоспазму. Також описано расові відмінності в реактивності вазомоторики (Pristipino et al., 2000).

СДКА – це унікальний неатеросклеротичний діагноз, що зустрічається переважно (>90%) у жінок, за якого внутрішньосудинна гематома КА спричиняє обструкцію просвіту артерії, порушуючи дистальний кровотік. Діагноз СДКА визначається за допомогою ангіографії на основі характерних змін у КА та становить приблизно 4% усіх випадків ІМ.

Окрім того, СДКА є причиною орієнтовно 40% ІМ у жінок віком до 50 років та 14-43% ІМ, пов'язаних із вагітністю (Saw et al., 2015). Однак невеликий відсоток випадків СДКА може бути не виявлений на початковій коронарографії. У такому випадку для оцінки наявності внутрішньосудинної гематоми інколи проводять додаткове візуалізаційне дослідження, як-то оптична когерентна томографія (ОКТ) чи внутрішньосудинна ультразвукова діагностика (УЗД). Ці пацієнти можуть бути тимчасово класифіковані як такі з MINOCA, доки не буде встановлено остаточного діагнозу СДКА. Остання виникає за наявності гетерогенних, мультифакторних станів, що сприяють захворюванню, а також провокувальних факторів, включно із фібром'язовою дисплазією (25-86%) й емоційним або фізичним стресом. Спадкові васкулопатії, такі як синдроми Елерса – Данлоса та Марфана, зустрічаються рідко (<5%) (Hayes et al., 2018).

Коронарна тромбоемболія є рідкісною причиною MINOCA, яка зустрічається у <3% зареєстрованих випадків (Shibata et al., 2015). Коронарна тромбоемболія часто порушує мікроциркуляцію та є непомітною на діагностичній ангіографії, що призводить до недооцінювання випадків. Емболії можуть виникати на тлі утворення тромбів у коронарних епікардіальних артеріях, системних артеріях або камерах серця чи на клапанах через спадкові або набуті причини (Pasupathy et al., 2015).

КМД охоплює спектр порушень вазодилатації, індукованої оксидом азоту, що характеризується посиленою вазоконстрикцією мікросудин і призводить до зниження резерву кровопостачання міокарда (Crea et al., 2022; Mileva et al., 2022). Поширеність випадків MINOCA, спричинених КМД, невідома.

Докази щодо етіології MINOCA обмежені. У дослідженні HARP, в якому було проведено додаткову ОКТ або магнітно-резонансну томографію (МРТ) у когорті зі 170 хворих на MINOCA, представлено дані для оцінки етіології MINOCA (Reynolds et al., 2021). ОКТ виявила необструктивні ураження в 46% пацієнтів, а порушення цілісності бляшки було найчастішою причиною у 43% випадках. Однак лише 59% хворих провели ОКТ всіх трьох основних коронарних судин, що є обмеженням дослідження. У 3% осіб було діагностовано тромб без порушення цілісності бляшки, у 2% – коронарний спазм, а в одному випадку – СДКА. За допомогою МРТ у 20% пацієнтів виявили неішемічну причину, у 53% – ішемічні ознаки, а у 16% причину не встановили. Серед учасників, яким провели як ОКТ, так і МРТ, у 85% було зафіксовано аномалію в одному або обох дослідженнях. Незважаючи на оптимальне обстеження пацієнтів, причину MINOCA не вдалося встановити у 8-25% випадків (Reynolds et al., 2021).

MINOCA не включає діагноз ІМ 2-го типу. Його слід розглядати, якщо є очевидна причина дисбалансу постачання/споживання, як-то тахіаритмія, сепсис, анемія або гіпотензія (Tamis-Holland et al., 2019). Також визначення MINOCA не охоплює ушкодження міокарда й наступний інфаркт від неішемічних причин, як-то КМП Такоцубо та міокардит.

Такі стани зазвичай не мають суттєвого обструктивного ураження КА на момент проведення ангіографії, тож називаються «імітаційними» станами MINOCA.

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Пацієнти з MINOCA зазвичай мають схожі прояви із хворими на ІМ, спричиненим обструктивним ураженням КА. Основні симптоми проявляються у вигляді гострого болю за грудиною або задишки, а також підвищеним рівнем серцевого тропоніну. Можуть спостерігатися зміни на ЕКГ і нові порушення регіональної скоротливості лівого шлуночка. MINOCA частіше зустрічається у випадках інфаркту без елевачії сегмента ST (NSTEMI) порівняно з інфарктом з елевачією ST (STEMI) (Mileva et al., 2023). Встановлення діагнозу MINOCA обов'язково потребує проведення коронарографії. Через схожість клінічної картини й відсутність обструктивного ураження КА при КМП Такоцубо і міокардиті ретельний збір анамнезу та характерні знахідки за неінвазивних візуалізаційних досліджень допоможуть у проведенні диференційної діагностики.

ПРОГНОЗ

Прогноз в осіб із MINOCA вельми несприятливий. Повідомляється, що рівень смертності від серйозних несприятливих СС-подій (MACE) і повторних госпіталізацій у пацієнтів із MINOCA подібний або нижчий, але значимий для всіх вікових груп порівняно із хворими на ІМ, що спричинений обструктивним ураженням КА (Smilowitz et al., 2017; Dreyer et al., 2020). Згідно із даними великого одноцентрового аналізу, комбінована частота смертності або нефатального ІМ для пацієнтів із MINOCA була удвічі вищою порівняно із такими без попереднього атеросклеротичного серцево-судинного захворювання. Своєю чергою порівняно з особами з ІМ, спричиненим обструктивним ураженням КА, цей показник був приблизно утричі вищим (Barr et al., 2018).

