MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA

IMSP INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.132.2-008.6-074-078-036.8(043.2)

MUNTEANU MIHAELA

EVALUAREA MARKERILOR DEREGLĂRII MICROCIRCULAȚIEI CORONARIENE LA PACIENȚII CU STEMI, NSTEMI, BCCno ȘI A PREDICTORILOR DECESULUI

SPECIALITATEA 321.03. CARDIOLOGIE

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Consultant științific: **Valeriu Cobeț**, dr. hab. în șt. med., prof. univ.

Autor: **Mihaela Munteanu**, dr în șt. med.

Chișinău, 2026

Teza a fost elaborată în Laboratorul de Cardiologie Intervențională în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie

Consultant științific

Cobeț Valeriu, Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Susţinerea va avea loc la decembrie 2026 ora 14:00 în incinta IMSP Institutul de Cardiologie, Str. Nicolae Testemițanu 29/1, etajul 1, sala de conferințe, în şedinţa Comisiei de susținere publică a tezei de doctor, aprobată prin decizia Seminarului științific de profil, Specialitatea Cardiologie, al Institutului de Cardiologie din 26.10.2026 (proces verbal nr.1).

Componenţa Comisiei de susţinere publică a tezei de doctor habilitat:

Grib Livi,

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, **președinte;**

Cobeț Valeriu,

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, **consultant științific;**

Carauș Alexandru,

Doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, **referent;**

Mitu Florin,

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, **referent;**

Revenco Valeriu,

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, **referent**;

Vataman Eleonora,

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, **referent;**

Istrati Valeriu,

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, **referent;**

Autor

Munteanu Mihaela, dr. șt. med., cercetător științific superior

© Munteanu, Mihaela, 2026

CUPRINS

ADNOTARE 4
ANNOTATION 5
LISTA ABREVIERILOR 6
LISTA FIGURILOR 9
LISTA TABELELOR 10
INTRODUCERE 13
1. REPERE FIZIOPATOLOGICE PRIVIND PREDICȚIA STEMI ȘI NSTEMI, BCCno ȘI A DEREGLĂRII MICROCIRCULAȚIEI CORONARIENE 25
1.1. STEMI și NSTEMI: de la repere fiziopatologice de evoluție la consolidarea algoritmului terapiei individualizate 25
1.2. NETоza și entitățile fiziopatologice, aport fiziopatologic în STEMI și NSTEMI 27
1.3. Remodelarea postinfarct a miocardului – predictor integral al evoluției STEMI. 35
1.4. Dovezi acumulate privind aportul biomarkerilor în predicția MACE și decesului pacienților cu STEMI ȘI NSTEMI 42
1.5. Repere fiziopatologice ale dereglării microcirculației coronariene 47
1.6. Diagnosticul dereglării microcirculației coronariene în BCCnonobstructivă 57
1.7. Concluzii (care derivă din analiza literaturii) 63
2. MATERIAL ȘI METODE 65
3. PROFILUL CLINICO-EVOLUTIV ȘI OMOGENITATEA LOTURILOR DE STUDII ALE PACIENȚILOR CU STEMI ȘI NSTEMI 73
3.1. Caracteristica loturilor pacienților cu STEMI supraviețuitori și decedați: entități decelate la internare 73
3.2. Caracteristica loturilor pacienților cu NSTEMI supraviețuitori și decedați 91
3.3. Concluzii la capitolul 3 108
4. ESTIMAREA PANOULUI MULTIMARKER LA PACIENȚII CU STEMI ȘI NSTEMI, SUPRAVIEȚUITORI VS DECEDAȚI 109
4.1. Evaluarea la admitere a panoului multimarker la pacienții cu STEMI 110
4.2. Evaluarea la admitere a panoului multimarker la pacienții cu NSTEMI 122
4.3. Evaluarea panoului multimarker la distanța de 24 ore după angioplastie (impactul reperfuziei – fenomenul Heusch) 134
4.4. Evaluarea panoului multimarker la pacienții cu STEMI și NSTEMI după 7 zile de la angioplastie 138
4.5. Predicția decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI prin aplicarea curbei ROC 146
4.6. Concluzii la capitolul 4 161
5. PROFILUL CLINIC ȘI PANOUL MULTIMARKER LA ADMITERE AL PACIENȚILOR CU BCCNO 164
5.1. Caracterizarea clinică și paraclinică a pacienților cu BCCno 164
5.2. Evaluarea panoului multimarker la pacienții cu BCCnonobstructivă 171
5.3. Concluzii la capitolul 5 181
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE 183
CONCLUZII GENERALE 199
BIBLIOGRAFIE 202
ANEXE 225
Anexa 1. Ancheta STEMI 225
Anexa 2. Ancheta NSTEMI 230
Anexa 3. Ancheta Boala coronariană cronică nonobstructivă 235
Anexa 4. Acord informat (Formular de informare) 245
Anexa 5. Acord informat (Formular de acceptare) 255
Anexa 6. Diplomă de la Salonul Internațional de Invenții din Geneva 2024 256
Anexa 7. Diplomă de la Salonul Internațional de Invenții din Geneva 2025 258
Anexa 8. Diplomă la Congresul Național de Cardiologie din Sinaia 2022 259
Anexa 9. Diplomă la Congresul Național de Cardiologie din Sinaia 2025 260
Anexa 10. Diplomă la Congresul Național de Cardiologie din Sinaia 2026 261
Anexa 11. Lista lucrărilor științifice la tema tezei 262
Anexa 12. Declarația privind asumarea răspunderii 267

ADNOTARE

Munteanu Mihaela. Evaluarea markerilor dereglării microcirculației coronariene la pacienții cu STEMI, NSTEMI, BCCno și a predictorilor decesului. Teză de doctor habilitat în științe medicale, specialitatea 321.03 – Cardiologie. Chișinău, 2026.

Structura tezei: Lucrarea cuprinde următoarele compartimente: Introducere, Revista literaturii, Material și metode, trei capitole de rezultate proprii, Discuții, Concluzii generale, Recomandări practice, Bibliografie din 226 de surse, 12 anexe, 267 pagini, 27 figuri și 101 tabele. Rezultatele cercetării au fost publicate în 48 de lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: STEMI, NSTEMI, BCC nonobstructivă, panoul multimarker, algoritm de predicție a decesului, markerii diagnostici ai dereglării microcirculației coronariene.

Scopul cercetării: Evaluarea panoului multimarker aplicat la pacienții cu STEMI, NSTEMI și BCCno pentru identificarea markerilor cu valoare predictivă înaltă a decesului la distanța de 12 luni, aprecierea severității leziunii de reperfuzie a miocardului, precum și evidențierea markerilor fezabili în diagnosticul dereglării microcirculației coronariene..

Obiectivele cercetării: aprecierea ratei decesului la 12 luni a pacienților cu STEMI și NSTEMI; evaluarea particularităților panoului multimarker la internare la pacienții cu STEMI și NSTEMI (decedați vs supraviețuitori); identificarea markerilor cu valoarea predictivă înaltă privind riscul decesului potrivit valorii AUC din curba ROC; estimarea severității leziunii de reperfuzie a miocardului prin dinamica H-FABP în perioada acută a infarctului (admitere-24 de ore) la pacienții cu STEMI și NSTEMI, în contextul conceptului lui G. Heusch; evaluarea particularităților panoului multimarker în perioada asociată expresiei macrofagelor M2 (ziua a 7-a), la pacienții decedați și supraviețuitori; identificarea markerilor la pacienții cu BCCno cu valoare diagnostică plauzibilă a dereglării microcirculației coronariene.

Noutatea și originalitatea științifică: utilizarea panoului multimarker pentru evaluarea combinată a markerilor clasici și noi care reflectă mecanismele patogenetice principale ale perturbării homeostaziei circulatorii, pentru elaborarea unui algoritm de predicție a decesului și a DMC; lărgirea spectrului de aplicare a markerilor noi în identificarea reperelor fiziopatologice proprii endotipurilor DMC; utilizarea markerului H-FABP în aprecierea autenticității conceptului Heusch extrapolat la pacienții cu STEMI și NSTEMI privind aprecierea severității leziunii miocardului în dependență de precondiționarea ischemică.

Problema științifică importantă soluționată în domeniul respectiv. Prin aplicarea panoului multimarker au fost evidențiați markerii cu valoare diagnostică plauzibilă a dereglării microcirculației coronariene în BCCno, precum și markerii cu putere predictivă înaltă privind riscul decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI la 12 luni după revascularizare, fapt ce permite aprecierea reperelor fiziopatologice cheie și optimizarea tratamentului individualizat.

Semnificația teoretică: Sunt aduse dovezi inedite privind aportul inflamației, disfuncției endoteliale și hemostazei atât în predicția decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI, cât și în diagnosticul DMC. Totodată, în BCCno este evidențiată aterogenitatea cauzată de majorarea HDL-oxi pe fundalul deprecierii nivelului paraoxonazei-1, activarea simpatică cauzată de deprecierea catestatinei, precum și reducerea raportului Ang 1-7/Ang II.

Valoarea aplicativă: Este elaborat un algoritm format din 5 markeri cu putere predictivă înaltă a riscului decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI potrivit valorii AUC din curba ROC (IL-1β, IL-6-R, endocanul, NT-proBNP și MMP), precum și un algoritm de predicție a DMC la pacienții cu BCCno care include 6 markeri cheie: IL-1β, IL-6-R, Apo-2, GDF-15, MMP și Willebrand/ADAMTS13. Reducerea activității mecanismelor patogenetice implicate susține investigarea tratamentului individualizat..

Implementarea rezultatelor științifice: IMSP Institutul de Cardiologie, spitalul polivalent Novamed și viitoare cercetări la USMF ”Nicolae Testemițanu”.

ANNOTATION

Mihaela Munteanu. Evaluation of Markers of Coronary Microcirculatory Dysfunction in Patients with STEMI, NSTEMI and Nonobstructive Chronic Coronary Disease, and Predictors of Death. Habilitation Thesis in Medical Sciences, Specialty 321.03 – Cardiology. Chișinău, 2026.

Thesis structure: The thesis comprises an Introduction, Literature Review, Materials and Methods, three chapters presenting original research results, Discussion, General Conclusions, Practical Recommendations, a bibliography of 226 references, 12 annexes, 267 pages, 27 figures and 101 tables. The research results were published in 48 scientific works.

Keywords: STEMI, NSTEMI, non-obstructive coronary artery disease (CAD), multimarker panel, mortality prediction algorithm, diagnostic markers of coronary microcirculatory dysfunction.

Research aim: To evaluate a multimarker panel in patients with STEMI, NSTEMI, and nonobstructive CAD (BCCno) to identify markers with high predictive value for mortality at 12 months, assess the severity of myocardial reperfusion injury, and identify feasible markers for diagnosing coronary microcirculatory dysfunction.

Research objectives: to determine the 12-month mortality rate among patients with STEMI and NSTEMI; to evaluate the characteristics of the multimarker panel at admission in patients with STEMI and NSTEMI (non-survivors versus survivors); to identify markers with high predictive value for mortality risk based on the area under the receiver operating characteristic curve (ROC AUC); to estimate the severity of myocardial reperfusion injury based on changes in H-FABP during the acute phase of infarction (admission to 24 hours) in patients with STEMI and NSTEMI, in the context of G. Heusch's concept; to evaluate the characteristics of the multimarker panel during the period associated with M2 macrophage expression (day 7) in non-survivors and survivors; to identify markers with plausible diagnostic value for coronary microcirculatory dysfunction in patients with BCCno.

Scientific novelty and originality: the use of a multimarker panel for the combined assessment of established and novel markers reflecting the main pathogenetic mechanisms underlying disrupted circulatory homeostasis, with the aim of developing algorithms to predict mortality and CMD; broadening the application of novel markers to identify pathophysiological features specific to CMD endotypes; the use of H-FABP to assess the validity of Heusch's concept, extrapolated to patients with STEMI and NSTEMI, regarding myocardial injury severity in relation to ischemic preconditioning.

The important scientific problem addressed in this field. Application of the multimarker panel identified markers with plausible diagnostic value for coronary microcirculatory dysfunction in BCCno, as well as markers with high predictive power for mortality risk in patients with STEMI and NSTEMI at 12 months after revascularization, enabling the identification of key pathophysiological features and optimization of individualized treatment.

Theoretical significance: Novel evidence is provided regarding the contribution of inflammation, endothelial dysfunction, and hemostasis both to mortality prediction in patients with STEMI and NSTEMI and to the diagnosis of CMD.

Practical value: An algorithm comprising five markers with high predictive power for mortality risk in patients with STEMI and NSTEMI, based on ROC AUC (IL-1β, IL-6-R, endocan, NT-proBNP, and MMP), has been developed, along with an algorithm for predicting CMD in patients with BCCno that includes six key markers: IL-1β, IL-6-R, Apo-2, GDF-15, MMP, and von Willebrand factor/ADAMTS13. Reducing the activity of the pathogenetic mechanisms involved supports further investigation of individualized treatment.

Implementation of scientific results: Public Medical Institution Institute of Cardiology and Novamed Multidisciplinary Hospital and further scientific research at the USMF "Nicolae Testemițanu".

LISTA ABREVIERILOR

Abreviere	Denumire
AAETA-R	autoanticorpi activatori către receptorii ETA ai endotelinei-1
ACh	acetilcolină
ADAMTS13	A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif, 13
ADN	acid dezoxiribonucleic
AIM	albumină ischemic modificată
AIT	accident ischemic tranzitor
Ang 1-7	angiotensina 1-7
Ang II	angiotensina II
ANOCA	angină cu artere coronariene non-obstructive
Apo-2	angiopoietina-2
AT1	receptor de tip 1 al angiotensinei II
ATP	adenozin trifosfat
AUC	aria de sub curba ROC
AVC	accident vascular cerebral
BCC	boală coronariană cronică
BCCno	boală coronariană cronică non-obstructivă
BNP	peptid natriuretic de tip B
CEP	celule endoteliale progenitoare
CFR	rezerva fluxului coronarian
CFVR	rezerva vitezei fluxului coronarian
CK-MB	izoenzima MB a creatinkinazei
CMR	rezonanță magnetică cardiacă
CRP	proteina C-reactivă
CTCA	angiografie coronariană prin tomografie computerizată
DAM	dialdehidă malonică
DAMP	paterne moleculare asociate leziunii (Damage-Associated Molecular Patterns)
DAPT	terapie antiplachetară dublă
DMC	dereglarea microcirculației coronariene
ECG	electrocardiogramă / electrocardiografie
ELISA	test imunoenzimatic (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
EN	elastaza neutrofilelor
ET-1	endotelina-1
ETA	receptor de tip A al endotelinei
FE	fracție de ejecție
FEVS	fracția de ejecție a ventriculului stâng
FFR	rezerva fracționată de flux
FGF-21	factor de creștere fibroblastic 21
GDF-15	factor de diferențiere a creșterii 15
GFR	rata filtrării glomerulare
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
H-FABP	proteina cardiacă de legare a acizilor grași
HDL	lipoproteine cu densitate înaltă
HDL-oxi	HDL oxidat
HIF-1α	factor inductibil de hipoxie 1 alfa
HMR	indicele rezistenței microvasculare hiperemice
hsCRP	proteina C-reactivă ultrasensibilă

HTA	hipertensiune arterială
IC	insuficiență cardiacă
IC95%	interval de încredere de 95%
ICAM-1	molecula de adeziune intercelulară 1
ICFEP	insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție prezervată
IL	interleukină
IL-10	interleukina-10
IL-13	interleukina-13
IL-1β	interleukina-1 beta
IL-35	interleukina-35
IL-38	interleukina-38
IL-4	interleukina-4
IL-6	interleukina-6
IL-8	interleukina-8
IMA	infarct miocardic acut
IMC	indice de masă corporală
IMR	indicele rezistenței microcirculatorii
INOCA	ischemie cu artere coronariene non-obstructive
LAD	artera coronariană descendentă anterioară stângă
LDL	lipoproteine cu densitate joasă
Lp(a)	lipoproteina(a)
LpS	lipopolizaharide
MACE	evenimente cardiovasculare adverse majore
MBF	flux sanguin miocardic
MEC	matrice extracelulară
MF	monomer de fibrină
MINOCA	infarct miocardic cu artere coronariene non-obstructive
MMP	metaloproteinaze matriceale
MMP-2	metaloproteinaza matriceală 2
MMP-8	metaloproteinaza matriceală 8
MMP-9	metaloproteinaza matriceală 9
MPE	microparticule endoteliale
MPO	mieloperoxidază
MPP	microparticule plachetare
MPRI	indicele rezervei de perfuzie miocardică
NET	capcană extracelulară neutrofilică (Neutrophil Extracellular Trap)
NO	oxid nitric
NOS	oxid nitric sintază
NOX-2	NADPH oxidaza 2
NSTEMI	infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST
NT-proBNP	fragmentul N-terminal al propeptidei natriuretice de tip B
NYHA	New York Heart Association
OR	rata probabilităților (Odds Ratio)
PAMP	paterne moleculare asociate patogenilor (Pathogen-Associated Molecular Patterns)
PCI	intervenție coronariană percutanată
PECAM-1	molecula de adeziune plachetară-endotelială 1
PET	tomografie cu emisie de pozitroni
PhA2	fosfolipaza A2
PPOA	produși proteici de oxidare avansată
R-IL-6	receptorul interleukinei-6

RFC	rezerva funcțională coronariană
RFCDE	rezerva funcțională coronariană dependentă de endoteliu
RFCIE	rezerva funcțională coronariană independentă de endoteliu
RLO	radicali liberi de oxigen
RMN	rezonanță magnetică nucleară
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROS	specii reactive de oxigen
SCA	sindrom coronarian acut
SD	deviație standard
SGLT-2	cotransportor sodiu-glucoză de tip 2
SPECT	tomografie computerizată cu emisie de foton unic
SRAA	sistemul renină-angiotensină-aldosteron
STEMI	infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST
TGF-β	factor de creștere transformant beta
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TNF-α	factor de necroză tumorală alfa
TREM1	receptor trigger exprimat pe celulele mieloide 1
TREM2	receptor trigger exprimat pe celulele mieloide 2
TTDE	ecocardiografie Doppler transtoracică
VCAM-1	molecula de adeziune a celulelor vasculare 1
VS	ventricul stâng
VSH	viteza de sedimentare a hematiilor

LISTA FIGURILOR

1.1. Factorii potenți de inducere a fenomenului no-reflow post PCI 27
1.2. Efectele NETozei, abordarea administrării antagonistului IL-6..... 28
1.3. Colchicina stabilizează citoscheletul și diminuează descărcarea neutrofilelor 31
1.4. Efectele acute și cronice benefice ale colchicinei 32
1.5. Efectele radicalilor liberi de oxigen (ROS) asupra apoptozei și inflamației 33
1.6. Paternul knockout al receptorului TREM2 facilitează expresia macrofagelor M1 și evoluția disfuncției cardiace 35
1.7. Categoriile de biomarkeri, propuse în predicția evoluției STEMI 44
1.8. Arhitectura sistemului microcirculator coronarian al cordului..... 47
1.9. Spectrul rezistenței în bazinul microcirculației coronariene 48
1.10. Reperele funcționale și structurale ale dereglării microcirculației coronariene 50
1.11. Algoritmul evaluării statusului coronarian nonobstructiv 53
2.1. Design-ul studiului clinic 69
4.1. Curba ROC pentru valoare de admitere a IL-1β la pacienții cu STEMI 149
4.2. Curba ROC pentru valoare de admitere a IL-1β la pacienții cu NSTEMI 149
4.3. Curba ROC pentru valoare de admitere a R-IL-6la pacienții cu STEMI și NSTEMI..... 150
4.4. Curba ROC pentru valoare de admitere a hsCRP la pacienții cu STEMI și NSTEMI 151
4.5. Curba ROC pentru valoare de admitere a Selectinei E la pacienții cu STEMI și NSTEMI 152
4.6. Curba ROC pentru valoare de admitere a NO la pacienții cu STEMI și NSTEMI..... 153
4.7. Curba ROC pentru valoare de admitere a MPE la pacienții cu STEMI și NSTEMI 154
4.8. Curba ROC pentru valoare de admitere a endocanului la pacienții cu STEMI și NSTEMI 155
4.9. Curba ROC pentru valoare endocanului la ziua a 7-ea la pacienții cu STEMI și NSTEMI 155
4.10. Curba ROC pentru valoarea de admitere a Apo-2 la pacienții cu STEMI și NSTEMI..... 156
4.11. Curba ROC pentru valoarea de admitere a raportului Willebrand/ADAMTS13 la pacienții cu STEMI și NSTEMI..... 158
4.12. Curba ROC pentru valoarea de admitere a MPP la pacienții cu STEMI și NSTEMI..... 159
4.13. Curba ROC pentru valoarea de admitere a MF la pacienții cu STEMI și NSTEMI 160
4.14. Curba ROC pentru valoarea de admitere a GDF-15 la pacienții cu STEMI și NSTEMI.. 161
4.15. Curba ROC pentru nivelul de admitere a NT-proBNP la pacienții cu STEMI și NSTEMI 162

LISTA TABELELOR

1.1. Avantajele și dezavantajele tehnicilor noninvazive de evaluare a CFR 62
2.1. Loturile și numărul pacienților din studiul retrospectiv privind evaluarea panoului multimarker 67
2.2. Markerii evaluați în studiul retrospectiv și metodele de determinare 68
2.3. Omogenitatea loturilor de studiu al pacienților cu STEMI 71
2.4. Omogenitatea loturilor de studiu al pacienților cu NSTEMI 72
3.1. Modalitatea de internare a pacienților cu STEMI 73
3.2. Repartizare pacienților în loturi în funcție de locul internării 73
3.3. Factorii de risc la pacienții cu STEMI 74
3.4. Comorbiditățile pacienților cu STEMI 75
3.5. Manifestările clinice la pacienții cu STEMI 76
3.6. Clasa Killip la pacienții cu STEMI 77
3.7. Examinările de laborator efectuate la pacienții cu STEMI 78
3.8. Examinările biochimice la pacienții cu STEMI 79
3.9. Markerii necrozei miocardice la pacienții cu STEMI 80
3.10. Modificările electrocardiografice la pacienții cu STEMI 81
3.11. Gradul insuficienței cardiace la pacienții cu STEMI (fracția de ejecție), Ecocardiografia cu Doppler color 82
3.12. Caracteristicile angiocoronarografice ale pacienților cu STEMI 83
3.13. PCI la pacienții STEMI 84
3.14. Caracteristica stentului la pacienții cu STEMI 84
3.15. Caracteristica pacienților cu STEMI în funcție de tipul strategiei invazive 84
3.16. Gradul fluxului coronarian TIMI înainte și după intervenția coronariană percutanată (PCI) la pacienții cu STEMI 85
3.17. Tratament administrat de pacienții cu STEMI 86
3.18. Caracteristica pacienților cu NSEMI în funcție de modalitatea internării 92
3.19. Caracteristica pacienților cu NSTEMI în funcție de locul internării 93
3.20. Caracteristicile factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu NSTEMI 93
3.21. Antecedente cardiovasculare și comorbidități asociate la pacienții cu NSTEMI 94
3.22. Manifestările clinice la pacienții cu NSTEMI 96
3.23. Clasa Killip la paciențiicu NSTEMI 97
3.24. Examinările de laborator la pacienții cu NSTEMI 97
3.25. Examinările biochimice a pacienții NSTEMI 99
3.26. Markerii necrozei miocardului la pacienții NSTEMI 99
3.27. Modificările electrocardiografice la pacienții cu NSTEMI 100
3.28. Gradul insuficienței cardiace la pacienții cu NSTEMI (fracția de ejecție), Ecocardiografia cu Doppler color 101
3.29. Caracteristicile angiografice coronariene la pacienții cu NSTEMI 102
3.30. PCI la pacienții cu NSTEMI 103
3.31. Caracteristica stentului la pacienții cu NSTEMI 103
3.32. Caracteristica pacienților cu NSTEMI în funcție de tipul strategiei invazive 104
3.33. Distribuția pacienților cu NSTEMI în funcție de gradul TIMI al vasului țintă înainte și după angioplastia coronariană percutană (PCI) 104

3.34. Administrarea terapiei antiplachetare la pacienții cu NSTEMI 106
3.35. Tratamentul medicamentos al pacienților cu NSTEMI în diferitele etape ale îngrijirii medicale 106
4.1. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor inflamației 112
4.2. Rata probabilităților a markeirlor în analiza de regresie univariată 114
4.3. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor disfuncției endoteliale 114
4.4. Rata probabilităților a markerilor în analiza de regresie univariată 115
4.5. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor NETozei 116
4.6. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor hemostazei 117
4.7. Rata probabilităților a markerilor în analiza de regresie univariată 118
4.8. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor ischemiei și leziunii miocardului 118
4.9. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor activității neuroendocrine 119
4.10. Rata probabilităților a markerilor în analiza de regresie univariată 120
4.11. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor remodelării cardiovasculare 121
4.12. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor disbiozei, stresului oxidativ și aterogenității 123
4.13. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor inflamației 125
4.14. Rata probabilităților a markerilor în analiza de regresie univariată 126
4.15. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor disfuncției endoteliale 126
4.16. Rata probabilităților a markerilor în analiza de regresie univariată 127
4.17. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor NETozei 128
4.18. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor hemostazei 129
4.19. Rata probabilităților a markerilor în analiza de regresie univariată 129
4.20. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor ischemiei și leziunii miocardului 130
4.21. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor activității neuroendocrine 131
4.22. Rata probabilităților a markerului în analiza de regresie univariată 132
4.23. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor remodelării cardiovasculare 133
4.24. Rata probabilităților a markerului în analiza de regresie univariată 134
4.25. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor disbiozei, stresului oxidativ și aterogenității 135
4.26. Rata probabilităților a paraoxanazei-1 în analiza de regresie univariată 135
4.27. Incrementul relativ (%) al markerilor față de valoare de admitere după 24 ore 137
4.28. Incrementul relativ (%) al markerilor față de valoare de admitere după 24 ore 138
4.29. Incrementul relativ (%) al GDF-15 față de valoare de admitere după 24 ore 138
4.30. Incrementul relativ (%) al markerilor față de valoare de admitere după 24 ore 139
4.31. Nivelurile circulante ale markerilor inflamației la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile după angioplastie 141
4.32. Nivelul circulant al markerilor disfuncției endoteliale la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile după angioplastie 142
4.33. Nivelul circulant al markerilor NETozei la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile 143
4.34. Nivelul circulant al markerilor hemostazei la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile după angioplastie 144
4.35. Nivelul circulant al markerilor activității neuroendocrine la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile după angioplastie 145

4.36. Nivelul circulant al markerilor remodelării cardiovasculare la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile după angioplastie 146
4.37. Nivelul circulant al markerilor stresului oxidativ și aterogenității la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile după angioplastie 147
4.38. Parametrii ROC privind IL-1β la pacienții cu STEMI și NSTEMI..... 150
4.39. Parametrii ROC privind R-IL-6la pacienții cu STEMI și NSTEMI..... 151
4.40. Parametrii ROC privind hsCRP la pacienții cu STEMI și NSTEMI..... 152
4.41. Parametrii ROC privind hsCRP la pacienții cu STEMI și NSTEMI..... 153
4.42. Parametrii ROC privind hsCRP la pacienții cu STEMI și NSTEMI..... 154
4.43. Parametrii ROC privind endocanul (la distanța de 7 zile după angioplastie) la pacienții cu STEMI și NSTEMI..... 156
4.44. Parametrii ROC privind Apo-2 la pacienții cu STEMI și NSTEMI..... 157
4.45. Parametrii ROC privind Willebrand/ADAMTS13 la pacienții cu STEMI și NSTEMI.... 158
4.46. Parametrii ROC privind MPP la pacienții cu STEMI și NSTEMI..... 159
4.47. Parametrii ROC privind MPP la pacienții cu STEMI și NSTEMI..... 161
4.48. Nivelurile de admitere ale GDF-15 (ng/ml) 162
4.49. Parametrii ROC privind MPP la pacienții cu STEMI și NSTEMI..... 163
5.1. Date demografice ale lotului de pacienți cu BCCno (n=171) 168
5.2. Caracteristicile durerii anginoase și factorii declanșatori la pacienți cu BCCno 169
5.3. Catalogul factorii de risc cardiovascular la pacienți cu BCCno (n=171)..... 169
5.4. Antecedente cardiovasculare și comorbidități la pacienți cu BCCno (n=171)..... 170
5.5. Date clinice, ecocardiografice, coronarografice și funcționale ale pacienților cu BCCno.. 172
5.6. Nivelurile circulante ale markerilor inflamației la pacienții cu BCCno..... 176
5.7. Nivelul circulant al markerilor disfuncției endoteliale la pacienții cu BCCno..... 177
5.8. Nivelul circulant al markerilor NETozei la pacienții cu BCCno..... 179
5.9. Nivelul circulant al markerilor hemostazei la pacienții cu BCCnonobstructivă 179
5.10. Nivelul circulant al markerilor activității neuroendocrine la pacienții BCCno..... 180
5.11. Nivelul circulant al markerilor remodelării cardiovasculare la pacienții cu BCCno 182
5.12. Nivelul circulant al markerilor stresului oxidativ și aterogenității la pacienții cu BCCno 183

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei abordate

Infarctul miocardic acut cu elevare (STEMI) sau fără elevare de segment ST (NSTEMI) excelează, asemeni componentelor de bază ale sindromului coronarian acut (SCA), prin rata superioară a decesului, ce determină, în mod concludent, indicele mortalității pacienților cu o cardiopatie ischemică în particular și cu afecțiuni cardiovasculare în general. Rezultatele mai multor studii transversale și prospective demonstrează că, pe parcursul ultimelor decenii, rata mortalității pacienților cu STEMI și NSTEMI atât în perioada spitalizării, cât și la distanța de 12 luni a scăzut cu o cotă cuprinsă între 42,3-61,8% odată cu perfectarea manevrelor de revascularizare primară, realizate în cadrul angioplastiei coronariene cu implantare de stent, precum și al terapiei postinfarct, în primul rând antiplachetare [1-9]. La ora actuală, datele acumulate permit evidențierea anumitor particularități privind mortalitatea în STEMI și NSTEMI, astfel că, în STEMI prevalează femeile, iar în NSTEMI – bărbații; la distanța de 1-5 ani după angioplastie, rata decesului pacienților cu NSTEMI depășește indicele iminent STEMI, dar în perioada primelor 12 luni, STEMI se impune printr-o rată a decesului mai mare, deși cu un increment nesemnificativ [9-11].

Tentativele de evaluare a predictorilor fezabili ai riscului decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI s-au marcat în diferite studii [12, 13] prin date neomogene și improprii, astfel că nu este consolidat încă un algoritm concludent de predicție. Totuși este de menționat în acest context că cele mai multe dovezi se centrează pe rolul vârstei, al diabetului zaharat, al numărului de artere coronariene culprit și al timpului revascularizării, al indicelor ecografici de estimare a remodelării cardiace, precum și al insuficienței cardiace [14, 15].

Conexiunea remodelării cardiace postinfarct și riscul MACE la distanță sunt mai larg studiate în STEMI, astfel că un studiu anterior al nostru a decelat valoarea predictivă remodelării patologice a miocardului manifestată prin majorarea cu 20% a volumului telediastolic și indicelui presiunii telediastolice a ventriculului stâng [16].

Rolul insuficienței cardiace (IC) în determinarea riscului MACE la pacienții cu STEMI și NSTEMI este interpretat parțial, dar o metaanaliză a rezultatelor a 4 trialuri clinice (PLATO, APPRAISE-2, TRACER și TRILOGY ACS), realizate pe 47,474 de pacienți cu SCA, a punctat tranșat că IC preexistentă sau apărută *de novo* are impact asupra riscului MACE la distanța de 30 de zile și 1 an [17]. În afecțiunile ischemice ale cordului, severitatea IC nu se corelează robust cu indicii remodelării cordului, dar, după debutul infarctului, remodelarea postinfarct, predilect în STEMI, devine un factor de influențare a evoluției clinice a pacientului.

Factorii de risc cardiovascular au, potrivit datelor mai multor studii [18, 19], o putere de impact asupra evoluției postinfarct, în mare măsură egală la pacienții cu STEMI și NSTEMI, grila jalonării lor în descreștere a predicției fiind analoagă: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hiperhomocisteinemia, dislipidemia, obezitatea.

Manevra de revascularizare, deși anihilează ischemia determinată de obstrucția totală sau subtotală a arterei coronariene epicardice *culprit*, se impune prin exacerbarea IC, întrucât intervine impactul reperfuziei, care lărgește zona de injurie a miocardului cauzată inițial de ischemie. Respectiv, această perioadă de evoluție postinfarct precoce (până la 24 de ore) merită o atenție deosebită, deoarece o toleranță scăzută a miocardului la reperfuzie condiționează o remodelare și o evoluție postinfarct precară la statusuri morfofuncționale preprocedurale similare ale miocardului. În acest aspect, este inteligibilă abordarea conceptuală a lui Gerd Heusch care coroborează severitatea impactului de reperfuzie în raport cu precondiționarea ischemică, astfel că o ischemie mai profundă a miocardului se va corela cu un impact redus, dată fiind semnificația vestigiilor adaptogene ale cardiomiocitului, inclusiv la nivel genetic, consolidate pentru perioada ischemiei [20]. Prin urmare, evaluarea și cuantificarea injuriei paradoxului reperfuziei ar fi un instrument de predicție a evoluției postinfarct la pacienții cu STEMI și NSTEMI, care poate face diferența privind riscul decesului intraspitalicesc și în perioadele cruciale: la distanță de 30 de zile, când se finalizează sinteza colagenului de tip III în cadrul remodelării postinfarct și 6 luni, când se finalizează sinteza colagenului de tip I.

Se impune importanța înțelegerii și a posibilității de evaluare și, respectiv, de corectare a factorilor care pot influența notabil evoluția postinfarct și riscul decesului odată cu revascularizarea și înlăturarea ischemiei miocardului, determinată de stenozarea coronarelor epicardice (LAD, circumflexă, dreapta). În acest sens, trebuie de notat semnificația a doi factori majori:

1. Injuria miocardului, iminentă reperfuziei în cadrul fenomenului Heusch.

2. Dereglarea microcirculației coronariene (DMC), care se estimează prin evenimentele vasospastice, dependente de leziunea și disfuncția endotelială și evenimentele microtrombotice cauzate de periclitarea hemostazei primare pe fundalul disfuncției endoteliale la nivelul prearteriolelor coronariene (500-100 mkm) și al arteriolelor precapilare (100-10 mkm). Mai multe studii demonstrează prezența DMC la pacienții cu STEMI și NSTEMI la cote de până la 50% [21-23] sau dezvoltarea acesteia după angioplastie, deci plauzibil declanșate de impactul reperfuziei. Diagnosticarea DMC este imposibilă în cadrul angiocoronarografiei și necesită intervenții neinvazive și invazive sofisticate și costisitoare, cum ar fi RMN, tomografia cu emisie de pozitron, testele de provocare cu acetilcolină, VIP și adenozină. Ischemia, la nivelul miocardului

subendocardic în cadrul DMC, influențează detrimental funcția lusitropă a cordului, capacitatea contractilă a miocardului și conduce la exacerbarea IC: astfel, poate fi un factor indispensabil al decesului cu valoare predictivă notabilă.

Insuficiența cardiacă periprocedurală, remodelarea cardiacă periprocedurală și factorii de risc cardiovascular pot fi estimați într-o categorie comună, dată fiind interrelația, fiziopatologică r și dependența lor reciprocă.

Așadar, disponibilitatea unui algoritm de evaluare a injuriei miocardului, cauzată de reperfuzie, precum și a DMC poate deveni inteligibil un algoritm de predicție a riscului decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI și de țintire a reperelor ce justifică corectarea tratamentului postinfarct. Rezolvarea acestui deziderat poate fi atinsă prin aplicarea strategiei multimarker. Două aranjamente conceptuale cruciale sunt inerente panoului multimarker prevăzut în contextul dat.

În primul rând, markerii selectați trebuie să reflecte mecanismele patogenetice-cheie ale tuturor evenimentelor fiziopatologice, implicate în hazardul decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI expuși angioplastiei.

În al doilea rând, selectarea punctelor cronologice minimale de estimare a nivelurilor circulante ale markerilor, pentru a decela, în mod suficient, semnificația lor predictivă asupra decesului la distanța de 12 luni.

Atitudinea conceptuală privind selectarea markerilor se bazează pe capacitatea lor de evidențiere a următoarelor mecanisme implicate infailibil în influențarea evoluției postinfarct, inclusiv injuria cauzată de reperfuzie:

- Inflamația.
- Leziunea și disfuncția endotelială.
- Dereglarea hemostazei.
- NETоza.
- Stresul oxidativ.
- Leziunea celulară.
- Activarea neuroendocrină.
- Remodelarea cardiovasculară.
- Disbioza.

Experiența noastră în aplicarea strategiei multimarker, precum și analiza datelor de literatură configurează semnificația markerilor clasici, dar și plauzibilitatea unui set de markeri noi cu perspectivă de estimare concludentă a afecțiunilor cardiovasculare [24]. În acest context, sunt de menționat următorii markeri noi: H-FABP (proteina de fixare a acizilor grași în cord), neopterina, neprilizina, endocanul și sindecanele, raportul factorului Willebrand/ADAMTS13 și microveziculele plachetare, zonulina. În mod deosebit, se impun markerii NETozei (elastaza neutrofilelor, MMP-8 și mieloperoxidaza), doi markeri care caracterizează activitatea neuroendocrină: raportul Ang 1-7/Ang II și autoanticorpii activatori către receptorii ETA ai ET-1, expresați pe miocitele netede vasculare și cardiomiocite, precum și pe markerii aterogenității, paraoxanaza-1, HDL-oxi și angiopoietina-2.

Evidențele acumulate în mai multe cercetări clinico-experimentale demonstrează efecte cardiovasculare benefice ale Ang 1-7 și opuse ale Ang II: antiproliferativ, antiapoptotic, antiinflamator, antioxidant, vasorelaxant etc. Sunt deja unele date preliminare care arată că reducerea raportul Ang 1-7/Ang II sub 0,65 (ie, 65%) are valoare predictivă privind evoluția IC acute și exacerbarea IC cronice [25, 26].

Studii recente aduc în discuție prezența autoanticorpilor activatori către receptorii ET-1 și Ang II (ie, ETA și AT1) la pacienții cu diferite afecțiuni cardiovasculare, asociate cu un status imun periclitat (eg, artrită reumatoidă, lupus, alergie etc), valorile serice ale cărora se corelează cu severitatea dishomeostaziei circulatorii [26]. Aportul lor fiziopatologic constă în faptul că acești autoanticorpi mimează acțiunea ET-1 și Ang II prin activarea receptorilor specifici.

Punctele cronologice suficiente în privința aplicării panoului multimarker și a determinării nivelurilor circulante ale markerilor sunt:

- La admitere, pentru a evidenția în mod complex statusul ischemic preprocedural.
- După 24 de ore de la momentul angioplastiei, astfel încât dinamica markerilor (în primul rând, ai leziunii celulare, ai inflamației și ai NETozei), în raport cu nivelul de admitere este importantă în aprecierea injuriei miocardului, indusă de reperfuzie în cadrul fenomenului Heusch. Acesta din urmă poate fi reprodus în manieră dozată și în condiții experimentale pe modelul de cord izolat izovolumic de șobolan, inclusiv în contextul cercetării rolului Ang 1-7.
- La distanța de 7 zile, când faza acută a infarctului miocardic este finalizată și trece în subacută prin asociere cu atenuarea răspunsului inflamator, determinată de expresia macrofagelor antiinflamatoare de tip 2 și anihilarea NETozei în contiguitate cu reducerea

activității stresului oxidativ. E plauzibil de admis că, în această perioadă a evoluției postinfarct markerii, explorați au valori serice autentice în vederea estimării DMC.

Aprecierea valorii predictive a markerilor privind riscul decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI are la bază determinarea ratei probabilității (ie, Odds ratio) în asociere cu devierile maximale ale markerilor față de control (ie, markerii determinați la persoanele sănătoase), precum și a discrepanței conținutului seric al markerilor la pacienții decedați și supraviețuitori.

Majoritatea markerilor preconizați pentru evaluarea riscului decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI reflectă mecanismele DMC (eg, inflamația, disfuncția endotelială, hemostaza etc), astfel că utilizarea lor este justificată la pacienții cu BCCnonobstructivă (BCCno), la care DMC este suportul fiziopatologic al paradigmelor INOCA și ANOCA. Este oportună, în acest context, compararea markerilor DMC la pacienții cu BCCnonobstructivă cu markerii estimați la pacienții cu STEMI și NSTEMI la ziua a 7-ea după angioplastie.

Elaborarea unui algoritm fezabil de predicție a riscului MACE și a decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 12 luni după angioplastie este un imperativ al cardiologiei moderne, care poate permite consolidarea reperelor de optimizare a tratamentului individualizat pentru perioada postinfarct. La ora actuală, sunt în desfășurare algoritmi de predicție cu implicarea inteligenței artificiale, care angrenează doar variabile clinico-funcționale, demografice iar din markeri cu aderență sigură la interfața patogenetică, doar nivelul troponinelor și al PCR [27, 28]. Prin complexitatea și entitatea sa biologică, panoul multimarker poate identifica modificări incipiente în dinamica evoluției postinfarct și, totodată, capabile să deceleze ponderea fiziopatologică a diferitor mecanisme cu putere de influențare a riscului, determinând, astfel, pe de-o parte, valoare predictivă a markerului, iar pe de altă parte, ținta terapeutică. Într-o metaanaliză amplă, realizată de X.Zhang et al. (2023), a rezultatelor diferitor studii în care s-au cercetat 216 de modele „machine learning" privind predicția decesului la pacienții cu SCA în baza indicatorilor clinico-funcționali și metabolici (eg, glicemia, creatinina), au ajuns la două concluzii certe: (1) predicția fiziopatologică notabilă a decesului la distanță aparține biomarkerilor și (2) exactitatea decelării țintei terapeutice aparține, de asemenea, biomarkerilor [29]. Mai mult, panoul multimarker poate fi tranșant și în predicția DMC la pacienții cu BCCno, întrucât raportul componentelor interfeței patogenetice este diferit de cel iminent SCA. În acest context are premoniție corespunzătoare relatarea lui P.Kalhor et al. (2025), în cadrul sesiunii științifice a Asociației Americane a Inimii, că raportul monocite-limfocite are o valoare predictivă mari mare decât PCR privind riscul MACE la pacienții cu statusul anginos fără obstrucția arterelor epicardice [30]. Prin urmare, dacă markerul clasic al inflamației, PCR, este subclasat în predicția BCCno care evoluează pe fundalul periclitării endoteliului și al reactivității endoteliului dependente în

contextul coroborării aportului inflamației, atunci este certă necesitatea de a consolida un algoritm de predicție a DMC, care reprezintă fundamentul patogenetic principal al bolii cronice coronariene nonobstructive.

În baza exegezei relatate, s-a configurat **scopul cercetării:**

Evaluarea panoului multimarker aplicat la pacienții cu STEMI, NSTEMI și BCCno pentru identificarea markerilor cu valoare predictivă înaltă a decesului la 12 luni, aprecierea severității leziunii de reperfuzie a miocardului, precum și evidențierea markerilor fezabili în diagnosticul dereglării microcirculației coronariene.

Obiectivele studiului:

1. Aprecierea ratei decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI la 12 luni.

2. Evaluarea în lotul pacienților cu STEMI a particularităților panoului multimarker la internare, la supraviețuitori și la pacienții decedați în intervalul de 12 luni.

3. Evaluarea în lotul pacienților cu NSTEMI a particularităților panoului multimarker la internare, la supraviețuitori și la pacienții decedați în intervalul de 12 luni.

4. Identificarea markerilor cu valoare predictivă la internare privind riscul decesului la 12 luni la pacienții cu STEMI și NSTEMI, prin calcularea raportului de șanse și a ariei de sub curba ROC (AUC).

5. Evaluarea comparativă a leziunii de reperfuzie a miocardului la pacienții cu STEMI și NSTEMI (decedați și supraviețuitori) prin estimarea caracterului modificării markerilor la distanța de 24 de ore în contextul conceptului fundamental Heusch.

6. Evaluarea comparativă a particularităților panoului multimarker al pacienților supraviețuitori și decedați cu STEMI și NSTEMI la 7 zile după angioplastie, perioadă care în plan fiziopatologic excelează prin temperarea inflamației și începutul remodelării postinfarct a miocardului.

7. Evaluarea caracterului modificării panoului multimarker la internare la pacienții cu BCCno și identificarea creșterilor și scăderilor celor mai pronunțate ale markerilor față de lotul de control, care, din perspectivă fiziopatologică, pot sugera dereglarea microcirculației coronariene.

8. Elaborarea algoritmului predictorilor decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI la distanța de 12 luni, precum și a dereglării microcirculației coronariene la pacienții cu BCCno cu menirea de optimizare a tratamentului individualizat.

Ipoteza de cercetare:

● Aplicarea panoului mulitmarker, estimat ca o componentă-cheie recunoscută în calibrul de estimare neinvazivă a dereglării microcirculației coronariene [31], va face posibilă evidențierea markerilor cu valoare predictivă asupra DMC și asupra paternelor fiziopatologice iminente, un beneficiu notabil, când posibilitățile diagnosticului instrumental al acesteia la pacienții cu BCCno sunt limitate.

● Complexitatea panoului multimarker, determinată de utilizarea markerilor ce reflectă mecanismele patogenetice de bază ale evoluției postinfarct precare, va face posibilă evidențierea predictorilor decesului la pacienților cu STEMI și NSTEMI.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese.

Suportul metodologic de cercetare este consolidat de numeroase metaanalize și studii prospective, care anunță drept obiectiv imperativ importanța evaluării posibilităților de predicție a dereglării microcirculației coronariene la pacienții cu SCA și, în special cu BCCno, la care DMC reprezintă interfața patogenetică principală a evoluției clinice. Aplicarea în acest context a panoului multimarker este relevantă în aspectul mai multor propensiuni:

- Disponibilitatea net superioară a utilității, comparativ cu manevrele instrumentale; invazive sau neinvazive.
- Capacitatea de evidențiere a mecanismelor și a evenimentelor fiziopatologice responsabile.
- Justificarea prin predictorii apreciați a țintelor terapeutice la conotația optimizării tratamentului individualizat.

Totodată, predicția riscului decesului la pacienților cu STEMI și NSTEMI la distanța de 12 luni după revascularizare prin utilizarea markerilor evidențiați în cadrul utilizării panoului multimarker lărgește, considerabil calibrul aplicabilității acestei paradigme de expectanță predictivă, fapt ce consolidează, argumentat, revendicările în strategiile terapeutice iminente perioadei postinfarct.

Utilizarea manevrelor statistice moderne la conotația aprecierii valorii predictive a markerului, cum ar fi curba ROC și valoarea odds ratio, justifică verosimilitatea rezultatelor obținute.

Noutatea și originalitatea științifică a cercetării

Aplicarea panoului multimarker din 44 de markeri clasici și noi pentru identificarea predictorilor decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI.

În premieră pentru Republica Moldova s-a evaluat semnificația fiziopatologică a markerilor noi: autoanticorpii activatori către receptorii ETA ai ET-1, raportul Ang1-7/Ang II, neprilizina, endocanul și veziculele plachetare, privind evoluția STEMI, NSTEMI și DMC.