МРТ серця має прогностичну цінність для пацієнтів із MINOCA. Результати МРТ серця можуть використовуватися для стратифікації ризику MACE: нормальні показники на МРТ серця – 3,5% ризик MACE за 10 років, ГІМ – 47%, міокардит – 24% або неішемічна КМП – 50% (Konst et al., 2023). У нещодавньому дослідженні, яке включало 8560 пацієнтів зі STEMI, ризик смерті через п'ять років був у 1,93 раза вищим у хворих на MINOCA порівняно із такими з ІМ, спричиненим обструктивним ураженням КА. Важливо зазначити, що пацієнти з імітаційними діагнозами MINOCA мали подібні результати із хворими на ІМ, спричиненим обструктивним ураженням КА, що підкреслює необхідність діагностики основних причин MINOCA на момент події (Quesada et al., 2023).

ДІАГНОСТИКА

Діагностичний алгоритм при MINOCA має послідовний каскадний підхід, за якого лікар повинен пройти такі діагностичні етапи для пацієнта:

1. Встановити попередній діагноз MINOCA, підтвердивши наявність універсальних критеріїв для ІМ і відсутність стенозу КА >50%.
2. Ретельно оцінити результати зображень коронароангіографії (з можливим додаванням внутрішньокоронарної візуалізації в сумнівних випадках), щоб переконатися у відсутності СДКА або оклюзій невеликих гілок.
3. Виключити імітаційні діагнози, такі як КМП Такоцубо або міокардит.
4. Спробувати визначити основну патофізіологію події MINOCA.

ДІАГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ПРИ MINOCA

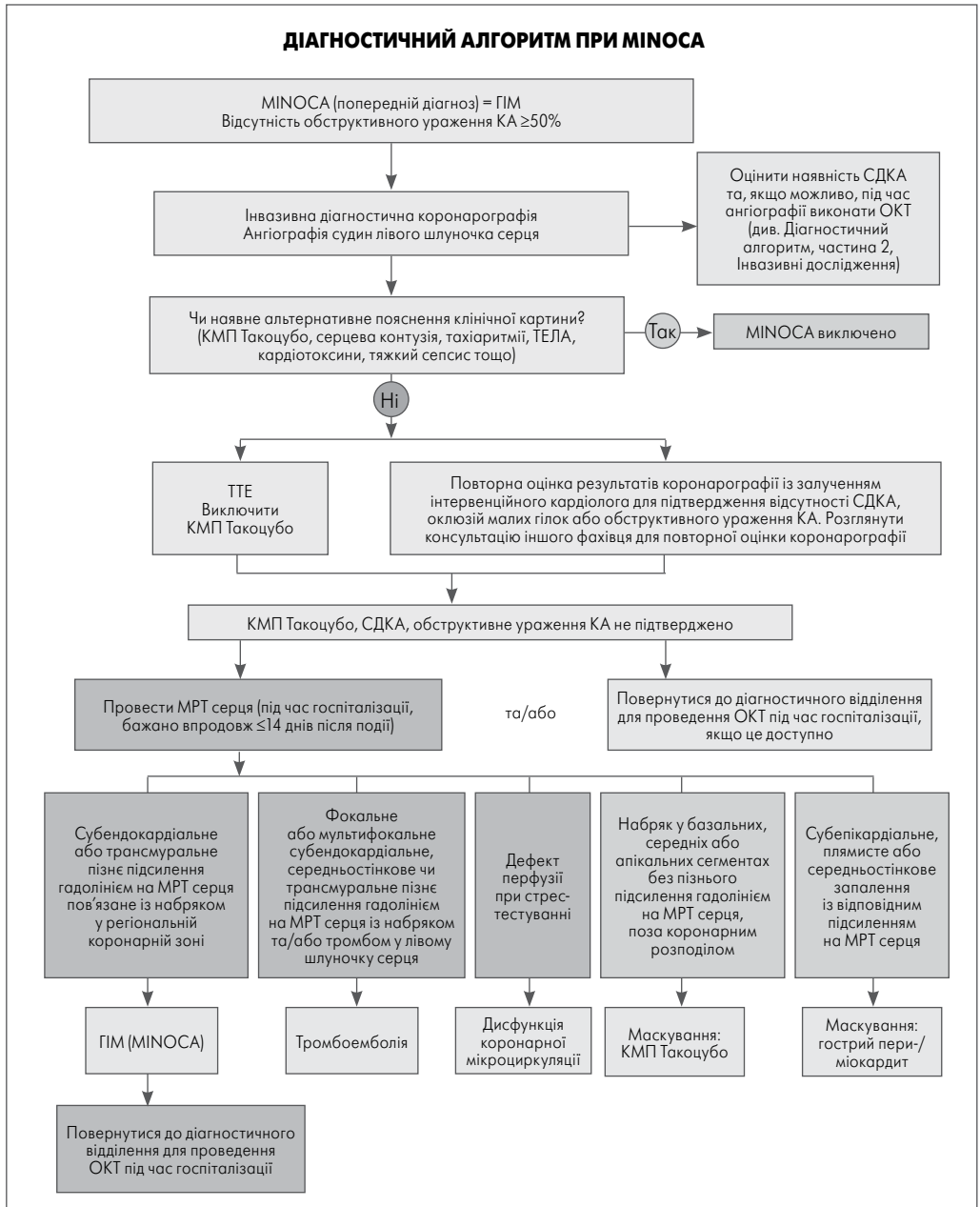


Рис. 1. Діагностичний алгоритм при MINOCA (частина 1)

Примітки: ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії, ТТЕ – трансторакальна ехокардіографія.