Evaluarea statusului proaterogen al pacienții cu STEMI, NSTEMI și BCCno prin aprecierea complexă a markerilor: paraoxanaza-1, HDL-oxi și angiopoietina-2.

S-a elaborat o metodă precisă de determinare a nivelului sangvin al HDL-oxi, care reflectă capacitatea compromisă a HDL de sechestrare a colesterolului din zona celulelor spumoase, cantonate în zona neointimei.

Identificarea autoanticorpilor activatori către receptorii ETA ai ET-1 la pacienții decedați cu STEMI și NSTEMI.

Dovezi inedite față de rolul IL-1β și al receptorilor către IL-6 în răspunsul inflamator la pacienții cu STEMI și NSTEMI, precum și vizavi de predicția decesului.

Estimarea toleranței miocardului la ischemie-reperfuzie la pacienții cu STEMI și NSTEMI decedați și supraviețuitori vizavi de conceptul lui Heusch, care vizează legătura dintre severitatea statusului ischemic și toleranța miocardului la reperfuzie, fapt apreciat în studii fundamentale.

Elaborarea unui algoritm de predicție a DMC la pacienții cu BCCno.

Problema importantă, soluționată în domeniul respectiv.

Prin aplicarea panoului multimarker, au fost evidențiați predictorii dereglării microcirculației coronariene, precum și ai decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI la distanța de 12 luni după revascularizare, fapt ce permite aprecierea aportului patogenetic al interfețelor fiziopatologice și optimizarea tratamentului individualizat.

Semnificația teoretică a rezultatelor

În baza analizei particularităților modificării nivelurilor circulante ale markerilor iminenți mecanismelor patogenetice principale ale dishomeostaziei circulatorii, s-au adus dovezi inedite privind rolul inflamației, al disfuncției endoteliale și al NETozei în evoluția postinfarct, dar și privind riscul decesului.

A fost identificat aportul dereglării hemostazei primare în evoluția DMC, al creșterii raportului von Willebrand/ADAMTS13 și al conținutului seric al microparticulelor plachetare.

Conceptul fiziopatologic al activării neuroendocrine la pacienții cu STEMI și NSTEMI a fost completat prin reducerea raportului Ang 1-7/Ang II, prin creșterea nivelului neprilizinei, care se corelează cu declinul Ang 1-7, confirmând capacitatea endopeptidazei de degradare a heptapeptidului.

Este demonstrat un mecanism plauzibil al periclitării statusului imun, privind riscul decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI, manifestat prin prezența autoanticorpilor activatori către receptorii ETA ai ET-1.

Este evidențiat un mecanism inedit al aterogenității și impactului acesteia la pacienții cu STEMI și NSTEMI, bazat pe elevarea HDL-oxi și a angiopoietinei-2 în contiguitate cu reducerea paraoxanazei-1.

Este dovedit rolul disbiozei în evoluția STEMI și NSTEMI, lipopolizaharidele și zonulina fiind markerii iminenți.

Este confirmat fenomenul Heusch la pacienții cu STEMI și NSTEMI expuși angioplastiei, precondiția ischemică fiind un factor care determină, concludent, severitatea injuriei miocardului în reperfuzie, dovedită, în primul rând, prin incrementul relativ al markerilor leziunii celulare: H-FABP și albumina ischemic modificată.

Este confirmat rolul plauzibil al GDF-15 în predicția DMC la pacienții cu BCCno.

Valoarea aplicativă a rezultatelor

● A fost propus un panou format din 5 markeri cu valoare predictivă pentru riscul de decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI la 12 luni după angioplastie potrivit valorii AUC din curba ROC (IL-1β, IL-6-R, endocanul, NT-proBNP și MMP), iar atenuarea mecanismelor patogenetice inerente (inflamația, disfuncția endotelială și a hemostazei) prin strategii farmacologice țintite poate susține investigarea tratamentului individualizat (de exemplu, anticorpi monoclonali, gliflozine, agoniști ai receptorului GLP-1, cilostazol).

● A fost evidențiată relevanța markerului H-FABP pentru evaluarea leziunii de reperfuzie a miocardului în contextul conceptului lui Heusch, precum și posibila contribuție a NETozei. Reducerea farmacologică a acestui proces (de exemplu, prin colchicină în faza acută a infarctului) ar putea fi studiată pentru limitarea necrozei miocardice și a riscului de deces la pacienții cu STEMI și NSTEMI.

● A fost propus un panou pentru investigarea DMC la pacienții cu BCCno, ai cărui markeri ar putea contribui și la caracterizarea endotipurilor fiziopatologice și la investigarea tratamentului individualizat: IL-1β, IL-6-R și Apo-2 ca markeri ai inflamației, disfuncției și rigidității endoteliale; MMP și Willebrand/ADAMTS13 ca markeri ai afectării hemostazei primare; GDF-15 ca marker integral al inflamației, stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și remodelării coronariene.

Aprobarea rezultatelor științifice

Rezultatele științifice obținute pe parcursul cercetării au fost prezentate și discutate în cadrul comunicărilor științifice, la mai multe forumuri internaționale de specialitate: „Al 61-lea Congres Național de Cardiologie”, 21–24 septembrie 2022, Sinaia, România, în cadrul căruia

lucrarea prezentată a fost distinsă cu „Premiul II”; Congresul Societății Europene de Cardiologie, 25–28 august 2023, Amsterdam, Olanda; Congresul Societății Europene de Cardiologie, 30 august – 2 septembrie 2024, Londra, Marea Britanie; „Al 63-lea Congres Național de Cardiologie”, 18–21 septembrie 2024, Sinaia, România; Congresul Societății Europene de Cardiologie, organizat împreună cu World Congress of Cardiology, 29 august – 1 septembrie 2025, Madrid, Spania; „Al 64-lea Congres Național de Cardiologie”, 17–20 septembrie 2025, Sinaia, România, în cadrul căruia lucrarea prezentată a fost distinsă cu „Premiul II”; Congresul Societății Europene de Cardiologie, 28–31 august 2026, München, Germania; „Al 65-lea Congres Național de Cardiologie”, 16–19 septembrie 2026, Sinaia, România, în cadrul căruia participarea științifică a fost apreciată prin acordarea unei diplome.

Rezultatele cercetărilor au fost prezentate și în cadrul saloanelor internaționale de invenții: „Al 49-lea Salon Internațional de Invenții de la Geneva”, 17–21 aprilie 2024, Geneva, Elveția, cu invenția „The circulating endothelial progenitor cells – a predictor of coronary microcirculation disorder and major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with acute myocardial infarction without ST segment elevation”; „Al 50-lea Salon Internațional de Invenții de la Geneva”, 9–13 aprilie 2025, Geneva, Elveția, cu invenția „SR-Co-ATPase circulante: un indicateur de la lésion myocardique due à la reperfusion et du risque de mortalité après une angioplastie coronaire”, distinsă cu „medalia de aur”.

Participarea la manifestările științifice de prestigiu internațional, precum și distincțiile obținute în cadrul congreselor de cardiologie și saloanelor internaționale de invenții confirmă recunoașterea și relevanța științifică a rezultatelor cercetării, precum și potențialul acestora de aplicare în practica medicală.

Implementarea rezultatelor științifice

Rezultatele științifice obținute în cadrul cercetării sunt valorificate și utilizate în activitatea de cercetare științifică ulterioară desfășurată în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie și al Spitalului Polivalent „Novamed”. Totodată, rezultatele cercetării sunt integrate în elaborarea materialelor didactice utilizate în procesul de instruire și formare profesională în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”.

Sumarul compartimentelor tezei

Actualitatea și importanța temei abordate. Este argumentată și justificată semnificația conceptuală și relevanța clinică a evaluării predictorilor dereglării microcirculației coronariene în sindromul coronarian acut și în BCCno prin utilizarea panoului multimarker, dar și relevanța

predictorilor riscului decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 12 luni după angioplastie. Este expus scopul studiului și trasate obiectivele de cercetare.

Capitolul 1. Analiza situației în domeniul de studiu. În acest capitol, sunt prezentate datele literaturii de specialitate actuale, privind reperele fiziopatologice ale evoluției STEMI și NSTEMI, implicate în evoluția clinică precară postinfarct, inclusiv decesul pacienților în spital și la distanța de 12 luni. Sunt apreciate componentele de bază ale interfeței patogenetice ale remodelării sistemului coronarian și a miocardului, cum ar fi inflamația, disfuncția endotelială, NEToza etc. Este relatată legătura între precondiția ischemică și toleranța miocardului la impactul de reperfuzie în contextul conceptului expus de G.Heusch. Sunt prezentate evidențele acumulate până în prezent cu privire la markerii apreciați cu valoare predictivă asupra riscului dezvoltării MACE și al decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI. Sunt semnalate mecanismele patogenetice principale ale evoluției DMC, precum și posibilitățile diagnosticului instrumental al acesteia.

Capitolul 2. Materiale și metode de studiu. În acest capitol, sunt expuse principiile de formare a loturilor de pacienți cu STEMI și NSTEMI în cadrul studiului retrospectiv de cohortă, precum și cu BCCno în cadrul studiului analitic descriptiv. Este nominalizat panoul format din 44 de markeri determinați în ser la admitere pentru pacienții cu SCA și BCCno. Este arătat principiul estimării fenomenului Heusch. Sunt specificate manevrele statistice, aplicate în sensul aprecierii semnificației datelor comparate și a valorii predictive a markerilor (eg, M±SD, Mediana, t-Student, curba ROC, odds ratio).

Capitolul 3. Profilul clinic-evolutiv și omogenitatea loturilor de studii ale pacienților cu STEMI și NSTEMI. În acest capitol, sunt prezentate particularitățile clinice și paraclinice ale pacienților decedați și supraviețuitori din lotul STEMI și lotul NSTEMI. De asemenea, este relatată caracteristica terapeutică iminentă decedaților și supraviețuitorilor. Compararea majorității indicilor examinați demonstrează, conform valorii $p>0.05$, diferența nesemnificativă, fapt ce indică asupra omogenității loturilor de decedați și de supraviețuitori.

Capitolul 4. Estimarea panoului multimarker la pacienții cu STEMI și NSTEMI, supraviețuitori vs decedați. În acest capitol, sunt prezentate, în manieră comparativă, valorile serice ale celor 44 de markeri la admitere și la distanța de 7 zile după revascularizare la pacienții supraviețuitori și decedați din loturile STEMI și NSTEMI, evaluate în cadrul studiului retrospectiv. Sunt expuse valorile odds raito ale markerilor cu valoare predictivă asupra riscului mortalității, precum și curbele ROC ale acestora. De asemenea, este demonstrată toleranța la reperfuzie a miocardului prin evaluarea modificării markerilor după 24 ore de la momentul revascularizării.

Capitolul 5. Profilul clinic și panoul multimarker la admitere al pacienților cu BCCno.

În acest capitol, se descriu particularitățile clinice ale pacienților cu BCCno. De asemenea, sunt prezentate valorile serice ale markerilor la admitere comparativ cu lotul de control.

1. REPERE FIZIOPATOLOGICE PRIVIND PREDICȚIA STEMI ȘI NSTEMI, BCCno ȘI A DEREGLĂRII MICROCIRCULAȚIEI CORONARIENE

1.1. STEMI și NSTEMI: de la repere fiziopatologice de evoluție la consolidarea algoritmului terapiei individualizate

În contextul performanțelor diagnostice și terapeutice ale cardiologiei intervenționale, atinse în ultimele decenii, evoluția postinfarct a pacienților cu STEMI și NSTEMI a fost notabil ameliorată rata efectelor cardiovasculare majore (MACE), în primul rând a mortalității la distanța de 1-5 ani. Totuși, potrivit ultimelor relatări rata decesului pacienților cu STEMI la distanța de 1 an se menține în medie până la 17%, iar a pacienților cu NSTEMI - până la 10-13% [32-36]. Corelarea robustă a ratei mortalității cu vârsta și diferiți factori de risc cardiovascular nu a fost evidențiată în toate studiile. Astfel, recent, P.Janjani și colab. (2026) au raportat că tabagismul nu s-a decelat drept un factor de risc independent și nu influențează semnificativ rata decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI la distanța de 1 an, aceasta fiind estimată ca 10,23% (calculată în eșantion de 645 de pacienți) și, respectiv, 6,23% (calculată în eșantion de 384 de pacienți) [37]. Totodată, la o perioadă de peste 1 an de la angioplastie, decalajul cotelor decesului se atenuează, iar explicațiile impuse necesită dovezi mai concludente, în primul rând, privind evoluția postinfarct a pacienților cu NSTEMI. Menționăm că evoluția NSTEMI poate avea loc și la pacienții cu ocluzia totală a arterelor epicardice, dar care au o rețea a microcirculației coronariene bine dezvoltată, condiționând modificările ECG compatibile cu diagnosticul NSTEMI [38-40]. Ocluzia totală a arterelor epicardice la pacienții cu NSTEMI abordează necesitatea implementării unui algoritm de desemnare a perioadei de revascularizare, precum și de stratificare a riscului, inclusiv al decesului pacientului la distanță [41]. Identificarea unui algoritm de predictori fiabili, privind riscul decesului, este oportună la conotația justificării tratamentului individualizat al pacientului. Prognoza evoluției atât STEMI, cât și NSTEMI este indispensabilă de calitatea remodelării cardiovasculare (ie, remodelarea arterelor coronariene, remodelarea miocardului și continuum-ul vas-cord-vas), care, la rândul său, excelează prin:

- entitatea evenimentelor patologice a cordului la diferite perioade critice după revascularizarea miocardului;
- relația dintre componentele principale ale interfețelor patogenetice proprii acestor perioade.

În plan cronologic, evoluția postinfarct a pacienților cu STEMI și NSTEMI cuprinde câteva perioade critice: primele 4-6 ore; 24 ore; 72 ore; 7 zile; 90 de zile și 6 luni. Pentru fiecare perioadă, este caracteristic un anumit patern fiziopatologic al reactivității homeostaziei circulatorii în general și al cordului, în particular, la baza căruia se află interrelații mutuale între mecanismele

patogenetice cardinale: răspunsul inflamator și activitatea stresului oxidativ cu potențare reciprocă pe fundalul disfuncției endoteliale, activitatea neuroendocrină și sistemul de control al proliferării și al migrării celulare, al fenotipului contractil al miocitelor netede coronariene și al reactivității matricei extracelulare. Evaluarea apodictică a complexității și a particularității acestor interfețe reprezintă o variabilă importantă a formulei de consolidare a algoritmului de predicție și de optimizare a strategiei terapeutice pentru perioada postinfarct. Rezolvarea acesteia ar avea, incontestabil, o oportunitate clinică maximă prin aplicarea panoului multimarker, dat fiind faptul că, în ultimii ani, este în ascensiune exponențială implementarea diferitor markeri în diagnosticul și predicția dishomeostaziei circulatorii, care reflectă, prin suficiente dovezi, mecanisme patogenetice, inerente patologiilor cardiovasculare. Astfel, prin analiza panoului multimarker aplicat la diferite borne fiziopatologice ale evoluției postinfarct la pacienții cu STEMI și NSTEMI, pot fi identificați predictori redutabili ai riscului decesului, dar pot fi decelate și mecanismele patogenetice principale, care se anunță drept ținte terapeutice. Riscurile incipiente ale evoluției pacientului revascularizat în contextul STEMI și NSTEMI sunt evenimentele postprocedurale, cauzate de tromboembolia distală stentării arterei *culprit*, precum și de fenomenul Hollenberg sau „no-reflow”. Deznodământul acestor evenimente este infarctul miocardic periprocedural sau IM de tip 4a, declanșat la nivelul microcirculației coronariene [42]. La pacienții cu NSTEMI, epavele trombotice din placa aterogenă a arterei culprit sunt mai mici, astfel că zona IMA 4a se află mai profund, deci mai aproape de endocard [43]. Sindromul no-reflow postprocedural reprezintă consecința a două evenimente: (1) ocluzia tromboembolică a unei arteriole din bazinul arterei culprit revascularizate și (2) spasmul durabil al acesteia, indus de tromboxan A2 și ET-1. Embolizarea distală și spasmul microcirculator pot să agraveze considerabil injuria cauzată de impactul ischemie-reperfuzie. La ora actuală, nu este validat un algoritm de predictori ai sindromului no-reflow și ai riscului de IMA4a, dar se aplică scorul NORPACS, care angrenează șase variabile determinate înainte de manevra de reperfuzie [44]. Deși fenomenul no-reflow este acceptat drept o condiție detrimentală a evoluției post-PCI, nu sunt consolidate măsuri de prevenție și tratament [45]. Riscul decesului în cadrul declanșării sindromului no-reflow este crescut, iar prezența lui la pacienții cu STEMI se înscrie în limitele 4,4-9,3% [46]. Se vehiculează, în acest context, impactul hipertensiunii arteriale, al diabetului zaharat și al dislipidemiei, precum și rolul revascularizării arterei descendente stângi.

În ceea ce privește markerii cu valoare diagnostică și predictivă asupra riscului tromboembolizării și asupra fenomenului no-reflow după revascularizare, mai multe sufragii sunt acumulate pentru markerii leziunii și ai disfuncției endoteliale, care sunt și repercusiuni directe ale impactului mecanic al angioplastiei (figura 1.1).

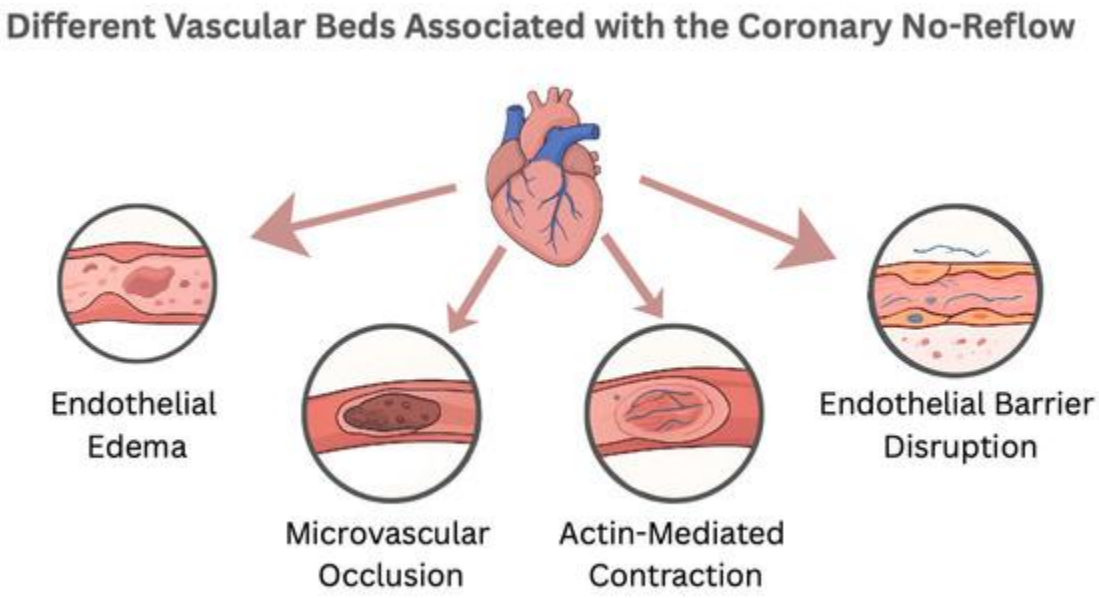


Figura 1.1. Factorii potenți de inducere a fenomenului no-reflow post PCI [47]

Dacă injuria mecanică a endoteliului vascular constituie o consecință imediată a angioplastiei, atunci, consecința incipientă a acesteia este răspunsul inflamator, cauzat de activarea genelor proinflamatoare la acțiunea paternelor moleculare ale factorilor derivați de celulele lezate. Necroza este o precondiție notabilă de declanșare a răspunsului inflamator, care are atât conotații benefice, cât și negative, îndeosebi dacă se asociază cu o infiltrare de proporții a neutrofilelor în zona de necroză a miocardului. Aportul infiltrării mononuclearelor în cadrul IMA are un aport patogenetic concludent asupra evoluției clinice și funcționale a pacientului cu STEMI și NSTEMI, precum și asupra riscului decesului postinfarct, deoarece, odată cu acumularea neutrofilelor, se realizează extinderea zonei de necroză a miocardului prin mecanismul definit ca NEToză cu vârful expresiei la distanța de 24 de ore. La această perioadă se decelează și severitatea maximă a injuriei miocardului, cauzată de reperfuzie. Mai mult, deja la această perioadă incipientă a evoluției postinfarct se declanșează fenomenul de remodelare a miocardului, paternul căreia instalat la finalizarea acesteia (5-6 luni post-PCI), adaptivă sau patologică, influențează riscul MACE și al decesului. Astfel, la borna cronologică de 24 ore a evoluției STEMI și NSTEMI NETоza și impactul ischemie-reperfuzie sunt piesele de bază, iar markerii acestora pot avea valoare predictivă notabilă asupra evoluției postinfarct.

1.2. NETоza și entitățile fiziopatologice, aport fiziopatologic în STEMI și NSTEMI

Odată cu descoperirea fenomenului de NEToză, fiziopatologia injuriei miocardului în cadrul IMA a angrenat mecanisme inedite, care justifică cercetarea caracterului modificării markerilor specifici, corelarea lor cu riscul MACE, al decesului și al remodelării miocardului. Totodată, NETоza se anunță și ca țintă terapeutică sub aspectul beneficiilor clinice și funcționale

expectative, derivate din posibilitatea de atenuare a acesteia. Filogenetic, NETоza a fost concepută ca un instrument de combatere a patogenilor, dat fiind numărul mare al polimorfonuclearelor, dimensiunea lor mică (5-6 mkm) și extravazarea facilitată. NEToza, ca un proces de pieire a neutrofilelor infiltrate și activate în miocard, impune formarea unei rețele extracelulare, compusă predilect din cromatină decondensată, material DNA nuclear și mitocondrial, histoni, enzime proteolitice, radicali liberi de oxigen (RLO), elastază, mieloperoxidază (MPO), care, în ansamblu, declanșează, prin citotoxicitatea manifestă, răspunsul inflamator și tromboza, iar tratamentul anticitokinic are efectul atenuant al impactului NETozei (figura 1.2).

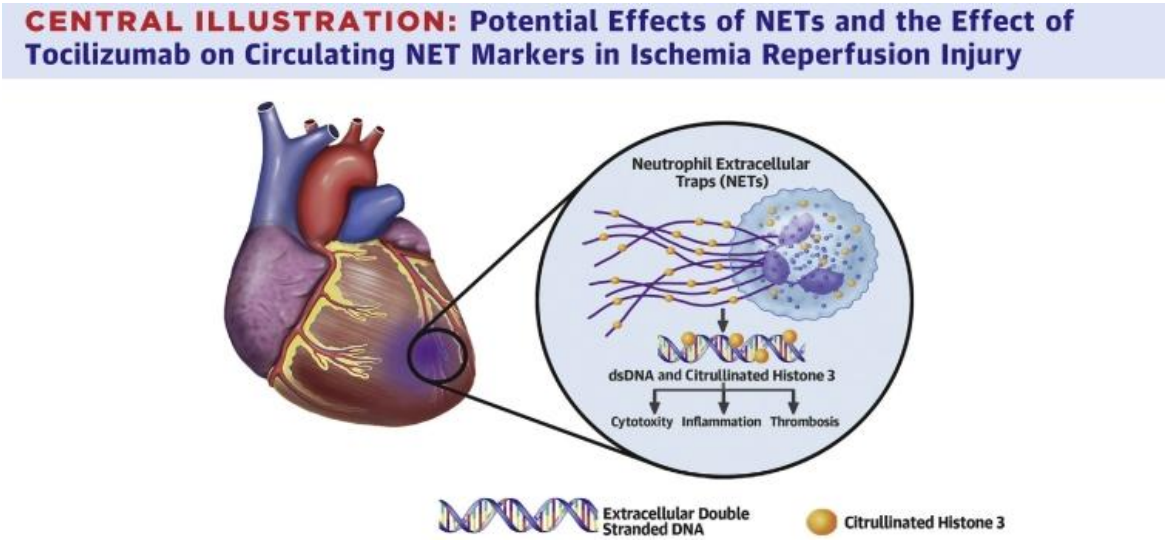


Figura 1.2. Efectele NETozei, abordarea administrării antagonistului IL-6 [48]

Această rețea extracelulară, definită ca NET (Neutrophil Extracellular Trap), a fost pentru prima dată, descrisă de Volker Brinkmann și Arturo Zychlinsky în 2004 și, conceptual, tratată ca o capcană făcută de neutrofile în vederea captării, a localizării și a distrugerii agenților patogeni [49]. Astfel, filogenetic, NET-oza, s-a consolidat ca un instrument al imunității înnăscute (nespecifice) în cadrul procesului de defensivă a organelor contra microorganismelor, anume prin proprietatea de a forma NET-uri. Efectul bactericid al NET-ului este asigurat de către componentele neutrofilelor care, prin exocitoză, au aderat la rețeaua cromatinei denaturate: proteinele cationice, elastaza, catepsina G, RLO, halogenații oxigen-dependenți, formați în reacția dintre peroxidul de hidrogen și MPO în prezența anionilor de Cl [50]. Dezintegrarea structurală a membranei neutrofilelor este condiția principală de formare și extindere a NET-ului, dar aceasta, indiferent de natura factorilor trigger intra- și extracelulari, reprezintă un ultraj concludent față de supraviețuirea leucocitului. Respectiv, formarea NET-ului poate fi realizată pe fundalul păstrării vitalității și capacității de fagocitoză a neutrofilelor (așa-numitul NET cu NEToză reversibilă, deci fără moartea celulară), dar mai frecvent, se produce NEToza cu pierea celulei polimorfonucleare. Aceasta din urmă se produce după un patern iminent necrozei, scenariul căruia impune evenimente

consecutive similare (leziunea membranei, hiperosmolaritatea intracelulară, tumescența și autoliza celulei), dar cu o evoluție mai lâncedă [51]. Prin urmare, acest gen de NEToză este entitatea „cimitirului neutrofilelor infiltrate", care devine un factor trigger de activare a răspunsului inflamator, a stresului oxidativ și a remodelării matricei extracelulare. Moartea neutrofilelor prin apoptoză este confirmată de mai mulți autori, aceasta fiind, ca regulă, constatată în mediu alcalin și declanșată pe calea extrinsecă după modelul ligand-receptor și mediată de caspaza 8 activată prin trimerizare. Abordarea NETozei în medicină a conturat noi valențe odată cu dovezile acumulate în cercetările fundamentale, care dovedesc declanșarea NETozei în afara atacului biologic de către paternele moleculare, derivate de injurie, DAMP (Damage Associated Molecular Patterns), acțiunea cărora este proprie inflamației sterile (ie, neinfecțioase). Respectiv, ischemia, hipoxia, ischemia-reperfuzia, stresul oxidativ, etc. sunt condițiile principale de formare a DAMP-ului, a declanșării NET-ozei și instalării NET-ului. În acest context, sunt inteligibil evidențiate stările patologice având riscul maxim al NETozei, cum ar fi infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, ateroscleroza etc. e remarcabil că acțiunea DAMP de declanșare a NET-ozei este mediată, ca și în cazul acțiunii paternelor moleculare, derivate de factori patogeni, PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns), de aceleași familii de receptori membranari, transmembranari și citozolici, familia de receptori Toll-like fiind considerată mai însemnată. Neutrofilul exprimă, cu excepția tipului 3, toate familiile de receptori Toll-like, iar citokinele proinflamatoare, în primul rând, IL-8, cresc similar altor celule, expresia lor fiind influențată de neutrofilele infiltrate în țesut [52]. Așadar, condițiile patologice, apte să asigure pasajul transvascular facilitat al neutrofilelor și declanșarea fenomenului de NEToză și NET sunt repere patogenetice importante în injuria tisulară, dat fiind impactul alterativ notabil al NET-ului bazat pe acțiunea unor factori:

- RLO (neutrofilele sunt surse importante de anion superoxid și peroxid de hidrogen).
- Metaloproteinaze (MMP). Neutrofilele exprimă, prin sine, MMP-8, iar pe de altă parte, RLO eliberați în cadrul NETozei activează alte familii de MMP ale matricei extracelulare.
- Elastaza și proteinele cationice.
- Acidului hipocloros (HOCL), care derivă din reacția între MPO și peroxidul de hidrogen. Neutrofilul excelează, în rândul altor leucocite, prin capacitatea superioară de expresie a mieloperoxidazei, enzima cu hem estimată și prin prisma capacității de declanșare a răspunsului inflamator [53].
- Enzimele lizozomale (eg, catepsina G). Impactul NETozei în IMA este strâns legat de activarea inflamasomului, care va conduce la activarea primară a IL-1β rezultând expresia

citokinelor proinflamatoare (eg, IL-6) și a caspazei 1, capabilă se activeze faza de execuție a apoptozei [54]. Un obiectiv de fond al abordării rolului NETozei în STEMI și NSTEMI impune soluționarea ponderilor fiziopatologice, care va optimiza predicția și terapia individualizată. Vizavi NSTEMI, exegeza rolului patogenetic al NETozei are un suport conceptual concludent. În primul rând, dereglarea microcirculației coronariene în contiguitate cu disfuncția endotelială și răspunsul inflamator este o condiție necesară și prielnică pentru pasajul transcapilar al neutrofilelor. Citokinele proinflamatoare induc expresia selectinelor (E și P) și al moleculelor de adeziune intercelulară, care asigură migrarea polimorfonuclearelor în miocardul ischemizat. În al doilea rând, DAMP-ul care derivă din necroza miocardului este un stimulator puternic al NETozei nu numai prin intermediul receptorilor Toll-like, dar și în contextul angrenării inflamasomului. Fenomenul de NEToză poate explica severitatea evoluției clinice postinfarct a pacienților cu NSTEMI și rata mortalității egală sau chiar mai mare față de STEMI, întrucât complianța miocardului subendocardic, de fapt compromisă prin infarct, este și mai mult afectată prin depozitările de fibrină în combinație cu efectul protrombotic, specific pentru capcana NETozei. Rețeaua de cromatină denaturată este o sursă importantă de factor tisular, care facilitează activarea trombinei și a diseminării fibrelor de fibrină între cardiomiocite. Expansiunea zonei de necroză a miocardului în NSTEMI, după epizodul de ischemie inerent arterei culprit cu ocluzie submaximală, poate fi, în mare parte, cauzată de NET, iar MPO, MMP-8 și elastaza se anunță componentele de bază ale NET-ului implicate în acest proces. Activarea fibroblastelor de componentele NET-ului este, de asemenea, un aspect peiorativ al remodelării postinfarct a miocardului bazat pe creșterea spațiului de fibroză reactivă și substitutivă. Anume acești markeri sunt anunțați ca markeri specifici ai NETozei [55]. În al treilea rând, studii experimentale au demonstrat aportul NETozei în aterotromboza microcirculației coronariene, prezența NETozei chiar în trombusuri și corelarea ei directă cu severitatea injuriei ischemice a miocardului. În studiile clinice, evaluarea rolului NETozei în patogenia NSTEMI este dificilă în aspectul tehnico-metodologic, aceasta fiind posibilă indirect prin intermediul markerilor biochimici circulanți, care pot reflecta nativitatea fiziopatologică a diferitor etape și segmente ale NETozei și ale NET-ului și, totodată, care pot avea valoare predictivă certă asupra diagnosticului și asupra prognosticului NSTEMI. În acest sens, sufragiile maxime aparțin unor criterii:

1. Markerii pasajului transendotelial al neutrofilelor: Selectina E, ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule), fosfolipaza A2 (PhA2) și IL-8.

2. Markerii ce reflectă componentele principale ale NET-ului: elastaza neutrofilelor (EN), MPO, MMP-8, ADN-ul nuclear. De asemenea, se vehiculează semnificația fiziopatologică a neutrofilelor cu densitatea joasă (CD33+/CD16-) sau imature, care au o activitate proinflamatoare majorată, inclusiv privind NETоza și NET-ul, cota acestora fiind semnificativ ridicată la pacienții cu infarct miocardic [56]. Prin urmare NETоza este o pârghie de creștere notabilă a zonei de necroză ischemică primară, cota acesteia poate fi până la 100%, iar atenuarea stresului oxidativ, care derivă din neutrofile, are efect benefic asupra injuriei adiționale a miocardului [57]. Perioada critică în STEMI și NSTEMI privind impactul NETosis este de 24 ore, perioada de infiltrare maximă a polimorfonuclearelor. Biomarkerii NETozei justificați la ora actuală, privind estimarea hazardului formării capcanei și injuriei tisulare, sunt proteazele, în primul rând cele specifice (MMP-8 și elastaza), care, în proporție de 85-90%, sunt înmagazinate în neutrofile, precum și markerii ADN-ului și histonului citrulinat [58]. Sunt deja semnalate rezultatele unor cercetări clinice, care demonstrează legătura directă dintre nivelul circulant al markerilor NETozei și severitatea evoluției STEMI și NSTEMI, riscul MACE, precum și aportul moleculelor de adeziune intercelulară (eg, selectinele E și L, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1) în extravazarea neutrofilelor [59-61]. Nivelul circulant al acestor molecule de adeziune se corelează cu respectivul conținutul seric al markerilor NETozei, fapt ce evidențiază rolul disfuncției endoteliale în promovarea extravazării neutrofilelor. Una din strategiile terapeutice eficiente de atenuare a NETozei se bazează pe administrarea colchicinei [51]. Mecanismul principal al colchicinei constă în efectul ei asupra tubulinei-a și tubulinei-β, fapt ce conduce la periclitarea polimerizării tubulinei, iar stabilizarea citoscheletului conduce la diminuarea transportului intracelular și previne fisiunea cromatinei (figura 1.3).

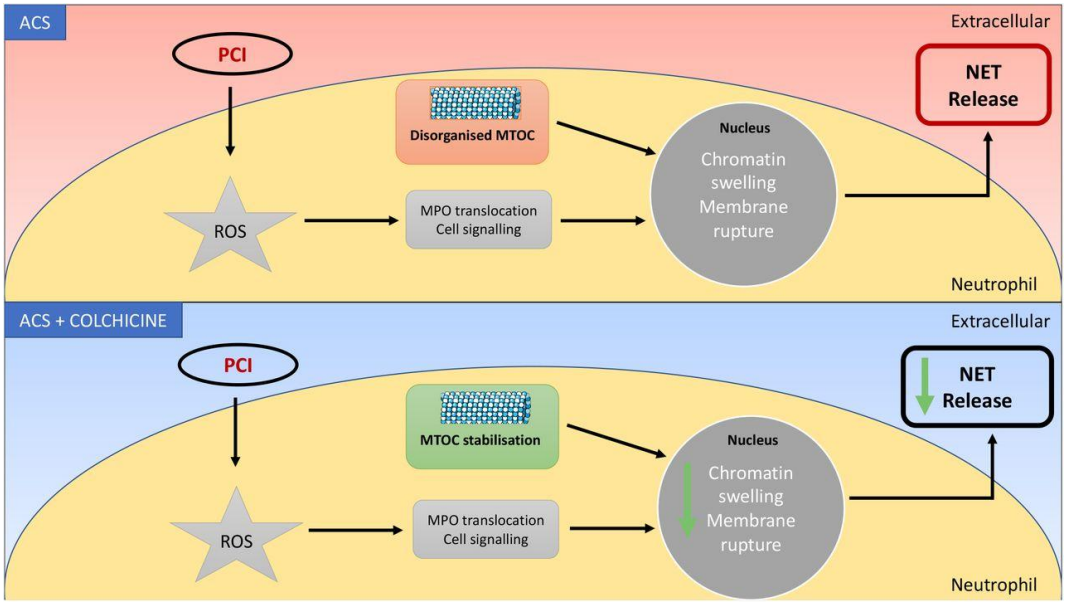


Figura 1.3. Colchicina stabilizează citoscheletul și diminuează descărcarea neutrofilelor [62]

Trialul COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) a demonstrat în premieră că colchicina (1,5 mg) administrată cu 7 ore înaintea procedurii de angioplastie atenuează riscul evenimentelor ischemice ale miocardului postprocedurale la pacienții cu IMA prin deprecierea NETozei și, totodată, stabilizează placa aterogenă [63]. Y.Li et al. (2024) au demonstrat în modelul murin de IMA: colchicina ameliorează evoluția la distanță a remodelării miocardului și un mecanism dovedit în acest sens constituie atenuarea producției de RLO și de citokine proinflamatoare [64]. Inflamația și NETоza se află într-o relație reciprocă, astfel că citokinele proinflamatoare facilitează infiltrarea neutrofilelor, iar peria lor augmentează răspunsul inflamator, inclusiv prin intermediul stresului oxidativ [65]. Deși inflamația are și efect benefic în zona de necroză a miocardului prin stimularea procesului de eradicare a noxelor celulare derivate de necroză, NEToza excedează intensitatea acesteia, declanșând fațeta negativă a inflamației. În acest context, s-a presupus efectul benefic al statinelor, efectul pleiotrop al cărora se bazează pe acțiunea antiinflamatoare și antioxidantă. S.Radbakhsh et al. (2022) au relatat capacitatea statinelor de a atenua NEToza, efect independent de acțiunea lipolitică a acestora [66], iar K.Stepien et al (2024) au confirmat ulterior acest beneficiu [67]. Prin urmare, evaluarea nivelurilor circulante ale markerilor inflamației în primele 24 de ore după angioplastie reflectă în același timp și gradul NETozei, precum și riscul evoluției postinfarct și pot fi un reper de administrare a colchicinei și statinelor [68, 69]. Atenuarea inflamației acute în primele 24 ore va limita creșterea zonei de necroză a miocardului, iar atenuarea inflamației cronice va fi o pârghie de ameliorare a remodelării cordului la distanță, care evident va influența pozitiv riscul MACE și a decesului (figura 1.4).

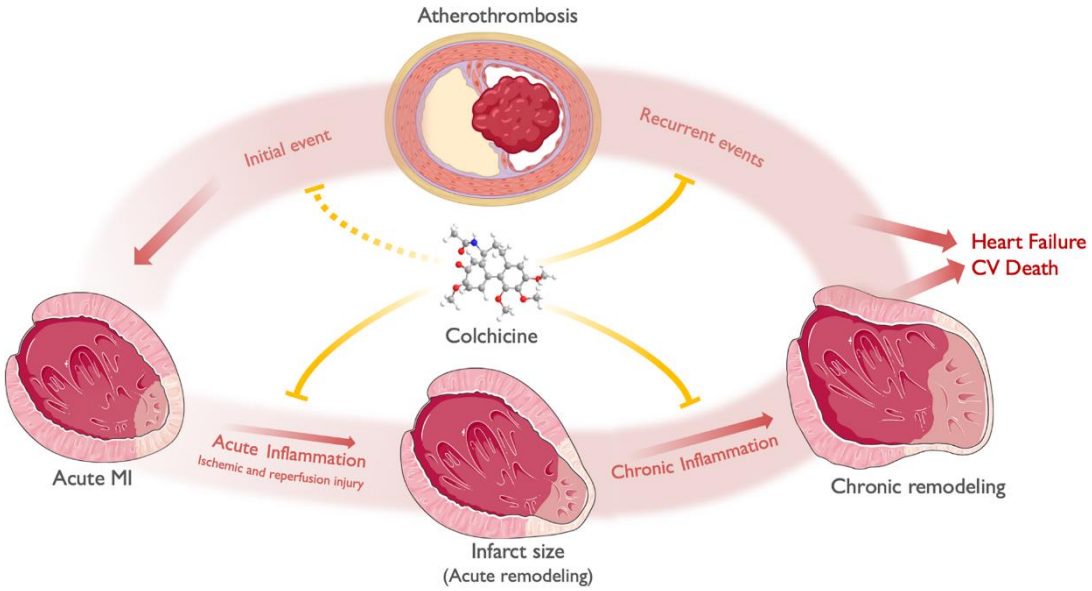


Figura 1.4. Efectele acute și cronice benefice ale colchicinei [70]

Trialurile ASSAIL-MI și TRIAMS au demonstrat beneficul atenuării răspunsului inflamator prin aplicarea antagoniștilor IL-6 (tocilizumab și ziltivekimab) la pacienții cu SCA după primele 3-6 ore de la debutul simptomelor anginoase și ischemice [70, 71]. NETоza și inflamația activează stresul oxidativ, care la rândul său, activează inflamasomul (proteina ce leagă receptorul intracelular NOD-like), rezultând în declanșarea apoptozei și expresia IL-1β, citokina-cheie privind declanșarea răspunsul inflamator (figura 1.5).

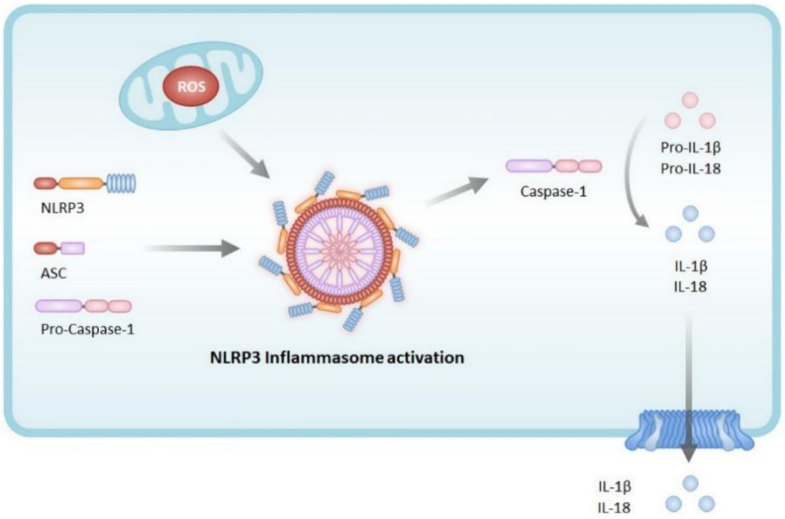


Figura 1.5. Efectele radicalilor liberi de oxigen (ROS) asupra apoptozei și inflamației [72]

Astfel, inflamația și stresul oxidativ sunt precondiționări ischemice importante față de impactul de reperfuzie și pot influența riscul injuriei miocardului, indusă de redresarea fluxului coronarian. Precondiționarea ischemică în STEMI și NSTEMI este diferită, astfel că severitatea propriu-zisă a impactului ischemie-reperfuzie poate fi diferită.

Fenomenul Heusch și impactului reperfuziei la pacienții CU STEMI ȘI NSTEMI.

Conceptul clasic al sindromului ischemie-reperfuzie, descris inițial de R.Jennings (1960) în cadrul analizei despre evoluția funcțională a miocardului canin cu artera coronariană, legată timp de 30-40 min și urmată de reperfuzie completă, stipulează mecanismele injuriei miocardului, ca paradoxul de oxigen și paradoxul de calciu. Entitatea lor constă în formarea excesivă de radicali liberi de oxigen în cadrul de redresare a perfuziei miocardului expus ischemiei, care, evident, a cauzat afectarea sistemului antioxidant, precum și acumularea ionilor de calciu, de asemenea, ca rezultat al epuizării rezervelor energetice ale cardiomiocitelor în timpul ischemiei. Până în 1986, accentul de atenuare a impactului ischemie-reperfuzie a fost pus pe faza de reperfuzie, ca apoi C.Murry să demonstreze, în cercetări experimentale, rolul fazei de ischemie, la care conotație perioade scurte și repetitive de ischemie să aibă un reviriment notabil asupra injuriei de reperfuzie, aceste perioade fiind calificate ca paterne de precondiție ischemică. Ulterior, fiziopatologia

impactului ischemie-reperfuzie a fost completată cu mecanismul declanșării răspunsului inflamator deja în primele ore ale reperfuziei, cu activarea NOS inductibilă, și mitofagia (apoptoza aparatului mitocondrial), cu activarea inflamasomului și proteinelor de șoc termic (heat shock proteins), cu expresia factorului de transcripție HIF-1α și a genei c-Jun [73]. Pe parcursul anilor, mai multe studii fundamentale și clinice au avut drept obiectiv evidențierea diferitor posibilități farmacologice de ameliorare a impactului ischemie-reperfuzie, testând, în acest context Ang 1-7, glutamina, taurina, magneziul, anticitokinele [74-78]. Privind precondiționarea ischemică în STEMI și NSTEMI, aceasta diferă prin profunzime, posibil și prin durată, care, de altfel, este greu de stabilit. Conceptual, se considera de mult timp că impactul reperfuziei în STEMI ar fi mai concludent în baza unei ischemii mai severe. Actualmente, această abordare este revizuită de Gerd Heusch, care, în cadrul mai multor studii fundamentale, a demonstrat că toleranța miocardului la reperfuzie este mai mare dacă aceasta are lor pe fundalul unei ischemii mai accentuate [79-82]. Esența fenomenului Heusch constă în activarea mai multor gene menite să reprezinte diferiți factori pentru perioada ischemiei, care, filogenetic, trebuie să asigure protecția mai consistentă a miocardului în impactul de reperfuzie (eg, genele activate de factorul de transcripție HIF-1α). Pentru a estima relevanța fenomenului Heusch în STEMI și NSTEMI, este oportună elevarea în dinamică (ischemie – 24 ore de reperfuzie) a nivelurilor circulante ale markerilor specifici și sensibili, privind leziunea severă a cardiomiocitelor, cum ar fi troponinele, H-FABP, albumina ischemic modificată. Evident că elevarea mai substanțială a acestor markeri pentru perioada de reperfuzie reflectă o toleranță mai joasă a miocardului și un risc crescut de extindere a injuriei miocardului.

72 de ore – borna răspunsului inflamator de vârf în IMA.

La această perioadă de evoluție postinfarct are loc expresia maximă a macrofagelor proinflamatorii (M1), care eliberează citokine proinflamatoare, chemokine, factori de creștere. Nivelurile circulante ale IL- 1, IL-6, IL-8, TNF-α, RLO sunt superioare comparativ cu admitere și chiar cu reperfuzia la distanța de 24 ore. Rolul macrofagelor M1 este dihotomic. Pe de-o parte, eliberează factorii de activare a fibroblastelor, cum ar fi osteopontina, iar pe de altă parte, eliberează metaloproteinaze care scindează colagenul [83]. Totodată, macrofagele sunt implicate în fagocitoza epavelor celulelor necrotice, iar substituția cardiomiocitelor pierite atât în ischemie, cât și în NEToză se realizează prin sinteza de colagen de tip I și tip III, ca o paradigmă a procesului de remodelare, care începe deja în primele 24-72 ore și se finalizează la distanța de 4-6 luni după revascularizare. Osteopontina este o proteină nefibrilară și nereticulară a matricei extracelulare (MEC), care, dincolo de activarea fibroblastelor și stimularea convertirii lor în miofibroblaste, asigură comunicarea între MEC și cardiomiocite. În plus, osteopontina eliberată în sânge activează

fibroblastele la nivelul organelor vitale, inducând activarea fibroblastelor și fibrozarea organului. După un așa scenariu, se dezvoltă, de exemplu, sindromul cardiorenal de tip 3 și 4, când fibroza renală se constată la distanța de 28 de zile de la debutul STEMI. Integrina, o altă proteină a MEC, asigură complexitatea remodelării cordului în contextul promovării semnalului de la melusina sarcomerului la fibroblastele matricei, care, fiind activate, vor produce mai mult colagen ca urmare a expresiei genei hipertrofiei.

7 zile - perioada declinului răspunsului inflamator în IMA.

După 72 de ore se instalează condiții de polarizare a macrofagelor și creșterea expresiei macrofagelor antiinflamatoare (M2), care atinge vârful la perioada 5-7 zile. Acest proces este influențat de un set divers de factori și semnale printre care: IL-4, IL-10, IL-13, glucocorticoizii [84]. La nivel molecular, se anunță importantă balanța receptorului TREM1/TREM2. Receptorul TREM2, localizat pe macrofage, asigură fenotipul M2 (figura 1.6).

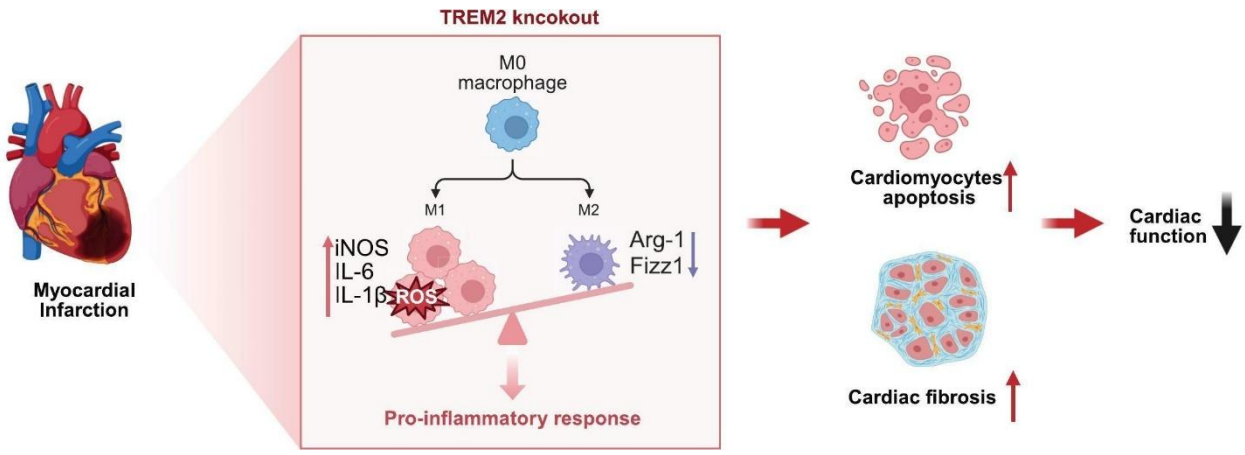


Figura 1.6. Paternul knockout al receptorului TREM2 facilitează expresia macrofagelor M1 și evoluția disfuncției cardiace [85]

Rolul de bază al macrofagelor M2 constă în eliberarea opulentă a citokinelor antiinflamatoare: IL-4, IL-10, IL-13 și IL-35, care inhibă inflamația prin intermediul factorilor de transcripție a genelor antiinflamatoare (efectul superior este recunoscut pentru IL-10). Sunt remarcabile, în acest context, relatările indică efectul benefic al IL-10 în diferite modele experimentale de insuficiență cardiacă: ea confirmă rolul-cheie al interleukinei în controlul răspunsului inflamator [86, 87]. Totodată, M2 eliberează factori de creștere care stimulează fibroblastele și miofibroblastele în vederea sintezei adecvate de colagen pentru a preveni riscul de dilatare a cavității VS, ca un predictor al remodelării patologice a miocardului în STEMI.

1.3. Remodelarea postinfarct a miocardului – predictor integral al evoluției STEMI.

Entitatea fiziopatologică de remodelare a miocardului a fost expusă, inițial, în anii ´90 ai sec. XX, pentru a demarca un fenomen de reorganizare structurală și geometrică a miocardului după infarctul miocardic experimental [88]. Elementele de bază ale acesteia au constat în sinteza precoce (deja după 24 de ore) a țesutului conjunctiv în zona de necroză a miocardului (procesul de cicatrizare), în hipertrofia ulterioară a miocardului viabil și în dilatarea cavității ventriculului stâng (VS) în majoritatea cazurilor cercetate (circa 80%), care s-a estimat prin indici probatorii drept un mecanism patogenetic important al agravării evoluției insuficienței cardiace. (sinteza, ..., ...dilatarea? Ori s-au estimat ce?) Pe parcursul celor trei decenii, entitatea de remodelare a miocardului s-a extins și la alte patologi cardiace, cum ar fi cordul hipertensiv, insuficiența cardiacă cronică, miocardite, aritmii etc.; la această conotație concludent relația strânsă între calitatea remodelării și prognosticul maladiei, bazată preponderent pe severitatea disfuncției pompă a VS [89, 90]. Mai mult decât atât, la ora actuală, remodelarea a devenit un termen aplicat în contextul modificării, al revendicării funcției și al metabolismului miocardului (i.e. remodelare funcțională și metabolică) în diferite paterne patologice ale miocardului [91]. Remodelarea funcțională a miocardului, specifică în primul rând, sindromului de insuficiență cardiacă, angrenează un set de schimbări funcționale ale VS, care evoluează pe fundalul incapacității (sau al capacității reduse) a cordului de a utiliza mecanismul Frank-Starling și au, pentru o anumită perioadă, o semnificație compensatorie, deoarece converg spre creșterea volumului de umplere a VS propice atingerii lungimii optime a sarcomerului (2,2-2,4 mkm). Remodelarea metabolică se referă, întâi de toate, la sinteza bioenergiei miocardului și se sprijină, potrivit datelor acumulate prioritar în cercetările fundamentale, pe creșterea direcționată a utilizării glucozei pentru sinteza macroergilor fosfați, deoarece glicoliza necesită cu 15-20% mai puțin oxigen comparativ cu beta-oxidarea acizilor grași. Astfel, remodelarea metabolică este, îndeosebi, caracteristică pentru cardiomiopatia metabolică și cardiopatia ischemică. În cadrul continuumului cardiovascular (vascord-vas), este acceptată și entitatea de remodelare vasculară, care, în plan conceptual, semnifică impactul leziunilor aterosclerotice asupra peretelui vascular, manifestat prin formarea neointimei și prin îngroșarea complexului medie-intimă, prin perturbarea reactivității vasculare endoteliu dependente și limitarea perfuziei tisulare. Gravitatea acestor modificări se află în contiguitate cu acțiunea stresului hemodinamic și a diferitor factori de risc cardiovascular (e.g. hipertensiunea arterială, hiperglicemia, dislipidemia, hiperhomocisteinemia, etc.). Cunoașterea mecanismelor autentice ale remodelării cardiovasculare reprezintă o sarcină primordială a cardiologiei clinice, deoarece oferă beneficii cardinale.

În primul rând, evidențierea markerilor cu valoare predictivă privind diagnosticul și prognosticul referitor la evoluției maladiei. Strategia multimarker sau panoul multimarker este, în

prezent, un instrument acceptat și intens explorat nu numai în cardiologie în vederea decelării cât mai timpurii a afecțiunilor organice și a riscului lor iminent asupra calității vieții și mortalității pacienților. Predictorii dovediți, totodată, demarcă ținte terapeutice cheie, care pot integra un tratament patogenetic eficient. Remodelarea postinfarct a miocardului se impune prin valențe conceptuale și practico-științifice deosebite. În primul rând, mortalitatea prin infarctul miocardic acut (AMI), atât cu elevare de segment ST, cât și fără de elevare de segment ST, rămâne, și până astăzi, mare (până la 40% în primele 12 luni). Caracterul remodelării postinfarct a miocardului (paternul adaptiv sau patologice) influențează, substanțial, prognosticul evoluției funcționale și clinice ale pacienților, rata evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) și, respectiv, mortalitatea.

În al doilea rând, remodelarea postinfarct a miocardului reprezintă un proces cu un debut foarte precoce din momentul evoluției IMA, este foarte activ în faza acută a infarctului (primele 14 zile) și realizează un contur finalizat deja după 4-6 luni. În al treilea rând, sunt puțin cunoscute mecanismele și factorii de control al elementelor principale ale remodelării postinfarct a miocardului, deci sinteza colagenului și hipertrofia miocardului viabil, care, în complex, vor determina caracterul modificărilor geometrice ale cordului și, prin urmare, paternul remodelării: adaptiv sau patologic. Sub acest aspect, remarcăm prezența unui arsenal incomplet de marker cu valoare predictivă certă în ceea ce privește prognozarea remodelării miocardului și a evoluției ulterioare a pacientului cu IMA. Precizăm necesitatea unui algoritm dovedit, privind tratamentul patogenetic după infarct, orientat spre ameliorarea remodelării și spre minimizarea MACE (în primul rând mortalitatea). Astfel, scopul acestei relatări s-a bazat pe două obiective de fond:

1. Exegeza mecanismelor patogenetice, tratate la ora actuală, vizavi de remodelarea postinfarct a miocardului (RPM), inclusiv în format cronologic pentru perioada dezvoltării acesteia.

2. Evidențierea markerilor cu valoare predictivă privind implicarea diferitor factori intrinseci în suportul componentelor remodelării și al paternului ei în ansamblu. În plan conceptual, se coroborează că declanșarea RPM este datorată necrozei miocardului, care induce două procese ce se află într-o interfață patogenetică importantă și se amorsează reciproc: răspunsul inflamator și activarea stresului oxidativ [92, 93]. Mediatorii acestor procese sunt implicați în activarea diferitor sisteme intracelulare de semnalizare, care vor asigura componentele-cheie ale remodelării: (i) sinteza de colagen și substituția zonei de necroză; (ii) hipetrofia cardiomiocitelor adiacente zonei de necroză, de miocard siderat și de miocard hibernat. Rezultatele diferitor studii experimentale, realizate la nivel subcelular și molecular, au evidențiat elementele principale ale sistemelor intracelulare de semnalizare, cum ar fi factorul nuclear kappaB (NFkB), factorul nuclear eritroid-2 (Nrf2), sirtuinele (SIRT 1-5), NADP(H)- oxidaza, MAPK (protein-kinaza K activată de stimuli

mitogeni), micro-RNA etc. [94]. Conținutul cardiomiocitelor necrotizate (inclusiv ADN-ul mitiocondrial), estimat drept un factor patogen derivat de injurie celulară (DAMP), activează receptorii Toll-like (cu precădere tipul 4) de pe membrana celulelor adiacente viabile (cardiomiocite, macrofage, mastocite, fibroblaste), conducând la activarea receptorului nuclear de tip 1 al NF-kB, fapt ce rezultă în transcripția a circa 150 de gene. Drept urmare, aceste celule încep să elibereze mediatori ai inflamației (citokine și chemokine), factori de creștere, activatori ai fibroblastelor și ai metaloproteinazelor (MMP) matricei extracelulare. Pe de altă parte, în celule (în primul rând în macrofage), se activează NADP(H)-oxidaza (sau NOX2) și xantinoxidaza și, respectiv, crește producția de radicali liberi de oxigen (RLO). Dar aceste două procese, congenere prin entitatea lor fiziopatologică (răspunsul inflamator și activarea stresului oxidativ), atestate deja în primele ore după infarct, iau amploare odată cu infiltrarea în zona de necroză a miocardului a celulelor proinflamatoare circulante: neutrofilele și monocitele. La realizarea acestui fenomen, contribuie, substanțial, doi factori: chemokinele și MMP. Metaloproteinazele activate alterează structura capilarelor din zona de necroză a miocardului – MMP2 și, prioritar, MMP9 scindează colagenul de tip IV din structura peretelui vascular (i.e. lamina elastica externa și interna), facilitând, prin urmare, extravazarea neutrofilelor și a monocitelor, susținută și prin efectul histaminei eliberate de mastocite (pe aceste celule, de asemenea se exprimă Toll-like receptor) cu efect de creștere a permeabilității vasculare (fenomenul de sfericitizare a endoteliocitelor). Chemokinele (CCL2 sau proteina chemoatractantă a monocitelor sau MCP-1) asigură pasajul activ al acestor celule în cooperare cu moleculele de adeziune intercelulară (selectinele și integrinele) localizate pe endoteliocite în debutul inflamației. Infiltrarea maximă a neutrofilelor se notează în perioada 12- 24 ore de la începutul necrozei [95]. Din această stocare, derivă mai multe consecințe: (I) fagocitarea materialului necrotizat, (II) eliberarea de proteaze și activatori ai MMP și fibroblastelor (III), eliberarea de radicali liberi de oxigen. Răspunsul inflamator excelează prin intensitate maximă la distanța de 48-72 de ore, când se constată expresia de vârf a macrofagelor proinflamatoare de tip 1, marcate prin capacitate concludentă de eliberare a citokinelor proinflamatoare (e.g. IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, CCL2, etc.), a factorilor de creștere și activare a fibroblastelor și MMP, a factorului de stimulare a coloniei monocitare, care stimulează monocitopoieza și conduce la monocitoză. Sinteza colagenului fibrilar de tip I și tip III de către fibroblaste și, în special de miofibroblaste, reprezintă prima expresie materială a remodelării postinfarct a miocardului și începe, relativ devreme, de la zona de periferie spre zona de centru a necrozei:

- sinteza colagenului de tip III după 2-3 zile;

● sinteza colagenului de tip I după 4-6 zile. Respectiv, finalizarea acestor procese este diferită: la distanța de 1 lună pentru colagenul de tip III și la distanța de 3 luni pentru colagenul de tip I. Sinteza progresivă a colagenului în cadrul fibrozei reparative decurge în paralel cu procesul de degradare a acestuia de către colagenazele și gelatinazele matricei extracelulare (în primul rând MMP-1, MMP-2, MMP-8 și MMP-9). Așadar, rezultatul final al turnoverului colagenului depinde de echilibrul acestor două procese: sinteza și degradarea colagenului. În cazul când sinteza colagenului este diminuată și/sau excedată de degradarea acestuia, atunci substituția zonei de necroză cu țesut conjunctiv este precară și conduce la: (1) riscul de dilatare a cavității VS și de dezvoltare a remodelării postinfarct patologice a miocardului (paternul eccentric), însoțite de riscul înalt al MACE, (2) subțierea peretelui VS și la riscul de formare a anevrismului și tamponadei cardiace. Dacă este valabilă relația inversă, atunci se dezvoltă paternul adaptiv al remodelării postinfarct a miocardului fără dilatarea cavității VS. Calitatea remodelării postinfarct a miocardului, legată de evoluția clinico-funcțională a pacientului cu IMA, depinde în mod deosebit, încă de doi factori: raportul fibroblaste/miofibroblaste și raportul collagen tip I/tip III. Creșterea ratei miofibroblastelor este benefică în contextul capacității acestora de a poseda activitate contractilă (acest fenotip exprimă actină-α inerentă miocitului neted vascular), care reduce stiffnessul zonei postinfarct a miocardului și facilitează sistola ventriculară; astfel, se minimalizează riscul exacerbării insuficienței cardiace. Stimulii care influențează conversia fibroblastelor în miofibroblaste (e.g. TGF-1β) au efect benefic asupra evoluției postinfarct și se conturează drept predictori și ținte terapeutice. Colagenul de tip III se caracterizează printr-o rigiditate diastolică mai mare comparativ cu colagenul de tip I. Astfel, dacă raportul colagen tip I/tip III se depreciază în cadrul remodelării postinfarct a miocardului, atunci, de asemenea, apare riscul de periclitare a funcției lusitrope. A doua componentă indispensabilă a remodelării postinfarct a miocardului, hipertrofia miocardului viabil (i.e. care nu menține paternul de miocard siderat sau hibernat), începe, de fapt, odată cu dezvoltarea fibrozei substitutive, dar preia proporții concludente atunci când activitatea contractilă a cordului revine la un platou suficient pentru realizarea acțiunii stimulatoare de creștere a cardiomiocitelor, proprie stresului miocardic. Mai frecvent, această perioadă începe cu luna a 2-a, deci când se finalizează sinteza colagenului fibrilar de tip III. Hipertrofia miocardului, inclusiv hipertrofia desfășurată în cadrul remodelării postinfarct, este indusă și guvernată de mai mulți factori:

1. Raportul de transcripție a genelor prohipertrofie/antihipertrofie. Factorul Nrf2 inhibă transcripția și reduce hipertrofia, iar factorul NF-kappB acționează în manieră opusă. Acțiunea NF-kappaB se impune și prin activarea fibrozei miocardului.

2. Factorii care facilitează sau inhibă procesul de translare a informației ARN-ului mesager, privind sinteza de proteine în ribozomi. MiR-1 și miR-133 sunt cunoscuți ca inhibitori ai acestui proces și, respectiv, factori de limitare a hipertrofiei miocardului. Remarcăm că factorul de creștere Insulin-like reduce expresia miR-133 și deblochează, astfel, acțiunea lui inhibitorie asupra hipertrofiei. MAPK, miR-221, miR-388 și miR-208a, dimpotrivă, stimulează procesul de translare. Acțiunea ultimului factor este intermediată de endoglină, o glicoproteină care reprezintă un receptor pentru TGF-1. MiR-208a crește expresia endoglinei și, la ora actuală, este vizat drept o țintă terapeutică a hipertrofiei cordului hipertensiv [96].

3. Factorii neuroendocrini, cum ar fi catecolaminele, Ang II și ET-1. Sistemul neuroendocrin este activat deja în primele minute de la debutul IMA, iar acești factori sunt considerați primii factori trigger ai hipertrofiei miocardului viabil în cadrul remodelării postinfarct. Acțiunea stimulilor simpatici asupra hipertrofiei miocardului este mediată prin NF-kappaB și CaMK1 (protein-lipaza 1 dependentă de calmodulin), iar Ang II (inclusiv octapeptidul sintetizat nemijlocit în miocard) promovează hipertrofia prin intermediul conexiunii receptorului AT1 cu MAPK și NF-kappaB. Efectul ET-1 de stimulare a hipertrofiei este legat de activarea MAPK și CaMK1 consecutiv activării receptorului ETA localizat pe sarcolema cardiomiocitelor.

4. Stimulii mecanici sau stresul de încordare a miocardului reprezintă pârghia principală de hipertrofie a miocardului, independentă de acțiunea factorilor neuroendocrini. În studiile fundamentale, s-a demonstrat că, pe fundalul blocării receptorilor adrenergici, AT1 și ETA, aplicarea stimulilor de încordare mecanică pe cord izolat sau în cultură de cardiomiocite a produs hipertrofia miocardului. O încordare mecanică a miocardului după IMA, capabilă să declanșeze hipertrofia, are loc la distanța minimă de 30 de zile. Stresul mecanic (de încordare) a matricei extracelulare, dependent de forța de contracție a mușchiului cardiac, este semnalizat de către proteinele interstițiale (colagenul, laminina, vitronectina) la receptorul mecanic de pe suprafața sarcolemei, reprezentat de integrine, proteine prezente sub formă de dimeri eterogeni. Ulterior, activarea integrinelor este semnalizată intracelular (în cardiomiocit) spre genele ADN-ului nuclear protooncogene (jun, myc, fos) prin intermediul mai multor mesageri de semnalizare intracelulară, cum ar fi MAPK, protein-kinaza legată de calmodulină, proteinele heat-shock, protein-kinaza domeniului de adeziune a sarcomerului. Drept urmare, se augmentează sinteza de proteine și creșterea cardiomiocitului în dimensiuni, fapt ce impune o majorare a capacității contractile a miocardului viabil. De asemenea activarea integrinelor este asociată de creșterea expresiei unor factori de inducere a hipertrofiei, cum ar fi TGF-1β și IGF (Insulin Like Growth Factor). Totodată, hipertrofia miocardului în cadrul remodelării postinfarct poate fi însoțită de consecințe, care nu vor asigura ameliorarea mașinăriei contractile a cordului.

♦ Hipertrofia asimetrică (unele zone ale miocardului vor demonstra un grad de hipertrofie mai avansat, comparativ cu altele) va acționa în detrimentul contracției sincrone a miocardului, rezultând în dischinezie și în deprecierea presiunii VS, dezvoltată în sistolă.

♦ Dezvoltarea hipertrofiei eccentrice și a paternului eccentric de remodelare cu riscul dilatării progresive a ventriculului stâng.

♦ Odată cu activarea genelor protooncogene se activează și genele fetale, fapt ce conduce la expresia lanțului greu de miozină-beta în loc de lanțul alpha și la expresia alpha-actinei miocitului neted vascular în loc de alpha-actina cardiacă. Aceste modificări diminuează capacitatea contractilă și au riscul de agravare a insuficienței cardiace în perioada postinfarct. Așadar, remodelare postinfarct a miocardului este un proces complex, declanșat, propriu-zis, de necroza miocardului și susținut de un număr mare de factori cu acțiuni de potențare reciprocă sau opuse, care se bazează, în fond, pe dezvoltarea fibrozei de substituție, pe hipertrofia miocardului și a modificării geometriei cordului. La ora actuală, nu este coagulat încă un algoritm de markeri care să satisfacă, în mod concludent predicția RPM și demarcarea mecanismelor iminente, lucru important în conturarea țintelor de tratament patogenetic. Cei mai semnificativi predictori utilizați în acest sens la pacienții cu IMA sunt:

1. Markerii funcționali de apreciere a paternului de remodelare postinfarct a miocardului: volumul telediastolic și presiunea telediastolică a VS. Creșterea valorii lor peste 20% comparativ cu nivelul de admitere este un predictor al remodelării patologice, care se impune prin riscul crescut al evoluției MACE.

2. Markerii circulanți ai răspunsului inflamator în faza acută a IMA: PCR, TNF-α, IL-6, IL-4 și IL-10. Acești markeri au o valoare predictivă maximală, dacă se estimează, într-un set comun în primele 3-7 zile, la care valoare se ia în considerare raportul PCR, TNF-α și IL-6 față de IL-4 și IL-10 în contiguitate cu gradul neutrocitozei al monocitozei și al modificării raportului neutrofile/monocite. Creșterea raportului PCR, TNF-α și IL-6 față de IL-4 și IL-10 și a raportului neutrofile/monocite justifică evoluția proastă a RPM cu riscul dezvoltării remodelării patologice postinfarct a miocardului. Într-un studiu anterior, noi am demonstrat că amplificarea conținutului seric al IL-4 și IL-10 de la ziua a treia la ziua a șaptea la cote de circa 50% este un predictor pentru remodelarea adaptivă a miocardului [86].

3. Markerii de turnover ai colagenului și ai fibrozei miocardului. Markerii de sinteză și degradare a colagenului de tip III (PIIITP și CIIITP) au valoare predictivă în estimarea lor la distanța de o lună. Reducerea raportului PIIITP/CIIITP justifică riscul de dezvoltării remodelării postinfarct patologice a miocardului. Markerii de sinteză și degradare a colagenului de tip I

(PITP și CITP) au valoare predictivă în estimarea lor la distanța de trei luni. Analogic, reducerea raportului PITP/CITP este un predictor al remodelării patologice. Nivelul seric al metaloproteinazelor matricei extracelulare are valoare predictivă mai concludentă în estimare lor în faza acută a IMA, în special pentru perioada 3-7 zile. Elevarea MMP-2 și MMP-9 semnifică riscul degradării colagenului de tip IV și al creșterii permeabilității peretelui vascular, fenomen care se asociază cu NETosis și cu riscul extinderii zonei de necroză. Elevarea colagenazelor (MMP-1 și MMP8) indică asupra degradării active a colagenului și se corelează cu CITP și CIIITP. Galactina-3 (o proteină din familia lectinelor) este un marker al fibrozei miocardului, dovedit în diferite patologii ale cordului, inclusiv IMA. Eliberată preponderent de macrofagele CD206, galectina-3 stimulează fibroblastele care manifestă receptori specifici față de această proteină și transformarea lor în fenotipul de miofibroblaste [97, 98].

4. Micro-ARN (miR) – noi markeri ai patologiei cardiovasculare [20]. Reprezintă segmente scurte de ARN (21-25 de nucleotide) derivate din catenele de ADN, care nu codifică gene de expresie și, ieșind din nucleu, influențează translarea sintezei proteice ribosomale prin două mecanisme: degradarea ARN-ului mesager sau inhibiția acestuia datorită unui complementarism total. La ora actuală, se cunosc peste 6000 de familii de miR, din care circa 800 se referă la patologia cardiovasculară. În ceea ce privește predicția RPM, se declară importantă, îndeosebi, estimarea nivelului circulant al miR-1, miR-133, miR-217 și miR-208a, utilă și în aprecierea mecanismului patogenetic: (i) reducerea miR-1 și miR-133 se asociază cu hipertrofia miocardului datorită activării translării sintezei proteice; (ii) elevarea miR217: activarea stresului oxidativ datorită reducerii SIRT-1 și activării NETosis; (iii) elevarea miR-208a în hipertrofia miocardului datorită expresiei receptorului TGF-1β și a endoglinei. De menționat că, la ora actuală, endoglina, apreciată ca un receptor solubil al TGF-β, este considerată și un marker al disfuncției endoteliale [99]. Paternul remodelării postinfarct a miocardului influențează, considerabil, evoluția insuficienței cardiace. Severitatea acesteia pare să reflecte influența combinată a leziunii miocardice, a stresului neurohormonal și a activării inflamatorii sistemice. Un marker fezabil al severității insuficienței cardiace este NT-proBNP. Activitatea inflamatorie acționează ca un semnal integrativ asociat al leziunii miocardice și al remodelării, mai degrabă decât ca un factor independent, în timp ce NT-proBNP rămâne cel mai robust predictor independent al severității IC în analizele ajustate. CRP poate ajuta medicii în identificarea precoce a pacienților cu risc de remodelare adversă, ghidând o monitorizare mai atentă și, eventual, strategii terapeutice antiinflamatorii [100].

1.4. Dovezi acumulate privind aportul biomarkerilor în predicția MACE și decesului pacienților cu STEMI ȘI NSTEMI

În pofida îmbunătățirii prognosticului, obținută prin revascularizarea vaselor ocluzate prin angioplastie, pacienții cu STEMI prezintă un risc ridicat de evenimente cardiovasculare adverse majore (MACE). Scorul de risc al Registrului Global al Evenimentelor Coronariene Acute (GRACE), care include vârsta, tensiunea arterială sistolică, ritmul cardiac, concentrația creatininei serice, clasa Killip și biomarkerii cardiaci, este un instrument de stratificare a riscului recomandat de ghiduri pentru pacienții cu STEMI, utilizat pentru a determina prognosticul pe termen scurt [101].

Cu toate acestea, prognosticul pe termen lung este vital la pacienții cu STEMI, 7,9%-10,1% dintre pacienți prezentând MACE în decurs de 1 an [102]. Între 6 luni și 2 ani de la debutul STEMI și NSTEMI, mortalitatea cardiacă reprezintă jumătate din mortalitatea totală, în timp ce decesul cardiovascular, cauzat de reinfarct (mediană 8 luni), este cea mai frecventă cauză de mortalitate. Predicția prognosticului pe termen lung este esențială pentru stratificarea riscului și pentru gestionarea bolii la pacienții cu STEMI și NSTEMI supuși angioplastiei. După revascularizare, pacienții cu SCA, îndeosebi cu STEMI prezintă o serie de inerențe fiziopatologice dintre care cu aport superior în evoluția postinfarct, se anunță: intensitatea răspunsului inflamator, dereglarea neuroendocrină și a hemostazei, perturbările metabolice și epigenetice, care se includ în entitatea de omics [103], consolidând, astfel, țintele de apreciere referitoare la predicția pe termen lung a riscului MACE și a decesului.

Scorul GRACE s-a dovedit a fi failibil, iar scorul propus iPROMPT, deși excedează valoarea prognostică a scorului GRACE la distanță >1 an la pacienții cu STEMI, nu angrenează biomarkeri importanți ai interfețelor patogenetice ale evoluției postinfarct [91]. Totuși semnificația acestui scor, pe de-o parte, constă în confirmarea valorii predictive a PCR, NT-proBNP și LDL-colesterol, iar pe de altă parte, în justificarea necesității de a extinde panoul de markeri în atingerea unui nivel înalt de predicție. Implementarea scorului PRAICE, bazat pe utilizarea principiului „Machine learning prediction", nu s-a ridicat la platoul expectativ, iar experiența registrului NORIN-STEMI, bazat, de asemenea, pe acest principiu, a demonstrat importanța identificării markerilor cu valoare predictivă certă referitori la evoluția postinfarct la pacienții cu SCA [104].

Opinia comună a mai multor autori aduce în vizor oportunitatea explorării strategiei multi marker în vederea predicției MACE și a decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI [105-107]. Categoriile fiziopatologice principale de markeri, impuse în predicția STEMI, sunt inflamația, remodelarea cardiovasculară și activitatea neuroendocrină (fig. 1.7).

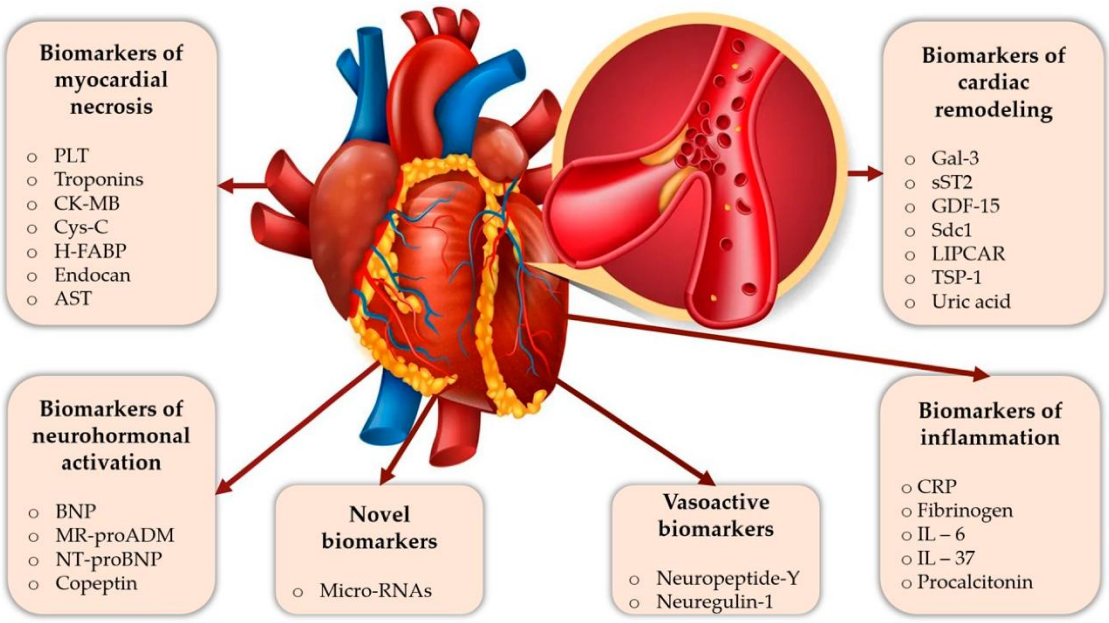


Figura 1.7. Categoriile de biomarkeri, propuse în predicția evoluției STEMI [105]

Luând în considerare aportul perturbării hemostazei (inclusiv postprocedurale) în afectarea perfuziei coronariene, la ora actuală, sunt abordați markeri noi, cu valoare predictivă la pacienții cu STEMI și NSTEMI, cum ar fi microveziculele plachetare [108-110]. J.Xin și colab. (2025) relatează creșterea valorii predictive a scorului GRACE la pacienții cu STEMI pentru perioada spitalizării prin completarea acestuia cu raportul platele/limfocite și neutrofile/limfocite, fapt ce demonstrează legătura patogenetică între hemostază și inflamație [111]. Rolul determinant al inflamației în ceea ce privește riscul MACE și al decesului în SCA este dovedit, potrivit datelor lui N.Alhawamdeh și colab. (2026), prin estimarea indicelor de răspuns sistemic inflamator și de răspuns sistemic inflamator-imun [112]. Autorii au demonstrat că ultimul marker este un predictor concludent al riscului STEMI și al decesului la distanța de 30 dezile după angioplastia aplicată pacienților cu STEMI. Aceastei afirmații recentă se subscrie, inteligibil, și evidența ce validează valoarea predictivă a neopterinei, un marker al răspunsului imun, în prognozarea riscului MACE la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 1 an [113]. D.Xu și colab. (2026) au validat valoarea predictivă a indicelui CALLY, care reprezintă un indicator integral PCR-albumină-limfocite, determinat la admitere și după 12-48 ore la 421 de pacienți cu STEMI [114]. Markerul CALLY determinat după 24 ore de la momentul revascularizării, s-a impus drept un predictor independent al riscului MACE și al decesului la distanța de 1 an și este apreciat ca un marker al sindromului „no-reflow”, caracteristic impactului de reperfuzie. Albumina estimată în reperfuzia miocardului este inteligibilă în temeiul proprietăților ei antioxidante (este un scavenger al radicalilor liberi de oxigen). Acest fapt evidențiază perioada de 24 de ore după angioplastie drept o bornă cronologică a impactului ischemie-reperfuzie. S.Cao și colab. (2024) au demonstrat că

markerul CALLY, determinat la distanța de 24 ore, are cea mai concludentă corelare cu markerul DLR (raportul D- dimerii/limfocite), apreciat, de asemenea, în perioada de reperfuzie incipientă, 24 ore [115]. O evaluare mai complexă a inflamației la nivel celular referitoare la predicția MACE la pacienții cu STEMI intraspitalicească, precum și la distanța de 30 și 90 de zile, a fost realizată de Z.Yang și colab. (2025) au determinat valorea rapoartelor neutrofile/limfocite, monocite/limfocite, platelete/limfocite, a indicelui sistemic al inflamației, indicele sistemic inflamator/imun la admitere și după 24 ore de la angioplastie [116]. Prin determinarea valorii Odds ratio (rata șanselor sau a probabilităților) autorii au demonstrat că acești markeri sunt predictori independenți ai riscului decesului în spital și la distanța de 30 și 90 de zile după revascularizare. Elevarea acestor indici se corelează cu evoluția clinică și funcțională postinfarct a pacienților, confirmând, prin urmare, aportul patogenetic al inflamației. Totodată, corelarea markerilor inflamației cu nivelul NT-proBNP, de asemenea, subliniază inflamația drept o componentă de bază a interfeței patogenetice a evoluției postinfarct, inclusiv la pacienții cu NSTEMI [117]. J.Rajput și colab. (2026) au realizat o metaanaliză amplă a publicațiilor din baza de date PubMed, Cochrane, Web of Science, Google Scholar, emise în perioada 2020-2025, și au ajuns la concluzia că, la ora actuală, nu există studii care să cerceteze, în mod complex, panoul multimarker în vederea identificării predictorilor fezabili ai MACE și ai decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI la distanța de până la 1 an [118]. Majoritatea cercetărilor realizate în acest sens au țintit spre determinarea a 1-2 categorii de markeri, care, în mod predilect, se referă la inflamație, stres oxidativ și remodelare cardiovasculară. Deși, în prezent, nu este identificat un marker al inflamației cu o predicție distinctă asupra riscului decesului la distanță a pacienților cu SCA, utilitatea diagnostică și prognostică a markerilor inflamației este coroborată în contextul adiționării lor (eg, IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-a) la scorul GRACE [119]. Menționăm că, sub calota dovezilor acumulate privind rolul inflamației în evoluția postinfarct a pacientului cu SCA, în special, cu STEMI, tratamentul anticitokinic propus nu s-a remarcat prin efecte benefice concludente, fapt ce indică asupra unei interfețe patogenetice multifactoriale, care trebuie să fie luată în considerare. Cu toate acestea, aplicarea anticorpilor monoclonali către receptorul solubil al IL-6 (R-IL-6) s-a impus prin ameliorarea evoluției STEMI [120], fapt ce justifică necesitatea cercetării valorii predictive a R-IL-6vizavi de riscul decesului. Au o importață conceptuală deosebită și dovezile relatate de K.Pan și colab. (2023), despre valoarea predictivă a combinației dintre IL-8 și receptorul solubil al IL-2 (IL-2-R) la pacienții cu STEMI față de riscul MACE și a decesului [121]. Inflamația se asociază cu evoluția dishomeostaziei circulatorii deja de la etapa incipientă (inflamația subclinică), influențând, detrimental, evoluția insuficienței cardiace, markerii clasici fiind PCR, interleukinele, TNF-a, precum și indicii celulari responsabili de răspunsul inflamator și imuno-inflamator [122-

124]. Totuși, din spectrul markerilor clasici și noi (eg, ST2, indicele inflamației imune sistemice) ai inflamației, nu este actualmente consolidat un algoritm de markeri și borne cronologice de estimare în perioada de postinfarct pentru o predicție semnificativă. În plus, din perspectiva rolului inflamației în remodelarea cardiacă, este importantă și estimarea corelației diferitor markeri pro- și anti- inflamatori cu indicii ECG (eg, scorul DETERMINE) și ecocardiografici, care impun valoarea predictivă la pacienții cu STEMI și NSTEMI [125, 126]. Este demnă de menționat abordarea adiționării indicelui de inflamației imună sistemică (neutrofile x trombocite / limfocite) și a Lp(a) la scorul de risc TIMI [127]. Regresia liniară logistică uni- și multivariată a demonstrat că acest indice complex are o valoare predictivă de intensitatea majorată, comparativ cu riscul TIMI per se, iar indicele inflamației imune sistemice, la fel ca indicele răspunsului inflamator sistemic, este un factor de risc independent al mortalității cardiovasculare la populația generală [128]. Asocierea Lp(a) cu indicele inflamației imune sistemice excelează printr-o predicție mai precizăa riscului MACE și a decesului la pacienții cu STEMI pentru perioada de supraveghere de 1 an [129].

A.Becirovic și colab. (2025) au decelat că, și la pacienții cu NSTEMI, evaluarea complexă a markerilor inflamației (e.g., raportul neutrofile/limfocite, plachete/limfocite) și ai profilului lipidic (e.g., indicele aterogenic al plasmei, trigliceride/glucoză, trigliceride/HDL-colesterol) are, de asemenea, valoare predictivă și asupra riscului MACE și asupra decesului, în special, dacă estimările corespunzătoare sunt efectuate după 24 ore de la momentul angioplastiei [130]. Deși PCRhs rămâne acceptată drept un marker integral al intensității răspunsului inflamator, elevarea acestuia, detectată dispensabil de alți markeri, se corelează pozitiv cu riscul dezvoltării la distanță a MACE și a decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI: exonerează totuși ținta terapeutică în cadrul strategiei terapeutice anticitokinice. Astfel, în acest context, este inteligibilă propensiunea de a explora noi markeri ai inflamație. Astfel, C.Lu și colab. (2023) au constatat predicția MACE la pacienții cu STEMI prin declinul nivelului seric al IL-38 sub valoarea 6,49 ng/ml [131]. Perturbarea funcției limfocitelor B de a elibera IL-38 se asociază cu agravarea statusului aterogen și potențarea impactului inflamației asupra remodelării cordului și a sistemului coronarian. În cercetări experimentale, s-a demonstrat că inhibiția IL-38 prin anticorpi monoclonali s-a impus prin exacerbarea modelului murin de insuficiență cardiacă, fapt ce confirmă poziția deosebită a acestei interleukine în controlul calitativ și cantitativ al răspunsului inflamator. Rezultatele studiilor fundamentale motivează evaluarea în condiții clinice a IL-36 și IL-37 privind valoarea lor predictivă a riscului MACE la pacienții cu SCA.

Un aspect evident, ce derivă din exegeza posibilităților întreprinse până în prezent privind predicția evoluției STEMI și NSTEMI, constă în utilizarea net mai joasă a altor categorii de

markeri, comparativ cu indicii inflamației. Prin urmare, este imperativă cercetarea complexă a riscului MACE și a decesului prin aplicarea panoului multimarker, care trebuie să includă componentele principale ale interfețelor patogenetice responsabile de evoluția postinfarct a pacienților cu SCA, cum ar fi mai ales inflamația, disfuncția endotelială, stresul oxidativ [132-134].

1.5. Repere fiziopatologice ale dereglării microcirculației coronariene

Dereglarea microcirculației coronariene (DMC) reprezintă, din punct de vedere fiziopatologic, reducerea fluxului sangvin la nivelul microcirculației coronariene, atât în repaus, cât și în condiții de solicitare neuroendocrină și metabolică, astfel încât aportul de oxigen și nutrienți nu corespunde necesităților metabolice ale miocardului. Această perturbare este determinată de modificări funcționale și/sau structurale ale microvasculaturii coronariene. [135]. Bazinul microcirculator derivă din artera epicardică (artera de conduită) de la nivelul arteriolelor coronariene (segmentul proximal cu diametrul 500-100 mkm) până la sistemul de capilare (segmentul distal cu diametrul <10 mkm) în profunzimea miocardului (fig. 1.8).

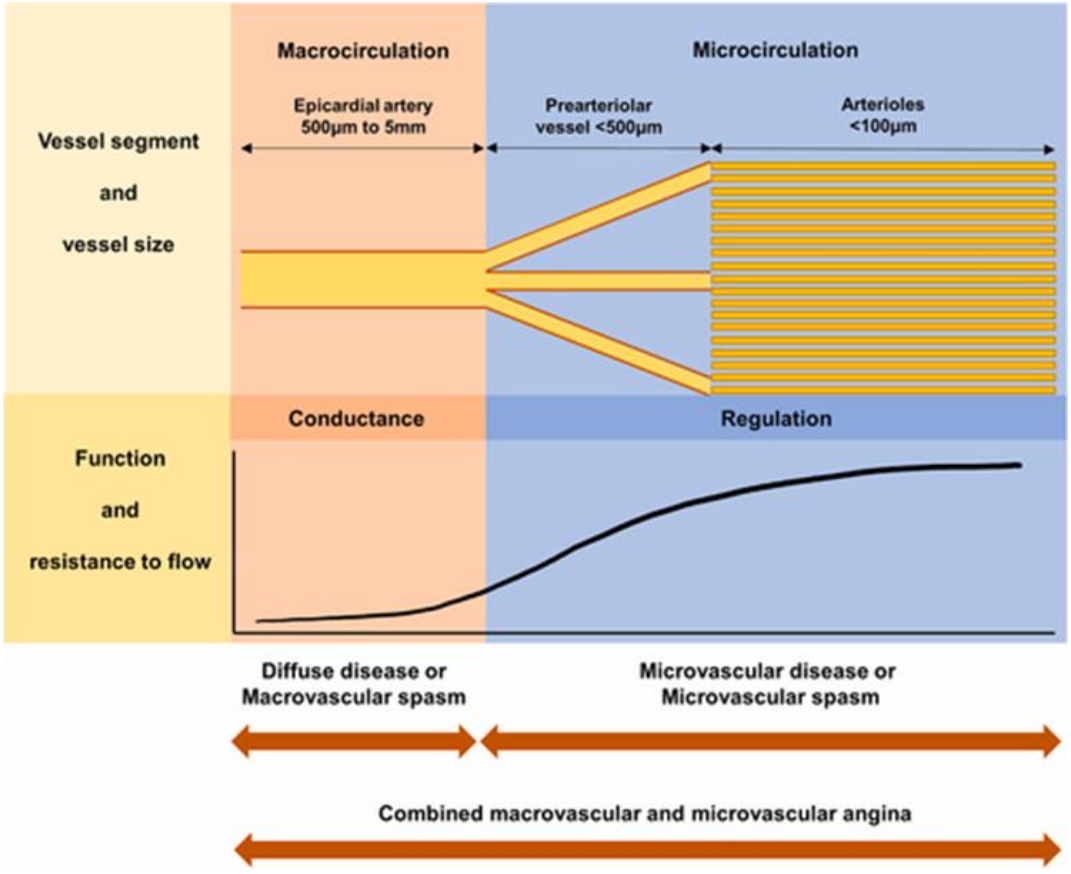


Figura 1.8. Arhitectura sistemului microcirculator coronarian al cordului [136]

Arteriolele coronariene asigură în proporție de 20-25%, rezistența bazinului microcirculator și excelează prin controlul parasimpatic constitutiv referitor la tonusul vascular bazal, astfel că

reactivitatea endoteliu dependentă este entitatea funcțională cheie a arteriolelor. Arteriolele precapilare (<100 mkm) se impun prin reglarea metabolică, asigurată predilect de către adenozină și în parte de peroxidul de hidrogen, în special arteriolele cu calibru 100-40 mkm, care asigură în medie 60% din rezistența totală coronariană, ceea ce indică asupra semnificației reactivității coronariene independente de endoteliu, întrucât efectul coronarodilatator al acestor factori metabolici se datorează mecanismului de hiperpolarizare a mediei musculare (fig. 1.9).

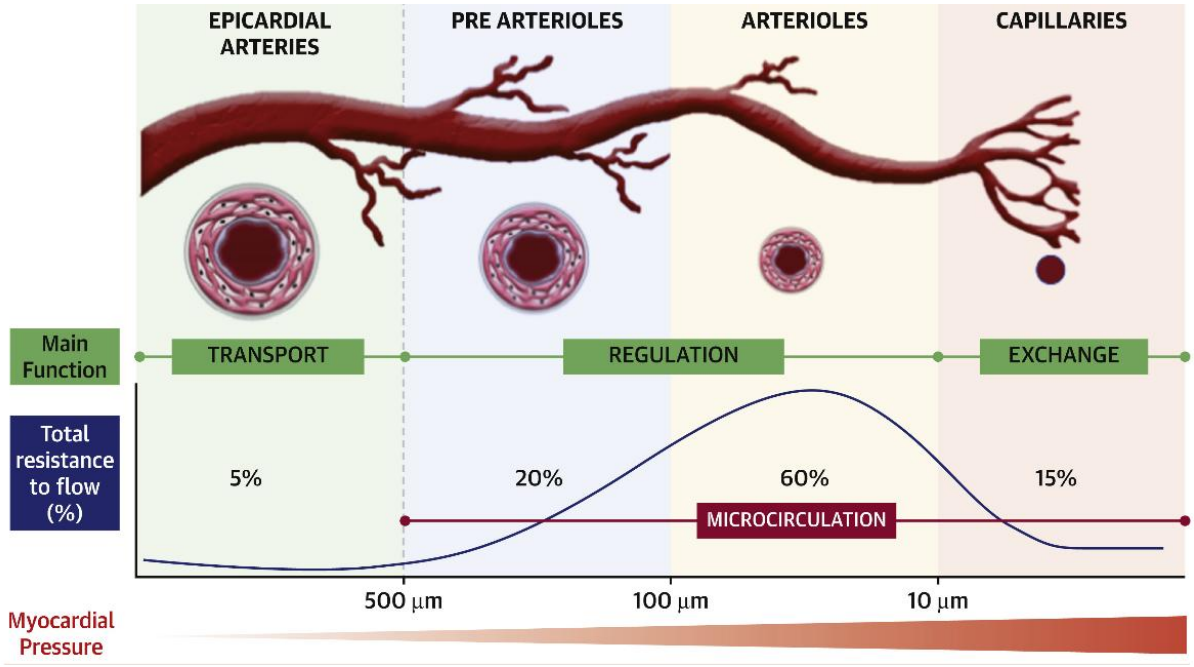


Figura 1.9. Spectrul rezistenței în bazinul microcirculației coronariene. [137]

DMC include 3 paterne fiziopatologice: (1) reducerea coronarodilatării; (2) excesul vasoconstrictor al factorilor naturali vasoconstrictori și (3) microtromboze difuze [138, 139]. Deși diagnosticul acestora este complicat și necesită teste invazive sofisticate (e.g., angiocoronarografia cantitativă cu infuzii intracoronariene de acetilcolină și adenozină), interesul clinic față de DMC este la ora actuală în ascensiune, întrucât:

♦ În 6-8% cazuri de infarct miocardic acut, obstrucția arterei epicardice (<50%) nu se constată în examenul angiocoronarografic, paternul dat fiind atribuit fenomenului MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstruction of Coronary Artery). DMC se estimează, în acest context, drept un mecanism patogenetic important, cu excepția MINOCA, legată de miocardită sau de sindromul Takatsubo [140].