На основі такого каскадного принципу було створено алгоритм покрокового діагностичного підходу, який може допомогти лікарям встановити діагноз MINOCA та ідентифікувати патологічний процес, що її спричинив (рис. 1, 2). Алгоритм включає основні діагностичні етапи та дозволяє лікарям мати певну гнучкість у виборі початкового шляху (інвазивного чи неінвазивного) за даними МРТ і внутрішньокоронарної візуалізації.



Рис. 2. Діагностичний алгоритм при MINOCA (частина 2)

Примітка: TEE – трансезофагеальна ехокардіографія.

Наприклад, у деяких медичних центрах, де є нагода провести негайну МРТ, лікарі можуть обрати початковий неінвазивний підхід через МРТ-дослідження, а потім, за потреби, застосувати інвазивну внутрішньокоронарну візуалізацію. В інших центрах, де внутрішньокоронарну візуалізацію проводять швидко та рутинно, лікарі можуть віддати перевагу інвазивному діагностичному шляху, а МРТ використовувати як другий етап у разі необхідності. У клініках, де МРТ чи внутрішньокоронарна візуалізація є важкодоступними, ймовірно, знадобиться тимчасове переведення до медзакладів, де є такі діагностичні можливості, для завершення обстеження.

Розглянемо обґрунтування та докази для використання діагностичних тестів при встановленні діагнозу MINOCA та визначення її патофізіологічної етіології.

Лабораторні дослідження

Оцінка тропоніну є необхідною для діагностики MINOCA. Бажано проводити її за допомогою високочутливих тестів з інтерпретацією на підставі гендерно специфічних показників. Додаткові лабораторні дослідження залежать від клінічної картини. Пацієнтів, схильних до ІМ 2-го типу, слід обстежити відповідним чином. Стандартний розгорнутий загальний аналіз крові проводять для виключення анемії, запалення (С-реактивний білок) або інфекції. Крім того, у разі підозри на тромбоемболію необхідно виконати додаткові дослідження, включно з оцінкою тромбофілії.

Неінвазивні методи візуалізації

Мультимодальна візуалізація відіграє важливу роль в оцінюванні та лікуванні пацієнтів із MINOCA. Через гетерогенність етіології поєднання неінвазивних методів візуалізації не лише допомагає визначити основну причину, але й може виявити інші серцеві аномалії, що дозволяє застосовувати індивідуальні стратегії терапії. Вибір методів візуалізації залежить від клінічної картини, доступності та загальної кваліфікації медичного закладу. У багатьох випадках для встановлення заключного діагнозу та призначення відповідного лікування необхідно використовувати комбінацію методів.

Трансторакальна ехокардіографія

Трансторакальна ехокардіографія (ТТЕ) є важливим компонентом обстеження при MINOCA і має розглядатися як перший метод візуалізації через її широку доступність. Рекомендовано використовувати ТТЕ для всіх пацієнтів із MINOCA, для того щоб:

- підтвердити або спростувати альтернативні діагнози;
- оцінити структуру і функцію серця;
- виявити потенційні супутні стани, які можуть сприяти погіршенню клінічного стану пацієнта.

ТТЕ дозволяє у режимі реального часу проводити оцінку розмірів і функцій серцевих камер, порушень РСЛШ, захворювань клапанів серця і перикарда. Оптимізація ТТЕ за допомогою ультразвукових контрастних засобів може бути корисною для виявлення РСЛШ, а також для оцінки перфузії міокарда, що надає додаткову інформацію. У разі наявності РСЛШ його можна локалізувати в зоні епікардіального кровопостачання, що підтвердить діагноз MINOCA. З іншого боку, РСЛШ може вказувати на КМП Такоцубо або свідчити про наявність КМП. Окрім того, ехокардіографія (зокрема черезстравохідна, з агресивним розчином солі та/або комерційно доступними контрастними засобами) здатна допомогти у виявленні підозрюваних кардіоемболічних джерел (Pristipino et al., 2019).

МРТ серця

МРТ серця відіграє центральну роль у діагностиці MINOCA (Tamis-Holland et al., 2019; Bugne et al., 2023). Вона має кілька переваг, зокрема надає високоякісне кінематичне зображення для візуалізації тонких порушень рухливості стінок, які не виявляються на ТТЕ. Крім того, МРТ дозволяє отримати детальну характеристику тканин, що допомагає диференціювати ГІМ від «імітаційних» станів MINOCA. Якщо у клініці доступні коронарографія та внутрішньосудинні методи візуалізації (ОКТ, УЗД) і були виключені такі коронарні причини, як порушення цілісності бляшки та СДКА у пацієнтів із MINOCA, рекомендоване проведення МРТ серця.