♦ Într-un număr >50% de cazuri de abordare a angiocoronarografiei după inerențele clinice, obstrucția arterei coronariene (>50%) nu se constată, iar mecanismul ischemiei miocardului, INOCA (Ischemia with Non-Obstruction of Coronary Artery) sau al statusului anginos, ANOCA (Angina with Non-Obstruction of Coronary Artery) este determinat de prezența DMC [141-143].

♦ Prezența DMC la pacienții cu STEMI și NSTEMI este estimată ca o precondiție ischemică a miocardului sau ca o consecință a impactului iminent revascularizării mecanice a miocardului prin angioplastie și influențează detrimental evoluția postinfarct [144-146].

♦ DMC asociază evoluția insuficienței cardiace cu FE prezervată, fiind, pe de-o parte, consecința afectării funcției diastolice pe fundalul hipertrofiei și/sau al fibrozei miocardului, iar pe de altă parte, poate fi o cauză a periclitării funcției lusitrope a cordului [147-149]. Din alt punct de vedere, și DMC este o repercusiune iminentă afectării funcției diastolice, în special la nivelul miocardului subendocardic, care, în afară de presiunea mecanică avansată, este expus la un impact mai concludent din partea citokinelor eliberate de endocard.

♦ DMC poate fi o precondiție a afectării și a disfuncției arterelor coronariene epicardice în cadrul declanșării și al evoluției cardiopatiei ischemice [150].

♦ O evoluție sustenabilă a DMC se decelează și la femeile care au suportat sindromul de preeclampsie, fapt ce sugerează că DMC ar fi un pattern similar disfuncției microcirculatorie sistemice [151]. DMC se corelează cu periclitarea reactivității vasculare dependente de endoteliu la nivelul arteriolelor periferice, fapt ce confirmă entitatea biologică și fiziopaotlogică a continuum-ului vas-cord-vas.

♦ DMC este un factor de risc și de exacerbare a fibrilației atriale, precum și un factor de risc al morții cardiace subite [152].

♦ Registrul ILIAS subliniază, în baza datelor acumulate, impactul negativ al DMC asupra prognosticului cardiovascular [153]. Cunoașterea reperelor fiziopatologice principale ale DMC va permite elaborarea unui algoritm diagnostic fezabil prin utilizarea panoului multimarker, dar și desemnarea țintelor terapeutice în diferite afecțiuni cardiovasculare. Pentru toate fenotipurile de evoluție a DMC, se definește un contur comun, consolidat prin modificări funcționale și structurale ale coronarelor din bazinul microcirculator, care, la o exegeză fiziopatologică, demonstrează legături și conexiuni reciproce (fig. 1.10).

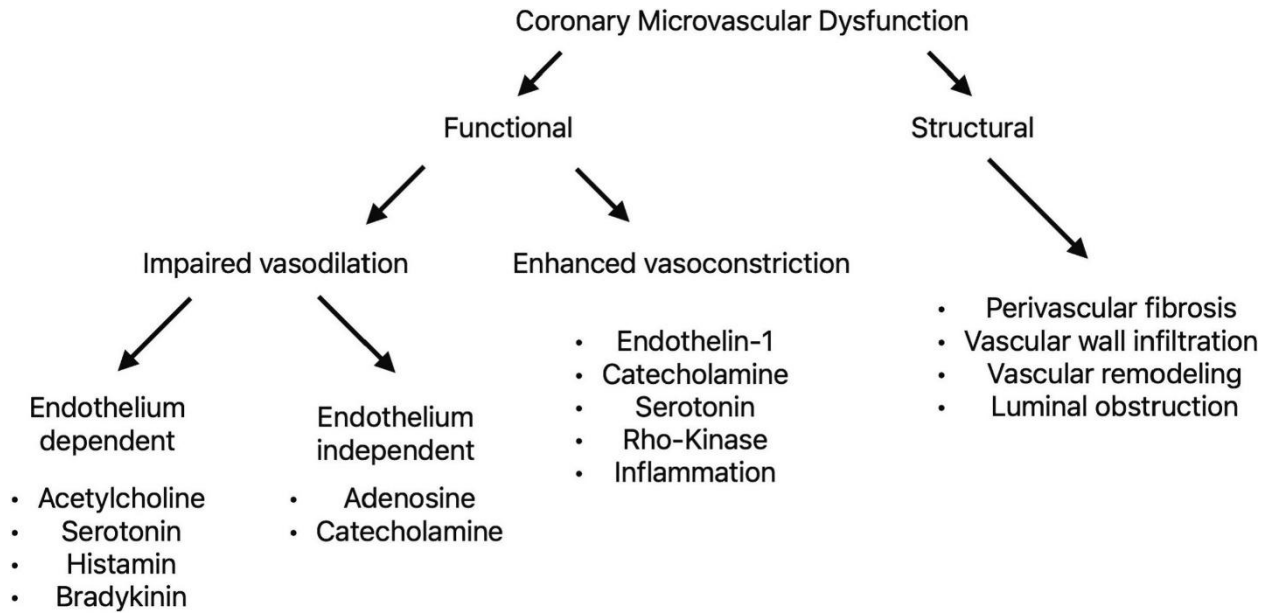


Figura 1.10. Reperele funcționale și structurale ale dereglării microcirculației coronariene [152]

Aspectul funcțional al DMC consemnează perturbarea reactivității coronariene dependente de endoteliu și independente de endoteliu. Factorul coronarodilatator pivot, efectul căruia este dependent de oxidul nitric (NO), eliberat de endoteliocit la stimulare parasimpatică, este acetilcolina (Ach). Leziunea aterosclerotică a coronarelor, diminuarea receptorilor muscarinici M3, reducerea expresiei enzimei de sinteză a NO (NOSe), cauzată de hiperhomocisteinemie, de elevarea dimetil-argininei asimetrice și a arginazei, carența de tetrahidrobiopterină reprezintă suportul fiziopatologic al periclitării reactivității coronare dependente de endoteliu sau NO. Menționăm că, în contextul reglării intrinseci a microcirculației coronariene, la acțiunea Ach, sunt expuse cu precădere arteriolele responsabile pentru controlul rezistenței (i.e., d=100-500 mkm). Această particularitate este luată în calculul fluxului coronarian dependent de endoteliu (FCDE), precum și al rezervei funcționale coronariene dependente de endoteliu (RFCDE) în cadrul testului invaziv cu Ach. Valoarea FCDE se estimează în cadrul testului invaziv cu Ach ca semiprodusul dintre velocitatea volumetrică maximă a fluxului coronarian și aria secțională arterei coronare la administrarea mediatorului parasimpatic, în mod obișnuit, în artera descendentă stânga în concentrații crescânde (10^{-6} – 10^{-4} M).

Valoarea FCDE se estimează ca rată de creștere sau descreștere a FCDE în vârful acțiunii Ach în comparație cu valoarea bazală [154]. Testul este normal, dacă incrementul relativ al RFCDE >50% (sau >1,5). Testul este pozitiv când valoarea RFCDE este <50%, dar >0%, ceea ce indică asupra afectării reactivității coronariene dependente de endoteliu, cauzată de disfuncția endotelială și de carența de NO. În cazul când acțiunea Ach se impune prin constricția coronariană, atunci testul este negativ, indicând asupra leziunii concludente sau asupra denudării endoteliale,

astfel că Ach, activând receptorii muscarinici M3 prezentați pe suprafața miocitului pe miocitul neted coronarian, conduce la reducerea FCDE. Respectiv, RFCDE este <0.

Prin urmare, reducerea RFCDE la acțiunea Ach de la 1,5 până la 0 consemnează o precondiție ischemică și deci poate fi un substrat fiziopatologic al INOCA și ANOCA (de exemplu angina microvasospastică), declinul RFCDE sub 0 se anunță o precondiție iminentă MINOCA în cazul când nu se decelează stenoza arterei epicardice >50% sau spasmul acesteia. Constatăm că DMC poate evolua primar în formatul de angină microvasculară [155].

Bradikinina induce coronarodilatare mediată de endoteliu, care expresează receptorii B2, activarea cărora conduce la eliberarea de NO. Dar, în cadrul afectării cordului și a sistemului coronarian crește expresia receptorilor B1 la nivelul miocitul neted coronarian, activarea căruia produce repolarizarea mediei musculare și coronarodialtarea. Astfel, din acest motiv, bradikinina nu este utilizată în testul invaziv de apreciere a RFCDE la pacienții cu disfuncție coronariană. Un parametru funcțional, care caracterizează fezabilitatea componentei rezistive a microcirculației coronariene, este indicele de rezistență microvasculară, estimat cu precădere, la nivelul arteriolelor cu un calibru între 400-200 mkm. Valoarea lui depinde, în mod direct, de starea funcțională a endoteliului vascular, de echilibrul sistemului simpatic/parasimpatic și de stresul hemodinamic, care, la rândul său depinde de velocitatea volumetrică a sângelui la nivelul arterelor coronariene de conduită, deci epicardice.

Indicele de rezistență microvasculară se apreciază pe fundalul hiperemiei induse prin infuzia de soluție salină în artera de conduită, astfel că reprezintă raportul dintre presiunea sângelui în aceasta și secțiunea ariei arteriolei de rezistență, valoarea normală fiind <2,5 mm Hg/cm/sec și se definește ca rezistență microvasculatorie de hiperemie (RMH). În DMC, presiunea sangvină în artera de conduită nu este redusă, dar creșterea ariei microvasculare este subiacentă nivelului normal din cauza periclitării reactivității coronariene dependente de endoteliu, valoarea HMC fiind >2,5 mm Hg/cm/sec.

Creșterea rezistenței microcirculatorii coronariene diminuează fluxul bazin spre arteriolele precapilare, iar un mecanism de compensare ar fi o dilatare adecvată a acestora, indusă prin mecanismul de hiperpolarizare, independent de endoteliu [155, 156]. Astfel, testul invaziv cu adenozină este utilizat în scopul aprecierii rezistenței funcționale coronariene independente de endoteliu (RFCIE). Valoarea normală a RFCIE se estimează >2-2,5 sau >100-150%, ceea ce reprezintă o creștere a velocității coronariene cel puțin de peste 2 ori. În DMC, rezerva funcțională coronariană independentă de endoteliu este micșorată, fapt ce sugerează hipertrofia miocitelor netede coronariene la nivelul arteriolelor precapilare, ca o componentă a remodelării

microcirculației coronariene în contextul factorului structural și/sau expresia redusă a receptorilor de potasiu dependenți de ATP (K ATP), activarea cărora de către adenozină induce repolarizarea și relaxarea coronariană. Hipertrofia miocitelor netede ale arteriolelor coronariene este indusă de excesul de ET-1, stocată în vezicule speciale în celulele endoteliale. Endoteliocitele eliberează, în ambele direcții, aceste vezicule de ET-1 (adluminal și abluminal) sub acțiunea mediatorilor factorilor de risc cardioavscular: radicalii liberi de oxigen, citokinele proinflamatoare, catecolaminele, produsele finale ale glicării avansate etc. Nivelul ET-1, determinat în sângele din sinusul coronarian la pacienții cu DMC, este semnificativ crescut, iar acțiunea oligopeptidului se impune prin 2 acțiuni: contracția mediei musculare, mediate de receptorii ETA, și hipertrofia miocitelor. Îngroșarea mediei musculare diminuează gradul de relaxare a arteriolelor, indusă de adenozină. Studii genetice au demonstrat că activarea genelor ce controlează expresia enzimei de conversie a endotelinei 1 și a receptorilor ETA se manifestă printr-o evoluție mai severă a DMC [157, 158].

În plus, în DMC, se anunță importante din punct de vedere conceptual, expresia și activitatea Rho-kinazei majorată, fapt ce conduce la fosforilarea lanțului greu de miozină, rezultând într-o contracție augmentată a mediei coronariene [159]. Creșterea activității Rho-kinazei ar fi un factor important în geneza anginei microvasculare și ANOCA, iar inhibitorii acesteia au dovedit eficiența sa în tratamentul DMC la pacienții cu insuficiență cardiacă [160]. Factorul structural se impune în schema patogenetică a DMC predilect prin fenomenul de remodelare a peretelui arteriolelor, elementul-cheie fiind hipertrofia mediei musculare, asociată cu sinteza exagerată de colagen [161]. Rho-kinaza face ca mușchii din jurul arteriolelor coronariene să reacționeze excesiv la factori declanșatori ai contracției, determinând, în consecință, riscul fenomenului „low-reflow" sau „no-reflow". Remarcabil este că remediile ce inhibă activitatea Rho-kinazei (e.g., fasudil) reduce microspasmul coronarian și emendează perfuzia miocardului.

Disfuncția endotelială este factorul trigger, iar perturbarea hemostazei contribuie la riscul formării microtrombilor plachetari, în special în arteriolele precapilare. Totodată, excesul de TxA2, eliberat de endoteliocitele alterate și trombocite, induce acțiunea constrictoare asupra arteriolelor. Particularitățile remodelării diferitor segmente ale microcircualției coronariene pot fi evidențiate prin aplicarea metodelor instrumentale neinvazive, cum ar fi RMN, tomografiza cu emisie de pozitron, tomografia computerizată. Algoritmul de evidențiere a statusului coronarian nonobstructiv, care, în mod frecvent, este acompaniat de DMC, cuprinde mai multe etape consecutive (fig. 1.11).

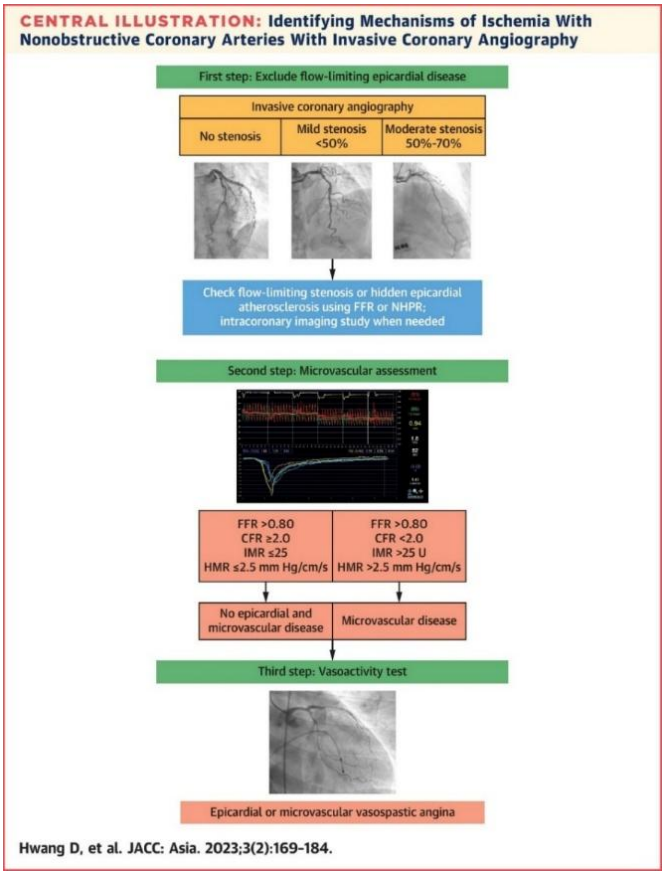


Figura 1.11. Algoritmul evaluării statusului coronarian nonobstructiv [136]

Etapa 1 consemnează determinarea prezenței și severitatea stenozei arterei coronariene epicardice. Stenoza cuprinsă între 75-100% reprezintă un status coronarian iminent dezvoltării NSTEMI și STEMI și solicită, efectiv, aplicarea angioplastiei. Etapa 2 are menirea să demarcheze prezența DMC în baza valorii indicilor obținuți în cadrul probelor coronariene invazive: rezerva funcțională fracționată (FFR), rezerva funcțională coronariană (RFC, similară RFCIE), indicele rezistenței microcirculatorii și al rezistenței microcirculatorii de hiperemie (în figură, IMR și, respectiv, HMR). Valorile FFR<0,8 (80%), RFC<2 și IMR>2,5 mm Hg/sm/sec indică un status coronarian microcirculator compromis. În etapa a 3-ea, se aplică proba de evaluare a reactivității coronariene dependente de endoteliu cu Ach în vederea aprecierii mecanismului microvasospastic al anginei prin identificarea declinului velocității volumetrice a fluxului coronarian și a valorii RFCDE<l. Este important de menționat că angina microvasospastică poate fi decelată și în prezența unei valori a FFR>0,8 (80%). În acest, aspect viziunea conceptuală asupra valorii diagnostice a FFR privind statusul coronarian este restrânsă în mod justificat. Studiile care au introdus și validat utilizarea FFR în practica medicală curentă au fost publicate înainte de a dobândi cunoștințe mai aprofundate despre DMC și impactul pe care îl poate avea aceasta asupra măsurătorilor FFR. În plus, descoperirile recente subliniază limitele FFR, pentru a ghida revascularizarea în ceea ce privește rezultatul clinic în afecțiuni coronariene, asociate cu DMC,

cum ar fi sindromul coronarian acut sau boala coronariană multivasculară [135]. Trebuie depuse noi eforturi de cercetare, pentru a investiga fiabilitatea FFR sau pentru a repoziționa utilizarea sa în ghidarea revascularizării coronariene în contextul DMC, pentru a defini valoarea clinică a FFR în acest context particular. Statusul coronarian compromis poate avea un contur cu mai multe fațete distincte, care evident, afectează estimarea veritabilă a insuficienței cardiace. În acest context, menționăm relatarea recentă a lui T.Watanabe și colab. (2025), în care se accentuează hazardul prezenței concomitente a spasmului arterei coronariene epicardice LAD (stânga anterioară descendentă) și a spasmului în bazinul mucrocircualtor, care derivă din artera epicardică dreapta [162]. Astfel, este importantă evaluarea multivasculară în cadrul testelor coronariene invazive funcționale, pentru a determina statusul coronarian nonobstructiv propice aprecierii veritabile a prognosticului și corectării adecvate a terapiei antiischemice [163]. Deși evoluția diferitor „endtypes" ale DMC are la bază entități fiziopatologice comune, iminente acțiunii factorilor de risc cardiovascular clasici (diabetul zaharat, dislipidemia, obezitatea, sindromul metabolic, hiperhomocisteinemia, tabagismul, vârsta, genderul, etc), există mecanisme patogenetice subtile distincte privind dezvoltarea DMC în MINOCA, STEMI și NSTEMI, INOCA și ANOCA, insuficiența cardiacă diastolică.

♦ În MINOCA, motivul cardinal al dereglării microcirculației coronariene este tromboembolilia bazinului microcircualtor, determinată de ruptura plăcii aterogene destabilizate pe fundalul impactului inflamației și al stresului oxidativ [164, 165]. Reactivitatea coronariană dependentă sau independentă de endoteliu poate fi, în acest caz, prezervată, dar prăbușirea fluxului coronarian este rapidă și cauzată de formarea microtrombilor plachetari cu precădere în arteriolele precapialre (d=100-10 mkm), rezultând, evident, în dezvoltarea infarctului miocardic acut subendocardic cu elevarea troponinelor și manifestările ECG. În spectrul prevalenței infarctului miocardic acut, rata MINOCA atinge, conform datelor lui A.Foa și colab. (2023), cote de până la 11% prioritar în rândul persoanelor tinere [166]. Privind cazurile pacienților cu sindrom coronarian acut rata MINOCA e decelată în limitele 5-25% [167]. Tomografia cu coerență optică este vehiculată drept o metodă instrumentală eficientă în estimarea rupturii plăcii aterogene la pacienții cu MINOCA, iar RMN se anunță drept o metodă precisă de diferențiere versus miocardita sau sindromul Tokatsubo care mimează MINOCA [168]. Sunt opinii care coroborează, de asemenea, și rolul microspasmului coronarian durabil în declanșarea MINOCA. Predictorii MINOCA și, respectiv, ai DMC sunt legați de destabilizarea plăcii aterogene, de ruptura acesteia și declanșarea tromboemboliei pe fundalul periclitării concludente a hemostazei. De menționat, în acest context, valoarea predictivă a fosfatazei alcaline A2 (markerul inflamației peretelui vascular derivat de macrofage), a microveziculelor endoteliale și a endocanului (epave endoteliale și, respectiv,

glicoproteine eliberate din membrana endoteliocitului), a factorului von Willebrand, markerul hemostazei primare, eliberat de endoteliocitele activate și de plachete [169].

♦ Prezența dereglării microcrculației coronariene în STEMI este stabilită, în medie, la jumătate din pacienți. Riscul efectelor cardiovasculare majore la distanță este semnificativ mai mare când STEMI este asociat cu DMC [146]. În majoritatea cazurilor evoluția ei are loc în perioada preprocedurală, iar în ceea ce privește geneza postprocedurală (deci după angiopalstie) rolul tromboemboliei și activarea răspunsului inflamator se consideră decisiv [170]. În peste 50% din cazurile declanșate după angioplastie, este stabilită DMC obstructivă. Evoluția DMC, până la revascularizarea pacienților cu STEMI sau NSTEMI, este determinată de progresarea procesului de ateroscleroză în contiguitate cu stenozarea arterei epicardice. Aceasta din urmă conduce la micșorarea stresului oxidativ, care, în bazinul microcircualtor, se impune prin micșorarea expresiei NOSe și a sintezei de NO. Este dovedit faptul că odată cu micșorarea intensității stresului hemodinamic (i.e., presiunii pulsatile), expresia și activitatea NOSe se reduc, fenomen reversibil [171, 172]. Întrucât stenozarea arterei epicardice culprit continuă, nivelul NOSe atinge un nivel critic. Carența de NO, ca marker al disfuncției endoteliale, augmentează efectul coronaroconstrictor, mitogen, proapoptotic, proinflamator și proliferativ al ET-1, Ang II și al norepinefrinei, rezultând în epizoade de microvasospasm coronarian, urmate de remodelarea arteriolelor coronariene. Disfuncția endotelială, evident, va conduce la micșorarea rezervei funcționale coronariene dependente de endoteliu, care poate fi estimată în testul invaziv cu Ach. Totodată, hipertrofia mediei musculare la nivelul arteriolelor precapilare va compromite și reactivitatea coronariană independentă de endoteliu, manifestându-se prin deprecierea valorii RFCIE în testul invaziv cu adenozină. DMC preprocedurală este accentuată, semnificativ, în perioada de reperfuzie a miocardului, mecanismele principale fiind inflamația, stresul oxidativ și perturbarea hemostazei. După revascularizarea pacienților cu NSTEMI, apariția și/sau agravarea evoluției DMC poate avea loc atât în bazinul arterei culprit, cât și al arterei fără obstrucție (neabordată), severitatea și impactul asupra evoluției postinfarct fiind la nivel superior pentru ultima, fapt ce demonstrează și prezența altor mecanisme patogenetice vs obstrucția prin tromboembolie [173, 174]. Predictori veritabili ai DMC în STEMI și NSTEMI nu sunt dovediți la ora actuală, dar, sub calota de propensiune a predicției, sunt plauzibili markerii inflamației, ai aterogenității și ai remodelării cardiovasculare, cum ar fi Lp(a), PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9) și GDF-15, factorul de diferențiere a creșterii [175, 176].

♦ DMC în ANOCA și INOCA se consideră o repercusiune a procesului de ateroscleroză și a disfuncției endoteliale inerente, fapt ce rezultă în reducerea rezervei funcționale coronariene dependente de endoteliu <50% sau 1,5. Dacă testul invaziv cu Ach este negativ, atunci riscul

microspasmului coronarian și al ANOCA este iminent. Afectarea coronarodilatării mediate de hiperpolarizarea mediei musculare este afectată mai tardiv, manifestatându-se prin deprecierea rezervei funcționale coronariene independente de endoteliu <2,5. Prezența diabetului zaharat, a obezității și a hiperhomocisteinemiei accelerează notabil evoluția DMC, mecanismul-cheie fiind exacerbarea leziunii și a disfuncției endoteliale. Hipertensiunea arterială, dincolo de impactul concludent asupra dezvoltării aterosclerozei, se impune în detrimentul DMC și prin mecanismul hipertensiunii coronariene, care epuizează, pe fundalul creșterii stresului hemodinamic, expresia NOSe, conducând respectiv, la declinul NO. Impactul carenței de NO în ANOCA și INOCA este potențat prin excesul de ET-1, care crește valoarea indicelui de rezistență microcirculatorie în arteriolele cu calibrul 100-40 mkm și diminuează efectul adenozinei, iar abordarea utilizării antagoniștilor receptorilor ET-1 (în primul rând, ETA) pacienții cu astfel de afecțiuni coronariene nonobstructivă se subscrie deja în lista recomandărilor existente [177].

♦ Relația dintre DMC și insuficiența cardiacă, având fracție prezervată, ICFEP (paradigma IC diastolice) este ambiguă: DMC este consecința ICFEP și, totodată, poate fi un factor trigger. Prezența DMC la pacienții cu ICFEP crește riscul evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) la distanță de până la 5 ori [178]. Conceptul fiziopatologic integrează două mecanisme mai importante: intrinsec și extrinsec. Mecanismul intrinsec este legat de afectarea diastolei pe fundalul hipertrofiei (în primul rând, concentrice) și fibrozei reactive marcante, care periclitează funcția vasomotorie a coronarelor, iar gradul de limitare a relaxării avansează de la nivelul prearteriolelor la nivelul arteriolelor precapilare. Creșterea valorii indicelui rezistenței microcirculatorii este markerul incipient și mecanismul-lider al DMC. Mecanismul extrinsec derivă din interfața patogenetică a ICFEP, care cuprinde activarea neuroendocrină, stresul oxidativ și inflamația sistemică, ultima fiind decisivă în afectarea endoteliului vascular, iar prima - în declanșarea remodelării microcirculației coronariene [179, 180]. Astfel, markerii inflamației (eg, IL-1β, IL-6, TNF-a, hsCRP), ai disfuncției endoteliale (eg, NO) și ai activării neuroendocrine (eg, ET-1, Ang II, Ang 1-7, neprilizina) sunt concepuți ca markeri cu valoare predictivă prezumtivă privind evoluția DMC la pacienții cu ICFEP. Dificultatea tehnico-metodologică, impactul și ofensivitatea crescută a testelor instrumentale neinvazive și invazive angrenate în diagnosticul DMC, solicită cercetări clinice, menite să identifice markeri cu valoare predictivă notabilă asupra dereglării microcirculației coronariene.

Așadar:

1. Dereglarea microcirculației coronariene însoțește majoritatea afecțiunilor cardiovasculare: STEMI și NSTEMI, boala coronariană cronică nonobstructivă cu paradigmele MINOCA , ANOCA și INOCA, insuficiența cardiacă având fracția de ejecție prezervată, care agravează

evoluția clinică a acestora și riscul MACE la distanță, justificând importanța evidențierii reperelor fiziopatologice, propice identificării predictorilor și țintelor terapeutice ale DMC.

2. Mecanismele patogenetice comune ale DMC sunt leziunea și disfuncția endotelială pe fundalul aterosclerozei și al impactului inflamator, afectarea reactivității dependente și independente de endoteliu al arteriolelor coronariene (500-10 mkm) la acțiunea acetilcolinei și, respectiv, a adenozinei, periclitarea hemostazei, precum și remodelarea acestora manifestată, cu precădere, prin hipertrofia mediei musculare.

3. Distincțiile fiziopatologice principale ale DMC sunt:

- Evoluția periprocedurală a DMC în STEMI și NSTEMI, paternul postprocedural de bază fiind DMC obstructivă în bazinul microcirculator al arterei epicardice culprit și vasospatic în bazinul microcirculator al arterei epicardice neabordate.
- În MINOCA, evoluția DMC este declanșată, în majoritatea cazurilor, de ruptura plăcii aterogene și tromboembolie, având, astfel, paternul obstructiv sau microtrombotic.
- Reducerea și creșterea intensității stresului hemodinamic la nivelul arterelor epicardice, entități iminente obstrucției >50% și, respectiv, hipertensiunii coronariene în hipertensiunea arterială, conduc, prin mecanisme diferite, la carența de NO: reducerea reversibilă a expresiei NOSe și, corespunzător, creșterea acesteia, care, peste o perioadă de timp, va determina epuizarea sistemului endotelial.

1.6. Diagnosticul dereglării microcirculației coronariene în BCCnonobstructivă

Sunt dovezi consistente privind aportul fiziopatologic al dereglării microcirculației coronariene (DMC) în evoluția BCC nonobstructivă (BCCno), precum și a periclitării reactivității vasculare dependente de endoteliu, inclusiv la nivelul arterelor epicardice [181]. Tehnicile noninvazive, utilizate pentru evaluarea ischemiei, se bazează pe detectarea afectării regionale în teritoriile de perfuzie epicardică. Aceste metode sunt ineficiente atunci când ischemia afectează întregul ventricul stâng, așa cum se întâmplă la pacienții cu DMC. În prezent, nu există nicio tehnică adecvată, care să permită vizualizarea anatomică directă in vivo a microcirculației coronariene. Prin urmare, evaluarea acesteia se bazează pe măsurarea unor parametri care reflectă statusul său funcțional, precum fluxul sanguin miocardic și rezerva fluxului coronarian (CFR). Rezerva fluxului coronarian reprezintă raportul dintre fluxul sanguin hiperemic, obținut ca răspuns la diverși stimuli vasoactivi (de ex. adenozina) și fluxul sanguin în condiții bazale. CFR constituie o măsură integrată a fluxului prin arterele epicardice mari și prin microcirculația coronariană; însă, după excluderea unei boli obstructive severe a arterelor epicardice, o valoare redusă a CFR devine

un marker al disfuncției microvasculare coronariene. Vasodilatația maximă și hiperemia necesare pentru calcularea CFR sunt obținute, de regulă, prin administrarea intravenoasă de vasodilatatoare independente de endoteliu, precum adenozina sau regadenosonul [182]. Deși disfuncția nonendotelială dependentă poate fi evaluată neinvaziv, acetilcolina poate fi administrată doar în timpul testelor invazive. Prin urmare, o evaluare diagnostică exhaustivă pentru INOCA necesită, în prezent, angiografie invazivă [183] . Metode noninvazive de detectare a ischemiei miocardice la pacienții cu BCC nonobstructivă: Ecocardiografia Doppler transtoracică (TTDE) care permite cuantificarea vitezei maxime a fluxului diastolic la nivelul arterelor coronare epicardice în condiții bazale și în timpul stresului farmacologic, indus de adenozină sau dipiridamol. Raportul dintre viteza fluxului coronarian în condiții de hiperemie și cea bazală, definit ca rezerva vitezei fluxului coronarian (CFVR), reprezintă un marker al funcției microvasculare coronariene în absența stenozelor epicardice semnificative hemodinamic. Tehnic, examinarea se efectuează, de obicei cu o sondă de frecvență înaltă (5–7 MHz). Într-o secțiune modificată în trei camere, segmentul medio-distal al arterei descendente anterioare stângi (LAD) este identificat prin Doppler color, iar cursorul Doppler pulsat este aliniat paralel cu direcția fluxului. Evaluarea arterei circumflexe stângi (CX) și a arterei coronare drepte (RCA) este posibilă în mai puțin de 80% dintre cazuri, chiar și în centre cu experiență, limitând utilitatea metodei în diagnosticul bolii coronariene obstructive multivasculare. Determinarea CFVR este influențată atât de fluxul maxim hiperemic, cât și de fluxul bazal. Factorii care cresc fluxul bazal — în special frecvența cardiacă — pot conduce la subestimarea rezervei de flux. O evaluare validă presupune înregistrarea mai multor cicluri Doppler cu vârfuri de amplitudine comparabilă. Teoretic, dilatarea maximă a arterelor epicardice prin administrare de nitroglicerină ar permite izolarea componentei microvasculare a răspunsului hiperemic; totuși această strategie nu este standardizată și nu a fost validată în practica medicală curentă. Valorile-prag pentru definirea disfuncției microvasculare variază în funcție de metodologie, fiind raportate, în general, între ≤2,0 și ≤2,5 [145].

Fezabilitatea și calitatea evaluării depind, de asemenea, de anumite caracteristici ale pacientului și pot fi îmbunătățite prin utilizarea substanței de contrast. Prevalența crescută a obezității a fost considerată un impediment, însă, chiar și la pacienții cu IMC peste 30, fezabilitatea a fost de 96%. În mod important, calitatea slabă este asociată cu subestimarea rezervei vitezei fluxului coronarian (CFVR), deoarece vârful real al fluxului în condiții de stres maxim nu este identificat. În mâini experimentate, s-a raportat o variabilitate inter- și intraobservator foarte bună, iar studiile privind examinările repetate la același pacient au evidențiat un coeficient de variație în jur de 5–10%.

CFVR evaluată prin ecocardiografie Doppler transtoracică (TTDE) a fost validată în raport cu evaluarea invazivă a CFVR (140), demonstrând o bună concordanță, în timp ce concordanța cu rezerva fluxului miocardic (MBF), evaluată prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET), a fost variabilă, probabil parțial, datorită faptului că TTDE evaluează creșterea vitezei fluxului într-o regiune specifică, în timp ce PET cuantifică fluxul absolut la nivelul întregului cord. Cu toate acestea, chiar și concordanța cu rezerva fluxului coronarian (CFR) în teritoriul arterei descendente anterioare stângi (LAD) este limitată. Pe lângă valoarea diagnostică a tehnicii, datele provenite din metaanalize ale studiilor observaționale au demonstrat că valori reduse ale CFVR se asociază cu un prognostic cardiovascular nefavorabil [184]. Principalele avantaje ale determinării CFVR prin ecocardiografie Doppler transtoracică (TTDE) constau în caracterul noninvaziv al metodei și absența expunerii la radiații ionizante. Datorită reproductibilității crescute, tehnica este deosebit de utilă atunci când sunt necesare evaluări repetate, de exemplu pentru monitorizarea efectului intervențiilor farmacologice. În plus, comparativ cu alte metode noninvazive sau invazive, TTDE este relativ ieftină și larg disponibilă. În mod important, disfuncția microvasculară coronariană evaluată prin TTDE–CFVR, s-a asociat constant cu prognosticul cardiovascular, așa cum s-a menționat anterior. Totuși evaluarea CFVR prin TTDE este, în general, limitată la teritoriul arterei descendente anterioare stângi (LAD). Se presupune implicit că această măsurare este reprezentativă pentru funcția microvasculară globală. Interpretarea unei valori reduse a CFVR necesită excluderea prealabilă a unei stenoze epicardice semnificative, prin metode anatomice sau funcționale adecvate.

Ecocardiografia cu contrast miocardic (MCE) este utilizată pentru diagnosticul ischemiei regionale în timpul stresului, prin evidențierea opacifierii reduse sau absente a segmentului afectat. De asemenea, metoda permite identificarea fenomenului de „no-reflow” după intervenția coronariană percutanată (PCI), determinat de obstrucția microvasculară. MCE poate fi utilizată și pentru cuantificarea rezervei globale de perfuzie miocardică, aplicație în cadrul căreia a fost validată comparativ cu determinarea fluxului sanguin miocardic (MBF) prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET). Cu toate acestea, deși metoda este cunoscută de peste două decenii, utilizarea sa pe scară largă pentru cuantificarea funcției microvasculare rămâne limitată. Această situație este explicată parțial prin disponibilitatea redusă a unor programe comerciale validate, care să permită automatizarea cuantificării rezervei de flux coronarian (CFR).

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) este considerată standardul de aur pentru evaluarea noninvazivă a fluxului sanguin miocardic (MBF), exprimat în mililitri per gram de țesut miocardic pe minut (mL/g/min). Determinarea MBF prin PET necesită utilizarea unor trasori de flux emițători de pozitroni. PET permite, de asemenea, determinarea noninvazivă a rezervei de flux

coronarian (CFR) prin cuantificarea MBF în repaus și în timpul hiperemiei maxime, induse farmacologic (raport stres/repaus al MBF). Numeroase studii au demonstrat că, în absența stenozelor epicardice obstructive, DMC poate fi evaluată fiabil prin PET în diverse contexte clinice. Totuși utilizarea PET în practica medicală de rutină este limitată de disponibilitatea redusă, de costurile ridicate și de caracterul laborios al procedurii. În plus, trebuie luată în considerare expunerea la radiații. Noile generații de scanere PET 3D cu sensibilitate înaltă permit reducerea dozei de radiații, menținând o calitate ridicată a măsurătorilor și a cuantificării. În prezent, PET nu permite diferențierea între cauzele structurale și cele funcționale ale reducerii MBF hiperemic; doar intervențiile selective pot clarifica mecanismele predominante ale CMD. Cu toate acestea, datorită validării extinse în studii de amploare, PET rămâne metoda de referință pentru evaluarea noninvazivă a funcției microvasculare [185].

Progresele tehnice continue în domeniul imagisticii prin rezonanță magnetică (RMN) au condus, în ultimele decenii, la îmbunătățiri semnificative ale rezoluției spațiale și temporale, facilitând utilizarea clinică actuală a RMN cardiace. În prezent, RMN cardiac cu stres vasodilatator (de exemplu, cu adenozină sau regadenoson intravenos), este utilizată de rutină pentru evaluarea ischemiei miocardice la pacienții cu boală coronariană cunoscută sau suspectată. Mai multe studii au demonstrat valoarea diagnostică și prognostică a RMN de perfuzie la stres și la pacienți cu BCC nonobstructiva și suspiciune de DMC primară, precum și la pacienți cu DMC, asociată bolilor cardiace structurale (de exemplu, cardiomiopatie hipertrofică sau dilatativă). O tehnică semicantitativă permite calcularea indicelui rezervei de perfuzie miocardică (MPRI), considerat un surogat al CFR, ușor de obținut în majoritatea examinărilor clinice de rutină. Metoda prezintă o bună reproductibilitate, cu variabilitate inter- și intraobservator redusă. La moment, sunt în dezvoltare metode complet cantitative, care permit determinarea absolută a MBF în repaus și la stres, similar PET. Deși utilizate predominant în cercetare, aplicațiile software automate pentru cuantificare pixel-cu-pixel se află în curs de dezvoltare și ar putea facilita integrarea acestei tehnici în practica medicală. RMN de perfuzie (semi)cantitativă prezintă avantaje importante comparativ cu alte metode: nu implică expunere la radiații și permite evaluarea simultană a tuturor teritoriilor coronariene, iar calitatea imaginii este, în mare măsură, independentă de caracteristicile pacientului (inclusiv obezitatea). Sunt investigate, de asemenea, metode alternative fără substanță de contrast, precum maparea T1 la stres cu adenozină sau determinarea fluxului prin sinusul coronar prin RMN cu contrast de fază. Deși elegantă, cuantificarea globală a fluxului coronarian prin sinusul coronar poate omite diferențele regionale de funcție microvasculară. În ansamblu, utilizarea RMN cardiace în evaluarea CMD este în creștere, iar datorită multiplelor sale aplicații

imagistice, această metodă ar putea deveni o tehnică unică pentru evaluarea completă a anatomiei, a morfologiei, a funcției și a perfuziei miocardice.

Tomografia computerizată (CT) cardiacă reprezintă o tehnică emergentă, utilizată, tot mai frecvent, pentru evaluarea anatomiei și a funcției cardiace. Inițial orientată spre vizualizarea precisă a anatomiei coronariene prin angiografie CT coronariană (CTCA), tehnica a fost recent extinsă către testarea funcțională. Perfuzia miocardică CT dinamică de prim pasaj se bazează pe principii similare celor utilizate în RMN, permițând evaluarea (semi)cantitativă a MBF și a rezervei de perfuzie miocardică. Totuși studiile privind utilizarea perfuziei CT în evaluarea DMC sunt încă limitate, iar metoda este asociată cu o expunere semnificativă la radiații. Valoarea perfuziei miocardice CT statice în evaluarea DMC rămâne în curs de investigare. Avantajul major al CT constă în posibilitatea evaluării concomitente a arterelor epicardice (anatomic) și a funcției vasodilatatoare microvasculare în cadrul aceleiași examinări.

O punte miocardică (PM) este o variantă comună anatomică în care o arteră coronară, de obicei artera descendentă anterioară stângă, este acoperită de miocard pe o lungime, adâncime și locație variabile [186]. Deși majoritatea PM nu provoacă simptome, acestea sunt din ce în ce mai recunoscute ca o cauză potențială a simptomelor la pacienții cu angină pectorală și cu artere coronare neobstructive (ANOCA). PM sunt, de asemenea, asociate cu evenimente cardiace adverse, inclusiv boala coronariană obstructivă, infarctul miocardic și aritmiile care pun viața în pericol. Fiziopatologia unei PM se datorează în principal compresiei sistolice, care se extinde în diastolă, întârziind relaxarea vasului și afectând perfuzia coronariană, în special pe măsură ce frecvența cardiacă crește și diastola se scurtează. Anterior, am propus un model de ischemie cauzată de efectul Venturi în cadrul unei PM. În timpul sistolei finale până la diastola timpurie, diametrul lumenului PM scade, asemănându-se cu o conductă îngustată. Pe măsură ce sângele curge prin acest segment îngustat, viteza sa crește (ecuația de continuitate), în timp ce presiunea scade (principiul lui Bernoulli), ducând la o reducere a presiunii de umplere în ramurile septale ale arterei din interiorul MB. Majoritatea MB simptomatice pot fi gestionate eficient cu terapie medicamentoasă, utilizând beta-blocante și/sau blocante ale canalelor de calciu, care au efecte cronotrope și inotrope negative. La un subset de pacienți cu simptome anginoase, în ciuda terapiei medicamentoase maxime tolerate, au fost propuse intervenții invazive.

Limitările evaluării noninvazive a funcției microvasculare. În Tabelul 1.1, sunt expuse avantajele și dezavantajele tehnicilor noninvazive cunoscute pentru evaluarea rezervei de flux coronarian (CFR).

Tabelul 1.1. Avantajele și dezavantajele tehnicilor noninvazive de evaluare a CFR Metode PRO CONTRA Doppler- ecocardiografie transtoracică

Metode	PRO	CONTRA
Doppler-ecocardiografie transtoracică	▪ cost redus ▪ lipsa radiațiilor ionizante ▪ accesibilă ▪ reproductibilitate bună ▪ validitate comparativ cu evaluarea invazivă ▪ valoare predictiva dovedită a evoluției nefavorabile	• Necesită experiență crescută a operatorului • fezabil pe LAD, mai puțin pe alte artere
Ecocardiografia cu contrast miocardic	• Lipsa radiaţiilor ionizante • accesibilă	- fără validare în trialuri clinice - reacții adverse rare, dar severe la substanța de contrast
PET	• validat de trialuri clinice, precis și reproductibil • sensibilitate înaltă, rezoluție spațială, doză redusă de radiație a dispozitivelor de ultimă generație • valoare predictiva dovedită a evoluției nefavorabile	• accesibilitate redusă • costisitor • radiații ionizante
RMN	• Disponibilitate mai bună decât PET • Mai puțin costisitor decât PET • rezoluţie spațială și temporală ridicată • Lipsa radiațiilor ionizante	Artefactele marginale întunecate în subendocard, care necesită a fi diferențiate de defecte de perfuzie • Lipsește validarea și reproductibilitatea în cadrul studiilor
CCTA	• Test anatomic • Sensibilitate mare pentru boala arterială coronariană obstructivă • Sensibilitate mare pentru plăcile de ateroscleroză coronariană	• Lipsesc informații despre funcția vasomotorie coronariană • Expunerea la radiații ionizante • necesitatea de control al ritmului cardiac și de blocare beta-adrenergică • Rezultate fals negative
CFR -CT	• Oportunitatea de a combina evaluarea anatomică și funcțională atât a miocardului, cât și a arterelor coronare	• Doză mare de radiații • utilizarea unei doze mai mari de contrast • necesitatea de control a ritmului cardiac și blocarea beta-adrenergică • Necesită validare clinică • Radiații ionizante • Lipsesc dovezi din Studii clinice randomizate

Abrevieri: PET – tomografie cu emisie de protoni; RMN- rezonanța magnetică nucleară; CCTA – angografie coronariană prin tomografie cardiacă; CFR -CT – rezerva de flux coronarian prin tomografie computerizată;

Diagnosticul DMC poate fi stabilit noninvaziv printr-un spectru larg de metode imagistice; totuși acestea prezintă limitări comune. Deși valoarea predictivă negativă este bună, valoarea predictivă pozitivă este limitată de necesitatea excluderii bolii coronariene obstructive. Astfel, atunci când testarea noninvazivă evidențiază o CFR sau o rezervă de perfuzie miocardică anormală, este obligatorie excluderea BCC obstructive (prin CTCA sau angiografie coronariană invazivă) înainte de stabilirea diagnosticului de DMC. Această limitare este deosebit de relevantă în cazul afectării difuze a perfuziei miocardice, unde boala coronariană trivasculare difuză poate mima disfuncția microvasculară. În prezent, combinația CTCA și perfuzie CT este singura metodă noninvazivă, care permite evaluarea concomitentă a arterelor epicardice și a funcției vasodilatatoare microvasculare. Un alt aspect important este faptul că vasodilatatoarele utilizate în testarea noninvazivă (adenozină, dipiridamol) evaluează, în principal, capacitatea de vasodilatație a celulelor musculare netede vasculare. Nu există, în prezent, metode noninvazive, care să evalueze selectiv funcția endotelială coronariană sau spasmul coronarian. Prin urmare, doar evaluările invazive permit identificarea și diferențierea completă a subtipurilor de DMC. Sunt necesare studii clinice adecvate, pentru a determina sensibilitatea și specificitatea fiecărei metode în diagnosticul diferitelor subtipuri de DMC. În contextul actual, în care CTCA este frecvent utilizată ca primă linie în evaluarea pacienților cu durere toracică, există riscul subdiagnosticării DMC, în special în strategiile bazate, predominant, pe evaluare anatomică.

Diagnosticul DMC în BCCno rămâne dificil în practica actuală, deoarece metodele funcționale invazive și imagistice avansate nu sunt întotdeauna accesibile. În această situație, integrarea biomarkerilor într-un algoritm clinic și paraclinic poate constitui o direcție practică de identificare a pacienților cu risc majorat și de fundamentare a conduitei individualizate.

1.7. Concluzii (care derivă din analiza literaturii)

1. Predicția decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI în perioada evoluției postinfarct este o pârghie fiabilă de optimizare a tratamentului individualizat. Consolidarea algoritmului de predicție poate fi efectivă prin aplicarea panoului multimarker, format din markeri care reflectă componentele-cheie ale interfețelor patogenetice, cum ar fi inflamația, disfuncția endotelială, stresul oxidativ, remodelarea cardiovasculară, activitatea neuroendocrină, NEToza etc.

2. Deși fezabilitatea și importanța strategiei multimarker este coroborată în vederea predicției, rezultatele cercetărilor realizate la ora actuală se precipită cu predilecție pe markerii inflamației. Dată fiind conexiunea reciprocă a inflamației cu alte mecanisme ale dishomeostaziei circulatorii, identificarea markerilor cu valoare predictivă și din alte categorii va fundamenta și va justifica terapia individualizată.

3. Rămân de asemenea neexplorate punctele cronologice de apreciere a markerilor cu valoare predictivă superioară, odată ce evoluția STEMI și NSTEMI excelează prin borne fiziopatologice iminente: la admitere și la distanța fazei acute (24 ore – 7 zile).

4. Dereglarea microcirculației coronariene este un mecanism important al evoluției hazardate postinfarct în STEMI și NSTEMI, precum și al statusului ischemic-anginos la pacienții cu BCCno. Necesitatea identificării predictorilor DMC este imperativă, întrucât metodele instrumentale de diagnostic sunt sofisticate, solicită echipament scump și o echipă cu profesionaliști corespunzători.

5. Potrivit evidențelor acumulate în privința diagnosticului DMC, utilizarea biomarkerilor este restrânsă, factorul de diferențiere a creșterii (GDF-15) fiind considerat în baza unui număr mic de cercetări predilecte la pacienții cu SCA, drept un marker cu valoare predictivă plauzibilă.

2. MATERIAL ȘI METODE

Potrivit obiectivelor trasate, cercetarea realizată a inclus un studiu clinic și un studiu fundamental.

Studiul clinic a fost orientat spre:

- Identificarea markerilor cu valoare predictivă asupra decesului pacienților cu infarct miocardic acut cu elevare de segment ST (STEMI) și infarct miocardic acut fără elevare de segment ST (NSTEMI) la distanța de 12 luni după angioplastie.
- Identificarea markerilor cu valoare diagnostică privind boala coronariană cronică nonobstructivă (BCCno).

Pentru evidențierea markerilor cu valoare predictivă asupra decesului pacienților STEMI și NSTEMI la distanța de 12 luni, a fost inițiat un studiu retrospectiv al datelor clinice și paraclinice, obținute în Institutul de cardiologie și spitalul polivalent NovaMed în cadrul unui studiu prospectiv, realizat pentru perioada 2017-2023 la conotația a două proiecte științifice instituționale, care au vizat:

- Evaluarea particularităților funcționale și de remodelare a cordului pentru perioada evoluției insuficienței cardiace postinfarct la pacienții cu STEMI și NSTEMI.
- Evaluarea panoului multimarker în vederea optimizării diagnosticului biochimic al STEMI și NSTEMI, dar și în vederea aprecierii factorilor de risc analizați, care pot condiționa remodelarea patologică a miocardului la pacienții cu STEMI.

Algoritmul cercetării retrospective a angrenat mai multe etape:

1. Elaborarea chestionarului care include peste 150 de entități menite să evidențieze, în detalii, din materialul documentat în fișele de arhivă a 558 de pacienți cu STEMI și a 614 de pacienți cu NSTEMI, datele clinice și paraclinice, inerente perioadei de spitalizare (Anexa 1 și 2). De asemenea, a fost punctată prezența factorilor de risc și a comorbidităților.

2. Evidențierea tuturor cazurilor de deces cardiovascular atât în lotul cu STEMI, cât și NSTEMI la distanța de 12 luni de la momentul revascularizării primare a miocardului.

3. Segregarea din panoul multimarker în disponibilitate, care a conținut 66 de markeri apreciați la diferite perioade de evoluție a pacientului cu STEMI și NSTEMI (la admitere și după revascularizare: 24, 72 ore, 7 zile, 1, 3 6 și 12 luni), a setului de 44 de markeri în aspectul următoarelor aranjamente:

- Markerii cu relevanță concludentă privind componentele de bază ale interfeței patogenetice a evoluției postinfarct, ce impune inflamația, disfuncția endotelială, dereglarea hemostazei, NEToza, disbioza, leziunea celulară, precum și activitatea aterogenă și neuroendocrină.

- Markerii care au fost determinați la admitere, după 24 de ore de la momentul angioplastiei, precum și la distanța de 7 zile.

Pentru identificarea markerilor cu valoare predictivă asupra decesului în STEMI și NSTEMI au fost formate două loturi din pacienții decedați care au întrunit completamente cele 2 aranjamente anunțate mai sus. Astfel, s-au format două loturi cu câte 80 de pacienți decedați cu STEMI și, respectiv, NSTEMI. De menționat în acest context că rata mortalității la distanța de 12 luni decelată la pacienții cu STEMI a fost de 16,3%: 91 de pacienți din 558, iar la pacienții cu NSTEMI – 15,5%: 95 decedați din 614 de pacienți.

Predicția decesului, iminentă markerilor explorați, s-a apreciat prin determinarea ratei probabilităților (Odds ratio). Pentru a justifica precizia valorii predictive a markerilor studiați, aceștia au fost estimați și în loturile de supraviețuitori (câte 80) selectați din 467 de pacienți cu STEMI și din 519 de pacienți cu NSTEMI. Criteriile de selecție aplicate, care au stat la baza formării acestor 2 loturi, au vizat spre atingerea maxim posibilă a omogenității lor cu loturile decedaților după:

- Vârstă, gender și istoricul familial;
- rata factorilor de risc;
- rata comorbidităților;
- manifestări clinice;
- numărul de artere coronariene culprit abordate;
- tipul stentului;
- clasa funcțională a insuficienței cardiace;
- terapia periprocedurală.

Lotul de control a fost format din 60 de persoane aparent sănătoase, la care s-au determinat aceiași 44 de markeri.

Astfel, studiul retrospectiv a inclus două loturi de pacienți decedați cu STEMI și NSTEMI, două loturi de pacienți supraviețuitori cu STEMI și NSTEMI și lotul de control (tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. Loturile și numărul pacienților din studiul retrospectiv privind evaluarea panoului multimarker

Lot	STEMI	NSTEMI
Total	558	614
Decedați, 12 luni	91 (16,3%)	95 (15,5%)
Decedați selectați în studiu	**80**	**80**
Supraviețuitori, 12 luni	467	519
Supraviețuitori selectați în studiu	**80**	**80**

Abrevieri: NSTEMI - infarct miocardic fără elevarea de segment ST; STEMI - infarct miocardic cu elevarea de segment ST;

Markerii estimați în studiu au fost determinați prin metodele ELISA, flow-metry și HDL-oxi (tabelul 2.2). Nivelurile circulante de admitere ale markerilor au fost comparate cu nivelul control, iar markerii care au demonstrat o discrepanță superioară în cadrul comparării lotului decedați vs lotul supraviețuitori au fost consemnați la nivelul de apreciere a ratei probabilităților (Odds ratio) privind riscul decesului.

Estimarea markerilor la distanța de 24 de ore s-a realizat în contextul aprecierii incrementului lor relativ față de nivelul de admitere, pentru a aprecia impactul reperfuziei asupra miocardului (i.e., fenomenul Heusch). Cu acest scop, au fost inteligibil selectați markerii care potrivit conceptului fiziopatologic al paradoxului de reperfuzie și al impactului acestuia în injuria postischemică a miocardului, pot fi incriminați în evaluarea veridică a fenomenului Heusch:

- Markerii ischemiei și ai leziunii miocardului (H-FABP, AIM).
- Markerii leziunii endoteliale și ai activării hemostazei primare (MPE, endocanul și MPP).
- Markerii inflamației și ai NETozei (IL-1β, MMP-8, EN și MPO).
- Markerul dereglării microcirculației coronariene (GDF-15).

Analiza panoului multimarker la distanța de 7 zile, sfârșitul fazei acute a infarctului miocardic și începutul remodelării matricei extracelulare, a inclus estimarea dinamicii celor 44 de markeri apreciați la admitere. La această perioadă a evoluției postinfarct, markerii explorați au fost examinați și ca predictori plauzibili ai dereglării microcirculației coronariene, odată ce impactul ischemie-reperfuzie, realizat prin exacerbarea răspunsului inflamator și a stresului oxidativ, este atenuat după 7 zile de la momentul revascularizării miocardului.

Tabelul 2.2. Markerii evaluați în studiul retrospectiv și metodele de determinare

Markerii explorați			
ELISA	**ELISA**	**Flow-cytometry**	**HDL-oxi**
1. IL-1β 2. IL-6 3. IL-6-R 4. TNF-a 5. hsCRP 6. IL-10 7. Selectina E 8. Neopterina 9. MPE 10. Endocanul 11. NO 12. Angiopoietina-2 13. MMP-8 14. Elastaza neutrofilelor 15. MPO 16. MMP-8 17. MF 18. Willebrand/ADAMTS13 19. AIM 20. H-FABP 21. Adrenomedulina	22. Neprilizina 23. Copeptina 24. NT-pro-BNP 25. Ang1-7/Ang II 26. AAETA-R 27. GDF-15 28. FGF-21 29. TGF-1b 30. Sindecanul-1 31. Galectina-3 32. MMP-2 33. MMP-9 34. LpS 35. Zonulina 36. NOX-2 37. DAM 38. PPOA 39. Paraoxanaza-1 40. Lp (a) 41. Catestatina 42. Markerul sintezei colagenului	1. Celulele endoteliale progenitoare	1. HDL-oxi

Abrevieri: AAETA-R - autoanticorpi activatori către receptorii ETA ai endotelinei-1; ADAMTS13 - A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif, 13; AIM - albumină ischemic modificată; Ang 1-7 - angiotensina 1-7; Ang II - angiotensina II; CEP - celule endoteliale progenitoare; DAM - dialdehidă malonică; ELISA - test imunoenzimatic (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay); FGF-21 - factor de creștere fibroblastic 21; GDF-15 - factor de diferențiere a creșterii 15; HDL-oxi - HDL oxidat; H-FABP - proteina cardiacă de legare a acizilor grași; hsCRP - proteina C-reactivă ultrasensibilă; IL-1β - interleukina 1 beta; IL-6 - interleukina 6; IL-6-R- receptorul solubil al interleukinei 6; IL-10 - interleukina 10; Lp(a) - lipoproteina(a); LpS - lipopolizaharide; MF - monomer de fibrină; MMP-2 - metaloproteinaza matriceală 2; MMP-8 - metaloproteinaza matriceală 8; MMP-9 - metaloproteinaza matriceală 9; MPE - microparticule endoteliale; MPO - mieloperoxidază; NO - oxid nitric; NOX-2 - NADPH oxidaza 2; NT-proBNP - fragmentul N-terminal al propeptidei natriuretice de tip B; PPOA - produși proteici de oxidare avansată; TGF-1β - factor de transformare a creșterii 1beta; TNF-α - factor de necroză tumorală alfa.

Evaluarea suportului diagnostic al panoului multimarker vizavi de BCCno s-a realizat în cadrul unui studiu clinic observațional analitic, înrolând 80 de pacienți diagnosticați conform criteriilor stipulate în Ghidul European privind boala coronariană cronică nonobstructivă: (i) clinic; (ii) ECG și (iii) angiocoronarografie. Panoul multimarker a inclus markerii care au fost estimați și la pacienții cu STEMI și NSTEMI, aceștia fiind, totodată, considerați, după entitatea lor fiziopatologică, și ca markeri ai dereglării microcirculației coronariene. Design-ul studiului clinic este prezentat în figura 2.1.

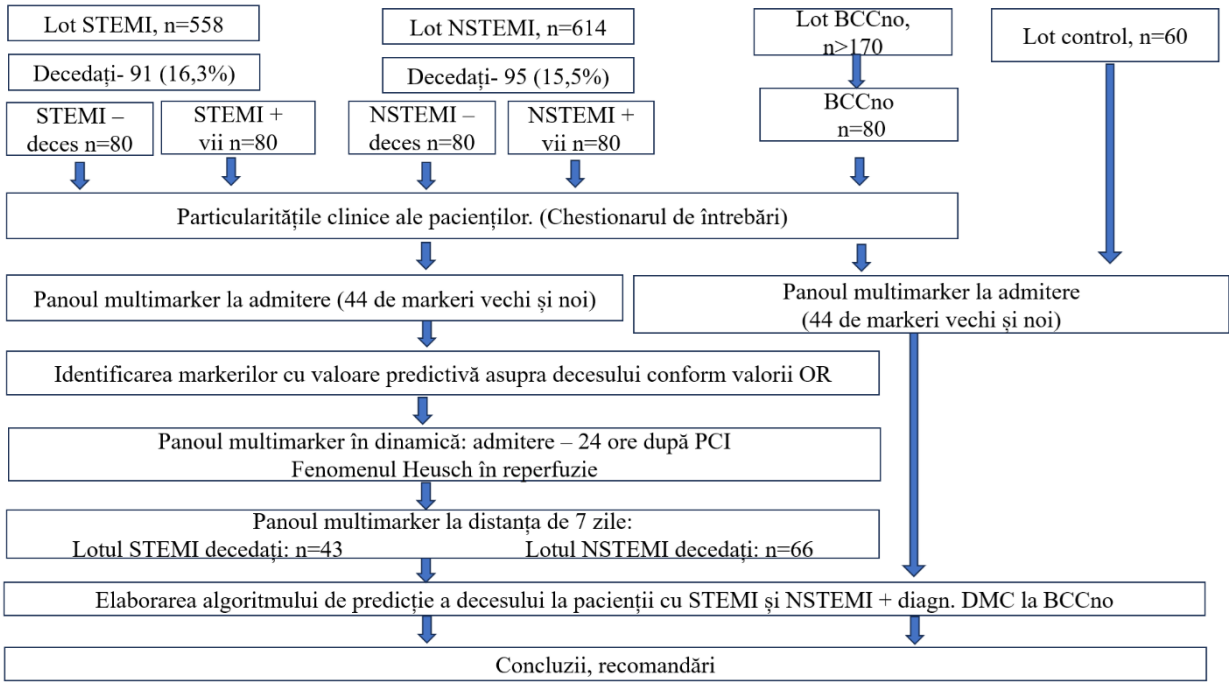


Figura 2.1. Design-ul studiului clinic

Procesarea statistică a materialului obținut.

Valorile serice ale tuturor markerilor au fost introduse în Excel pentru a calcula:

- Media (M)
- Devierea standard (SD)
- Mediana (M)
- Valorilor maxime și minime
- Percentila 25 și percentila 75
- Valoarea t-Student
- Valoarea p (<0,05 – discrepanță semnificativă)
- Rata probabilităților sau rata șanselor (Odds ratio) prin utilizarea tabelelor de contingență

- Curba ROC

Asocierea markerilor cu decesul pacienților la distanța de 12 luni după angioplastie a fost apreciată prin calcularea raportului de șanse (odds ratio, OR) și prin analiza ariei de sub curba ROC (Area Under the Curve, AUC). Valoarea odds ratio (OR), intervalul de încredere (IC 95%) și valoarea p s-au calculat prin utilizarea suportului Web OpenEpicom.com și, respectiv, a setării „Two-by-Two Table" eligibil pentru cercetările medicale. Drept cut-off s-a utilizat Mediana eșantionului general (decedați + supraviețuitori).

Valoarea odds ratio (OR) s-a estimat potrivit grilei acceptate:

♦ OR=1 (valoarea predicției markerului privind riscul decesului este nesemnificativă).

♦ OR<1 (valoarea predicției markerului privind riscul decesului este mai mică decât cea expectativă empiric).

♦ OR>1 (valoarea predicției markerului privind riscul decesului este semnificativă și se află în raport direct cu valoarea OR).

Curba ROC s-a construit prin determinarea sensibilității (rata falsului franc) și a specificității (rata falsului negativ). Axa X este reprezentată de specificitate (1- specificitate), iar axa Y – de sensibilitate. Totodată, a fost apreciată suprafața (0-1 sau 0-100%) sub curba ROC (AUC – Area Under Curve), care reprezintă puterea predictivă a markerului. La valoarea AUC, decelată în limitele 90-100%, valoarea predictivă a markerului este foarte înaltă, excelentă. Valoarea AUC 80-89% indică o putere de predicție bună sau înaltă. În cazul unei valori a AUC mai mică de 60% (sau 0.6), atunci puterea predicției, oferită de marker privind riscul decesului, este slabă, iar la valoarea de 50%, capacitatea de discriminare este nulă.

Omogenitatea loturilor s-a atins prin aprecierea semnificației diferenței indicilor nonparametrici și parametrici, utilizând valoarea chi-pătrat.

Criteriile utilizate în vederea justificării omogenității loturilor de studii ale pacienților cu STEMI și NSTEMI au inclus:

- rata comorbidităților și a factorilor de risc cardiovascular;
- manifestările clinice;
- aspectele angioplastiei;
- aspectele terapeutice;
- indici paraclinici.

Descrierea acestora se va realiza în capitolul 3.

Tabelul 2.3. Omogenitatea loturilor de studiu al pacienților cu STEMI

Lotul pacienților cu diagnosticul STEMI		**N**	M	m	p
Vârsta	**LOTUL 1 (supraviețuitori)**	**83**	69,13	0,850	
	LOTUL 2 (decedați)	**81**	69,96	0,911	>0,05

			Pacienți cu STEMI			p
			Lotul 1 (vii)	**Lotul 2 (decedați)**	χ^2	
Sexul pacientului	Masculin	N	45	43	0,021	>0,05
		% lot	54,2	53,1		
	Feminin	N	38	38		
		% lot	45,8	46,9		

			Pacienți cu STEMI		**p**
			Lotul 1 (vii)	**Lotul 2 (decedați)**	
Diabet zaharat	Nu	N	57	45	>0,05
		%	68,7%	55,6%	
	Da	N	26	36	
		%	31,3%	44,4%	
Total		N	83	81	
		%	100,0%	100,0%	

			Pacienți cu STEMI		**p**
			Lotul 1 (vii)	**Lotul 2 (decedați)**	
Fracția de ejecție	Păstrată	N	21	11	>0,05
		%	25,6%	15,5%	
	Mod. redusă	N	17	12	
		%	20,7%	16,9%	
	Scăzută	N	19	13	
		%	23,2%	18,3%	
	3 Sever redusă	N	25	35	
		%	30,5%	49,3%	

Omogenitatea loturilor de studii ale pacienților cu STEMI (supraviețuitori:decedați = 83:81) și NSTEMI (supraviețuitori : decedați = 95:95), potrivit vârsta, sexul, incidența diabetului zaharat și valoarea FE, este prezentată în tabelele 2.3 și 4.

Tabelul 2.4. Omogenitatea loturilor de studiu al pacienților cu NSTEMI

Lotul pacienților cu diagnosticul NSTEMI		**N**	**M**	**m**	**p**
Vârsta	**LOTUL 1**	**95**	69,13	0,850	>0,05
	LOTUL 2	**95**	69,96	0,911	

			Pacienți cu NSTEMI		p
			Lotul 1 (vii)	**Lotul 2 (decedați)**	
Sexul pacientului	Masculin	N	61	61	>0,05
		% lot	64,2	64,2	
	Feminin	N	34	34	
		% lot	35,8	35,8	

			Pacienți cu NSTEMI		**p**
			Lotul 1 (vii)	**Lotul 2 (decedați)**	
Diabet zaharat	Nu	N	31	43	>0,05
		%	32,6	45,3	
	Da	N	64	52	
		%	67,4	54,7	
Total		N	95	95	
		%	100	100	

			Pacienți cu NSTEMI		**p**
			Lotul 1 (vii)	**Lotul 2 (decedați)**	
Fracția de ejecție	Păstrată, Mod. redusă	N	47	55	>0,05
		%	46,1	53,9	
	Scăzută	N	24	13	
		%	64,9	35,1	
	Sever redusă	N	23	23	
		%	50,0	50,0	

3. PROFILUL CLINICO-EVOLUTIV ȘI OMOGENITATEA LOTURILOR DE STUDII ALE PACIENȚILOR CU STEMI ȘI NSTEMI

3.1. Caracteristica loturilor pacienților cu STEMI supraviețuitori și decedați: entități decelate la internare

Majoritatea pacienților din rândul pacienților supraviețuitori (lotul I; n=83), cât și din cel al decedaților (lotul II; n=81) s-au internat prin intermediul AMU (tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Modalitatea de internare a pacienților cu STEMI

			Pacienți cu STEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
Internat prin intermediul	AMU	N	75	60	>0,05
		%	90,4%	74,1%	
	AMP	N	3	11	
		%	3,6%	13,6%	
	Transfer	N	3	4	
		%	3,6%	4,9%	
	Transfer PCI	N	0	2	
		%	0,0%	2,5%	
	De sine stătător	N	2	3	
		%	2,4%	3,7%	
	Altele	N	0	1	
		%	0,0%	1,2%	
Total		N	83	81	
		%	100,0%	100,0%	

Atât pacienții din lotul I (84,3%; n=70) al cercetării, cât și cei din lotul II (76,5%; n=62) au fost internați, prioritar, în blocul de terapie intensivă (tabelul 3.2).

Dintre factorii de risc studiați, hipertensiunea arterială (HTA) a avut cea mai mare pondere – în ambele loturi de cercetare (lotul I - 94%; n=78) versus lotul II – 92,6%; n=75), urmată de hipercolesterolemie (67,5%; n=56 vs 56,8%; n=46) și fumat curent (12,0%; n=10 vs 12,3%; n=10) (tabelul 3.3). O anamneză heredo-colaterala, agravata prin boli cardiovasculare (istoric familial de boli cardiovasculare), s-a constatat în 8,5% de cazuri (n=7) la pacienții din lotul I al cercetării (tabelul 3.3).

Tabelul 3.2. Repartizarea pacienților în loturi în funcție de locul internării

			Pacienti cu STEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
Locul internării	Blocul de terapie intensivă	N	70	62	>0,05
		%	84,3%	76,5%	
	Secție cardiologie	N	13	19	
		%	15,7%	23,5%	
Total		N	83	81	
		%	100,0%	100,0%	

Tabelul 3.3. Factorii de risc la pacienții cu STEMI

Factor de risc	Categoria	Lotul 1 (vii) N (%)	Lotul 2 (decedați) N (%)	p
Hipertensiune arterială	Nu	5 (6,0)	4 (4,9)	>0,05
	Da	78 (94,0)	75 (92,6)	
	Nu se cunoaște	0 (0,0)	2 (2,5)	
Hipercolesterolemie	Nu	27 (32,5)	26 (32,1)	<0,01
	Da	56 (67,5)	46 (56,8)	
	Nu se cunoaște	0 (0,0)	9 (11,1)	
Statut de fumător	Niciodată	59 (71,1)	56 (69,1)	>0,05
	Curent	10 (12,0)	10 (12,3)	
	Anterior	3 (3,6)	4 (4,9)	
	Nu se cunoaște	11 (13,3)	11 (13,6)	
Istoric familial de boală cardiovasculară	Nu	13 (15,9)	23 (28,4)	<0,01
	Da	7 (8,5)	0 (0,0)	
	Nu se cunoaște	62 (75,6)	58 (71,6)	

Printre comorbiditățile cardiovasculare, a prevalat infarctul miocardic vechi, cu unda Q pozitivă (22,1%; n=17 vs 8,7%; n=2) la pacienții din lotul II al cercetării (lotul pacienților decedați). Cât privește numărul de infarcte suportate, nu s-a obținut diferență statistică între loturile de cercetare. Tendințe similare s-au constatat și cu referire la fibrilația atrială, confirmată la efectuarea electrocardiogramei, mai frecvent la pacienții decedați (lotul II al cercetării), față de pacienții ramași în viață (29,9%; n=23 vs 13,3%; n=11). Accident vascular cerebral (11,7%; n=9

vs 3,6%; n=3) și boala arterială periferică documentată (7,8%; n=6 vs 6,0%; n=5), deși mai rar diagnosticată, la fel, mai frecvent, s-a constatat la pacienții decedați (tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Comorbiditățile pacienților cu STEMI

Comorbiditate	Categoria	Lotul 1 (vii), N (%)	Lotul 2 (decedați), N (%)	p
Infarct miocardic precedent	Nu	18 (78,3)	49 (63,6)	>0,05
	Cu undă Q	2 (8,7)	17 (22,1)	
	Non-Q	2 (8,7)	4 (5,2)	
	Cu undă Q și Non-Q	0 (0,0)	3 (3,9)	
	Nu se cunoaște	1 (4,3)	4 (5,2)	
Numărul infarctelor miocardice	0	5 (21,7)	26 (33,8)	>0,05
	1	15 (65,2)	34 (44,2)	
	2	3 (13,0)	15 (19,5)	
	3	0 (0,0)	2 (2,6)	
Accident vascular cerebral	Nu	80 (96,4)	68 (88,3)	>0,05
	Da	3 (3,6)	9 (11,7)	
Boală vasculară periferică	Nu	71 (85,5)	43 (55,8)	<0,001
	Da	5 (6,0)	6 (7,8)	
	Nu se cunoaște	7 (8,4)	28 (36,4)	
Boală cronică renală fără dializă	Nu	79 (95,2)	50 (61,7)	<0,001
	Da	4 (4,8)	29 (35,8)	
	Nu se cunoaște	0 (0,0)	2 (2,5)	
Boala Pulmonară Obstructivă Cronică	Nu	21 (95,5)	70 (86,4)	>0,05
	Da	1 (4,5)	11 (13,6)	
Cancer activ	Nu	19 (86,4)	39 (48,1)	<0,01
	Da	0 (0,0)	4 (4,9)	
	Nu se cunoaște	3 (13,6)	38 (46,9)	

Dintre comorbiditățile non-cardiace a predominat la pacienții decedați boala renală cronică fără dializă (35,8%; n=29 vs 4,8%; n=4), urmată de bronhopneumopatia cronică obstructivă (13,6%; n=11 vs 4,5%; n=1) și cancer activ (4,9%; n=4 vs 0%) (tabelul 3.4).

Tabelul 3.5. Manifestările clinice la pacienții cu STEMI

			Pacienți cu STEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
Dureri / Disconfort în piept	Nu	N	1	8	>0,05
		%	1,2%	9,9%	
	Da	N	82	73	
		%	98,8%	90,1%	
Dureri atipice	Da	N	83	79	>0,05
		%	100,0%	97,5%	
	Nu	N	0	2	
		%	0,0%	2,5%	
Dispnee	Nu	N	22	19	>0,05
		%	26,5%	23,5%	
	Da	N	61	62	
		%	73,5%	76,5%	
Fatigabilitate	0 Nu	N	9	10	>0,05
		%	10,8%	12,3%	
	Da	N	74	71	
		%	89,2%	87,7%	
Palpitații	Nu	N	75	72	>0,05
		%	90,4%	88,9%	
	Da	N	8	9	
		%	9,6%	11,1%	
Grețuri /vomă	Nu	N	80	77	>0,05
		%	96,4%	95,1%	
	Da	N	3	4	
		%	3,6%	4,9%	
Stop cardiac/Sincopă	Nu	N	80	72	>0,05
		%	96,4%	88,9%	
	Da	N	3	9	
		%	3,6%	11,1%	

Pacienții din loturile de cercetare nu s-au deosebit între ei după manifestările clinice prezentate. Dintre acuze, au predominat durerile sau disconfortul în regiunea pieptului (lotul I versus lotul II): 98,8% vs 90,1%, durerile fiind, în majoritatea cazurilor, atipice (100% vs 97,5%).

Dispnee au prezentat 26,5% vs 23,5% din pacienți, fatigabilitate (10,8% vs 12,3%), urmate de palpitații (9,6% vs 11,1%) și grețuri sau vome (3,6% vs 4,9%) (tabelul 3.5).

Marea majoritate a pacienților din lotul pacienților vii (lotul I al cercetării) au fost încadrați în clasa Killip 1 - (29,9%; n=23) și clasa 2 - (54,5%; n=42), pe când pacienții din lotul celor decedați (lotul II al cercetării) au fost, preponderent, încadrați în clasa Killip 2 - (37,0%; n=27) și 4 - (27,4%; n=20) (tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Clasa Killip la pacienții cu STEMI

			Pacienti cu STEMI		**p**
			Lotul 1 (vii)	**Lotul 2 (decedați)**	
Clasa Killip	1	N	23	18	<0,001
		%	29,9%	24,7%	
	2	N	42	27	
		%	54,5%	37,0%	
	3	N	10	8	
		%	13,0%	11,0%	
	4	N	2	20	
		%	2,6%	27,4%	
Total		N	77	73	
		%	100,0%	100,0%	

Pacienții decedați (lotul I al cercetării) s-au deosebit de pacienții vii (lotul II al cercetării) prin valori mai mici ale hemoglobinei serice (128,6±3,0 vs 136,1±2,06; p<0,01) și limfocitelor serice (16,7±1,43 vs 24,1±1,08; p<0,001), dar valori mai mari ale leucocitelor serice (12,5±0,58 vs 9,8±0,42; p<0,001) (tabelul 3.7).

Deși nu s-au obținut diferențe cu semnificație statistică între loturile cercetate, totuși pacienții decedați au avut valorile glicemiei bazale mai înalte față de valorile acesteia constatate la pacienții rămași în viață (11,0±0,64 vs 9,3±1,11 mmol/l; p>0,05) (tabelul 3.8).

Cât privește profilul lipidic, pacienții decedați au prezentat valori mai mici ale lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL-C) față de pacienții rămași în viață (1,1±0,04 vs 1,2±0,02 mmol/l; p>0,05), însă aceste diferențe nu au fost semnificative din punct de vedere statistice (tabelul 3.8).

Pacienții decedați s-au remarcat, față de pacienții vii, printr-un sindrom de citoliză hepatică, documentat prin valori mai înalte ale valorilor serice de ALAT (92,0±27,98 vs 59,5±9,55; p>0,05) și ASAT (137,1±31,40 vs 65,5±9,64; p<0,05), deși semnificație statistică semnificativă s–a obținut doar pentru valorile ASAT (tabelul 3.8).

Tabelul 3.7. Hemoleucograma la pacienții cu STEMI

Lotul pacienților cu diagnosticul STEMI		**M**	**m**	**p**
Hematocrit (%)	LOT 1 vii	38,3	1,47	
	LOT 2 decedați	35,9	1,66	>0,05
Hemoglobina (g/L)	LOT 1 vii	136,1	2,06	
	LOT 2 decedați	128,6	3,00	<0,01
Eritrocite (10^{12}/L)	LOT 1 vii	4,5	0,06	
	LOT 2 decedați	4,3	0,10	>0,05
Leucocite (10^9/L)	LOT 1 vii	9,8	0,42	
	LOT 2 decedați	12,5	0,58	<0,001
Trombocite (10^9/L)	LOT 1 vii	251,0	12,14	
	LOT 2 decedați	257,1	14,17	>0,05
Nesegmentate (%)	LOT 1 vii	5,9	0,63	
	LOT 2 decedați	6,3	1,03	>0,05
Segmentate (%)	LOT 1 vii	61,7	1,25	
	LOT 2 decedați	62,0	3,05	>0,05
Limfocite (%)	LOT 1 vii	24,1	1,08	
	LOT 2 decedați	16,7	1,43	<0,001
Eozinofile (%)	LOT 1 vii	1,1	0,15	
	LOT 2 decedați	1,0	0,20	>0,05
Monocite (%)	LOT 1 vii	6,7	0,73	
	LOT 2 decedați	6,1	0,80	>0,05
Viteza de sedimentare a hematiilor (mm/h)	LOT 1 vii	22,2	1,81	
	LOT 2 decedați	21,0	2,5	>0,05
Indicele de culoare	LOT 1 vii	3,2	2,29	
	LOT 2 decedați	3,7	2,44	>0,05

Cu referire la gradul insuficienței cardiace, stabilit prin aprecierea NT pro BNP, s-au constatat valori de cca 3 ori mai înalte ale acestuia la pacienții, decedați față de cei rămași în viață (11479,2±2732,91 vs 4550,6±2746,99; p>0,05) (tabelul 3.8).

Un grad mai înalt de inflamație, documentat prin aprecierea valorilor PCR atât inițial (54,3±8,35 vs 38,7±9,12; p>0,05), cât si la intervalul de 120 ore (48,4±29,86 vs 48,4±29,86; p>0,05), deși nesemnificativ statistic, s-a constatat la pacienții care au decedat.

Tabelul 3.8. Examinările biochimice la pacienții cu STEMI

Lotul pacienților cu diagnosticul STEMI		**M**	**m**	**p**
Glucoza (mmol/L)	LOT 1 vii	9,3	1,11	
	LOT 2 decedați	11,0	0,64	>0,05
Trigliceride (mmol/L)	LOT 1 vii	1,9	0,14	
	LOT 2 decedați	1,4	0,11	<0,01
HDL colesterol (mmol/L)	LOT 1 vii	1,2	0,02	
	LOT 2 decedați	1,1	0,04	>0,05
LDL colesterol (mmol/L)	LOT 1 vii	3,1	0,12	
	LOT 2 decedați	2,9	0,18	>0,05
ALAT (U/L)	LOT 1 vii	59,5	9,55	
	LOT 2 decedați	92,0	27,98	>0,05
ASAT (U/L)	LOT 1 vii	65,5	9,64	
	LOT 2 decedați	137,1	31,40	<0,05
NT pro BNP (pg/mL)	LOT 1 vii	4550,6	2746,99	
	LOT 2 decedați	11479,2	2732,91	<0,05
PCR inițial (mg/L)	LOT 1 vii	38,7	9,12	
	LOT 2 decedați	54,3	8,35	>0,05
PCR 120 ore (mg/L)	LOT 1 vii	44,7	16,89	
	LOT 2 decedați	48,4	29,86	>0,05
Creatinina (µmol/L)	LOT 1 vii	100,2	7,41	
	LOT 2 decedați	146,8	16,32	<0,001
Ureea (mmol/L)	LOT 1 vii	28,4	3,09	
	LOT 2 decedați	10,8	0,81	>0,001
GFR (mL/min/1,73 m²)	LOT 1 vii	59,7	3,76	
	LOT 2 decedați	54,7	2,93	>0,05

Abrevieri: ALAT - alaninaminotransferază; ASAT - aspartataminotransferază; GFR - rata filtrării glomerulare; HDL - lipoproteine cu densitate înaltă; LDL - lipoproteine cu densitate joasă; NT-proBNP - fragmentul N-terminal al propeptidei natriuretice de tip B; PCR - proteina C-reactivă;

Valorile creatininei serice au fost mai înalte la pacienții decedați față de cei rămași în viață (146,8±16,32 vs 100,2±7,41; <0,001). Aceste diferențe înregistrate au fost semnificative statistice (tabelul 3.8).

Cât privește markerii necrozei miocardului, pacienții, decedați au avut valorile inițiale ale troponinei cantitative mai înalte față de valorile înregistrate la pacienții rămași în viață (12,8±2,23 vs 3,2±0,89): aceste diferențe au avut semnificație statistică (p<0,001). Aceleași tendințe s-au menținut și la aprecierea în dinamică a troponinei cantitative la intervalul de 24 ore, 72 ore și 168 ore, însă aceste diferențe au fost fără semnificație statistică (p>0,05) (tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. Markerii necrozei miocardice la pacienții cu STEMI

Lotul pacienților cu diagnosticul STEMI		M	m	p
Troponina cantitativa inițial (ng/ml)	LOT 1	3,2	0,89	
	LOT 2	12,8	2,23	<0,001
Troponina cantitativă 24 ore (ng/ml)	LOT 1	14,2	3,75	
	LOT 2	18,8	4,18	>0,05
Troponina cantitativă 72 ore (ng/ml)	LOT 1	8,8	2,26	
	LOT 2	17,0	5,86	>0,05
Troponina cantitativă 120 ore (ng/ml)	LOT 1	0,5	0,42	
	LOT 2	11,0	3,0	>0,05
Troponina cantitativă 168 ore (ng/ml)	LOT 1	3,3	0,72	
	LOT 2	6,8	2,04	>0,05
Troponina hs (ng/L)	LOT 1	3879,6	1104,23	
	LOT 2	433,0	432,01	>0,05
CFK-MB inițial (U/L)	LOT 1	74,7	12,00	
	LOT 2	85,9	13,28	>0,05
CFK-MB 24 ore (U/L)	LOT 1	130,7	17,93	
	LOT 2	109,7	19,56	>0,05
CFK-MB 72 (U/L)	LOT 1	27,7	3,86	
	LOT 2	85,5	39,38	>0,05
CFK-MB 120 ore (U/L)	LOT 1	20,4	3,93	
	LOT 2	28,8	12,83	>0,05
CFK-MB 168 (U/L)	LOT 1	18,5	6,28	
	LOT 2	24,8	6,48	>0,05

Abrevieri: CFK-MB - izoenzima MB a creatinkinazei;

Valorile inițiale ale creatininkinazei MB, de asemenea, au fost mai înalte la pacienții decedați, față de pacienții rămași în viață, însă aceste diferențe nu au fost și semnificative statistic (85,9±13,28 vs 85,9±13,28; p>0,05) (tabelul 3.9).

Dintre aritmiile prezente la pacienții din cercetare, a prevalat fibrilația atrială, înregistrându-se mai frecvent, semnificativ statistic, la pacienții decedați față de cei rămași în viață (29,9% vs 13,3%; p<0,05) (tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Modificările electrocardiografice la pacienții cu STEMI

			Pacienți cu STEMI		**p**
			Lotul 1 (vii)	**Lotul 2 (decedați)**	
Bloc de ram stâng	Nu	N	9	63	>0,05
		%	100,0	82,9	
	Da	N	0	13	
		%	0	17,1	
Bloc de ram drept	Nu	N	65	73	>0,05
		%	94,2	96,1	
	Da	N	4	3	
		%	5,8	3,9	
Unde Q patologice	Nu	N	1	33	>0,05
		%	11,1%	43,4%	
	Da	N	8	43	
		%	88,9%	56,6%	
Fibrilație atrială	Nu	N	72	52	<0,05
		%	86,7%	67,5%	
	Da	N	11	23	
		%	13,3%	29,9%	
	Nu se cunoaște	N	0	2	
		%	0,0%	2,6%	
Tahicardie/fibrilație ventriculară	Nu	N	79	71	>0,05
		%	95,2%	87,7%	
	Da	N	4	10	
		%	4,8%	12,3%	

Loturile de cercetare nu s-au deosebit semnificativ după gradul insuficienței cardiace (lotul I vs lotul II): o fracție păstrată au avut 21 (25,6%) vs 11 (15,5%) de pacienți; moderat redusă - 17 (20,7%) vs 12 (16,9%) pacienți; scăzută – 19 (23,2%) vs 13 (18,3%) pacienți; sever redusă – 25 (30,5%) vs 35 (49,3%) de pacienți (p>0,05) (tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. Fracția de ejecție la pacienții cu STEMI, Ecocardiografia cu Doppler color

			Pacienți cu STEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
Fracția de ejecție	Păstrată	N	21	11	>0,05
		%	25,6%	15,5%	
	Mod.redusă	N	17	12	
		%	20,7%	16,9%	
	Scăzută	N	19	13	
		%	23,2%	18,3%	
	Sever redusă	N	25	35	
		%	30,5%	49,3%	
Total		N	82	71	
		%	100,0%	100,0%	

De asemenea, pacienții nu s-au deosebit semnificativ între ei în funcție de numărul vaselor afectate (tabelul 3.12).

În funcție de vasul coronarian vinovat, loturile s-au deosebit semnificativ din punct de vedere statistic (<0,001) între ele: la pacienții lotului decedați, a prevalat afectarea trunchiului (21,6% vs %) si ACx (23,5% vs 14,8%), iar la pacienții rămași în viață - afectarea LAD (64,2% vs 29,4%) (tabelul 3.12).

La majoritatea pacienților, atât din lotul I, cât și din lotul II, PCI a fost efectuată în aceeași ședință cu coronaro-angiografia (97,0% vs 100%; p>0,05) (tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Caracteristicile angiocoronarografice ale pacienților cu STEMI

Parametru	Categoria	Lotul 1 (vii), N (%)	Lotul 2 (decedați), N (%)	p
Numărul de vase coronariene afectate	0	1 (4,5)	0 (0,0)	>0,05
	1 vas	7 (31,8)	15 (29,4)	
	2 vase	3 (13,6)	9 (17,6)	
	3 vase	11 (50,0)	15 (29,4)	
	Trunchiul principal stâng	0 (0,0)	11 (21,6)	
	Două vase + trunchiul principal stâng	0 (0,0)	1 (2,0)	
Vasul coronarian vinovat	Trunchiul principal stâng	0 (0,0)	11 (21,6)	<0,001
	LAD	52 (64,2)	15 (29,4)	
	ACx	12 (14,8)	12 (23,5)	
	RCA	14 (17,3)	9 (17,6)	
	LAD/ACx/RCA	2 (2,5)	2 (3,9)	
	LAD/ACx	1 (1,2)	1 (2,0)	
	Trunchiul principal stâng/LAD	0 (0,0)	1 (2,0)	

Abrevieri: ACx - artera coronariană circumflexă; LAD - artera coronariană descendentă anterioară stângă; RCA - artera coronariană dreaptă;

Tabelul 3.13. PCI la pacienții STEMI

			Pacienti cu STEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
PCI a fost efectuat în aceiași ședință cu coronaro-angiografia	Nu	N	0	1	>0,05
		%	0,0%	3,0%	
	Da	N	73	32	
		%	100,0%	97,0%	
Total		N	73	33	
		%	100,0%	100,0%	

Abrevieri: PCI - intervenție coronariană percutanată;

Proprietatea comparativă a pacienților din cercetare în funcție de caracteristica stentului este prezentată în tabelul 3.14.

Tabelul 3.14. Caracteristica stentului la pacienții cu STEMI

			Pacienti cu STEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
Caracteristica stentului	DES	N	54	28	<0,01
		%	73,0%	84,8%	
	BMS	N	16	0	
		%	21,6%	0,0%	
	Balon	N	4	3	
		%	5,4%	9,1%	
	DES+balon	N	0	2	
		%	0,0%	6,1%	
Total		N	74	33	
		%	100,0%	100,0%	

Abrevieri: BMS - stent metalic simplu (Bare-Metal Stent); DES - stent farmacologic activ (Drug-Eluting Stent).

Pacienții din loturile de cercetare nu s-au deosebit semnificativ din considerente statistice în funcție de tipul strategiei invazive; atât în lotul pacienților decedați, cât și în lotul celor vii s-a intervenit imediat (în primele 24 ore): 62,5% vs 38,5%, sau, cel târziu, în primele 24 de ore (37,5% vs 59,0%) (tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. Caracteristica pacienților cu STEMI în funcție de tipul strategiei invazive

			Pacienți cu STEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
Tipul strategiei invazive	Imediată -2 h	N	15	15	>0,05
		%	38,5%	62,5%	
	Timpurie-24h	N	23	9	
		%	59,0%	37,5%	
	Amânată >48h	N	1	0	
		%	2,6%	0,0%	
Total		N	39	24	
		%	100,0%	100,0%	

De asemenea, pacienții din loturile de cercetare nu s-au deosebit semnificativ statistic atât prin gradul TIMI înainte de PCI cât și prin gradul TIMI de după PCI (tabelul 3.16).

Înainte de procedură, marea majoritate a pacienților atât din lotul II, cât și din lotul I al cercetării s-au încadrat în gradul 0 (75,0% vs 81,1%), iar după PCI, în gradul III (92,3% vs 81,1%) (tabelul 3.16).

Tabelul 3.16. Gradul fluxului coronarian TIMI înainte și după intervenția coronariană percutanată (PCI) la pacienții cu STEMI

Parametru	Grad TIMI	Lotul 1 (vii), n (%)	Lotul 2 (decedați), n (%)	p
Gradul TIMI înainte de PCI	0	60 (81,1)	12 (75,0)	<0,05
	1	3 (4,1)	4 (25,0)	
	2	2 (2,7)	0 (0,0)	
	3	9 (12,2)	0 (0,0)	
Gradul TIMI după PCI	0	12 (16,2)	1 (7,7)	>0,05
	2	2 (2,7)	0 (0,0)	
	3	60 (81,1)	12 (92,3)	

Abrevieri: PCI - intervenție coronariană percutanată; TIMI - Thrombolysis in Myocardial Infarction.

La evaluarea tratamentului prespitalicesc, am constatat că o parte dintre pacienții cu STEMI, atât din lotul celor decedați (lotul II al cercetării), cât si din lotul celor rămași în viață (lotul I al cercetării), au administrat, la domiciliu, tratament antitrombotic.

Astfel, 34,3% (n=24) din lotul II al cercetării și 7,3% (n=6) au primit acid acetil salicilic, 14,5% (n=10) din pacienții lotului II al cercetării au primit inhibitori P2Y12, iar 6,2% (n=4) din lotul II al cercetării au beneficiat de dublă terapie antiplachetară (DAPT). Anticoagulante orale, cum ar fi antagoniști ai vitaminei K, au primit la domiciliu 4,3% (n=3) din lotul II al cercetării și 2,4% (n=2) din lotul I; rivaroxaban a urmat doar un singur pacient (1,4%) din lotul II al cercetării.

În schema de tratament administrat sistematic la domiciliu, au prevalat IEC/BRA, beta-blocante, diuretice și statine (tabelul 3.17).