МРТ слід виконати якомога швидше, протягом 1-14 днів після звернення (Dastidar et al., 2017). Навіть якщо дослідження проведене через два тижні, воно допомагає визначити основну причину MINOCA щонайменше у 50% пацієнтів. У поєднанні з ОКТ мультимодальна візуалізація за допомогою МРТ здатна встановити потенційний механізм MINOCA приблизно у 85% випадків (Reynolds et al., 2021).

МРТ серця може використовуватися для оцінки некрозу та фіброзу міокарда за допомогою пізнього підсилення гадолінієм (LGE), що дозволяє виявити навіть 1 г пошкодженого міокарда. LGE у субендокардіальному або трансмуральному патерні свідчить про ішемічну причину ушкодження, а його локалізація може визначити уражену судинну зону в 99% випадків та прогнозувати несприятливі клінічні події (Konst et al., 2023).

Наявність набряку міокарда в зоні кровопостачання КА, виявленого за допомогою T2-зважених зображень, підтверджує діагноз MINOCA. Наявність набряку без LGE із відповідним РСЛШ свідчить про коронарний вазоспазм або КМП Такоцубо (Liang et al., 2021). Однак, залежно від тяжкості вазоспазму, інколи зустрічається субендокардіальне LGE, і для підтвердження вазоспазму може знадобитися провокаційне тестування для визначення фізіологічних показників серця.

КМД зазвичай ідентифікують за допомогою перфузійної візуалізації на МРТ, із/без наявності LGE/набряку (Mileva et al., 2023). Мультифокальні зони LGE можуть свідчити про емболію в КА (Debeaumarche et al., 2022). Також можна оцінити наявність тромбу лівого шлуночка. Субепікардіальний патерн LGE свідчить про

неішемічне ушкодження міокарда, і при поєднанні з ознаками запалення/набряку за допомогою Т1- та Т2-зваженої візуалізації є нагода діагностувати міокардит приблизно у 30% пацієнтів (Gerbaud et al., 2020).

Радіонуклідна візуалізація

Радіонуклідні методи, зокрема позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), забезпечують високу точність і відтворюваність для оцінки кровопостачання міокарда, включно із його резервом, як маркера коронарної вазомоторної дисфункції (Murthy et al., 2018; Taqueti et al., 2018). Хоча резерв кровопостачання міокарда $<2,0$ свідчить про гірший прогноз у загальній популяції, специфічний поріг для КМД як причини MINOCA не встановлено. У клініках, де ПЕТ доступна, можна розглянути її використання із кількісною оцінкою кровопостачання міокарда для діагностики КМД у пацієнтів без обструктивного ураження КА (Patel et al., 2022).

Комп'ютерна томографічна коронарографія

Комп'ютерна томографічна коронарографія (КТ-коронарографія) може відігравати додаткову роль в оцінці MINOCA. Ця методика здатна візуалізувати бляшки або міокардіальні містки, які не були виявлені під час інвазивної ангіографії (Aldrovandi et al., 2012). Хоча MINOCA діагностується за допомогою інвазивної ангіографії, КТ-ангіографія є альтернативою для пацієнтів, які не можуть або не бажають проходити інвазивну коронарографію. Наявність і ступінь атеросклерозу КА можна оцінити в ситуаціях, коли діагноз MINOCA розглядається як імовірний. Якщо підтверджується наявність атеросклерозу, доцільно розглянути призначення вторинної профілактичної терапії.

Коронарографія

Коронарографія є важливою складовою діагностичного обстеження при MINOCA, оскільки дозволяє виключити значний стеноз епікардіальних КА та здатна виявити причину MINOCA. Крім того, лівошлуночкова вентрикулографія допомагає диференціювати коронарні, некоронарні ішемічні або неішемічні механізми ушкодження міокарда. Наявність і локалізація порушень РСЛШ можуть надати підказки щодо розташування необструктивних уражень. Для виявлення необструктивних пошкоджень іноді потрібні подальші внутрішньокоронарні візуалізаційні дослідження, зокрема ОКТ або внутрішньосудинне УЗД.

Якщо не виявлено очевидного значного ураження епікардіальних судин, слід ретельно перевірити результати коронарографії на наявність різких оклюзій судин або тяжких стенозів у малих і дистальних судинах, що можуть бути виявлені при обструктивному ураженні КА, СДКА, коронарній емболії або наявності тромбу (Tamis-Holland et al., 2019; Pristipino et al., 2000). Також варто перевірити дані ангіографії на предмет легких стенозів, особливо в сегментах, що обслуговують зони із порушенням рухливості стінок, для виключення СДКА або невеликих бляшок з ерозією/розривом/кальцинатами. Оцінку функції КА доцільно розглянути за помірних уражень, щоб упевнитися, що вони не мають фізіологічного значення (Tonino et al., 2009).

Внутрішньокоронарна візуалізація

Внутрішньокоронарна візуалізація (внутрішньосудинне УЗД та ОКТ) корисна для (Jia et al., 2018; Opolski et al., 2019):

- виявлення причин MINOCA, таких як ерозія/розрив бляшки або кальцинати;
- виключення СДКА.