Tabelul 3.17. Tratament administrat de pacienții cu STEMI

Tratament			Pacienți cu STEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
Acid acetil salicilic înainte de internare	Nu	N	76	46	<0,001
		%	92,7%	65,7%	
	Da	N	6	24	
		%	7,3%	34,3%	
Acid acetil salicilic după externare	Nu	N	3	10	<0,01
		%	3,6%	20,8%	
	Da	N	80	38	
		%	96,4%	79,2%	
Inhibitori P2Y12 înainte de internare	Nu	N	82	59	<0,001
		%	100,0%	85,5%	
	Da	N	0	10	
		%	0,0%	14,5%	
Inhibitori P2Y12 după externare	Nu	N	4	16	<0,001
		%	4,9%	33,3%	
	Da	N	76	31	
		%	92,7%	64,6%	
	Nu se cunoaște	N	2	1	
		%	2,4%	2,1%	
DAPT înainte de internare	Nu	N	83	61	<0,05
		%	100,0%	93,8%	
	Da	N	0	4	
		%	0,0%	6,2%	
DAPT după externare	Nu	N	7	28	<0,001
		%	8,4%	47,5%	
	Da	N	76	31	
		%	91,6%	52,5%	
Anticoagulante parenterale în	Nu	N	59	18	<0,001
		%	72,0%	26,1%	

Tratament			Pacienți cu STEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
spital (în afara sălii de cateterism)	Fondaparina	N	2	2	
		%	2,4%	2,9%	
	Heparină nefracționată	N	1	1	
		%	1,2%	1,4%	
	HMMM	N	20	48	
		%	24,4%	69,6%	
Anticoagulante parenterale în spital (în săla de cateterism)	Nu	N	55	14	<0,001
		%	67,9%	21,5%	
	Fondaparina	N	5	2	
		%	6,2%	3,1%	
	Heparină nefracț.	N	20	38	
		%	24,7%	58,5%	
	HMMM	N	1	11	
		%	1,2%	16,9%	
Anticoagulante orale înainte de internare	Nu	N	80	65	>0,05
		%	97,6%	94,2%	
	Antagoniști ai vitaminei K	N	2	3	
		%	2,4%	4,3%	
	Rivaroxaban	N	0	1	
		%	0,0%	1,4%	
Anticoagulante orale după externare	Nu	N	27	43	<0,001
		%	33,3%	84,3%	
	Antagoniști ai vitaminei K	N	53	8	
		%	65,4%	15,7%	
	Rivaroxaban	N	1	0	
		%	1,2%	0,0%	
	Nu	N	73	47	<0,01

Tratament			Pacienți cu STEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
IECA inainte de internare		%	89,0%	68,1%	
	Da	N	9	22	
		%	11.0%	31,9%	
Beta-blocanți înainte de internare	Nu	N	78	45	<0,001
		%	95,1%	66,2%	
	Bisoprolol	N	4	14	
		%	4,9%	20,6%	
	Metoprolol	N	0	3	
		%	0,0%	4,4%	
	Carvedilol	N	0	1	
		%	0,0%	1,5%	
	Nebivolol	N	0	5	
		%	0,0%	7,4%	
Beta-blocanți după externare	Nu	N	23	11	<0,001
		%	28,0%	22,9%	
	Bisoprolol	N	51	16	
		%	62,2%	33,3%	
	Metoprolol	N	7	18	
		%	8,5%	37,5%	
	Carvedilol	N	0	3	
		%	0,0%	6,3%	
	Nebivolol	N	1	0	
		%	1,2%	0,0%	
Antagoniști receptorilor de Aldosteron înainte de internare	Nu	N	80	60	<0,05
		%	97,6%	88,2%	
	Da	N	2	8	
		%	2,4%	11,8%	

Tratament			Pacienți cu STEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
Antagoniști receptorilor de Aldosteron după internare	Nu	N	67	20	<0,001
		%	80,7%	40,8%	
	Da	N	16	29	
		%	19,3%	59,2%	
Statine în spital	nu	N	7	15	<0,01
		%	8,8%	20,5%	
	Doze mici	N	12	10	
		%	15,0%	13,7%	
	Doze standart	N	50	24	
		%	62,5%	32,9%	
	Doze mari	N	11	24	
		%	13,8%	32,9%	
Statine înainte de internare	nu	N	76	54	<0,05
		%	95,0%	78,3%	
	Doze mici	N	3	7	
		%	3,8%	10,1%	
	Doze standart	N	1	5	
		%	1,3%	7,2%	
	Doze mari	N	0	3	
		%	0,0%	4,3%	
Diuretice înainte de internare	Nu	N	81	49	<0,001
		%	97,6%	72,1%	
	Furosemid	N	0	1	
		%	0,0%	1,5%	
	Torasemid	N	1	14	
		%	1,2%	20,6%	
	Indapamid	N	1	4	

Tratament			Pacienți cu STEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
		%	1,2%	5,9%	
Diuretice după externare	Nu	N	76	24	<0,001
		%	91,6%	50,0%	
	Furosemid	N	1	0	
		%	1,2%	0,0%	
	Torasemid	N	6	20	
		%	7,2%	41,7%	
	Hidroclortiazid	N	0	2	
		%	0,0%	4,2%	
	Indapamid	N	0	2	
		%	0,0%	4,2%	
Inhibitori ai pompei de protoni inainte de internare	Nu	N	82	68	<0,05
		%	100,0%	97,1%	
	Da	N	0	2	
		%	0,0%	2,9%	
Inhibitori ai pompei de protoni după externare	Nu	N	57	13	<0,001
		%	69,5%	27,7%	
	Da	N	25	34	
		%	30,5%	72,3%	
Preparate hipoglicemiante inainte de internare	nu	N	63	47	>0,05
		%	76,8%	67,1%	
	Insulină	N	8	6	
		%	9,8%	8,6%	
	Metformină	N	11	14	
		%	13,4%	20,0%	
	Metformină/ sulfoniu	N	0	1	
		%	0,0%	1,4%	

Tratament			Pacienți cu STEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
	Insulină /metformină	N	0	2	
		%	0,0%	2,9%	
Preparate hipoglicemiante după externare	nu	N	58	33	>0,05
		%	70,7%	66,0%	
	Insulină	N	8	8	
		%	9,8%	16,0%	
	Metformină	N	15	9	
		%	18,3%	18,0%	
	Gliclazide	N	1	0	
		%	1,2%	0,0%	

Abrevieri: DAPT - terapie antiplachetară dublă; HMMM - heparine cu masă moleculară mică; IECA - inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; P2Y12 - receptor purinergic P2Y12 de pe suprafața trombocitelor (receptor pentru adenozin difosfat); PCI - intervenție coronariană percutanată;

Cât privește rata de utilizare a principalelor clase de medicamente, folosite în tratamentul STEMI după externare din spital, am constatat următoarele: 79,2%(n=38%) din pacienții lotului II al cercetării și 96,4% (n=80) ai lotului I au urmat acid acetil salicilic; 64,6% (n=31) din pacienții lotului II și 92,75% (n=76) din pacienții lotului I al cercetării au primit inhibitori P2Y12. De terapie antiplachetară dublă (DAPT), au beneficiat 52,5% (n=31) din pacienții lotului II al cercetării și 91,% (n=76) din pacienții lotului I al cercetării.

Anticoagulante orale după externare, cum ar fi antagoniști ai vitaminei K, au primit 15,7% (n=8) din lotul II al cercetării și 65,4% (n=53) din lotul I; rivaroxaban a urmat doar un singur pacient (1,2%) din lotul I al cercetării. De asemenea, în schemele de tratament indicat la externare, au prevalat următoarele grupe de medicamente: IEC/BRA, beta-blocante, diuretice și statine.

Medicația primită de pacienți, în funcție de loturile cercetate, până și după externare, este prezentată în tabelul ce urmează.

3.2. Caracteristica loturilor pacienților cu NSTEMI supraviețuitori și decedați

Pacienții incluși în cercetare nu s-au deosebit în funcție de modalitatea și de locul internării în staționar (tabel 3.18). Modalitatea de internare în staționar ar putea fi un factor cu influență

asupra rezultatelor studiului. De exemplu, pacienții internați de urgență sau în blocul de terapie intensivă ar putea fi mai grav bolnavi și ar putea avea un prognostic diferit față de cei internați programat. De aceea, prin asigurarea unei distribuții echilibrate a modalităților de internare între loturi, s-a redus riscul ca acest factor să influențeze rezultatele studiului.

Tabelul 3.18. Caracteristica pacienților cu NSEMI în funcție de modalitatea internării

			Pacienți cu NSTEMI		**p**
			Lotul 1 (vii)	**Lotul 2 (decedați)**	
Internat prin intermediul	Asistența medicală de urgență	N	71	79	>0,05
		%	74,7	83,2	
	Asistența medicală primară	N	8	6	
		%	8,4	6,3	
	Transfer pentru intervenție coronariană percutanată	N	10	5	
		%	10,5	5,3	
	De sine stătător	N	5	4	
		%	5,3	4,2	
	Altele	N	1	1	
		%	1,1	1,1	
Total		N	95	95	
		%	100	100	

Tabelul 3.19. Caracteristica pacienților cu NSTEMI în funcție de locul internării

			Pacienti cu NSTEMI		**p**
			Lotul 1 (vii)	**Lotul 2 (decedați)**	
Locul internării	Blocul de terapie intensivă	N	60	68	>0,05
		%	63,2	71,6	
	Secție cardiologie	N	35	27	
		%	36,8	28,4	
Total		N	95	95	
		%	100	100	

Loturile de cercetare nu s-au deosebit între ele cu referire la prezenta factorilor de risc: hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia și statut de fumător. În ambele loturi de cercetare, cea mai înaltă pondere printre factorii de risc studiați i-a revenit hipertensiunii arteriale (lotul I –

94,7%; n=90 versus lotul II – 96,8%; n=92), urmată de hipercolesterolemie (75,8%; n=72 vs 78,9%; n=75) și a statutului de fumător curent (12,6%; n=12 vs 13,8%; n=13) (tabelul 3.20). Absența diferențelor semnificative între loturi sugerează că aceștia sunt comparabili din perspectiva factorilor de risc analizați. Prevalența ridicată a hipertensiunii și a hipercolesterolemiei, subliniază importanța monitorizării și a gestionării acestor factori de risc, pentru a preveni complicațiile cardiovasculare.

Deși mai puțin frecvent decât hipertensiunea arterială și hipercolesterolemia, fumatul rămâne un factor de risc important și necesită intervenții specifice pentru a reduce prevalența sa.

Diferențe cu semnificație statistică între loturi s-a obținut numai cu referire la anamnesticul heredocolateral agravat prin boli cardiovasculare, o pondere mai mare a căruia s-a constatat la pacienții decedați versus cei vii (29,7%; n=27 versus 7,4%; n=7), astfel identificând istoricul familial de boli cardiovasculare ca factor de risc semnificativ pentru deces (tabelul 3.20).

Tabelul 3.20. Caracteristicile factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu NSTEMI

Factor de risc	Categoria	Lotul 1 (vii), N=95	Lotul 2 (decedați), N=95	p
Hipertensiune arterială	Nu	5 (5,3%)	2 (2,1%)	>0,05
	Da	90 (94,7%)	92 (96,8%)	
	Nu se cunoaște	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
Hipercolesterolemie	Nu	20 (21,1%)	12 (12,6%)	>0,05
	Da	72 (75,8%)	75 (78,9%)	
	Nu se cunoaște	3 (3,2%)	8 (8,4%)	
Statut de fumător	Niciodată	52 (54,7%)	54 (57,4%)	>0,05
	Curent	12 (12,6%)	13 (13,8%)	
	Anterior	9 (9,5%)	17 (18,1%)	
	Nu se cunoaște	22 (23,2%)	11 (11,6%)	
Istoric familial de boală cardiovasculară	Nu	38 (40,0%)	37 (40,7%)	>0,05
	Da	7 (7,4%)	27 (29,7%)	
	Nu se cunoaște	50 (52,6%)	31 (32,6%)	

Deși infarctul miocardic vechi cu undă Q pozitivă a fost mai frecvent în lotul I (37,9%, n=36) comparativ cu lotul II (25,5%, n=24), numărul de infarcte miocardice, suportate anterior, nu a prezentat diferențe semnificative între cele două loturi (p>0,05) (tabelul 3.21).

Deși diagnosticate mai rar, accidentul vascular cerebral (23,4%; n=22 vs 15,8%; n=15) și boala arterială periferică documentată (15,0%; n=16 vs 13,7%; n=13) au fost mai frecvent identificate la pacienții decedați (tabelul 3.21).

Tabelul 3.21. Antecedente cardiovasculare și comorbidități asociate la pacienții NSTEMI

Variabilă	Categoria	Lotul 1 (vii), N=95	Lotul 2 (decedați), N=95	p
Infarct miocardic precedent	Nu	37 (38,9%)	48 (50,5%)	<0,05
	Cu undă Q	38 (40,0%)	28 (29,5%)	
	Non-Q	18 (18,9%)	11 (11,6%)	
	Cu undă Q și Non-Q	2 (2,1%)	1 (1,1%)	
	Nu se cunoaște	0 (0,0%)	7 (7,4%)	
Numărul de infarcte miocardice	0	37 (38,9%)	48 (50,5%)	>0,05
	1	38 (40,0%)	36 (37,9%)	
	2	19 (20,0%)	8 (8,4%)	
	3	1 (1,1%)	3 (3,2%)	
Accident vascular cerebral	Nu	77 (81,1%)	66 (70,2%)	>0,05
	Da	15 (15,8%)	22 (23,4%)	
	Nu se cunoaște	3 (3,2%)	7 (7,3%)	
Boală vasculară periferică	Nu	74 (77,9%)	63 (67,0%)	>0,05
	Da	13 (13,7%)	15 (16,0%)	
	Nu se cunoaște	8 (8,4%)	17 (18,0%)	
Boală cronică renală fără dializă	Nu	76 (80,0%)	67 (70,5%)	>0,05
	Da	18 (18,9%)	23 (24,2%)	
	Nu se cunoaște	1 (1,1%)	5 (5,3%)	
Boală pulmonară obstructivă cronică	Nu	84 (88,4%)	76 (80,0%)	>0,05
	Da	9 (9,5%)	16 (16,8%)	
	Nu se cunoaște	2 (2,1%)	3 (3,2%)	
Cancer activ	Nu	87 (91,6%)	84 (88,4%)	>0,05
	Da	2 (2,1%)	8 (8,4%)	
	Nu se cunoaște	6 (6,3%)	3 (3,2%)	

Dintre comorbiditățile noncardiace la pacienții decedați, cea mai frecventă comorbiditate noncardiacă a fost boala cronică de rinichi fără dializă (24,2%; n=23 vs 18,9%; n=18), urmată de bronhopneumopatia cronică obstructivă (16,8%; n=16 vs 9,5%; n=9) și cancer activ (8,4%; n=8 vs 2,1%; n=2) (tabelul 3.21).

Tabelul 3.22. Manifestările clinice la pacienții cu NSTEMI

			Pacienti cu NSTEMI		**p**
			Lotul 1 (vii)	**Lotul 2 (decedați)**	
Dureri / Disconfort în piept	Nu	N	6	6	>0,05
		%	6,3	6,3	
	Da	N	89	89	
		%	93,7	93,7	
Dispnee	Nu	N	14	9	>0,05
		%	14,7	9,5	
	Da	N	81	86	
		%	85,3	90,5	
Fatigabilitate	Nu	N	9	6	>0,05
		%	9,5	6,3	
	Da	N	86	89	
		%	90,5	93,7	
Palpitații	Nu	N	64	69	>0,05
		%	67,4	73,4	
	Da	N	31	25	
		%	32,6	26,6	
Grețuri /vomă	Nu	N	87	79	>0,05
		%	91,6	83,2	
	Da	N	8	16	
		%	8,4	16,8	
Stop cardiac/Sincopă	Nu	N	94	88	>0,05
		%	98,9	93,6	
	Da	N	1	6	
		%	1,1	6,4	

Nu s-au observat diferențe semnificative între manifestările clinice ale pacienților din loturile de cercetare. Durerile sau disconfortul în regiunea pieptului, dispneea și

fatigabilitatea au fost cele mai frecvente acuze în ambele loturi (93,7% vs. 93,7%, 85,3% vs. 90,5%, respectiv 90,5% vs. 93,7%). Palpitațiile (32,6% vs. 26,6%) și grețurile sau vomele au fost raportate mai puțin frecvent (tabelul 3.22).

Deși pacienții din ambele loturi de cercetare nu au prezentat diferențe semnificative în ceea ce privește clasificarea Killip, în lotul pacienților decedați, s-a observat o proporție mai mare de pacienți în clasa Killip 4 (tabelul 3.23).

Tabelul 3.23. Clasa Killip la pacienţiicu NSTEMI

			Pacienti cu NSTEMI		**p**
			Lotul 1 (vii)	**Lotul 2 (decedați)**	
Clasa Killip	1	N	41	35	>0,05
		%	43,2	38,9	
	2	N	35	27	
		%	36,8	30,0	
	3	N	12	14	
		%	12,6	15,6	
	4	N	7	14	
		%	7,4	15,6	
Total		N	95	90	
		%	100	100	

Pacienții decedați aveau o valoare medie a hemoglobinei serice semnificativ mai mică (118,67±2,358) în comparație cu pacienții vii (129,01±2,162; $p<0,01$). În contrast, numărul mediu de leucocite serice era semnificativ mai mare la pacienții decedați (12,13±0,595) comparativ cu cei vii (9,32±0,298; $p<0,01$) (tabelul 3.24).

Studiul a arătat o diferență semnificativă ($p<0,05$) în valorile NT-proBNP între pacienții cu insuficiență cardiacă supraviețuitori și cei decedați. Mai precis, pacienții decedați aveau valori NT-proBNP de aproximativ două ori mai mari (8821,53±1699,79 pg/ml) comparativ cu supraviețuitorii (4843,60±899,636 pg/ml). Aceasta sugerează că nivelurile mai ridicate de NT-proBNP ar putea fi un indicator al unui prognostic mai puțin favorabil la pacienții cu NSEMI (tabelul 3.25).

În ciuda faptului că diferențele nu au fost semnificative statistic (p>0,05), pacienții decedați aveau valori inițiale mai mari ale PCR (41,99±8,290 vs 28±75) și PCR hs (41,29±14,998 vs 14,73±4,843), sugerând un grad de inflamație mai ridicat.

Tabelul 3.24. Hemoleucograma la pacienții cu NSTEMI

Lotul pacienților cu diagnosticul NSTEMI		**M**	**m**	**p**
Hematocrit (%)	LOT 1 vii	39,80	0,690	<0,05
	LOT 2 decedați	37,21	0,717	
Hemoglobina (g/L)	LOT 1 vii	129,01	2,162	<0,01
	LOT 2 decedați	118,67	2,358	
Eritrocite (10^{12}/L)	LOT 1 vii	4,28	0,070	<0,05
	LOT 2 decedați	4,01	0,078	
Leucocite (10^9/L)	LOT 1 vii	9,32	0,298	<0,01
	LOT 2 decedați	12,13	0,595	
Trombocite (10^9/L)	LOT 1 vii	232,32	7,826	>0,05
	LOT 2 decedați	250,58	10,677	
Nesegmentate (%)	LOT 1 vii	4,77	0,481	<0,01
	LOT 2 decedați	7,77	0,906	
Segmentate (%)	LOT 1 vii	61,72	1,067	<0,05
	LOT 2 decedați	65,32	1,350	
Limfocite (%)	LOT 1 vii	25,48	0,897	<0,01
	LOT 2 decedați	20,33	1,186	
Eozinofile (%)	LOT 1 vii	1,99	0,304	<0,05
	LOT 2 decedați	1,12	0,126	
Monocite (%)	LOT 1 vii	6,45	0,350	>0,05
	LOT 2 decedați	5,40	0,406	
VSH (mm/h)	LOT 1 vii	25,31	1,880	>0,05
	LOT 2 decedați	27,83	1,91	

Abrevieri: VSH – viteza de sedimentare a hematiilor;

Valorile creatininei serice au fost mai înalte, semnificative statistic, la pacienții decedați față de cei rămași în viață (160,03±16,802 vs 109,04±5,603; p<0,01). Aceleași tendințe s-au constatat și pentru nivelul seric al ureei (12,84±1,007 vs 8,92±0,500; p<0,001) (tabelul 3.25).

Nivelul glucozei serice, parametrii metabolismului lipidic și transaminazele serice nu au prezentat diferențe semnificative statistic între loturi (tabelul 3.25).

În ceea ce privește markerii necrozei miocardului, s-au evidențiat diferențe cu semnificație statistică între loturi numai cu referire la valorile troponinei cantitative, apreciate la intervalul de 72 ore, pacienții din lotul celor decedați remarcându-se prin valori mai înalte ale acesteia (7,36±1,945 vs 2,94±0,591; p<0,05) (tabelul 3.26).

Tabelul 3.25. Examinările biochimice a pacienții NSTEMI

Lotul pacienților cu diagnosticul NSTEMI		**M**	**m**	**p**
Glucoza (mmol/L)	LOT 1 vii	10,33	0,620	>0,05
	LOT 2 decedați	10,20	0,640	
Trigliceride (mmol/L)	LOT 1 vii	1,72	0,127	>0,05
	LOT 2 decedați	1,72	0,091	
Colesterol seric (mmol/L)	LOT 1	5,01	0,161	>0,05
	LOT 2	5,21	0,169	
HDL colesterol (mmol/L)	LOT 1 vii	1,20	0,029	>0,05
	LOT 2 decedați	1,22	0,038	
LDL colesterol (mmol/L)	LOT 1 vii	3,08	0,139	>0,05
	LOT 2 decedați	3,9	0,170	
ALAT (U/L)	LOT 1 vii	43,1	4,550	>0,05
	LOT 2 decedați	36,86	3,292	
ASAT (U/L)	LOT 1 vii	64,54	8,230	>0,05
	LOT 2 decedați	57,50	6,205	
NT pro BNP (pg/mL)	LOT 1 vii	4843,60	899,636	<0,05
	LOT 2 decedați	8821,53	1699,739	
PCR inițial (mg/L)	LOT 1 vii	28,75	5,804	>0,05
	LOT 2 decedați	41,99	8,290	
PCR 120 ore (mg/L)	LOT 1 vii	20,95	4,956	>0,05
	LOT 2 decedați	28,99	9,989	
PCR hs (mg/L)	LOT 1 vii	14,73	4,843	>0,05
	LOT 2 decedați	41,29	14,998	
PCR hs 120 ore (mg/L)	LOT 1 vii	27,75	9,056	>0,05
	LOT 2 decedați	11,57	4,855	
Creatinina (µmol/L)	LOT 1 vii	109,04	5,603	<0,01
	LOT 2 decedați	160,03	16,802	
Ureea (mmol/L)	LOT 1 vii	8,92	0,500	<0,001
	LOT 2 decedați	12,84	1,007	
GFR (mL/min/1,73 m²)	LOT 1 vii	62,32	3,111	<0,01
	LOT 2 decedați	50,67	2,701	

Abrevieri: ALAT - alaninaminotransferază; ASAT - aspartataminotransferază; GFR - rata filtrării glomerulare; HDL - lipoproteine cu densitate înaltă; LDL - lipoproteine cu densitate joasă; NT-proBNP - fragmentul N-terminal al propeptidei natriuretice de tip B; PCR - proteina C-reactivă;

Tabelul 3.26. Markerii necrozei miocardului la pacienții NSTEMI

Lotul pacienților cu diagnosticul NSTEMI		M	m	p
Troponina cantitativa inițial (ng/ml)	LOT 1	6,57	1,023	>0,05
	LOT 2	4,37	0,826	
Troponina cantitativă 24 ore (ng/ml)	LOT 1	7,67	1,567	>0,05
	LOT 2	9,07	2,09	
Troponina cantitativă 72 ore (ng/ml)	LOT 1	2,94	0,591	<0,05
	LOT 2	7,36	1,945	
Troponina cantitativă 120 ore (ng/ml)	LOT 1	3,83	1,534	>0,05
	LOT 2	2,50	0,774	
Troponina cantitativă 168 ore (ng/ml)	LOT 1	2,32	1,570	>0,05
	LOT 2	4,09	3,573	
Troponina hs (ng/L)	LOT 1	4167,37	1620,204	>0,05
	LOT 2	3814,97	1813,614	
Troponina hs 24 ore (ng/L)	LOT 1	8249,79	2595,968	>0,05
	LOT 2	9189,13	5469,014	
Troponina hs 72 ore (ng/L)	LOT 1	4920,49	2785,593	>0,05
	LOT 2	8231,68	4809,568	
CFK-MB inițial (U/L)	LOT 1	43,88	6,347	>0,05
	LOT 2	42,94	5,721	
CFK-MB 24 ore (U/L)	LOT 1	19,14	1,802	>0,05
	LOT 2	32,50	9,823	
CFK-MB 120 ore (U/L)	LOT 1	14,02	1,964	>0,05
	LOT 2	14,09	1,436	
CFK-MB 168 (U/L)	LOT 1	13,16	1,683	>0,05
	LOT 2	10,60	1,958	

Abrevieri: CFK-MB - izoenzima MB a creatinkinazei;

Pacienții din loturile de cercetare nu s-au deosebit semnificativ statistic în funcție de schimbările înregistrate la electrocardiogramă, deși ponderea pacienților care au prezentat fibrilatie/flutter atrial a fost mai înaltă la pacienții din lotul celor decedați (18,1%, n=17 vs 13,8%, n=13) (tabelul 3.27).

Tabelul 3.27. Modificările electrocardiografice la pacienții cu NSTEMI

			Pacienți cu NSTEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
Ritm cardiac	Sinusal	N	80	85,1	>0,05
		%	76	80,9	
	Fibrilatie/flutter atrial	N	13	17	
		%	13,8	18,1	
	Paced	N	2	1	
		%	1,1	1,1	
Deviația segmentului ST	0 nu	N	24	22	>0,05
		%	25,5	23,2	
	elevare tranzitorie	N	8	11	
		%	8,5	11,6	
	subdenivelare persistentă	N	51	41	
		%	54,3	43,2	
	subdenivelare tranzitorie	N	11	21	
		%	11,7	22,1	
Bloc de ram stâng	Nu	N	89	91	>0,05
		%	94,7	95,8	
	Da	N	5	4	
		%	5,3	4,2	
Bloc de ram drept	Nu	N	87	83	>0,05
		%	92,6	87,4	
	Da	N	7	12	
		%	7,4	12,6	
Unde Q patologice	Nu	N	62	72	>0,05
		%	66,0	75,8	
	Da	N	32	23	
		%	340	24,2	

Gradul insuficienței cardiace, estimat prin fracția de ejecție, de asemenea, nu a prezentat diferențe semnificative statistic între loturile de cercetare (tabelul 3.28).

Tabelul 3.28. Fracția de ejecție la pacienții cu NSTEMI, Ecocardiografia cu Doppler color

			Pacienți cu NSTEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
Fracția de ejecție	Păstrată, Mod. redusă	N	47	55	>0,05
		%	46,1	53,9	
	Scăzută	N	24	13	
		%	64,9	35,1	
	Sever redusă	N	23	23	
		%	50,0	50,0	
Total		N	94	91	
		%	100	100	

Pacienții s-au deosebit semnificativ statistic în funcție de numărul de vase afectate ($p<0,01$), dar nu și în funcție de vasul coronarian vinovat ($p>0,05$) (tabelul 3.29).

La toți pacienții decedați (100%) și la majoritatea pacienților vii (98,2%), PCI a fost efectuată în aceleiași ședințe de coronaro-angiografi (tabelul 3.30).

Tabelul 3.29. Caracteristicile angiografice coronariene la pacienții cu NSTEMI

Caracteristică angiografică	Categoria	Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	p
Numărul de vase coronariene afectate (n=84 vs n=63)	0 vase	0 (0,0%)	3 (4,8%)	**<0,01**
	1 vas	1 (1,2%)	6 (9,5%)	
	2 vase	0 (0,0%)	4 (6,3%)	
	3 vase	80 (95,2%)	45 (71,4%)	
	Trunchiul principal stâng	3 (3,6%)	3 (4,8%)	
	Boală trivasculară + trunchiul principal stâng	0 (0,0%)	2 (3,2%)	
Vasul coronarian vinovat (n=79 vs n=57)	Trunchiul arterei coronare stângi	3 (3,8%)	3 (5,3%)	>0,05
	Artera descendentă anterioară (LAD)	30 (38,0%)	18 (31,6%)	
	Artera circumflexă	21 (26,6%)	10 (17,5%)	

Caracteristică angiografică	Categoria	Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	p
	Artera coronară dreaptă (RCA)	17 (21,5%)	12 (21,1%)	
	Grefă aorto-coronariană	2 (2,5%)	0 (0,0%)	
	Ramură marginală	1 (1,3%)	0 (0,0%)	
	Trunchi principal/Circumflexă	1 (1,3%)	2 (3,5%)	
	LAD/Circumflexă/RCA	4 (5,1%)	5 (8,8%)	
	LAD/Circumflexă	0 (0,0%)	4 (7,0%)	
	LAD/RCA	0 (0,0%)	2 (3,5%)	
	Trunchi principal/LAD	0 (0,0%)	1 (1,8%)	

Abrevieri: ACx - artera coronariană circumflexă; LAD - artera coronariană descendentă anterioară stângă; RCA - artera coronariană dreaptă.

Tabelul 3.30. PCI la pacienții cu NSTEMI

			Pacienti cu NSTEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
PCI a fost efectuat în aceiași ședință cu coronaro-angiografia	0 Nu	N	1	0	>0,05
		%	1,8	0	
	1 Da	N	56	33	
		%	98,2	100	
Total		N	57	33	
		%	100	100	

Tabelul 3.31. Caracteristica stentului la pacienții cu NSTEMI

			Pacienti cu NSTEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
Caracteristica stentului	DES	N	52	31	>0,05
		%	91,2	91,2	
	Balon	N	5	3	
		%	8,8	8,8	
Total		N	57	34	
		%	100	100	

Abrevieri: DES - stent farmacologic activ (Drug-Eluting Stent)

Ponderea pacienților care au fost abordați invaziv imediat (primele 2 ore) a fost mai înaltă printre pacienții decedați, față de cei vii (29,4% vs 17,2%) (tabelul 3.32).

Tabelul 3.32. Caracteristica pacienților cu NSTEMI în funcție de tipul strategiei invazive

			Pacienți cu NSTEMI		p
			Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	
Tipul strategiei invazive	Imediată -2 h	N	10	10	>0,05
		%	17,2	29,4	
	Timpurie-24h	N	38	19	
		%	65,5	55,9	
	Amânată >48h	N	7	4	
		%	12,1	11,8	
	Amânată >72h	N	3	1	
		%	5,2	2,9	
Total		N	58	34	
		%	100	100	

Înainte de procedura de angioplastie coronariană percutanată (PCI), majoritatea pacienților din ambele loturi de studiu (lotul I și lotul II) prezentau un grad TIMI I al vasului-țintă (54,2%, n=26, respectiv 33,3%, n=11). După finalizarea procedurii PCI, majoritatea pacienților din ambele loturi au atins un grad TIMI III (92,5%, n=49, respectiv 90,0%, n=27) (tabelul 3.33).

Tabelul 3.33. Distribuția pacienților cu NSTEMI în funcție de gradul TIMI al vasului-țintă înainte și după angioplastia coronariană percutanată (PCI)

Gradul TIMI al vasului-țintă	Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	p
Înainte PCI			>0,05
TIMI 0	20 (41,7%)	19 (57,6%)	
TIMI 1	26 (54,2%)	11 (33,3%)	
TIMI 2	0 (0%)	2 (6,1%)	
TIMI 3	2 (4,2%)	1 (3,0%)	
Total	48 (100%)	33 (100%)	
După PCI			>0,05
TIMI 0	1 (1,9%)	2 (6,7%)	

Gradul TIMI al vasului-țintă	Lotul 1 (vii)	Lotul 2 (decedați)	p
TIMI 1	1 (1,9%)	0 (0%)	
TIMI 2	2 (3,8%)	1 (3,3%)	
TIMI 3	49 (92,5%)	27 (90,0%)	
Total	53 (100%)	30 (100%)	

În timpul evaluării tratamentului prespital, s-a observat că unii pacienți cu NSTEMI, atât din grupul celor decedați (lotul II), cât și din grupul celor rămași în viață (lotul I), au administrat terapie antiplachetară la domiciliu. Mai exact, 54,9% (n=50) din lotul II și 57,9% (n=55) din lotul I au primit acid acetil salicilic. În ceea ce privește inhibitorii P2Y12 (clopidogrel), 8,9% (n=8) din pacienții lotului II și 15,1% (n=14) din lotul I au primit acest tratament înainte de internare. Terapia antiplachetară dublă (DAPT) a fost administrată înainte de internare de către 4,4% (n=4) din pacienții lotului II și 8,6% (n=8) din lotul I (tabelul 3.34).

La externarea din spital, majoritatea pacienților, atât cei decedați ulterior, cât și cei supraviețuitori, au continuat tratamentul cu acid acetil salicilic. Mai exact, 61,8% (n=47) dintre pacienții decedați și 89,4% (n=84) dintre cei supraviețuitori au administrat acid acetil salicilic după externare.

În ceea ce privește inhibitorii P2Y12 (clopidogrel), aceștia au fost administrați de 54,9% (n=39) dintre pacienții lotului II și de 73,4% (n=69) dintre pacienții lotului I.

Terapia antiplachetară dublă (DAPT), care combină acid acetil salicilic cu un inhibitor P2Y12, a fost urmată de 52,4% (n=44) dintre pacienții lotului II și de 80,9% (n=76) dintre pacienții lotului I după externare (tabelul 3.34).

În tratamentul pacienților cu NSTEMI, atât înainte de internare, cât și după externare, cele mai frecvent utilizate clase de medicamente au fost inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanții receptorilor angiotensinei II (BRA), beta-blocantele, diureticele și statinele (tabelul 3.35).

Tabelul următor oferă o imagine comparativă a medicației administrate pacienților din loturile studiate, înainte și după externare, permițând o analiză a schimbărilor în tratament pe parcursul perioadei de studiu.

Tabelul 3.34. Administrarea terapiei antiplachetare la pacienții cu NSTEMI

		Pacienti cu NSTEMI				p
		Lotul 1 (vii)		Lotul 2 (decedați)		
		N	%	N	%	
Acid acetil salicilic înainte de internare	Nu	40	42,1	41	45,1	>0,05
	Da	55	57,9	50	54,9	
	Total	95	100,0	91	100,0	
Acid acetil salicilic după externare	Nu	10	10,6	29	38,2	<0,001
	Da	84	89,4	47	61,8	
	Total	94	100,0	76	100,0	
Inhibitorii P2Y12 înainte de internare	Nu	79	84,9	82	91,1	>0,05
	Clopidogrel	14	15,1	8	8,9	
	Total	93	100,0	90	100,0	
Inhibitorii P2Y12 după externare:	Nu	24	25,5	32	45,1	>0,05
	Clopidogrel	69	73,4	39	54,9	
	Ticagrelor	1	1,1	0	0,0	
	Total	94	100,0	71	100,0	
Terapia antiplachetară dublă (DAPT) înainte de internare:	Nu	85	91,4	86	95,6	>0,05
	Da	8	8,6	4	4,4	
	Total	93	100,0	90	100,0	
Terapia antiplachetară dublă (DAPT) la internare	Nu	18	19,1	40	47,6	<0,001
	Da	76	80,9	44	52,4	
	Total	94	100	84	100	

Tabelul 3.35. Tratamentul medicamentos al pacienților cu NSTEMI în diferitele etape ale îngrijirii medicale

Tratament		Pacienți cu NSTEMI				p
		Lotul 1 (vii)		Lotul 2 (decedați)		
		N	%	N	%	
Anticoagulante parenterale în spital (înafara salii de cateterism):	Nu	8	8,6	15	16,3	
	Fondaparină	1	1,1	2	2,2	
	Heparină nefracționata	11	11,8	16	17,4	
	Heparină MMM	73	78,5	59	64,1	
	Total	93	100,0	92	100,0	>0,05
Anticoagulante parenterale în spital	Nu	8	9,2	24	30,4	
	Fondaparină	2	2,3	0	0,0	>0,05

Tratament		Pacienți cu NSTEMI				p
		Lotul 1 (vii)		Lotul 2 (decedați)		
		N	%	N	%	
(în sala de cateterism):	Heparină nefracționată	75	86,2	46	58,2	
	Heparină MMM	2	2,3	9	11,4	
	Total	87	100,0	79	100,0	
Anticoagulante orale înainte de internare	Nu	90	96,8	84	92,3	
	Antagoniști ai vitaminei K	2	2,2	6	6,6	
	Rivaroxaban	1	1,1	1	1,1	
	Total	93	100,0	91	100,0	>0,05
Anticoagulante orale după externare	Nu	85	90,4	64	86,5	
	Antagoniști ai vitaminei K	4	4,3	8	10,8	
	Rivaroxaban	5	5,3	2	2,7	
	Total	94	100,0	74	100,0	>0,05
IECA sau BRA înainte de internare:	Nu	35	37,6	42	46,2	
	Da	58	62,4	49	53,8	
	Total	93	100,0	91	100,0	>0,05
Beta-blocanți înainte de internare:	Nu	54	57,4	48	52,7	
	Bisoprolol	30	31,9	39	42,9	
	Metoprolol	6	6,4	4	4,4	
	Carvedilol	4	4,3	0	0,0	
	Total	94	100,0	91	100,0	>0,05
Beta-blocanți după externare:	Nu	13	13,8	26	34,2	
	Bisoprolol	55	58,5	30	39,5	
	Metoprolol	16	17,0	15	19,7	
	Carvedilol	8	8,5	5	6,6	
	Nebivolol	2	2,1	0	0,0	
	Total	94	100,0	76	100,0	>0,05
Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi înainte de internare	Nu	75	80,6	74	82,2	
	Da	18	19,4	16	17,8	
	Total	93	100,0	90	100,0	>0,05
	Nu	14	14,9	45	60,0	<0,001

Tratament		Pacienți cu NSTEMI				p
		Lotul 1 (vii)		Lotul 2 (decedați)		
		N	%	N	%	
Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi după externare	Da	80	85,1	30	40,0	
	Total	94	100,0	75	100,0	
Statine în spital	nu	9	9,6	18	19,8	
	doze mici	3	3,2	4	4,4	
	doze standart	51	54,3	59	64,8	
	doze mari	31	33,0	10	11,0	
	Total	94	100,0	91	100,0	<0,01
Statine înainte de internare	nu	77	81,9	80	88,9	
	doze mici	8	8,5	2	2,2	
	doze standart	8	8,5	8	8,9	
	doze mari	1	1,1	0	0,0	
	Total	94	100,0	90	100,0	>0,05
Diuretice înainte de internare:	Nu	71	77,2	70	76,9	
	Furosemid	3	3,3	5	5,5	
	Torasemid	9	9,8	12	13,2	
	Indapamidă	9	9,8	4	4,4	
	Total	92	100,0	91	100,0	>0,05
Diuretice după externare:	NU	35	37,2	36	49,3	
	Furosemid	2	2,1	3	4,1	
	Torasemid	53	56,4	28	38,4	
	Hidroclortiazidă	1	1,1	0	0,0	
	Indapamidă	3	3,2	6	8,2	
	Total	94	100,0	73	100,0	>0,05
Inhibitorii pompei de protoni înainte de internare	0 Nu	90	96,8	87	96,7	
	Da	3	3,2	3	3,3	
	Total	93	100,0	90	100,0	>0,05
Inhibitorii pompei de protoni după externare	Nu	49	52,1	30	40,5	
	Da	45	47,9	44	59,5	
	Total	94	100,0	74	100,0	>0,05
	nu	46	48,9	53	58,2	>0,05

Tratament		Pacienți cu NSTEMI				p
		Lotul 1 (vii)		Lotul 2 (decedați)		
		N	%	N	%	
Preparate Hipoglicemiante înainte de internare	Insulină	10	10,6	10	11,0	
	Metformină	33	35,1	27	29,7	
	Metformin/sulfoniu	1	1,1	0	0,0	
	Metform/gliclazide	2	2,1	0	0,0	
	Insulină/metformină	2	2,1	1	1,1	
	Total	94	100,0	91	100,0	
Preparate hipoglicemiante după externare	nu	41	43,6	52	69,3	
	Insulină	12	12,8	9	12,0	
	Metformină	33	35,1	13	17,3	
	Metformin/sulfoniu	1	1,1	0	0,0	
	Metform/gliclazide	3	3,2	0	0,0	
	Insulină/metformină	4	4,3	1	1,3	
	Total	94	100,0	75	100,0	<0,05

Abrevieri: DAPT - terapie antiplachetară dublă; HMMM - heparine cu masă moleculară mică; IECA - inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; P2Y12 - receptor purinergic P2Y12 de pe suprafața trombocitelor (receptor pentru adenozin difosfat); PCI - intervenție coronariană percutanată;

3.3. Concluzii la capitolul 3

Analiza statistică privind distribuirea indicilor demografici, clinici, funcționali, biochimici și valoarea terapeutică în loturile pacienților supraviețuitori și decedați, atât cu STEMI (83 vs 81), cât și cu NSTEMI (95 vs 95), demonstrează omogenitatea notabilă între acestea.

În mod deosebit se impune discrepanța nesemnificativă la internare privind rata HTA și a dislipidemiei, a timpului de angioplastie, dar și gradul TIMI, clasa Killip a insuficienței cardiace și valoarea FE. De menționat totuși nivelul seric al NT-pro-BNP semnificativ mai mare la pacienții decedați vs supraviețuitori, atât în STEMI, cât și NSTEMI.

4. ESTIMAREA PANOULUI MULTIMARKER LA PACIENȚII CU STEMI ȘI NSTEMI, SUPRAVIEȚUITORI VS DECEDAȚI

Diagnosticul și prognosticul pacienților cu STEMI, NSTEMI și BCC nonobstructivă rămâne o problemă actuală a cardiologiei, iar biomarkerii cu valoare predictivă dovedită pot fi, în acest contest, un reper de semnificație majoră, inclusiv prin accesibilitatea lor aplicativă.

Potrivit scopului trasat, am conceput o analiză a studiului retrospectiv, care a înrolat peste 1170 de pacienții cu STEMI și NSTEMI supuși revascularizării primare prin angioplastie, de la care a fost recoltat sânge pentru investigații de laborator, privind conținutul diferitor biomarkeri la admitere, după 24 ore și 7 zile. Conform obiectivelor derivate din scopul propus, am urmărit identificarea markerilor cu valoare predictivă asupra decesului pacienților la distanța de 12 luni după angioplastie (PCI), la care conotație am format, direcționat, două loturi egale de pacienți (n=80) atât pentru STEMI, cât și NSTEMI: lotul de pacienți supraviețuitori și lotul de pacienți decedați pentru perioada de supraveghere. Loturile au întrunit, în cea mai mare măsură posibilă, reperele loturilor omogene, privind indicii demografici, clinici, paraclinici, precum și rata prezenței factorilor principali de risc cardiovascular. Totodată, au fost excluși pacienții cu unele comorbidități acute sau cronice având potențialul plauzibil să influențeze valoarea markerilor inflamației, a stresului oxidativ, a disbiozei, etc.

La ora actuală, nu există dovezi concludente cu referință la biomarkerii cu putere predictivă notabilă (de exemplu rata probabilităților >2) asupra riscului decesului pacienților cu STEMI sau NSTEMI, obținute în studii de calibru, majoritatea din acestea înrolând un număr mic de pacienți. Sub acest aspect, am determinat nivelurile circulante a 44 de markeri principali clasici și noi, ce reflectă mecanismele patogenetice care, conceptual, au atribuție certă la hazardul efectelor cardiavasculare majore (MACE), în primul rând, decesul, după revascularizare: inflamație, disfuncție endotelială, leziune celulară și reendotelizare, disfuncția hemostazei, NEToză, stresul oxidativ, disbioză, activarea neuroendocrină, remodelarea vasculară și a miocardului. Suportul selecției acestor markeri a fost constituit din experiența noastră anterioară și din exegeza datelor de literatură, care vizează și markerii plauzibili pentru dereglarea microcirculației coronariene (DMC). Presupunem că DMC prezentă până la angioplastie sau dezvoltată postprocedural are un rol crucial în pronosticul pacienților cu STEMI și NSTEMI după revascularizare, când ischemia cauzată de obstrucția arterei mari epicardice este înlăturată.

Punctele de estimare a caracterului modificării panoului multimarker față de control (markerii determinați la 60 de persoane aparent sănătoase, i.e. lotul control) sunt:

- admitere (pre-PCI);

- 24 ore post-PCI, perioada când este maxim efectul detrimental al reperfuziei miocardului asupra zonei de necroză, mai ales pe contul paradoxului de oxigen și calciu, precum și al NETozei declanșate de celulele polimorfonucleare, infiltrate în zona de necroză;
- 7 zile după revascularizare, când răspunsul inflamator și stresul oxidativ sunt atenuate pe fundalul creșterii iminente a expresiei macrofagelor M2 (antiinflamatoare), perioada când DMC nu este influențată semnificativ de evenimentele care asociază impactul alterativ al manevrei de angioplastie.

Rolul DMC este, de asemenea, destul de întemeiat în evoluția BCCnonobstructive, astfel că valorile markerilor inerenți pot fi comparate cu valorile markerilor determinați la pacienții cu STEMI și NSTEMI după 7 zile de la momentul angioplastie.

4.1. Evaluarea la admitere a panoului multimarker la pacienții cu STEMI

Caracterul modificării răspunsului inflamator la admitere este reflectat în tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor inflamației

Marker	Control (n=60) M±SD	Lotul 1 STEMI -deces (n=80) M±SD	Lotul 2 STEMI + deces (n=80) M±SD	p1
IL-1β, pg/ml	5,13±0,68	7,17±0,69 p<0,001 vs control	8,99±1,16 p<0,001 vs control	<0,05
IL-6, pg/ml	4,36±0,64	7,34±0,79 p<0,001 vs control	7,67±0,97 p<0,001 vs control	>0,05
IL-6-R, pg/ml	1,24±0,35	2,62±0,60 p<0,001 vs control	3,96±1,87 p<0,001 vs control	<0,05
IL-10, pg/ml	7,77±0,98	3,71±0,74 p<0,001 vs control	3,81±0,74 p<0,001 vs control	>0,05
TNF-alpha, pg/ml	5,85±0,92	9,50±0,76 p<0,001 vs control	9,62±1,23 p<0,001 vs control	>0,05
hsCRP, mg/L	1,45±0,41	7,90±0,74 p<0,001 vs control	8,29±0,94 p<0,001 vs control	>0,05
Selectina-E, ng/ml	64,36±7,93	95,07±4,71 p<0,001 vs control	103,22±15,17 p<0,001 vs control	<0,05
Neopterina, nM/L	3,48±0,72	4,89±0,86 p<0,001 vs control	4,89±0,85 p<0,001 vs control	>0,05

Abrevieri: CRP-hs - proteina C-reactivă ultrasensibilă; IL-1β - interleuchina 1 beta; IL-6 - interleuchina 6; R-IL-6- receptorul solubil al interleukinei 6; IL-10 - interleuchina 10; TNF-alpha - factor de necroză tumorală alfa; p1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces

Analiza markerilor indică asupra unui răspuns notabil accentuat al inflamației la admitere pentru pacienții cu STEMI atât în lotul supraviețuitorilor (lotul 1), cât și lotul celor decedați (lotul 2). Citokina proinflamatoare primară, IL-1β, este majorată cu 39,8% în lotul 1 și cu 75,2% în lotul 2 față de markerul control. De remarcat că, la pacienții decedați, IL-1β a fost semnificativ mai mare, comparativ cu lotul 1, cu 25,4%.

Incrementul IL-6 s-a constatat în diapazonul 68-80% fără diferență semnificativă între loturile 1 și 2. Nivelul circulant al receptorului solubil al IL-6 este majorat de 2,1 ori în lotul 1, sporul markerului în lotul 2 fiind și mai mare – de 3,19 ori. Important de menționat: conținutul seric al R-IL-6în lotul pacienților decedați este semnificativ mai mare, vs lotul 1 cu 51,2%.

Nivelul circulant mediu al IL-10, citokina antiinflamatoare, este aproape egal în loturile 1 și 2 (3,71 și, respectiv, 3,81 pg/ml), ceea ce este 51-52% sub nivelul de control.

Unul din markerii cu acțiune proinflamatoare concludentă, TNF-a, este crescut cu 62,4% în lotul 1 și cu 64,4% în lotul 2.

Răspunsul inflamator augmentat este justificat și de nivelul PCRhs, care s-a atestat la valoarea medie de 9,50±0,76 mg/L în lotul 1 și 9,62±1,23 în lotul 2. Elevarea PCRhs peste 3,0 mg/L se estimează drept un risc cardiovascular înalt. În control markerul s-a decelat la valoarea <2 (1,45±0,41 mg/L).

Markerii proinflamatori au un rol important în infiltrația celulelor polimorfonucleare în zona necrozei miocardului, dată fiind stimularea expresiei selectinelor E și L. În cercetare noastră, nivelul seric al selectinei E a fost semnificativ majorat în loturile 1 și 2 cu 47,8% și 60,4%. Astfel, în lotul pacienților decedați, nivelul Selectinei E a fost semnificativ mai mare comparativ cu markerul lotului 1, cu 8,6% .

Neopterina, un marker al inflamației sistemice, a fost egală în loturile 1 și 2, depășind markerul de control cu 40,5%.

Prin urmare, pacienții cu STEMI, care au decedat, excelează prin niveluri circulante semnificativ majorate ale IL-1β, IL-6-R și Selectina E, comparativ cu lotul 1. În acest context, pentru estimarea puterii de predicție a riscului decesului am determinat rata probabilităților (Odds ratio) acestor 3 markeri (tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Rata probabilităților a markeirlor în analiza de regresie univariată

Marker	Odds ratio	95% CI	p
IL-1β	2,61	1.68–5.28	<0,001
IL-6-R	2,42	1.43–5.61	<0,001
Selectina E	2,07	1.16–5.83	<0,001

Abrevieri: IL-1β - interleuchina 1 beta; IL-6 - interleuchina 6; R-IL-6- receptorul solubil al interleukinei 6;

Inflamația este un factor trigger al disfuncției endoteliale și, totodată, o repercusiune a acesteia din urmă. Și inflamația, și disfuncția endotelială acționează într-o manieră interdependentă, rezultând în declanșarea și exacerbarea afecțiunilor cardiovasculare. Markerii principali ai disfuncției endoteliale sunt prezentați în tabelul 4.3.

Tabelul 4.3. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor disfuncției endoteliale

Marker	Control (n=60) M±SD	Lotul 1 STEMI -deces (n=80) M±SD	Lotul 2 STEMI + deces (n=80) M±SD	p1
MPE (CD144+), Nr./ml	148,58± 10,46	328,09±37,58 p<0,001 vs control	349,60±63,39 p<0,001 vs control	=0,0049
Endocanul, ng/ml	1,27± 0,41	3,58±0,61 p<0,001 vs control	3,78±0,95 p<0,001 vs control	=0,053
NO, µM/L	74,21± 8,47	50,65±7,77 p<0,001 vs control	47,63±8,81 p<0,001 vs control	=0,011
Angiopoietina 2, pg/ml	2146,07± 122,94	3289,65±350,29 p<0,001 vs control	3576,06±463,89 p<0,001 vs control	=0,039
Celule endoteliale progenitoare, Nr./µL	499,15± 63,40	327,47±12,69 p<0,001 vs control	314,57±30,86 p<0,001 vs control	>0,05

Abrevieri: MPE – microparticulele endoteliale; p1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces

Pentru ambele loturi de pacienți cu STEMI, este comună o disfuncție endotelială marcantă. Astfel, microparticulele endoteliale sunt elevate peste 2,6 ori, iar nivelul markerului în lotul pacienților cu STEMI decedați a fost semnificativ peste markerul lotului 1 (p=0,0049).

Endocanul, o epavă mică a celulei endoteliale, expusă la acțiuni alterative și, respectiv, inferioară dimensiunii MPE, a fost mai mult ca dublu crescută față de control, dar între loturile 1 și 2, discrepanța acestui marker nu a fost semnificativă.

Oxidul nitric, produsul nativ al celulei endoteliale este semnificativ diminuat în STEMI comparativ cu nivelul control, iar în lotul pacienților cu STEMI decedați, NO s-a determinat semnificativ inferior lotului 1 (p=0,011).

Angiopoietinele 1 și 2 sunt markeri care reflectă fezabilitatea procesului de reendotelizare și angiogeneză (eg, Apo 1), precum și a severității de periclitare a integrității endoteliului vascular (eg, Apo 2). Nivelul circulant al Apo 2 este semnificativ majorat în ambele loturi de pacienți cu STEMI, iar între loturi, nu s-a stabilit o diferență concludentă din punct de vedere statistic. Totodată, menționăm că Apo 2 corelează inteligibil față de conținutul seric al MPE și al endocanului.

Procesul de reendotelizare este controlat de către markerii din familia factorului de creștere a endoteliului (VEGF) și de către celulele endoteliale progenitoare (CEP), sechestrate din măduva hematogenă sub acțiunea VGEF. Nivelul circulant de admitere al CEP este semnificativ depreciat la pacienții cu STEMI din ambele loturi, reculul față de control constituind 34,5% și, respectiv, 36,9%. Discrepanța între loturile 1 și 2 este statistic neveridică.

Analiza de regresie univariată a arătat o putere de predicție maximă pentru nivelul seric al microparticulelor endoteliale, urmată de Apo 2 (tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Rata probabilităților a markerilor în analiza de regresie univariată

Marker	Odds ratio	95% CI	p
MPE	2,55	1.63–5.28	<0,001
Apo 2	2,14	1.69–5.88	<0,01
NO	1,97	1.06–3.94	<0,05

Aprevieri: Apo-2 – angiopoietina 2; MPE- microparticulele endoteliale; NO – oxidul nitric;

Astfel, MPE demonstrează o rată a probabilității decesului la pacienții cu STEMI similară IL-1β și R-IL-6. Acești trei markeri pot fi predictori importanți ai MACE la distanța de 12 luni, în primul rând ai decesului.

Injuria, disfuncția endotelială, și inflamația sunt condiții obligatorii de declanșare a procesului de infiltrare a neutrofilelor în zona de necroză a miocardului deja din primele ore ale

debutului infarctului miocardic acut. Prin intermediul capcanei de NEToză, se creează condiții de expansiune a zonei de necroză, factorii principali implicați fiind componentele veziculelor din neutrofilele lezate reversibil sau ireversibil: metaloproteinaza 8 (MMP 8), elastaza (EN) și mieloperoxidaza (MPO). Măsurătorile biochimice au arătat că nivelurile circulante ale acestor markeri sunt la pacienții cu STEMI semnificativ elevate la admitere, dar între loturile 1 și 2 nu s-au apreciat diferențe statistic veritabile (tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor NETozei

Marker	Control (n=60) M±SD	Lotul 1 STEMI -deces (n=80) M±SD	Lotul 2 STEMI + deces (n=80) M±SD	p1
MMP-8, ng/ml	28,81±6,45	53,62±6,53 p<0,001 vs control	54,21±6,65 p<0,001 vs control	>0,05
EN, ng/ml	16,16±4,14	31,56±4,71 p<0,001 vs control	32,62±4,62 p<0,001 vs control	>0,05
MPO, U/ml	29,25±5,87	74,84±11,61 p<0,001 vs control	75,16±11,03 p<0,001 vs control	>0,05

Abrevieri: EN - elastaza ; MPO - mieloperoxidaza; MMP-8 - metaloproteinaza 8; p1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces

Cota incrementală superioară a fost iminentă mieloperoxidazei. Astfel, nivelul ei circulant se află în loturile 1 și 2 cu 156% și, respectiv, 157% superioară valorii decontrol. MPO este urmată, în ordine descrescândă, de elastaza neutrofilelor, care s-a impus printr-un increment de 95,3% și 101,9%, respectiv în loturile 1 și 2. Conținutul seric al MMP-8 s-a atestat majorat în loturile pacienților cu STEMI cu 86-88%.

Prin urmare, nivelurile circulante la admitere a markerilor principali ai NETozei (MPO, EN și MMP-8) nu pretind la conotația de predictori ai decesului pacienților cu STEMI.

Inflamația și leziunea endotelială influențează, detrimental, fezabilitatea sistemului de hemostază primară și secundară, rezultând în riscul formării microtrombilor de plachete și de fibrină, care, evident, periclitează microcirculația coronariană. Datele obținute indică prezența statusului protrombotic activat la pacienții cu STEMI (tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor hemostazei

Marker	Control (n=60) M±SD	Lotul 1 STEMI -deces (n=80) M±SD	Lotul 2 STEMI + deces (n=80) M±SD	p1
MPP, CD62P, 1/μL	161,37±16,85	319,08±84,19 p<0,001 vs control	429,05±149,21 p<0,001 vs control	<0,001
vWillebrand/ ADAMTS13, u.c.	1,26±0,38	2,78±1,46 p<0,001 vs control	3,68±2,16 p<0,001 vs control	<0,001
Monomerii de fibrină, mg/ml	4,54±0,63	8,41±1,03 p<0,001 vs control	9,21±0,99 p<0,001 vs control	<0,01

Abrevieri: MPP - microparticule plachetare; p1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces;

Nivelul circulant al microparticulelor plachetare (MPP), un marker nou al hemostazei primare, este crescut substanțial: în lotul 1 cu 98,1% și cu 166,5% în lotul 2. Important că la pacienții cu STEMI care au decedat, acest marker este cu 34,5% mai mare vs STEMI fără deces (p<0,001). Rolul fiziopatologic al MMP în formarea statusului protrombotic activat constă în faptul că aceste microparticule vehiculează cantități mult mai mari comparativ cu plachetele native de factori implicați în adeziunea și agregarea trombocitelor, cum ar fi, de exemplu, factorul von Willebrand. Nivelul circulant al factorului von Willebrand nu este un predictor fidel al activării hemostazei primare, dată fiind prezența în circulația sangvină a complexului enzimatic ADAMTS13 (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif, 13) sau a proteazei factorului von Willebrand, care scindează centrele active al markerului de fixare a receptorilor specifici plachetari. Astfel, raportul factorului von Willebrand/ADAMTS13 este un marker care dispune de o putere predictivă net mai mare vizavi de riscul periclitării hemostazei primare comparativ cu factorul von Willebrand solitar. La pacienții cu STEMI, valoarea de admitere a acestui raport este semnificativ mai mare vs indicele control: cu 106,3% în lotul 1 și cu 192,1% în lotul 2. Remarcăm că, la pacienții cu STEMI care au decedat, raportul factorului von Willebrand/ADAMTS13 este semnificativ mai mare cu 32,4% față de raportul atestat în lotul 1.

Activarea hemostazei primare este o precondiție indispensabilă pentru declanșarea hemostazei secundare, în primul rând pe cale intrinsecă, fapt ce va conduce la formarea microtrombilor de fibrină. Un marker fidel al cascadei protrombokinază-protrombină-trombină-fibrinogen-fibrină este monomerul de fibrină (MF). Nivelul MF este în medie dublu elevat față de control, iar în lotul pacienților cu STEMI decedați este semnificativ majorat cu 9,5% comparativ cu lotul 1.

Analiza de regresie univariată a decelat puterea predictivă superioară a microparticulelor plachetare (tabelul 4.7).

Tabelul 4.7. Rata probabilităților la markerii în analiza de regresie univariată

Marker	Odds ratio	95% CI	p
MMP	2,73	1.99–5.86	<0,001
vWillebrand/ADAMTS13	2,68	1.49–5.67	<0,001
MF	1,88	1.09–5.27	<0,001

Abrevieri: MMP -metaloproteinazele; MF -monomerii de fibrină;

Astfel, MMP și raportul factorului von Willebrand/ADAMTS13 pot fi predictori ai riscului decesului pacienților cu STEMI și, totodată, predictori veritabili ai perturbării hemostazei primare.

Riscul MACE la pacienții cu STEMI este indispensabil de severitatea ischemiei periprocedurale și de zona leziunilor miocardului, induse de ischemie și reperfuzie. În acest context, am estimat trei markeri noi, care pot caracteriza precondiția ischemică a miocardului la pacienții cu STEMI înainte de redresarea circuitului coronarian (tabelul 4.8).

Tabelul 4.8. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor ischemiei și leziunii miocardului

Marker	Control (n=60) M±SD	Lotul 1 STEMI -deces (n=80) M±SD	Lotul 2 STEMI + deces (n=80) M±SD	p1
AIM, mkg/dl	1,81±0,55	5,96±1,90 p<0,001 vs control	6,08±1,91 p<0,001 vs control	>0,05
H-FABP, ng/ml	1,73±0.69	8,21±2,24 p<0,001 vs control	8,97±2,67 p<0,001 vs control	>0,05
Adrenomedulina, pg/ml	12,82±2,99	32,11±5.92 p<0,001 vs control	34,43±6,57 p<0,001 vs control	>0,05

Abrevieri: AIM - albumina ischemic modificată; H-FABP - proteina cardiacă de legare a acizilor grași; p1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces

Nivelul sangvin de admitere al albuminei ischemic modificate (AIM) este mai mult de trei ori majorat la pacienții cu STEMI, fără modificări semnificative între loturile 1 și 2.

Proteina ce leagă acizii grași în miocard (H-FABP), un marker incipient și sensibil al leziunii miocardului, chiar la nivelul unei zone mici de țesut, a crescut, în medie, la pacienții cu STEMI peste 4,5 ori și, de asemenea, fără modificări semnificative între loturile 1 și 2.

Adrenomedulina, un marker al stresului endotelial, inerent impactului ischemic, hipoxic și stresului oxidativ, a elevat la pacienții cu STEMI mai mult de 2,5 ori la cote nesemnificative în loturi: cu 150,5% în lotul 1 și cu 168,6% în lotul 2.

Prin urmare, determinați la perioada de admitere, acești markeri nu pot fi predictori veritabili ai riscului decesului la pacienții cu STEMI.

Ischemia miocardului declanșează activarea sistemului neuroendocrin general și local: simpatic, endotelinic, renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), autocoizii (hormonii locali). În acest context, am estimat cantitativ nivelul a trei markeri noi; neprilizina, protează care scindează bradikinina, și se află în conexiune directă cu activitatea SRAA, raportul Ang 1-7/Ang II și autoanticorpii activatori către receptorii de tip A ai ET-1 (AAETA-R), precum și NT-pro-BNP și copeptina ca markeri clasici ai insuficienței hemodinamicii periferice. Nivelul de admiterea al acestor 5 markeri este prezentat în tabelul 4.9.

Tabelul 4.9. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor activității neuroendocrine

Marker	Control (n=60) M±SD	Lotul 1 STEMI -deces (n=80) M±SD	Lotul 2 STEMI + deces (n=80) M±SD	p1
Neprilizina, ng/ml	0,49±0,38	1,99±0,82 p<0,001 vs control	1,95±1,63 p<0,001 vs control	>0,05
Ang 1-7/Ang II, u.c.	0,88±0,14	0,62±0,25 p<0,001 vs control	0,49±0,28 p<0,001 vs control	<0,001
AAETA-R, ng/dL	0	0	3,64±3,24 p<0,001 vs control (pozitiv la 20 pacienți)	
NT-Pro-BNP, pg/ml	142,44±17,25	402,74±182,80	583,44±127,75 p<0,001 vs control	<0,001
Copeptina, pmol/L	18,16±2,42	31,27±5,16	36,17±9,17 p<0,001 vs control	>0,05

Abrevieri: AAETA-R - autoanticorpii activatori către receptorii de tip A ai ET-1; p1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces

Neprilizina s-a decelat majorată în medie de 4 ori în ambele loturi, fără discrepanță semnificativă între markerul propriu pacienților decedați și supraviețuitori.

Valoarea raportului Ang 1-7/Ang II a fost notabil depreciată vs control: cu 29,5% în lotul 1 și cu 44,3% în lotul 2. Mai mult decât atât, raportul pacienților cu STEMI decedați a fost

semnificativ mai redus cu 20,97% față de markerul lotului 1. Diminuarea raportului Ang 1-7/Ang II a fost cauzată de micșorarea conținutului seric al Ang 1-7 și de majorarea Ang II și se corelează cu incrementul neprilizinei. Cu acest fenomen, se acordă inteligibil beneficiul terapeutic al blocării receptorilor AT1 și al inhibiției neprilizinei.

O evidență remarcabilă, atestată în cercetarea noastră, este prezența în sânge a AAETA-R la 20 de pacienți cu STEMI din lotul celor decedați, conținutul seric mediu al markerului fiind 3,64±3,24 ng/dL. Prezența anticorpilor impune dereglarea sistemului imunitar, iar activarea receptorilor ETA mimează efectul vasoconstrictor al ET-1 asupra coronarelor și efectul trigger de susținere a remodelării cardiomiocitelor.

Afectarea hemodinamicii periferice și congestia venoasă la pacienții cu STEMI este reflectată prin majorarea semnificativă a markerilor specifici, NT-por-BNP și copeptinei.

NT-por-BNP a elevat în sânge de 2,83 ori la pacienții lotului 1 și de 4,1 ori la pacienții decedați din lotul 2. Accentuăm că markerul pacienților din lotul 2 este semnificativ mai mare cu 44,9% comparativ cu markerul lotului 1 și poate fi, astfel, un predictor al decesului.

Copeptina, precursorul vasopresinei, s-a notat semnificativ elevată față de controlul în ambele loturi, dar diferența este nesemnificativă.

Determinarea ratei probabilităților pentru raportul Ang 1-7/Ang II și NT-pro-BNP a consemnat o valoare Odds ratio egală cu 2,66 și, respectiv, 2,14 (tabelul 4.10).

Tabelul 4.10. Rata probabilităților la markerii în analiza de regresie univariată

Marker	Odds ratio	95% CI	p
Raportul Ang 1-7/Ang II	2,66	1.95–5.63	<0,001
NT-pro-BNP	2,14	1.44–4.73	<0,001

Prognosticul evoluției postinfarct a pacienților cu STEMI este indispensabil de remodelarea coronariană și a miocardului, prezentă la momentul revascularizării, cât și declanșată de angioplastie și susținută prin acțiunea inflamației, a disfuncției endoteliale, a stresului oxidativ și a factorilor neuroendocrini. În acest context am determinant valorile serice ale celor mai importanți markeri, ce reflectă diferite aspecte fiziopatologice ale remodelării (tabelul 4.11).

Tabelul 4.11. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor remodelării cardiovasculare

Marker	Control (n=60) M±SD	Lotul 1 STEMI -deces (n=80) M±SD	Lotul 2 STEMI + deces (n=80) M±SD	p1
GDF-15, ng/ml	1,29±0,44	2,86±0,82 p<0,001 vs control	3,71±1,74 p<0,001 vs control	<0,001
FGF-21, pg/ml	64,29±5,76	92,21±9,94 p<0,001 vs control	98,94±10,41 p<0,001 vs control	<0,05
TGF-1β, ng/ml	4,85±0,87	8,15±1,13 p<0,001 vs control	8,21±1,38 p<0,001 vs control	>0,05
Sindecanul 1, ng/ml	125,86±7,39	261,50±36,17 p<0,001 vs control	264,47±40,21 p<0,001 vs control	>0,05
Galectina-3, ng/ml	3,52±0,78	7,66±1,78 p<0,001 vs control	7,78±1,79 p<0,001 vs control	>0,05
MMP-2, ng/ml	2,95±0,77	4,92±1,30 p<0,001 vs control	5,12±0,79 p<0,001 vs control	>0,05
MMP-9, ng/ml	14,71±2,64	21,73±3,79 p<0,001 vs control	22,89±3,67 p<0,001 vs control	>0,05

Abravieri: FGF-21 - factor de creștere fibroblastic 21; GDF-15 - factor de diferențiere a creșterii 15; MMP-2 - metaloproteinaza matriceală 2; MMP-9 - metaloproteinaza matriceală 9; TGF-1β - factor de creștere transformant bet; p1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces

Toți markerii explorați se corelează pozitiv cu severitatea remodelării cardiovasculare. Menționăm în acest sens, că valorile de admitere ale nivelurilor circulante ale markerilor au fost semnificativ majorate față de control în ambele loturi de pacienți cu STEMI. Prezintă interes faptul, că nivelul seric al factorului de diferențiere a creșterii (GDF-15) este la pacienții decedați semnificativ mai mare cu 29,7% comparativ cu markerul pacienților din lotul 1.

Valoarea Odds ratio a acestui marker privind riscul decesului este 2,89 95% IC (2,13-5,78); p<0,001, iar aportul lui fiziopatologic în evoluția postinfarct a pacienților cu STEMI derivă și din datele unor cercetări solitare, care vizează GDF-15 drept un predictor al dereglării microcirculației coronariene.

Alți doi factori de creștere, FGF-21 și TGF-1b, se impun printr-un increment vs control de 44,98% și, respectiv, 68,04% în lotul 1, iar în lotul 2, cota relativă a constituit 47,68% și, respectiv, 69,98%. FGF-21 excelează printr-o predicție a riscului decesului la pacienții în STEMI similară GDF-15: Odds ratio = 2,17 95% IC (1,64-5,73).

Menționăm că nivelul solubil al sindecanului 1, receptorul TGF-b, expresat pe diferite celule (endoteliocite, miocitene netede vasculare, cardiomiocite etc.) demonstrează o majorare mai mult ca dublu (în medie de 2,1 ori) comparativ cu markerul de control. Sindecanul este scindat sub acțiunea diferitor proteaze, inclusiv și de metaloproteinazele matricei extracelulare. Nivelul circulant al gelatinazei MMP-2 măsoară un spor de 66,8% și 73,5% în loturile 1 și 2, iar nivelul MMP-9 excedează valoarea de control cu 47,7% în lotul 1 și 55,6% în lotul 2.

Metaloproteinazele și factorii de creștere (TGF-b și FGF-21) au implicare directă în *turnover*-ul colagenului în contextul remodelării interstițiului miocardic, în special la pacienții care au suportat infarct. Galectina-3 este un marker care reflectă, în mod direct, activitatea macrofagelor, dar și indirect a fibroblastelor activate de către citokinele eliberate de macrofage. În studiul nostru, galactina-3 deja la admitere este majorată la pacienții cu STEMI de 2.18 ori și 2.21 ori respectiv în loturile 1 și 2.

Așadar, remodelarea coronariană și a miocardului este o precondiție pentru STEMI, aceasta fiind în conexiune cu diferiți factori de risc cardiovascular (e.g. diabet zaharat, hipertensiune arterială, dislipidemie, hiperhomocisteinemie). Întrucât loturile 1 și 2 au fost formate după criteriile de omogenitate, inclusiv rata factorilor de risc cardiovascular, este inteligibilă valoarea similară a markerilor. Totuși nivelul sangvin al GDF-15 este superior în lotul 2 și, astfel, poate fi conform valorii ratei probabilităților, un predictor al decesului.

Inflamația și stresul oxidativ sunt precondiționări importante în promovarea acțiunii factorilor de risc, a aterogenității și, respectiv, a leziunilor coronariene.

Disbioza este un factor care declanșează atât inflamația, cât și stresul oxidativ. În acest context, am determinat ultima garnitură de markeri, care se referă la disbioză, la stresul oxidativ și la aterogenitate (tabelul 4.12).

Lipopolizaharidele (LpS) și zonulina sunt markerii disbiozei, iar elevarea lor semnificativă și la cote incrementale similare în ambele loturi demonstrează rolul acesteia în evoluția STEMI, precum și în augmentarea răspunsului inflamator, confirmată prin exegeza de mai sus a markerilor specifici. În paralel cu inflamația, STEMI excelează și prin activarea concludentă a stresului oxidativ. Drept justificare menționăm elevarea nivelului NOX-2 cu 72,6% în lotul 1 și cu 81,5% în lotul 2 (diferența între loturi este nesemnificativă). NOX-2 este o izoformă a NADP(H)-oxidazei exprimată prioritar pe plachete, care participă atât în formarea de radicali liberi de oxigen (forma redusă a enzimei), cât și în promovarea hemostazei primare. Astfel, elevarea NOX-2 se acordă semnificativ cu activarea hemostazei primare, manifestate la pacienții cu STEMI prin majorarea

Tabelul 4.12. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor disbiozei, stresului oxidativ și aterogenității

Marker	Control (n=60) M±SD	Lotul 1 STEMI -deces (n=80) M±SD	Lotul 2 STEMI + deces (n=80) M±SD	p1
LpS, pg/ml	12,46±2,71	21,14±5,53 p<0,001 vs control	22,18±5,54 p<0,001 vs control	>0,05
Zonulina, ng/ml	1,76±0,57	3,61±1,04 p<0,001 vs control	3,85±1,09 p<0,001 vs control	>0,05
NOX-2, pg/ml	21,64±4,54	37,35±5,48 p<0,001 vs control	39,28±6,13 p<0,001 vs control	>0,05
DAM, µmol/L	4,42±0,64	7,32±1,14 p<0,001 vs control	7,62±0,83 p<0,001 vs control	>0,05
PPOA, µmol/L	41,83±4,53	71,91±14,26 p<0,001 vs control	73,92±10,26 p<0,001 vs control	>0,05
Paraoxanaza-1, nM/mL	421,55±25,14	241,37±40,74 p<0,001 vs control	246,97±41,58 p<0,001 vs control	>0,05
HDL-oxi (adimensional)	1±0.15	2.89±0.85 p<0.001 vs control	2.94±0.88 p<0.001 vs control	>0,05

Abrevieri: DAM - dialdehidă malonică; HDL-oxi - HDL oxidat; LpS - lipopolizaharide; NOX-2 - NADPH oxidaza 2; PPOA - produși proteici de oxidare avansată; p1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces

microparticulelor plachetare și a raportului von Willebrand/ADAMTS13.

Un marker veritabil al stresului oxidativ, dialdehida malonică (DAM, produsul final al peroxidării lipidelor), s-a stabilit majorată cu 65,6% față de controlul în lotul 1 și cu 72,4% în lotul pacienților decedați.

Elevarea DAM se corelează cu majorarea conținutului seric al produselor proteice oxidate avansat (PPOA) cu 71,9% și 76,7% respectiv în loturile 1 și 2.

Drept markeri ai aterogenității au fost selectați așa markeri noi, cum sunt paraoxanaza-2 și HDL-oxi. Alegerea lor ca markeri ai aterogenității este argumentată prin faptul că paraoxanaza limitează oxidarea HDL, proces prin care molecula de HDL își pierde capacitatea de a segrega colesterolul din zona ateromului care cantonează celule spumoase, agravând, prin urmare, procesul de ateroscleroză.

Nivelul seric de admitere al paraoxanazei-2 în loturile cu STEMI este depreciat vs control cu 42,7% în lotul 1 și cu 41,4% în lotul 2.

Așadar, potrivit obiectivului de identificare a markerilor cu valoare predictivă asupra riscului decesului la pacienții cu STEMI, trebuie de menționat markerii la admitere cu cea mai superioară rată a probabilităților riscului: IL-1β, R-IL-6, Selectina E (markerii inflamației); MPE și NO (markerii injuriei și disfuncției endotelaile); MMP, raportul von Willebrand/ADAMTS13 și MF (markerii hemostazei), Ang1-7/Ang II, NT-pro-BNP și GDF-15 (markerii remodelării cardiovasculare).

4.2. Evaluarea la admitere a panoului multimarker la pacienții cu NSTEMI

Am utilizat același panou multimarker și la pacienții cu NSTEMI, dar și algoritmul expunerii. Similar pacienților cu STEMI, analiza markerilor relevă prezența unui răspuns inflamator accentuat la admitere (tabelul 4.13).

Astfel, nivelul circulant al IL-1β la pacienții cu NSTEMI din lotul 1este cu 38,8% mai mare față de markerul de control ($p<0,001$). La pacienții decedați din lotul 2, incrementul relativ fiind mai mare, constituie 73,7%. Remarcăm că, analogic pacienților cu STEMI, pacienții cu NSTEMI, care au decedat în perioada de supraveghere, s-au impus printr-un nivel semnificativ elevat al acestei interleukine vs lotul 1, cu 25,1%.

Conținutul seric al IL-6 depășește valoarea de control în loturile 1 și 2 cu 63,99% și, respectiv, 70,6%, deși diferența între aceste sporuri relative este nesemnificativă. Este important de menționat că receptorul solubil al IL-6 a demonstrat un conținut seric semnificativ superior în lotul 2 comparativ cu markerul lotului 1 cu 44,3%, acesta fiind în ambele loturi semnificativ majorat față de control.

Nivelul circulant al markerului antiinflamator, IL-10, a fost practic egal la pacienții din cele 2 loturi și semnificativ subiacent lotului control în medie cu 48,7%. Reducerea IL-10 se corelează, inteligibil, cu elevarea nivelului TNF-α cu 57,9% în lotul 1 și cu 61,5% în lotul 2, discrepanța sporurilor fiind nesemnificativă.

Ca și la pacțienții cu STEMI, valoarea de admitere a conținutului seric al PCRhs la pacienții cu NSTEMI indica prezența unui risc cardiovascular înalt, dată ca fiind egală cu 7,85±0,87 mg/L în lotul 1 și 8,11±0,68 mg/L în lotul 2.

Merită atenție faptul că selectina E excedează markerul control cu 57,4% și 65,2%, dar contrar pacienților cu STEMI, între loturile 1 și 2 nu se decelează un decalaj semnificativ.

Tabelul 4.13. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor inflamației

Marker	Control (n=60) M±SD	Lotul 1 NSTEMI -deces (n=80) M±SD	Lotul 2 NSTEMI + deces (n=80) M±SD	p1
IL-1β, pg/ml	5,13±0,68	7,12±0,66 p<0,001 vs control	8,91±1,81 p<0,001 vs control	<0,05
IL-6, pg/ml	4,36±0,64	7,15±1,55 p<0,001 vs control	7,44±1,58 p<0,001 vs control	>0,05
IL-6-R, pg/ml	1,24±0,35	2,66±0,78 p<0,001 vs control	3,84±0,55 p<0,001 vs control	<0,01
IL-10, pg/ml	7,77±0,98	3,98±1,72 p<0,001 vs control	3,97±0,59 p<0,001 vs control	>0,05
TNF-alpha, pg/ml	5,85±0,92	9,24±1,17 p<0,001 vs control	9,45±0,97 p<0,001 vs control	>0,05
hsCRP, mg/L	1,45±0,41	7,85±0,87 p<0,001 vs control	8,11±0,68 p<0,001 vs control	>0,05
Selectina-E, ng/ml	64,36±7,93	101,31±14,95 p<0,001 vs control	106,32±21,72 p<0,001 vs control	>0,05
Neopterina, nM/L	3,48±0,72	4,59±0,86 p<0,001 vs control	4,69±1,09 p<0,001 vs control	>0,05

Abrevieri: CRP-hs - proteina C-reactivă ultrasensibilă; IL-1β - interleuchina 1 beta; IL-6 - interleuchina 6; IL-6-R- receptorul interleukinei 6; IL-10 - interleuchina 10; TNF-alpha - factor de necroză tumorală alfa; p1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces

Nivelul de admitere al neopterinei măsoară un increment semnificativ față de control, cu 31,9% în lotul 1 și 34,8% în lotul 2.

Așadar, modificarea la admitere a markerilor principali ai inflamației la pacienții cu NSTEMI este, în mare măsură, asemănătoare cu cea atestată la pacienții cu STEMI. Similar, se anunță niveluri semnificativ majorate ale IL-1β și R-IL-6la pacienții decedați față de cei supraviețuitori, iar distinctiv ar fi că selectina E nu diferă între loturi. În acest context, am evaluat valoarea ratei probabilităților în vederea riscului decesului la pacienții cu NSTEMI iminentă IL-1β și R-IL-6(tabelul 4.14).

Astfel, analiza regresiei inivariate estimează o valoare Odds ratio egală cu 2,58 pentru IL-1β și 2,46 pentru R-IL-6, ceea ce este similar pacienților cu STEMI.

Tabelul 4.14. Rata probabilităților la markerii în analiza de regresie univariată

Marker	Odds ratio	95% CI	p
IL-1β	2,53	1.72–5.19	<0,001
R-IL-6	2,46	1.89–5.57	<0,001

Abrevieri: IL-1β - interleuchina 1 beta; R-IL-6- receptorul interleukinei 6;

Augmentarea inflamației s-a corelat cu periclitarea endoteliului vascular (tabelul 4.15).

Tabelul 4.15. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor disfuncției endoteliale

Marker	Control (n=60) M±SD	Lotul 1 NSTEMI -deces (n=80) M±SD	Lotul 2 NSTEMI + deces (n=80) M±SD	p1
MPE (CD144+), Nr./ml	148,58± 10,46	282,97±59,86 p<0,001 vs control	286,84±52,61 p<0,001 vs control	>0,05
Endocanul, ng/ml	1,27± 0,41	3,55±0,70 p<0,001 vs control	3,95±1,07 p<0,001 vs control	=0,0284
NO, μM/L	74,21± 8,47	51,49±11,27 p<0,001 vs control	48,53±10,85 p<0,001 vs control	=0,0462
Angiopoietina 2, pg/ml	2146,07± 122,94	3367,95±153,19 p<0,001 vs control	3483,36±457,36 p<0,001 vs control	=0,0174
Celule endoteliale progenitoare, Nr./μL	499,15± 63,40	333,61±63,34 p<0,001 vs control	321,59±55,96 p<0,001 vs control	>0,05

Abrevieri: CD144+ - celule pozitive pentru cadherina endotelială (VE-cadherină); CEP - celule endoteliale progenitoare; MPE - microparticule endoteliale; NO - oxid nitric; p1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces

Nivelul circulant al markerului injuriei endoteliale (microparticulele endoteliale, MPP) este semnificativ peste control, dar se remarcă printr-un increment inferior comparativ cu STEMI: cu 90,4% în lotul 1 și cu 93,05% în lotul 2 (în STEMI, sporul inerent era mai mare decât dublu). Totodată, notăm că, între loturile 1 și 2, nu există diferență semnificativă.

Endocanul, un prototip congener MMP, reprezentând o epavă endotelială, dar cu dimensiuni mai mici, se estimează la valori cantitative semnificativ superioare markerului de control cu 179,5% în lotul 1 și cu 211%. Totodată, în lotul pacienților decedați, endocanul a avut un nivel circulant semnificativ mai mare cu 11,3% comparativ cu lotul supraviețuitorilor.

Oxidul nitric, markerul fidel al disfuncției endoteliale, a fost, ca și la pacienții cu STEMI, semnificativ depreciat, precum și concentrația sangvină a NO fost la pacienții decedați cu 9,43% mai mică în raport cu supraviețuitorii.

Elevarea endocanului, de altfel și a MPP, se subscrie, inteligibil, sub majorarea semnificativă a Apo-2, markerul dezintegrări endoteliale și cu semnificație fiziopatologică opusă celulelor endoteliale progenitoare. Conținutul seric al Apo-2 este peste nivelul de control în lotul 1 cu 56,9% și cu 62,3% în lotul 2. Mai mult, markerul lotului 2 este semnificativ mai mare vs lotul 1 (p=0,0174).

Celulele endoteliale progenitoare, markerul reendotelizării, circulă în sânge la concentrații semnificativ reduse față de control la pacienții cu NSTEMI, nivelul de admitere fiind depreciat cu 33,27% în lotul 1 și cu 35,67% în lotul 2 (discrepanța între loturi fiind nesemnificativă).

Așadar, calibrul disfuncției endoteliale la pacienții cu NSTEMI, potrivit valorilor de admitere a markerilor explorați, este, în mare măsură, asemănător cu STEMI. Cu toate a cestea, trebuie de subliniat aspectul comun și distinctiv: (i) similar STEMI, nivelul oxidului nitric este scăzut la decedați, endocanul și Apo-2 excedează semnificativ markerul supraviețuitorilor (în STEMI discrepanța era nesemnificativă).

În baza acestor evidențe am estimat rata probabilităților privind riscul decesului la pacienții cu NSTEMI iminentă NO, endocanului și Apo-2 (tabelul 4.16).

Tabelul 4.16. Rata probabilităților la markerii în analiza de regresie univariată

Marker	Odds ratio	95% CI	p
NO	2,01	1.18–4.16	<0,01
Endocanul	2,73	1.68–5.64	<0,001
Apo-2	2,25	1.44–5.31	<0,001

Abrevieri: Apo-2 – angiopoietina 2; NO - oxid nitric;

Pentru toți acești trei markeri, valoarea Odds ratio este mai mare decât 2, ceea ce justifică valoarea lor de predicție a decesului la pacienții cu NSTEMI.

Expresia crescută a selectinei E și injuria endotelială, consemnate în NSTEMI, argumentează precondiționarea pentru pasajul transendotelial al neutrofilelor și, respectiv, hazardul de extindere a zonei necrozei cauzate de capcana NETozei. Într-adevăr, determinarea markeilor principali ai NETozei arată activarea acestui proces la pacienții cu NSTEMI deja la admitere (tabelul 4.17).

Tabelul 4.17. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor NETozei

Marker	Control (n=60) M±SD	Lotul 1 NSTEMI -deces (n=80) M±SD	Lotul 2 NSTEMI + deces (n=80) M±SD	p1
MMP-8, ng/ml	28,81±6,45	52,57±6,53 p<0,001 vs control	53,88±8,11 p<0,001 vs control	>0,05
EN, ng/ml	16,16±4,14	32,82±9,21 p<0,001 vs control	33,77±6,94 p<0,001 vs control	>0,05
MPO, U/ml	29,25±5,87	62,83±13,94 p<0,001 vs control	64,77±13,11 p<0,001 vs control	>0,05

Abrevieri: EN - elastaza neutrofilelor; MMP-8 - metaloproteinaza matriceală 8; MPO – mieloperoxidază, p1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces

Astfel, concentrația sangvină a elastazei neutrofilelor, markerul specific al NETozei, este mai mult ca dublă în ambele loturi, iar markerul din lotul decedați nu diferă semnificativ vs lotul 1.

Nivelul circulant al MMP-8, proteaza principală a polimorfonucelarelor cu efect colagenolitic (enzima definită și ca colagenaza B), este majorată în ambele loturi la rate similare (82,5% și, respectiv, 87%).

Mieloperoxidaza, enzima cu efect bactericid notabil, este, de asemenea, majorată la rate similare în loturile 1 și 2, incrementul fiind mai mare decât dublu.

Infiltrarea neutrofilelor în zona de necroză începe în primele 1-2 ore ale infarctului și atinge vârful maxim la distanța de 24 ore. Recoltarea sângelui de la pacienții cu NSTEMI sau STEMI pentru determinarea nivelurilor circulante de admitere a markerilor se realizează când fenomenul de NEToză a debutat. Potrivirea proporției NETozei la pacienții cu STEMI și NSTEMI, în conformitate cu valorile serice de admitere a markerilor specifici, estimează valori similare, fapt ce este în acord cu expresia similară a selectinei E.

Fenomenul de NEToză s-a asociat la pacienții cu STEMI cu afectarea hemostazei. Analogic, la pacienții cu NSTEMI, prezența unui status protrombotic activat este dovedită de măsurătorile cantitative ale markerilor specifici (tabelul 4.18).

Conținutul seric al microparticulelor plachetare este semnificativ majorat în lotul 1 cu 88,8% și cu 165,8% în lotul 2 comparativ cu markerul de control. Pacienții cu NSTEMI, care au decedat, au excelat printr-o valoare semnificativ mai mare a markerului cu 40,8% față de lotul

pacienților supraviețuitori. O modificare similară s-a stabilit și pentru valoarea raportului von Willebrand/ADAMTS13: creșterea markerului cu 85,7% în lotul 1 și cu 152,3%. Astfel, și acest marker a fost semnificativ mai mare la pacienții decedați comparativ cu lotul 1.

Tabelul 4.18. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor hemostazei

Marker	Control (n=60) M±SD	Lotul 1 NSTEMI -deces (n=80) M±SD	Lotul 2 NSTEMI + deces (n=80) M±SD	p1
MPP, CD62P, 1/μL	161,37±16,85	304,94±92,03 p<0,001 vs control	428,29±165,47 p<0,001 vs control	<0,001
vWillebrand/ ADAMTS13, u.c.	1,26±0,38	2,34±0,92 p<0,001 vs control	3,18±1,19 p<0,001 vs control	<0,001
Monomerii de fibrină, mg/ml	4,54±0,63	8,42±2,07 p<0,001 vs control	8,69±1,13 p<0,001 vs control	=0,1558

Abrevieri: MPP- microparticulele plachetare; p1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces;

Nivelul circulant al monomerilor de fibrină a fost la pacienții cu NSTEMI cu 96,4% peste markerul control, iar între media markerii lotului 1 și lotului 2 nu este stabilită discrepanță semnificativă.

Prin urmare, markerii de hemostază ai pacienților cu NSTEMI la admitere urmează un caracter de modificare similar lotului pacienților cu STEMI:

- Elevarea semnificativă vs control a MMP, vWillebrand/ADAMTS13 și MF.
- MMP și vWillebrand/ADAMTS13 sunt, în cadrul pacienții decedați, la valori cantitative semnificativ superioare markerilor de la pacienților supraviețuitori.
- Monomerii de fibrină la pacienții cu NSTEMI decedați sunt, spre deosebire de pacienții STEMI, cu un decalaj nesemnificativ în raport cu markerul pacienților supraviețuitori pentru perioada de supraveghere.

Deci MMP și vWillebrand/ADAMTS13 sunt markerii care pot fi vizați ca markeri cu valoare predictivă asupra riscului decesului (tabelul 4.19).

Tabelul 4.19. Rata probabilităților la markerii în analiza de regresie univariată

Marker	Odds ratio	95% CI	p
MPP	2,73	1.85–5.94	<0,001
vWillebrand/ADAMTS13	2,78	1.44–5.93	<0,001

Abrevieri: MPP- microparticulele plachetare;

Analiza de regresie univariată a demonstrat o valoare a ratei probabilităților de 2,73 pentru MMP și de 2,78 pentru raportul vWillebrand/ADAMTS13.

Astfel, pentru pacienții cu STEMI, afectarea hemostazei primare și secundare este o precondiționare a riscului decesului, iar pentru pacienții cu NSTEMI decedați, este predilectă, ca predicție, periclitarea hemostazei primare.

Din perspectivă aprecierii predictorilor decesului la pacienții cu NSTEMI, ca și în cazul celor cu STEMI, markerii ischemiei și ai injuriei miocardului ocupă o poziție notabilă (tabelul 4.20).

Tabelul 4.20. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor ischemiei și leziunii miocardului

Marker	Control (n=60) M±SD	Lotul 1 NSTEMI -deces (n=80) M±SD	Lotul 2 NSTEMI + deces (n=80) M±SD	p1
AIM, mkg/dl	1,81±0,55	5,38±1,65 p<0,001 vs control	5,36±1,36 p<0,001 vs control	>0,05
H-FABP, ng/ml	1,73±0.69	7,19±2,24 p<0,001 vs control	7,42±2,67 p<0,001 vs control	=0,2174
Adrenomedulina, pg/ml	12,82±2,99	30,78±5.53 p<0,001 vs control	32,33±6,11 p<0,001 vs control	>0,05

Abrevieri: AIM- albumina ischemic modificată, H-FABP - proteina cardiacă de legare a acizilor grași; p1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces;

Incrementul albuminei ischemic modificate a fost în loturile 1 și 2 egal cu 197,2% și 196,1% în lotul 2. Remarcăm că pacienții decedați n-au avut o valoare medie a markerului mai mare, comparativ cu lotul 1. O analogie s-a estimat și pentru H-FABP: (i) elevarea nivelului circulant mai mult de 4 ori în loturi; (ii) markerul lotului celor decedați a fost superior lotului 1, dar decalajul (3,2%) este statistic nesemnificativ.

Nivelul seric al adrenomedulinei se corelează, inteligibil, cu nivelul MPE și al endocanului, dată fiind faptul că endoteliocitul expus impactului ischemic eliberează excesiv polipeptidul, care, în estimările noastre, notează un spor în loturile 1 și 2 de 140,1% și, respectiv, 152,2% (diferența fiind nesemnificativă). Adrenomedulina excelează prin elevare concludentă în special în condițiile unui impact ischemic rapid și profund, astfel, nivelurile considerabil majorate ale polipeptidului la admitere la pacienții cu STEMI, cât și NSTEMI sunt inteligibile.

Ischemia și injuria miocardului reprezintă o condiție de activare neuroendocrină, care are o misiune compensatoare, dar și un aport patogenetic în ischemia miocardului, markerii acesteia fiind prezentați în tabelul 4.21.

Tabelul 4.21. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor activității neuroendocrine

Marker	Control (n=60) M±SD	Lotul 1 NSTEMI -deces (n=80) M±SD	Lotul 2 NSTEMI + deces (n=80) M±SD	p1
Neprilizina, ng/ml	0,49±0,38	2,07±0,67 p<0,001 vs control	1,98±0,81 p<0,001 vs control	>0,05
Ang 1-7/Ang II, u.c.	0,88±0,14	0,67±0,44 p<0,001 vs control	0,53±0,32 p<0,001 vs control	<0,01
AAETA-R, ng/dL	0	0	3,64±3,24 p<0,001 vs control (pozitiv la 16 pacienți)	
NT-Pro-BNP, pg/ml	142,44±17,25	514,12±99,01	513,39±119,06	>0,05
Copeptina, pmol/L	18,16±2,42	28,12±10,53	31,61±4,66	>0,05

Abrevieri: AAETA-R - autoanticorpi activatori către receptorii ETA ai endotelinei-1; Ang 1-7 - angiotensina 1-7; Ang II - angiotensina II; NT-proBNP - fragmentul N-terminal al propeptidei natriuretice de tip B; p1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces

Neprilizina elevează semnificativ și într-un raport echidistant în loturile 1 și 2 față de control, incrementul cuprinzându-se într-un diapazon cantitativ mediu de 1,98-2,07 ng/ml vs 0,49±0,38 ng/ml control. Neprilizina are tangență strânsă cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron în aspectul abilității acestei metaloproteaze să scindeze Ang 1-9, rezultând în Ang 1-7. Heptapetidul are efecte cardiovasculare benefice și se remarcă, înainte de toate, prin acțiunea sa coronarodilatatoare și cardioprotectoare în diferite situații stresogene, în primul rând ischemice și prooxidante, manifestând, astfel, proprietăți opuse Ang II. Totodată, neprilizina scindează ulterior și Ang 1-7 cu formarea oligoptidelor componente ale SRAA, e.g, Ang1-5, Ang 3-7 și Ang 1-2, ultima fiind importantă în procesul de eliberare a insulinei sub acțiunea stimulatoare a glucozei. Astfel, pe o parte, neprilizina este obligatorie în procesul de formare a Ang 1-7 (se consideră că dispune de o activitate mai mare ca ACE2), iar pe de altă parte, excesul ei poate conduce la degradarea și reducerea heptapeptidului.

În cercetarea noastră, raportul Ang1-7/Ang II măsoară o cotă medie de 0,88, deci Ang 1-7 este cantitativ inferioară Ang II. La pacienții cu NSTEMI, nivelul raportului Ang1-7/Ang II este

semnificativ micșorat cu 23,9% în lotul 1 și mai substanțial în lotul 2 - cu 39,8%. Astfel, în lotul pacienților cu NSTEMI, decedați valoarea markerului este semnificativ cu 20,9% mai mică, comparativ cu pacienții supraviețuitori. Un raport redus al acestor 2 componente poate să indice carența de Ang 1-7 și/sau excesul de Ang II. În studiul nostru, s-au constat ambele evidențe: reducerea față de control a nivelului Ang 1-7, precum și majorarea octapeptidului, Ang II.

Elevarea neptilizinei ar fi un factor de metabolizare activă a heptapeptidului, fapt ce rezultă în diminuarea cantitativă a acestuia, care, în plan fiziopatologic, câștigă toate sufragiile de predictor al decesului pacienților cu NSTEMI.

Merită atenție faptul că, la 9 din cei 80 de pacienți cu NSTEMI decedați, s-a identificat prezența în sânge a anticorpilor activatori către receptorul ETA al ET-1 (de menționat că, și la 20 de pacienții cu STEMI decedați, markerul a fost decelat practic la valoare cantitativă medie similară). ET-1 este factor neuroendocrin important al homeostaziei circulatorii, nivelul lui sangvin pozitiv se corelează cu severitatea insuficienței coronariene și cardiace. AAETA-R stimulează receptorii ETA (i.e., mimează acțiunea ET-1), inducând efecte detrimentale similare oligopeptidului.

Ca și în cazul pacienților cu STEMI, nivelul seric al NT-pro-BNP este semnificativ ridicat și la pacienții cu NSTEMI în medie de 3,62 ori, dar la pacienții cu NSTEMI decedați nu s-a constat decalaj semnificativ al markerului vs supraviețuitorii.

Elevarea NT-pro-BNP este în contiguitate cu nivelul copeptinei, care s-a documentat majorată cu 55,6% în lotul 1 și cu 72,2% în lotul 2.

Astfel, raportul Ang 1-7/Ang II candidează din markerii activității neuroendocrine la predictor al decesului pacienților cu NSTEMI (tabelul 4.22).

Tabelul 4.22. Rata probabilităților markerului în analiza de regresie univariată

Marker	Odds ratio	95% CI	p
Raportul Ang 1-7/Ang II	2,86	1.91–5.56	<0,001

Abrevieri: Ang 1-7 - angiotensina 1-7; Ang II - angiotensina II;

Remodelarea cardiovasculară patologică este o manifestare-cheie prin care afecțiunile circulatorii clachează pe dimensiunea evoluției. Estimarea markerilor principali demonstrează prezența acesteia la pacienții cu NSTEMI în fața momentului de angioplastie (tabelul 4.23).