Безпеку внутрішньокоронарної візуалізації у пацієнтів із гострими коронарними синдромами добре встановлено (Ali et al., 2017; Pristipino et al., 2000). Внутрішньосудинне УЗД допомагає характеризувати склад, розподіл, морфологію та розмір бляшки. Однак через велику кількість катетерів для внутрішньокоронарної візуалізації глибина проникнення і просторова роздільна здатність (200-250 мкм) обмежені, що впливає на оцінку товщини фіброзної покривки й ерозії бляшки. У дослідженні, що охоплювало 42 пацієнтів із MINOCA, які пройшли внутрішньосудинне УЗД, у 38% було виявлено атеросклеротичну бляшку, причому в більшості випадків спостерігався її розрив – у 29%, тоді як у 10% – виразкування (Opolski et al., 2019).

ОКТ – це метод візуалізації на основі світлових хвиль, що створює поперечні зображення тканин із високою роздільною здатністю (10-15 мкм) (Tearney et al., 2012). ОКТ забезпечує детальну оцінку морфології коронарної бляшки, її цілісності та товщини фіброзного нашарування. ОКТ може виявляти розрив, ерозію бляшки, кальцинати та тонкошарову фіброзну атерому. Завдяки покращеній просторовій роздільній здатності, ерозія бляшки краще ідентифікується на ОКТ порівняно із внутрішньосудинним УЗД (Ali et al., 2017). Однак ОКТ має меншу глибину поля зору, тому може не підходити для судин більшого розміру (Tearney et al., 2012).

У кількох когортних дослідженнях за допомогою ОКТ було виявлене ураження у 46-80% пацієнтів із MINOCA (Reynolds et al., 2021; Tagaya et al., 2020). У піддослідженні HARP порівнювали осіб із MINOCA та ІМ, спричиненим обструктивним ураженням КА. Науковці встановили, що тонкошарова фіброзно-атероматозна бляшка, розрив, ерозія бляшки і кальцинати були менш поширеними у хворих на MINOCA порівняно із пацієнтами з ІМ, викликаним обструктивним ураженням КА. Водночас внутрішньобляшковий крововилив та шарувата бляшка частіше спостерігалися в осіб із MINOCA (Gerbaud et al., 2020).

Провокаційне фізіологічне тестування

Провокаційне тестування КА зазвичай проводиться як додаткове діагностичне дослідження, залежно від випадку. Цей метод розглядають для діагностики вазоспазму епікардіальних КА та мікросудинної дисфункції. Вазоспазм можна діагностувати, вводячи стимулювальну речовину (ацетилхолін та/або ергометрин) під час коронарографії та контролюючи наявність ішемічних симптомів, змін на ЕКГ і вазоконстрикції >90% за даними ангіографії. Мікросудинний вазоспазм визначається відповідно до індукованого болю за грудиною, ішемічних змін на ЕКГ і вазоконстрикції <90% на основі даних ангіографії (Pristipino et al., 2000).

КМП може бути причиною аномального кровотоку, погіршення перфузії міокарда та/або ішемії міокарда. КМП визначається як знижений коронарний резерв кровотоку у відповідь на вазодилатувальні стимули, такі як аденозин, або за показниками індексу опору мікросудин (Murthy et al., 2018).

Хоча провокаційне тестування зазвичай проводять через кілька тижнів після гострої події, невеликі дослідження показали безпеку його виконання протягом 48 год після встановлення діагнозу MINOCA (Pristipino et al., 2000). У випробуванні, яке включало пацієнтів із MINOCA та INOCA, не виявили різниці у побічних ефектах або ускладненнях під час проведення провокаційного тестування (Probst et al., 2021).

У дослідженні із залученням 80 осіб із MINOCA, яким провели провокаційне тестування з ацетилхоліном (54%) або ергометрином (46%), майже половина (46%) мала позитивний результат, з епікардіальним спазмом у 65% та мікросудинним – у 35% випадків (Montone et al., 2018). Незначні аритмії спостерігалися у 5,4% хворих,

що відповідало частоті під час спонтанних атак вазоспастичної стенокардії (7%), і не було жодних смертей або серйозних ускладнень (Takagi et al., 2013).

Таким чином, коронарографія є ключовим діагностичним методом для MINOCA. Додаткові інвазивні обстеження можуть допомогти підтвердити діагноз і встановити етіологію MINOCA.

Практичні рекомендації при проведенні діагностики MINOCA

1. *Покроковий підхід.* Рекомендовано керуватися каскадним покроковим підходом, починаючи із попереднього діагнозу MINOCA, з наступним виключенням СДКА, оклюзії малих гілок КА та імітаційних станів (КМП Такоцубо або міокардиту). Далі слід обрати діагностичний шлях, що найкраще відповідає клінічним умовам (раннє неінвазивне дослідження із МРТ або раннє інвазивне із внутрішньокоронарною візуалізацією).

2. *Ехокардіографія.* Рекомендовано проводити всім пацієнтам, незалежно від обраного діагностичного алгоритму, завдяки широкій доступності, низькому ризику, досить невисокій вартості та важливості отриманої інформації (виявлення РСЛШ або діагностика імітаційних станів, таких як КМП Такоцубо чи міокардит).

3. *Неінвазивний підхід.* Якщо обрано ранній неінвазивний шлях, рекомендовано виконати МРТ протягом 1-14 днів із моменту звернення та якомога раніше, щоб не пропустити можливість діагностики дрібних інфарктів, КМП Такоцубо або легкого міокардиту.

4. *Інвазивний підхід.* Якщо обрано ранній інвазивний шлях, лікарі можуть адаптуватися до робочого процесу діагностичного відділення, приймаючи рішення коли саме виконувати внутрішньокоронарну візуалізацію – під час первинної коронарографії або при наступному поверненні до діагностичного відділення після виключення альтернативних діагнозів.

5. *Основні методи діагностики.* МРТ та ОКТ є інструментами першої лінії для діагностики MINOCA. Коли виконуються МРТ та внутрішньокоронарна візуалізація, етіологію MINOCA можна успішно визначити у 85% пацієнтів, що допомагає в лікуванні та прогнозуванні.

6. *Додаткові методи дослідження.* Кардіальна ПЕТ, КТ-коронарографія, інвазивне провокаційне тестування КА та обстеження на тромбофілію розглядаються як додаткові методи, що використовуються за індивідуальними показаннями.

ЛІКУВАННЯ

Підхід до лікування MINOCA базується на експертній думці. Адже наразі відсутні дані рандомізованих клінічних досліджень щодо оцінки ефективності фармакологічної вторинної профілактичної терапії саме у пацієнтів із MINOCA (рис. 3).

Нефармакологічні стратегії

Скерування до спеціалізованих лікувальних закладів для проведення кардіореабілітації є показанням класу I для пацієнтів з ІМ з метою оптимізації здорового способу життя та модифікації наявних факторів ризику (Amsterdam et al., 2014; O'Gara et al., 2013). Позитивний вплив кардіореабілітації на фізичне та психічне здоров'я стосується як хворих на ІМ, спричинений обструктивним ураженням КА, так і на MINOCA. Дотримання рекомендацій із кардіореабілітації є незалежним предиктором сприятливих СС-наслідків.

Результати рандомізованого клінічного дослідження продемонстрували суттєве зниження загальної смертності, MACE і покращення пікового споживання кисню у 524 осіб із MINOCA (He et al., 2020). Також доступні дані щодо користі й безпеки кардіореабілітації за підтверджених діагнозів СДКА та КМД (Chou et al., 2016; Kissel et al., 2018). Пацієнти із MINOCA, викликану алергічною реакцією, мають уникати тригерів для запобігання захворюванню.

Практичні рекомендації щодо нефармакологічного лікування MINOCA:

1. Усі пацієнти із MINOCA мають бути скеровані на кардіореабілітацію.
2. Рекомендовано уникати алергічних тригерів, якщо вони спричиняють розвиток MINOCA.

Фармакотерапія відповідно до причини

Розрив або ерозія коронарної бляшки

Лікування MINOCA, що викликаний розривом або ерозією бляшки, є подібним до терапії ІМ, спричиненого обструктивним ураженням КА, через спільну патофізіологію. Пацієнтам слід призначити кардіопротекторну терапію, включно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК), відповідно до рекомендацій (Tamis-Holland et al., 2019). Ефективним є застосування інгібіторів рецепторів P2Y₁₂, таких як клопідогрель або тикагрелор (Collet et al., 2020).

Терапія має включати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) та β-блокатори (Amsterdam et al., 2014). Пацієнти із виразною дисфункцією лівого шлуночка (фракцією викиду <40%) та особи з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом або хронічною хворобою нирок, мають починати лікування з іАПФ (клас I) або БРА (клас Іа) (Amsterdam et al., 2014; Pearson et al., 2021). Статини також показані з метою зниження рівня

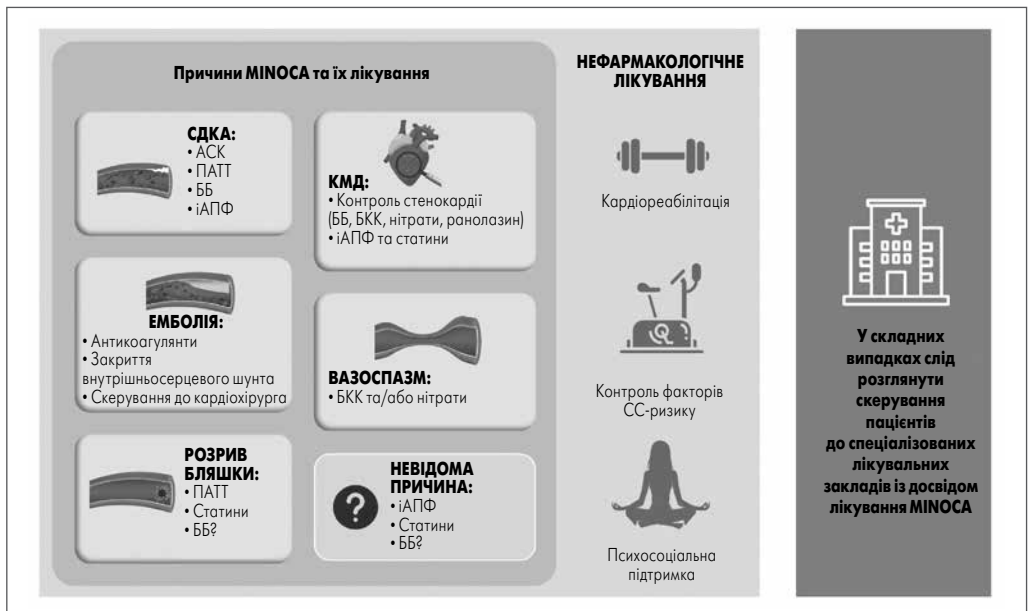


Рис. 3. Комплексне лікування MINOCA відповідно до основних причин

Примітки: АСК – ацетилсаліцилова кислота; ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія, ББ – β-блокатори, іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, БКК – блокатори кальцієвих каналів.

холестерину ліпопротеїнів низької щільності на >50% від початкового рівня та досягнення показника <1,8 ммоль/л (Pearson et al., 2021).

Коронарна мікросудинна дисфункція

Наразі відсутні клінічні випробування методів лікування КМД у пацієнтів із MINOCA. Результати невеликих досліджень, що охоплюють осіб з INOCA, показали зменшення симптомів болю за грудиною завдяки застосуванню антиангінальних засобів першої лінії, таких як β -блокатори, блокатори кальцієвих каналів (БКК) та, меншою мірою, нітратів (Lanza et al., 1999). Антиангінальний препарат ранолазин можна розглядати як терапію другої лінії (Villano et al., 2013; Bairey Merz et al., 2016).

У клінічному дослідженні спостерігалось зменшення ендотеліальної дисфункції та симптомів стенокардії, а також поліпшення резерву кровотоку і зниження ішемії, індукованої фізичним навантаженням, під впливом статинів та іАПФ (Pizzi et al., 2004; Tiefenbacher et al., 2004). У клінічному випробуванні CorMicA 151 пацієнт з INOCA проходив провокаційне тестування на виявлення КМД з аденозином та ацетилхоліном. Хворі були рандомізовані на дві групи: основну для лікування відповідно до результатів тесту та контрольну для отримання стандартної терапії. На початку лікування в основній групі мало місце зменшення симптомів стенокардії та поліпшення якості життя, однак через шість місяців різниці щодо основних несприятливих серцевих подій не фіксувалося (Ford et al., 2018).

Коронарний вазоспазм

Основним методом терапії у пацієнтів із коронарним вазоспазмом є БКК (дилтіазем) та нітрати (Park et al., 2017). Результати нещодавнього рандомізованого клінічного дослідження за участю 73 пацієнтів із використанням інвазивного тестування коронарного кровотоку показали зниження частоти епікардіального вазоспазму при лікуванні дилтіаземом порівняно із плацебо (Jansen et al., 2022). В осіб зі стійкою стенокардією можна розглянути подвійну терапію БКК (недигідропіридиновий та дигідропіридиновий засоби) (Hung et al., 2014). Хоча нітрати ефективні для зняття гострого болю при вазоспазмі, їх тривале використання може бути обмежене розвитком резистентності до терапії. У випадках рефрактерної стенокардії можна розглянути нікорандил, активатор калієвих каналів, який розслабляє гладку мускулатуру судин за рахунок підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (Aizawa et al., 1989).

У ретроспективному дослідженні лікування АСК корелювало зі зниженням частоти повторного ІМ та болю за грудиною у пацієнтів зі STEMI, викликаного вазоспазмом (Lee et al., 2018). Однак метааналіз даних 3661 пацієнта із вазоспастичною стенокардією не показав зв'язку між прийманням АСК та частотою ІМ або смертністю від СС-причин (Lin et al., 2021).

СДКА

Наразі відсутні стандартні рекомендації щодо лікування СДКА через нестачу рандомізованих клінічних досліджень. У 70-97% випадків, коли було проведено повторну ангіографію, спостерігалось спонтанне загоєння СДКА (Saw et al., 2014; Rogowski et al., 2017). Замість негайної реваскуляризації, якщо немає гострої гемодинамічної нестабільності, рекомендовано консервативну медикаментозну терапію. АСК і β -блокатори є основою медикаментозного лікування (Saw et al., 2017). У великому когортному дослідженні терапія β -блокаторами корелювала зі зниженням ризику рецидиву СДКА (Tweet et al., 2012).

Пацієнти, які проходять черезшкірне коронарне втручання та стентування, мають чіткі показання для призначення подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) (Saw et al., 2017). Однак для хворих, які отримують консервативне лікування, користь від ПАТТ є невизначеною, і ймовірно підвищення ризику кровотеч (Saw et al., 2016). Через тромботичний потенціал СДКА передбачається, що ПАТТ може мати захисний ефект за рахунок зниження об'єму тромбу в фальшивому просвіті, що теоретично може зменшити компресію істинного просвіту (Prakash et al., 2016). Загальна практика включає призначення АСК упродовж життя, а також клопидогрелю протягом 3-12 місяців (Saw et al., 2015). Ці рекомендації можуть бути змінені залежно від побічних ефектів, зокрема ризику кровотеч у молодих жінок пременопаузального віку. У таких випадках рекомендоване призначення АСК у низьких дозах.

У пацієнтів із СДКА артеріальна гіпертензія є чинником ризику рецидиву захворювання і має ретельно контролюватися (Saw et al., 2017).

Коронарна емболія

Наразі відсутні дані щодо лікування MINOCA, викликаного коронарною емболією. Антикоагулянтну терапію слід призначати пацієнтам із фібриляцією передсердь, підозрою або вже діагнованим тромбозом протезованого клапана чи внутрішньосерцевим тромбом відповідно до рекомендацій (Andrade et al., 2020; Levine et al., 2021). За наявності внутрішньосерцевого шунта та підозри на парадоксальну емболію може бути показане хірургічне закриття відкритого овального вікна або дефекту міжпередсердної перегородки (Rengifo-Moreno et al., 2013; Meier et al., 2013). У випадках, коли підозрюється тромбофілія, хворих варто скерувати до гематолога для подальшого обстеження та лікування (NICE, 2023).

Практичні рекомендації щодо лікування MINOCA залежно від причини

1. Пацієнтів із MINOCA, причиною якого є підтверджене порушення стабільності біляшки, слід лікувати аналогічно таким з обструктивним ураженням КА.
2. Для осіб із MINOCA, викликаного КМД, із метою зменшення болю за грудиною та поліпшення якості життя варто розглянути призначення антиангінальних препаратів, що включають β -блокатори, БКК, нітрати та ранолазин. Інгібітори АПФ і статини слід розглядати для хворих на КМД за наявності показань.
3. У пацієнтів із MINOCA через вазоспазм доцільно розглянути застосування БКК (часто комбінованої терапії) та/або нітратів.
4. АСК і β -блокатори є основними ліками для хворих на СДКА.

MINOCA невідомої етіології

Приблизно у 15% пацієнтів причина розвитку MINOCA невідома. В такому випадку терапія має бути індивідуалізованою, з акцентом на оптимізацію профілю СС-ризиків та цільове лікування ймовірної етіології (Pasupathy et al., 2015). У кількох спостережних дослідженнях вивчали результати для пацієнтів із недиференційованою MINOCA, враховуючи використання препаратів для основної постінфарктної терапії, зокрема іАПФ/БРА, статинів, β -блокаторів та ПАТТ (Collet et al., 2021). У метааналізі за участю 10 546 осіб із MINOCA було встановлено, що застосування іАПФ/БРА пов'язане зі зниженням МАСЕ, але не загальної смертності (De Filippo et al., 2022). У порівняльному дослідженні іАПФ та БРА для вторинної профілактики у хворих на MINOCA не спостерігалось суттєвої різниці в результатах (Ahn et al., 2021).

Найчастішою причиною MINOCA є порушення цілісності бляшки, за якого статини, ймовірно, є ефективними. Вони обмежують прогресування та сприяють регресії атеросклеротичної бляшки, а також зменшують ендотеліальну дисфункцію, оксидативний стрес і запалення (Ballantyne et al., 2008). У великих обсерваційних дослідженнях використання статинів корелоувало зі зниженням ризику MACE і загальної смертності у пацієнтів із MINOCA (Eggers et al., 2018). У підгруповому аналізі даних досягнення цільових показників холестерину ліпопротеїнів низької щільності було незалежно пов'язане зі зменшенням MACE на 32% (Lindahl et al., 2017).

Результати випробувань щодо застосування β -блокаторів у пацієнтів із MINOCA є суперечливими. У межах п'яти обсерваційних досліджень був виявлений незначний вплив β -блокаторів на MACE та загальну смертність (Pasupathy et al., 2015). У реєстрі SWEDENEART використання β -блокаторів асоціювалося із незначною тенденцією до зниження ризику MACE (Lindahl et al., 2017). Найбільше випробування щодо антитромбоцитарної терапії при MINOCA включало гетерогенну популяцію із 9466 хворих, з яких 66% отримували ПАТТ. Результати не виявили впливу ПАТТ на MACE, що було підтверджено іншими спостережними дослідженнями (De Filippo et al., 2022).

Практичні рекомендації щодо лікування MINOCA невідомої причини:

1. Необхідно розглянути терапію іАПФ або БРА в осіб із MINOCA, що викликаний розривом чи ерозією бляшки, або якщо іншу очевидну причину не було виявлено.

2. Рекомендовано призначати статини всім пацієнтам, у яких причину MINOCA не було ідентифіковано, з урахуванням потенційної користі щодо зниження подій і смертності за мінімального ризику.

3. Відсутні достатні докази для підтримки застосування β -блокаторів за відсутності іншого показання.

4. Існує недостатньо доказів для систематичного використання ПАТТ у випадках MINOCA. Рішення про застосування ПАТТ слід ухвалювати з огляду на найімовірніший основний діагноз.

ВИСНОВКИ

MINOCA – це досить поширений гетерогенний діагноз, який зустрічається у 6-15% усіх випадків ІМ, непропорційно частіше вражає жінок і, ймовірно, є недостатньо діагностованим. Для покращення діагностики захворювання, результатів лікування та якості життя пацієнтів із болем за грудиною та/або ІМ клініцисти мають бути добре обізнані з алгоритмами діагностики та лікування MINOCA. Діагностичні й терапевтичні шляхи при MINOCA можуть бути складними через локальні та регіональні обмеження доступу до спеціальних діагностичних досліджень, таких як ОКТ, внутрішньосудинне УЗД, МРТ серця та тестування реактивності коронарної фізіології. Для поліпшення менеджменту пацієнтів та їх прогнозів у складних для лікування випадках слід розглянути їхнє скерування до спеціалізованих медичних закладів.

У майбутньому потрібні подальші дослідження для вдосконалення діагностичних алгоритмів і рандомізовані клінічні випробування, орієнтовані на специфічну популяцію пацієнтів із MINOCA.

Підготувала Ірина Климаць

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.onlinecjc.ca*