Tabelul 4.23. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor remodelării cardiovasculare

Marker	Control (n=60) M±SD	Lotul 1 NSTEMI -deces (n=80) M±SD	Lotul 2 NSTEMI + deces (n=80) M±SD	p1
GDF-15, ng/ml	1,29±0,44	2,67±0,81 p<0,001 vs control	3,82±1,88 p<0,001 vs control	<0,001
FGF-21, pg/ml	64,29±5,76	91,66±11,54 p<0,001 vs control	96,63±14,94 p<0,001 vs control	=0,0102
TGF-1β, ng/ml	4,85±0,87	7,31±1,12 p<0,001 vs control	7,67±1,18 p<0,001 vs control	>0,05
Sindecanul 1, ng/ml	125,86±7,39	246,74±36,17 p<0,001 vs control	250,47±23,85 p<0,001 vs control	>0,05
Galectina-3, ng/ml	3,52±0,78	6,71±2,01 p<0,001 vs control	6,61±1,83 p<0,001 vs control	>0,05
MMP-2, ng/ml	2,95±0,77	4,61±1,42 p<0,001 vs control	4,85±1,11 p<0,001 vs control	>0,05
MMP-9, ng/ml	14,71±2,64	22,56±4,86 p<0,001 vs control	20,87±3,80 p<0,001 vs control	>0,05

Abrevieri: FGF-21 - factor de creștere fibroblastic 21; GDF-15 - factor de diferențiere a creșterii 15; MMP-2 - metaloproteinaza matriceală 2; MMP-9 - metaloproteinaza matriceală 9; TGF-β - factor de creștere transformant beta; p1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces;

Factorul de diferențiere a creșterii 15 (GDF-15) este semnificativ majorat în ambele loturi, comparativ cu lotul de control, dar în lotul pacienților decedați, incrementul este, similar pacienților cu STEMI, semnificativ peste lotul 1: 196% vs 106,9%.

Valori cantitative majorate s-au stabilit și pentru factorul de creștere a fibroblastelor (FGF-21): cu 42,6% în lotul a și cu 50,3% în lotul 2, diferența între loturi fiind semnificativă (p=0,0102).

Reprezentantul principal al familiei factorilor de creștere (TGF-b) se impune printr-o elevare semnificativă de 50,7% în lotul 1 și de 58,1% în lotul 2. Nivelul circulant al receptorului TGF-b este, de asemenea, semnificativ majorat față de control: cu 96,8% în lotul 1 și cu 99% în lotul 2 (diferența între loturi, ca și în cazul TGF-b, fiind nesemnificativă).

Dacă factorii de creștere influențează procesul de remodelare prin efectul lot de stimulare a sintezei de către fibroblaste a colagenului, atunci metaloproteinazele realizează un efect contrar, dar, de asemenea, inerent remodelării – scindarea și acumularea colagenului degradat, fenomen cu aport detrimental atât pentru vasele coronariene, cât și pentru miocard.

Menționăm, în acest context majorarea semnificativă a ambelor metaloproteinaze studiate, MMP-2 și MMP-9, fără diferență semnificativă între loturi. Privind MMP-2 de notat incrementul de 56,3% în lotul 1 și 64,4% în lotul 2. Concentrația sangvină a MMP-9 este majorată în lotul 1 cu 50,3% și cu 41,9% în lotul 2.

Nivelul galectinei-3, unul din cel mai apreciat la ora actuală marker al fibrozei miocardului s-a decelat majorat cu 88-91%, fără diferență între loturi.

Prin urmare, din cohorta markerilor remodelării cardiovasculare, GDF-15 și FGF-21 sunt predictorii plauzibili ai decesului la pacienții cu NSTEMI (tabelul 4.24).

Tabelul 4.24. Rata probabilităților markerului în analiza de regresie univariată

Marker	Odds ratio	95% CI	p
GDF-15	2,18	1.62–4.89	<0,001
FGF-21	2,05	1.32–4.48	<0,001

Abrevieri: FGF-21 - factor de creștere fibroblastic 21; GDF-15 - factor de diferențiere a creșterii 15;

Analiza ratei probabilităților indică, în acest context, o valoare predictivă mai mare pentru GDF-15 (odds ratio = 2.18).

Factorii care pot influența, direct sau indirect, pronosticul evoluției afecțiunilor coronariene, precum și al evoluției postinfarct, sunt disbioza, stresul oxidativ, aceștia determinând, concludent, riscul aterogenității și al accidentelor vasculare. Markerii explorați la această determinare sunt prezentați în tabelul 4.25.

Analogic STEMI, pacienții cu NSTEMI excelează prin prezența disbiozei, dată fiind elevarea semnificativă a markerilor specifici, a LpS și a zonulinei cu 75,3% și 120,4% în lotul 1 și cu 87,5% și 103,4% în lotul 2. Totuși diferențe semnificative între loturi pentru ambii markeri nu s-au stabilit.

Markerii principali ai stresului oxidativ, NOX-2, DAM și PPOA, ca și în cazul STEMI, sunt semnificativ majorați în raport cu valorile de control, incrementul iminent în ambele loturi fiind nesemnificativ.

Un marker fidel al aterogenității, paraoxanaza este depreciată cu 35,16% în lotul 1, iar declinul markerului în lotul 2 este semnificativ mai concludent, constituind 48%. Astfel, paraoxanaza-1 poate fi un predictor important al decesului (tabelul 4.26).

Tabelul 4.25. Nivelurile circulante de admitere ale markerilor disbiozei, ale stresului oxidativ și ale aterogenității

Marker	Control (n=60) M±SD	Lotul 1 NSTEMI -deces (n=80) M±SD	Lotul 2 NSTEMI + deces (n=80) M±SD	p1
LpS, pg/ml	12,46±2,71	21,84±3,45 p<0,001 vs control	23,36±9,22 p<0,001 vs control	>0,05
Zonulina, ng/ml	1,76±0,57	3,88±1,91 p<0,001 vs control	3,58±0,88 p<0,001 vs control	>0,05
NOX-2, pg/ml	21,64±4,54	36,87±8,74 p<0,001 vs control	38,16±5,23 p<0,001 vs control	>0,05
DAM, µmol/L	4,42±0,64	7,10±1,11 p<0,001 vs control	7,32±1,09 p<0,001 vs control	>0,05
PPOA, µmol/L	41,83±4,53	70,77±13,98 p<0,001 vs control	74,52±10,81 p<0,001 vs control	>0,05
Paraoxanaza-1, nM/mL	421,55±25,14	237,30±40,56 p<0,001 vs control	219,20±42,60 p<0,001 vs control	=0,0033
HDL-oxi (adimensional)	1±0.15	2.78±0.93 p<0.001 vs control	2.84±0.89 p<0.001 vs control	>0,05

Abrevieri: DAM - dialdehidă malonică; HDL-oxi - HDL oxidat; LpS - lipopolizaharide; NOX-2 - NADPH oxidaza 2; PPOA - produși proteici de oxidare avansată; p1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces

Tabelul 4.26. Rata probabilităților paraoxanazei-1 în analiza de regresie univariată

Marker	Odds ratio	95% CI	p
Paraoxanaza-1	2,81	1.94–5.59	<0,001

Așadar, din markerii care excelează la admitere printr-o valoare concludentă a ratei probabilităților, privind decesul pacienților cu STEMI și NSTEMI 7 sunt comuni: IL-1β, R-IL-6, NO, MMP, vWillebrand/ADAMTS13, Ang 1-7/Ang II și GDF-15, care se referă la inflamație, la disfuncția endotelială, la afectarea hemostazei primare și la remodelarea cardiovasculară. Astfel, acești markeri pot fi și predictori ai dereglării microcirculației coronariene, o precondiție inteligibilă a riscului decesului postinfarct, mai ales că, în literatura recentă, sunt opinii solitare, care vehiculează markerul GDF-15 ca predictor al DMC la pacienții cu STEMI.

Pentru STEMI, s-au identificat încă 4 markeri cu valoare reprezentativă a Odds ratio: selectina E, MPE, MF și NT-pro-BNP, precum și 4 markeri pentru NSTEMI: endocanul, Apo-2, FGF-21 și paraoxanaza-1.

4.3. Evaluarea panoului multimarker la distanța de 24 ore după angioplastie (impactul reperfuziei – fenomenul Heusch)

Revascularizarea miocardului prin manevra de stentare a arterei coronariene *culprit* reprezintă, în plan fiziopatologic, impactul reperfuziei sau al precondiționării postischemice asupra extinderii zonei de necroză a miocardului în STEMI și NSTEMI, care atinge valoarea de vârf la distanța de 24 ore. Prin urmare, evaluarea dinamicii markerilor (admitere-24 ore) poate demonstra predicții suplimentare și veritabile asupra riscului decesului.

În plus, potrivit teoriei lui **Gerd Heusch**, impactul reperfuziei se află în conexiune strânsă, dar indirectă cu precondiționarea ischemică, astfel că o ischemie mai severă a miocardului se asociază cu un impact redus al reperfuziei. Deci, prin exegeza modificării markerilor admitere-24 ore, se anunță relevantă posibilitatea de identificare a unor aspecte fiziopatologice inedite alr impactului reperfuziei la pacienții cu STEMI și NSTEMI (supraviețuitori și decedați) și, respectiv, ale predictorilor iminenți riscului decesului. Din panoul multimarker explorat la admitere, am selectat markerii care, conceptual pot avea cea mai strânsă adeziune la impactul reperfuziei:

- Markerii ischemiei și ai leziunii miocardului (H-FABP, AIM).
- Markerii leziunii endoteliale și ai activării hemostazei primare (MPE, endocanul și MPP).
- Markerii inflamației și ai NETozei (IL-1β, MMP-8, EN și MPO).
- Markerul dereglării microcirculației coronariene (GDF-15).

Merită remarcat faptul că impactul reperfuziei, estimat la distanța de 24 ore, se impune prin creșterea ulterioară a nivelurilor circulante ale markerilor leziunii miocardului față de valoarea lor de admitere la pacienții cu STEMI și NSTEMI, incrementul relativ mai mare fiind propriu pacienților decedați (tabelul 4.27).

Elevarea H-FABP în STEMI s-a impus printr-un increment relativ dublu mai mare la pacienții decedați, comparativ cu incrementul supraviețuitorilor (85,14 vs 42,03%). O dinamică similară s-a constatat și în NSTEMI: 104,3 vs 48,83%. Notăm în acest context că incrementul relativ al markerului la pacienții cu NSTEMI decedați a fost semnificativ mai mare față de lotul pacienților cu STEMI decedați.

Tabelul 4.27. Incrementul relativ (%) al markerilor față de valoare de admitere după 24 ore

Marker	STEMI		NSTEMI	
	-deces	+ deces	-deces	+ deces
H-FABP	42,03±6,81	85,14±10,10 p<0,01	48,83±14,93	104,3±23,75 p<0,01 p1<0,01
AIM	39,65±6,25	65,55±10,16 p<0,01	40,18±14,93	88,49±15,85 p<0,01 p1<0,01

Abrevieri: AIM- albumina ischemic modificată, H-FABP - proteina cardiacă de legare a acizilor grași; p – semnificația vs lotul fără deces; p1 – semnificația vs lotul STEMI cu deces;

Albumina ischemic modificată, de asemenea, a avut o creștere evident mai însemnată la pacienții decedați comparativ cu supraviețuitorii atât în STEMI, cât și NSTEMI. Important este că sporul markerului la pacienții decedați cu NSTEMI a fost semnificativ superior ratei inerente pacienții decedați cu STEMI (88,49 vs 65,55%).

Prin urmare, caracterul modificării acestor doi markeri ai ischemiei și ai leziunii miocardului confirmă, în fond, ipoteza lui Gerd Heusch privind legătura indirectă a severității impactului de reperfuzie cu precondiționarea ischemică în sensul că o ischemie în NSTEMI, inferioară ischemiei în STEMI, reduce toleranța miocardului la reperfuzie.

În același timp, prezența unei rate de elevare a H-FABP și a AIM la distanța de 24 ore față de valoarea de admitere peste 85% și, respectiv, 65% este un predictor al decesului în STEMI, iar la pacienții cu NSTEMI, rata >104 și, respectiv, >88% este o predicție a decesului.

Reperfuzia miocardului alterează endoteliul coronarian și activează hemostaza primară (ie, trombocitară), fapt ce afectează reactivitatea coronariană și microcirculația coronariană potrivit modificării markerilor specifici (tabelul 4.28).

Subliniem că, la pacienții decedați, rata de creștere a MPE, a endocanului și MPP a fost semnificativ mai mare în raport cu markerul supraviețuitorilor atât în STEMI, cât și NSTEMI.

Mai mult, incrementul relativ al markerilor la pacienții cu NSTEMI decedați a fost semnificativ mai mare față de rata elevării markerilor la pacienții cu STEMI decedați. Această evidență confirmă, suplimentar, relevanța ipotezei lui Gerd Heusch în ceea ce privește dependența impactului reperfuziei de precondiționare ischemică. Totodată, caracterul modificării markerilor

pentru perioada admitere-24 ore poate fi un reper de predicție a decesului: elevarea peste 51% a MPE, a endocanului și a MPP pentru pacienții cu STEMI, iar o elevare >62% pentru pacienții cu NSTEMI.

Tabelul 4.28. Incrementul relativ (%) al markerilor față de valoare de admitere după 24 ore

Marker	STEMI		NSTEMI	
	-deces	+ deces	-deces	+ deces
MPE	34,33±8,89	51,22±6,04 p<0,01	48,21±9,88	63,23±9,78 p<0,01 p1<0,05
Endocanul	38,76±4,30	52,81±7,66 p<0,01	37,08±8,86	75,64±8,67 p<0,01 p1<0,01
MPP	31,14±6,85	54,25±9,14 p<0,01	32,87±7,18	72,73±9,46 p<0,01 p1<0,01

Abrevieri: MPE -microparticulele endoteliale; MPP – microparticulele plachetare; p – semnificația vs lotul fără deces; p1 – semnificația vs lotul STEMI cu deces

Leziunea endotelială în reperfuzie, trădată de elevarea MPE și a endocanului, cât și de creșterea nivelului MPP, care rezultă în activarea statusului protrombotic, pot fi factori decisivi ai DMC atât în STEMI, cât și în NSTEMI. Această afirmație este în acord concludent cu dinamica GDF-15, a markerului estimat drept un predictor al dereglării microcircualției coronariene (tabelul 4.29).

Tabelul 4.29. Incrementul relativ (%) al GDF-15 față de valoare de admitere după 24 ore

Marker	STEMI		NSTEMI	
	-deces	+ deces	-deces	+ deces
GDF-15	42,93±6,85	89,93±10,02 p<0,001	42,26±6,93	86,66±10,11 p<0,001

Abrevieri: GDF-15 - factor de diferențiere a creșterii 15; p – semnificația vs lotul fără deces;

Rata majorării conținutului seric al GDF-15 față de nivelul de admitere la pacienții decedați cu STEMI și NSTEMI a fost, practic, egală și aproape dublu mai mare, comparativ cu incrementul atestat la pacienții care au supraviețuitori. Astfel, ipoteza de lucru privind rolul DMC în evoluția postinfarct și a decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI se conturează justificat.

Leziunea endotelială și hemostaza primară afectată este nu numai o condiție a DMC, dar și de declanșare a NETozei, estimată ca un trigger al inflamației, markerii specifici fiind în ascensiune substanțială la pacienți cu STEMI și NSTEMI, față de nivelul lor de admitere (tabelul 4.30).

Tabelul 4.30. Incrementul relativ (%) al markerilor față de valoarea de admitere după 24 ore

Marker	STEMI		NSTEMI	
	-deces	+ deces	-deces	+ deces
MMP-8	46,08±10,66	68,99±13,79 p<0,01	46,96±6,61	79,78±7,31 p<0,01 p1<0,05
Elastaza neutrofilelor	49,27±6,99	77,41±8,27 p<0,01	51,69±8,876	89,85±7,60 p<0,01 p1<0,05
MPO	44,02±13,32	69,27±8,45 p<0,01	48,95±6,73	79,74±9,05 p<0,01 p1<0,05
IL-1β	30,13±4,92	52,36±7,88 p<0,01	31,65±6,76	53,06±7,86 p<0,01

Abrevieri: EN - elastaza neutrofilelor; IL-1β - interleuchina 1 beta; MMP-8 - metaloproteinaza matriceală 8; MPO – mieloperoxidază; p – semnificația vs lotul fără deces; p1 – semnificația vs lotul STEMI cu deces

Rata superioară de elevare este iminentă elastazei neutrofilelor, decelate la pacienții decedați: 51,69% în STEMI și 89,85% în NSTEMI, decalajul fiind statistic semnificativ. În loturile pacienților cu STEMI și NSTEMI supraviețuitori, incrementul relativ a fost veritabil depreciat, măsurând în medie 46%. Alți 2 markeri specifici ai NETozei, ai MMP-8 și ai MPO, de asemenea, au demonstrat o elevare statistic mai concludentă în loturile pacienților decedați față de supraviețuitori, iar markerii pacienților decedați cu NSTEMI sunt semnificativ peste markerii din lotul pacienților decedați cu STEMI.

Analiza caracterului modificării IL-1β a evidențiat o rată similară de creștere a markerului la pacienții decedați cu STEMI și NSTEMI (52,36% și, respectiv, 53,06%), precum și o diferență semnificativ mai mare în raport cu markerul din loturile pacienților supraviețuitori. Reiese că NEToza are un aport mai considerabil de declanșare a inflamației la pacienții cu NSTEMI decedați, comparativ cu pacienții decedați cu STEMI.

Așadar, aprecierea devierilor markerilor relatați la distanța de 24 de ore (vârful impactului reperfuziei) după angioplastie la pacienții cu STEMI și NSTEMI consemnează entități importante:

- Predicția riscului decesului augmentează puterea predicției markerilor de admitere.
- Predicția dereglării microcirculației coronariene.
- Evidențierea paternului plauzibil al DMC: vasospastic pe fundalul leziunii endoteliale și protrombotic pe fundalul periclitării hemostazei.
- Consolidarea reperelor de corectare a tratamentului postinfarct.

4.4. Evaluarea panoului multimarker la pacienții cu STEMI și NSTEMI după 7 zile de la angioplastie

Evidențele obținute în mai multe studii, inclusiv în cercetările noastre, demonstrează că, la distanța de 7 zile după revascularizarea STEMI și NSTEMI, are loc atenuarea inflamației (expresia macrofagelor antiinflamatoare, M2) și a stresului oxidativ, astfel, remodelarea postinfarct a miocardului și a matricei extracelulare, precum și declanșarea și/sau exacerbarea dereglării microcirculației coronariene (DMC) sunt factorii-cheie, care pot influența riscul MACE și, în primul rând, al decesului. Sub acest aspect evaluarea panoului multimarker poate evidenția predictorii DMC la pacienții decedați în perioada de supraveghere, odată ce, după revascularizarea mecanică a miocardului în cadrul angioplastiei, anihilează ischemia derivată de arterele epicardice, dar nu exonerează riscul ischemiei în bazinul microcirculator.

Valorile markerilor principali ai inflamației sunt reflectate în tabelul 4.31.

Este important de menționat că nivelurile circulante ale markerelor du valoare predictivă la admitere asupra decesului, IL-1β și IL-6-R, sunt, practic egale la pacienții cu STEMI și NSTEMI decedați și, totodată, majorate semnificativ comparativ cu markerii pacienților supraviețuitori. Constatăm că, la pacienții cu BCC nonobstructivă, IL-1β nu diferă semnificativ de markerul pacienților decedați, iar conținutul seric al IL-6-R este semnificativ mai mare vs control și vs markerul pacienților supraviețuitori. IL-10, care la admitere nu a fost semnificativ diferită între pacienții decedați și supraviețuitori, se impune la distanța de 7 zile prin discrepanță semnificativă cu un recul mediu de 32,5% în lotul celor decedați.

Nivelurile hsPCR și TNF-α sunt la ziua a 7-ea fără diferență semnificativă între decedați și supraviețuitori, dar cu un decalaj semnificativ față de control. Merită atenție faptul că, și la pacienții cu BCC nonobstructivă, acești doi markeri au valori similare cu indicii loturilor pacienților cu STEMI și NSTEMI.

Tabelul 4.31. Nivelurile circulante ale markerilor inflamației la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile după angioplastie

Lot	Markeri				
	IL-1β (pg/mL)	IL-6=R (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	hsCRP (mg/L)	TNF-α (pg/mL)
Control, n=60	5,13±0,68	1,24±0,35	7,77±0,98	1,45±0,41	5,85±0,92
STEMI-deces, n=80	6,77±0,79 p<0,05	1,73±0,71 p<0,05	6,57±0,91 p<0,05	4,31±0,76 p<0,001	6,71±0,78 p<0,05
STEMI+deces, n=43	8,15±0,88 p<0,01 p1<0,01	3,19±0,78 p<0,001 p1<0,01	4,44±0,63 p<0,001 p1<0,01	4,74±0,86 p<0,001	7,22±0,98 p<0,05
NSTEMI-deces, n=80	6,48±0,75 p<0,05	1,76±0,72 p<0,05	6,61±0,89 p<0,05	4,25±0,75 p<0,001	6,69±0,83 p<0,05
NSTEMI+deces, n=66	8,06±0,86 p<0,001 p1<0,01	3,24±0,93 p<0,01 p1<0,01	4,52±0,65 p<0,001 p1<0,01	4,92±0,87 p<0,001	7,19±0,92 p<0,05

Abrevieri: CRP-hs - proteina C-reactivă ultrasensibilă; IL-1β - interleuchina 1 beta; IL-10 - interleuchina 10; R-IL-6 - receptorul interleukinei 6; TNF-α - factor de necroză tumorală alfa; p – semnificația vs control; p1 – semnificația vs lotul fără deces

Astfel, IL-1β, R-IL-6 și IL-10 sunt, la distanța de 7 zile postinfarct predictori ai decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI. Urmărind același model de jalonare și deexpunere a panoului multimarker, prezentăm la apel conținutul seric al markerilor principali ai disfuncției endoteliale (tabelul 4.32).

Analiza datelor obținute permite evidențierea unor entități importante, care se referă la STEMI, NSTEMI și BCC nonobstructivă:

♦ Endocanul și MPE, markerii de bază ai leziunii endoteliale, rămân, la pacienții cu STEMI și NSTEMI decedați, și în ziua a 7-ea semnificativ majorați față de control. Totodată, endocanul și MPE depășesc semnificativ markerii pacienților supraviețuitori, care, la această perioadă, au demonstrat un declin semnificativ, comparativ cu nivelul lor de admitere și 24 de ore. Prin urmare, leziunea endotelială este un factor-cheie în ceea ce privește riscul pentru perioada de postinfarct.

♦ Nivelul circulant al oxidului nitric măsoară un caracter de modificare similar endocanului și MPE. În ziua a 7-ea, nivelul NO a crescut în STEMI și NSTEMI față de valoarea de admitere, dar la pacienții decedați (atât STEMI, cât și NSTEMI) rămâne semnificativ depreciat vs supraviețuitorii.

Tabelul 4.32. Nivelul circulant al markerilor disfuncției endoteliale la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile după angioplastie

Lot	Markeri				
	MPE (CD144+) (1/mL)	**Endocan (ng/mL)**	**NO (µmol/L)**	**Apo-2 (pg/mL)**	**CEP (1/µL)**
Control, n=60	148,58± 10,46	1,27± 0,41	74,21± 8,47	2146,07± 122,94	499,15± 63,40
STEMI-deces, n=80	157,22±21,24 p>0,05	1,91±0,63 p<0,05	67,93±8,29 p>0,05	2566,53±37,22 p<0,05	382,83±55,12 p<0,05
STEMI+deces, n=43	236,29±28,13 p<0,05 p1<0,05	2,88±0,85 p<0,05 p1<0,05	55,44±7,16 p<0,05 p1<0,05	2784,67±37,89 p<0,05	357,16±58,25 p<0,05
NSTEMI-deces, n=80	153,46±19,88 p>0,05	1,98±0,59 p<0,05	68,17±9,19 p>0,05	2496±36,45 p<0,05	391,34±49,62 p<0,05
NSTEMI+deces, n=66	241,15±27,61 p<0,05 p1<0,05	2,96±0,78 p<0,05 p1<0,05	58,84±8,43 p<0,05 p1<0,05	2885,12±36,35 p<0,05	357,16±58,25 p<0,05

Abrevieri: Apo-2 - angiopoietina 2; CD144+ - cadherina endotelială (VE-cadherină); CEP - celule endoteliale progenitoare; MPE - microparticule endoteliale; NO - oxid nitric; p – semnificația vs control; p1 – semnificația vs lotul – deces;

♦ Apo-2 și CEP sunt markeri congeneri cu acțiune opusă, vizând, respectiv, dezintegrarea endoteliului și reendotelizarea. În ziua a 7-ea, se urmărește o dinamică inteligibilă a acestor markeri în STEMI și NSTEMI, diminuarea și elevarea lor, cu valori mai concludente la pacienții supraviețuitori. Între decedați și supraviețuitori, acești markeri nu notează diferențe semnificative, dar rămân cu devieri semnificative față de control.

♦ Existența unei similarități notabile între nivelurile circulante ale markerilor leziunii și ai disfuncției endoteliale la pacienții cu BCC nonobstructivă și la pacienții decedați cu STEMI și NSTEMI (la ziua a 7-ea) aduce dovezi asupra rolului DMC în evoluția acestor paterne fiziopatologice ale afecțiunilor coronariene. Îndeosebi, este indiscutabil aportul disfuncției endoteliale în evoluția paternului vasospastic, fenomen care poate declanșa episodul ischemic la nivelul arteriolelor coronariene de rezistență cu calibrul 100-500 mkm.

Nivelurile elevate ale endocanului și ale MPE se corelează autentic cu NEToza accentuată, manifestată prin conținutul seric semnificativ majorat în STEMI, NSTEMI (tabelul 4.33).

Tabelul 4.33. Nivelul circulant al markerilor NETozei la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile

Lot	Markeri			
	MMP-8 (ng/mL)	**Elastaza (ng/mL)**	**MPO (U/mL)**	**Selectinele E (ng/mL)**
Control, n=60	28,81±6,45	16,16±4,14	29,25±5,87	64,36±7,93
STEMI-deces, n=80	37,14±4,16 p<0,05	18,83±3,66 p>0,05	38,72±6,77 p<0,05	70,72±9,36 p>0,05
STEMI+deces, n=43	43,78±5,83 p<0,01	27,44±5,42 p<0,01 p1<0,05	42,46±7,17 p<0,01	81,76±11,16 p<0,05 p1<0,05
NSTEMI-deces, n=80	38,85±4,27 p<0,05	19,47±3,83 p>0,05	39,17±6,42 p<0,05	71,65±10,24 p>0,05
NSTEMI+deces, n=66	45,62±5,56 p<0,01	28,79±5,36 p<0,01 p1<0,05	41,89±7,18 p<0,01	82,15±10,23 p<0,05 p1<0,05

Abrevieri: MMP-8 - metaloproteinaza matriceală 8; MPO – mieloperoxidază; p – semnificația vs control; p1 – semnificația vs lotul (- deces);

Selectina E, un marker al inflamației și NETozei, decantează, pe o parte, prezența unui endoteliu „stresat” prin acțiunea citokinelor proinflamatoare și radicalilor liberi de oxigen, iar pe de altă parte, demonstrează activarea pasajului transvascular al polimorfonuclearelor, care se va solda cu leziunea endoteliului pe fundalul NETozei și prin susținerea răspunsului inflamator. În plan conceptual, NEToza este vizată drept un factor al dereglării microcirculației coronariene. Remarcam că incrementul MMP-8 vs control este mai mare chiar în raport cu incrementul caracteristic pacienților decedați cu STEMI și NSTEMI. Acțiunea MMP-8 se impune prin stimularea degradării colagenului, conducând la o remodelare patologică a peretelui coronarian, propice creșterii rezistenței în arteriolele cu calibrul 100-500 mkm și dezvoltării DMC.

Afectarea microcirculației coronariene se află în contiguitate cu periclitarea hemostazei primare, dat fiind caracterul modificării markerilor explorați (tabelul 4.34).

Două particularități sunt considerabil distincte:

1. În STEMI și NSTEMI, nivelul MF se estimează peste markerul de control, incrementul fiind mai mare și semnificativ la pacienții decedați, comparativ cu supraviețuitorii.

Tabelul 4.34. Nivelul circulant al markerilor hemostazei la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile după angioplastie

Lot	Markeri		
	Monomerii de fibrină (mg/mL)	**Microparticule plachetare, CD62P (1/μL)**	**vWillebrand/ ADAMTS13**
Control, n=60	4,54±0,63	161,37±16,85	1,26±0,38
STEMI-deces, n=80	5,88±1,48 p<0,01	339,52±80,16 p<0,01	2,26±1,19 p<0,01
STEMI+deces, n=43	6,83±1,85 p<0,001 p1<0,05	367,72±78,83 p<0,01 p1>0,05	2,91±1,31 p<0,01 p1<0,05
NSTEMI-deces, n=80	5,92±1,89 p<0,01	326,41±79,64 p<0,01	2,47±1,16 p<0,01
NSTEMI+deces, n=66	6,87±1,52 p<0,001 p<0,05	394,55±82,19 p<0,01 p1>0,05	2,96±1,34 p<0,01

Abrevieri: p – semnificația vs control; p1 – semnificația vs lotul fără deces;

2. Hemostaza primară este dovedită de faptul majorării semnificative a microparticulelor plachetare (MPP) și a raportului von Willebrand/ADAMTS13 față de control cu 94,4% și, respectiv, cu 87,3%. Valorile maxime ale acestor markeri sunt iminente pacienților decedați cu STEMI și NSTEMI, care sunt superioare markerilor supraviețuitorilor, cu diferență semnificativă la pacienții cu STEMI. Astfel, DMC prin activarea hemostazei primare (trombocitare) este un fenomen inerent pacienților cu STEMI și NSTEMI, în mod concludent celor decedați. La aceștia din urmă, se constată și activarea hemostazei secundare, manifestată prin elevarea semnificativă a monomerilor de fibrină.

Activarea neuroendocrină rămâne superioară după 7 zile la pacienții decedați (tabelul 4.35).

Carența Ang 1-7 exonerează efectul coronarodilatator al heptapeptidului, precum și acțiunea lui de inhibiție a hemostazei primare prin micșorarea activității de adeziune și agregare a plachetelor. Observăm că nivelurile minime ale raportului Ang 1-7/Ang II se atestă la pacienții decedați cu NSTEMI (0,51±0,22) și STEMI (0,54±0,43), cărora le corespund și cele mai mari valori ale neprilizinei (spectrul cantitativ mediu 1,64-1,72).

Tabelul 4.35. Nivelul circulant al markerilor activității neuroendocrine la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile după angioplastie

Lot	Markeri		
	Neprilizina (ng/mL)	Ang 1-7/Ang II	AAETA-R (ng/dL)
Control, n=60	0,49±0,38	0,88±0,14	0
STEMI-deces, n=80	1,39±1,26 p<0,001	0,62±0,87 p<0,05	0
STEMI+deces, n=43	1,72±1,88 p<0,001	0,54±0,43 p<0,05	3,52±3,56 (n=11) p<0,001
NSTEMI-deces, n=80	1,33±1,18 p<0,001	0,61±0,72 p<0,05	0
NSTEMI+deces, n=66	1,64±1,23 p<0,001	0,51±0,22 p<0,05	5,27±4,54 (n=8) p<0,001

Abrevieri: AAETA-R - autoanticorpi activatori către receptorii ETA ai endotelinei-1; Ang 1-7 - angiotensina 1-7; Ang II - angiotensina II; p – semnificația vs control; p1 – semnificația vs lotul fără deces;

Remodelarea coronarelor și a miocardului preia o activitate crescută la pacienții cu STEMI și NSTEMI deja din primele ore după angioplastie în baza impactului ischemie-reperfuzie, inflamației și al stresului oxidativ iminent paradoxului de oxigen.

Factorii de creștere și metaloproteinazele sunt factorii principali ai remodelării cardiovasculare, iar galectina-3 se profilează ca marker validat în diferite cercetări. Factorul de diferențiere a creșterii 15 (GDF-15) este, conform datelor de literatură, apreciat nu numai drept un marker al creșterii matricei extracelulare, dar și al DMC la pacienții cu STEMI.

Nivelul maxim al GDF-15 s-a decelat la pacienții decedați cu STEMI (3,76±0,94 ng/ml) și NSTEMI (3,72±0,93 ng/ml) la a 7-ea zi, acesta fiind semnificativ peste markerul supraviețuitorilor (tabelul 4.36).

Nivelul de admitere GDF-15 a avut, după cum s-a menționat mai sus, o valoare >2 a ratei probabilităților privind riscul decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI. Acceptând faptul că GDF-15 este un marker al DMC, este justificat rolul acesteia în evoluția postinfarct la pacienții cu STEMI, NSTEMI. În STEMI și NSTEMI, nivelul circulant al TGF-b rămâne, la ziua a 7-ea după angioplastie, elevat semnificativ față de control doar în loturile pacienților decedați, fapt ce s-a asociat și cu majorarea statistic concludentă a sindecanului-1. Nivelul acestuia din urmă este majorat semnificativ și la pacienții cu STEMI și NSTEMI, care au supraviețuit. Elevarea

sindecanului-1 se corelează cu o concentrație sangvină semnificativ crescută a metaloproteinazelor, MMP-2 și MMP-9 la pacienții cu STEMI și NSTEMI (supraviețuitori și, în special, decedați), care pot fi responsabile de clivarea receptorului TGF-b. GDF-15 și sindecanul-1 pot fi predictori de diagnostic ai DMC, aceștia fiind și predictori ai riscului decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI.

Tabelul 4.36. Nivelul circulant al markerilor remodelării cardiovasculare la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile după angioplastie

Marker	Control	STEMI- deces	STEMI+ deces	NSTEMI- deces	NSTEMI+ deces
GDF-15, ng/ml	1,29± 0,44	2,29±0,73 p<0,05	3,76±0,94 p<0,01 p1<0,05 (+64.2%)	2,23±0,62 p<0,05	3,72±0,93 p<0,01 p1<0,05 (+66.8%)
TGF-1β, ng/ml	4,85± 0,87	5,28±1,34 p>0,05	6,41±1,83 p<0,05 p1>0,05	5,16±1,42 p>0,05	6,38±1,89 p<0,05 p1>0,05
Sindecanul 1, ng/ml	125,86±7,39	174,23± 19,58 p<0,05	198,66± 22,16 p<0,05 p1>0,05	170,43± 20,63 p<0,05	192,19± 23,78 p<0,05 p1>0,05
Galectina 3, ng/ml	3,52± 0,78	5,88±1,59 p<0,05	6,24±1,67 p<0,05 p1>0,05	5,77±1,52 p<0,05	6,08±1,61 p<0,05 p1>0,05
MMP-2, ng/ml	2,95± 0,77	3,89±1,12 p<0,05	4,44±1,24 p<0,01 p1>0,05	3,76±1,16 p<0,05	4,58±1,27 p<0,01 p1>0,05
MMP-9, ng/ml	14,71± 2,64	18,36±4,18 p<0,05	21,56±4,33 p<0,01 p1<0,05	18,22±4,14 p<0,05	20,49±4,12 p<0,01 p1<0,05

Abrevieri: GDF-15 - factor de diferențiere a creșterii 15; MMP-2 - metaloproteinaza matriceală 2; MMP-9 - metaloproteinaza matriceală 9; TGF-β - factor de creștere transformant beta; p – semnificația vs control; p1 – semnificația vs lotul fără deces

La nivelul rolului aterogenității în evoluția DMC, merită atenție paraoxanaza-1, un marker nou, ce semnifică, în manieră indirectă, gradul de oxidare a moleculei de HDL. Nivelul circulant al paraoxanazei-1 este semnificativ diminuat cu 36,6% la pacienții cu BCC nonobstructivă, comparativ cu valoarea de control a markerului (Tabelul 4.37).

Tabelul 4.37. Nivelul circulant al markerilor stresului oxidativ și aterogenității la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile după angioplastie

	Marker				
	Control	STEMI-deces	STEMI+ deces	NSTEMI-deces	NSTEMI+ deces
NOX-2, pg/ml	21,64± 4,54	33,49±6,12 p<0,01	38,52±6,77 p<0,01 p1>0,05	32,47±6,23 p<0,01	39,28±6,37 p<0,01 p1>0,05
DAM, µmol/L	4,42± 0,64	5,81±1,26 p<0,05	6,89±1,37 p<0,01 p1>0,05	5,72±1,28 p<0,05	6,73±1,29 p<0,01 p1>0,05
PPOA, µmol/L	41,83± 4,53	59,63± 10,72 p<0,01	72,52± 14,11 p<0,01 p1>0,05	57,38± 10,31 p<0,01	69,16± 14,67 p<0,01 p1>0,05
Paraoxa-naza-1 nM/mL	421,55± 25,14	283,42± 40,71 p<0,01	254,61± 40,16 p<0,01 p1>0,05	289,32± 39,96 p<0,01	267,23± 40,73 p<0,01 p1>0,05

Abrevieri: DAM - dialdehidă malonică; NOX-2 - NADPH oxidaza 2; PPOA - produși proteici de oxidare avansată; p – semnificația vs control; p1 – semnificația vs lotul fără deces

Ca și la admitere, nivelul paraoxanazei-1 atestat la pacienții cu STEMI și NSTEMI decedați este mai mare comparativ cu markerii supraviețuitorilor, dar cu un decalaj nesemnificativ. Totuși, comparativ cu nivelul de control, paraoxanaza-1 este semnificativ depreciată în toate loturile. În contextul legăturii conceptuale a paroxanazei cu HDL-oxi, menționăm că nivelul ultimului marker la decedați, de asemenea, nu diferă semnificativ de supraviețuitori, atât la pacienții cu STEMI, cât și la cei cu NSTEMI. Conținutul seric al HDL-oxi rămâne și după 7 zile dublu mai mare versus control.

Markerii pro- și antioxidanți arată că activitatea stresului oxidativ se menține superioară nivelului de control, dar markerii de bază, cum ar fi DAM, NOX2 și PPOA la decedați, nu diferă semnificativ de supraviețuitori în loturile cu STEMI și NSTEMI.

Așadar, analiza panoului multimarker, aplicat la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile după angioplastie (decedați vs supraviețuitori), evidențiază valoarea predictivă, privind riscul decesului, a markerilor cu decalaj semnificativ la decedați vs supraviețuitori:

- IL-1β, IL-6-R și IL-10 (markerii inflamației).
- Endocanul, Apo-2 și CEP (markerii disfuncției endoteliale și ai reendotelizării).
- MMP, MF și raportul von Willebrand/ADAMTS13 (markerii hemostazei).
- Neprilizina și raportul Ang1-7/Ang II (markerii controlului tonusului și ai remodelării vasculare).
- GDF-15 markerul remodelării cardiovasculare.

Acești markeri se anunță, în mod clar, și predictori ai DMC, reperul fiziopatologic apt să influențeze, detrimental, evoluția postinfarct, riscul MACE și al decesului.

4.5. Predicția decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI prin aplicarea curbei ROC

Curba ROC (Receiver Operating Characteristic) evoluează rata sau proporția cazurilor pozitive, identificate corect (sensibilitate), și rata cazurilor pozitive false (specificitate) a markerilor care au expectanță predictivă față de riscul decesului. Aria sau suprafața sub curba ROC reprezintă fezabilitatea modelului sau a parametrului de a discrimina cazul pozitiv franc de cel fals pozitiv. O discriminare moderată începe de la 0,6 (>60%), iar în spectrul 0,9-1, se anunță discriminarea excelentă.

În cadrul analizei caracterului modificării markerilor la admitere și în ziua a 7-ea la pacienții cu STEMI și NSTEMI, precum și în urma aprecierii valorii odds ratio, au fost evidențiați 11 markeri cu expectanță predictivă notabilă privind riscul decesului. Acești markeri excelează prin capacitatea lor dovedită de a reflecta răspunsul inflamator, disfuncția endotelială, hemostaza, remodelarea cardiovesculară și capacitatea de reendotelizare.

Astfel, am construit curba ROC pentru fiecare din acești markeri, estimând, respectiv, sensibilitatea, specificitatea și aria sub curba ROC (AUC – Area Under Curve). Curba ROC pentru IL-1β, determinată la admitere la pacienții cu STEMI, este ilustrată în figura 4.1.

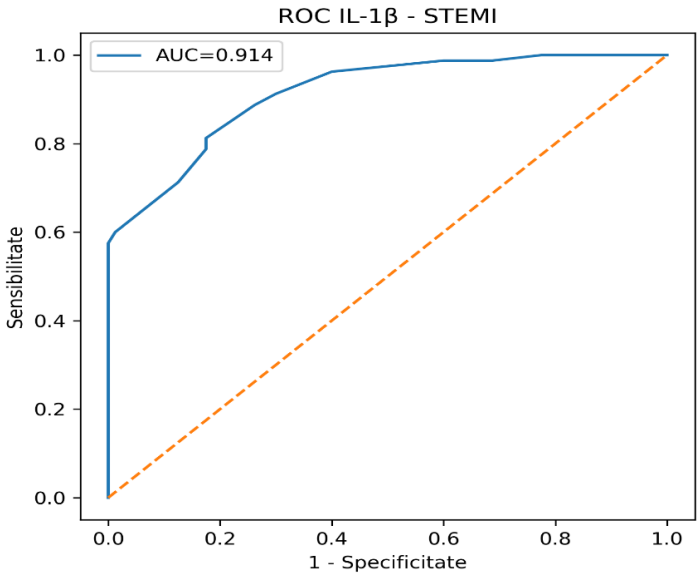


Figura 4.1. Curba ROC pentru valoarea de admitere a IL-1β la pacienții cu STEMI

Valoarea AUC este 0.914, ceea ce impune o discriminare excelentă. Sensibilitatea și specificitatea sunt cuprinse în limitele 81.2-82.5% (Tabelul 4.38).

La pacienții cu NSTEMI, de asemenea, predicția IL-1β este înaltă (figura 4.2).

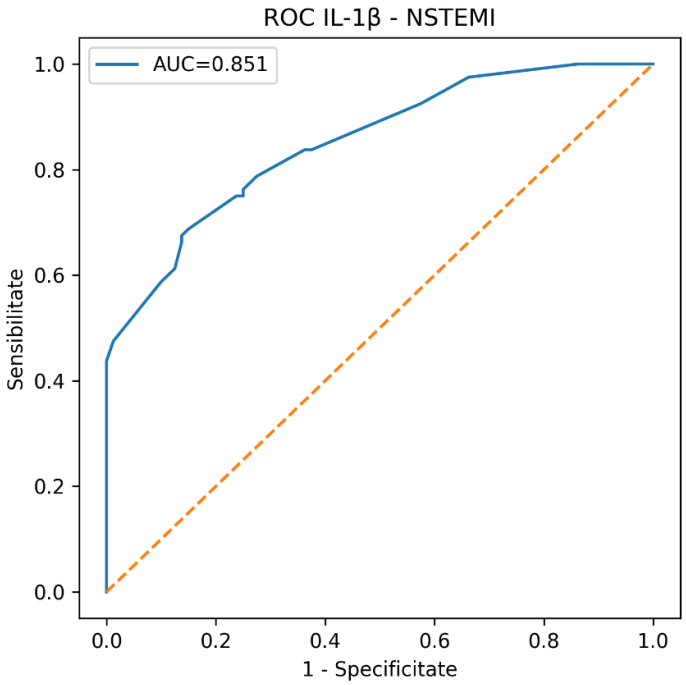


Figura 4.2. Curba ROC pentru valoare de admitere a IL-1β la pacienții cu NSTEMI

Valoarea AUC este 0.851, ceea ce impune o discriminare bună (spectrul corespunzător este 0.8-0.9). Sensibilitatea și specificitatea sunt cuprinse în limitele 67.5-86.2% (Tabelul 4.38).

Tabelul 4.38. Parametrii ROC privind IL-1β la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	Prag optim	Sensibilitate	Specificitate	Acuratețe
STEMI	0.914	≥ 7.90	81.2%	82.5%	81.9%
NSTEMI	0.851	≥ 8.10	67.5%	86.2%	76.9%

Prin urmare, IL-1β, estimată la admitere, demonstrează o putere predictivă notabilă riscul decesului, totuși, conform AUC, superioară la pacienții cu STEMI (excelentă) față de NSTEMI (bună). Deci intensitatea inflamației la debutul infarctului miocardic acut este un factor care influențează evoluția postinfarct, iar IL-1β e confirmată ca o țintă terapeutică importantă.

Un alt marker al inflamației, IL-6-R, de asemenea, are o predicție concludentă privind riscul decesului. Dar valoarea AUC pentru acest marker este mai mare la pacienții cu NSTEMI (0.932) cu o discriminare excelentă, comparativ cu lotul STEMI (0.748), reflectând o discriminare acceptabilă (figura 4.3).

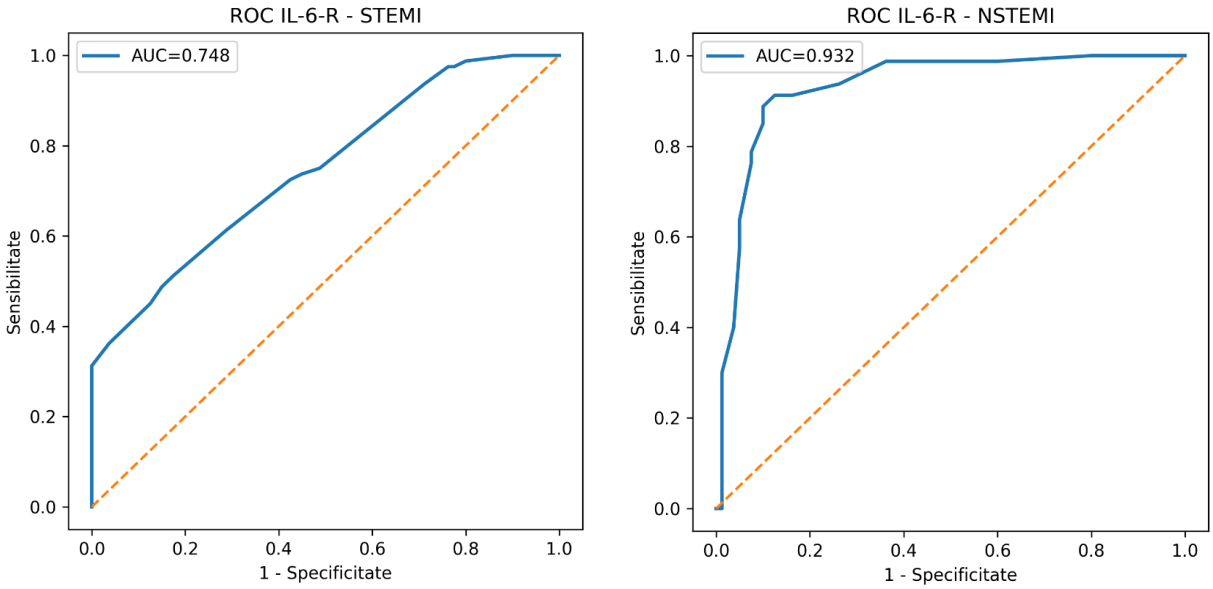


Figura 4.3. Curba ROC pentru valoare de admitere a R-IL-6la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Corespunzător, și indicatorii, ce reflectă sensibilitatea și specificitatea predictorului, sunt superiori în lotul pacienților cu NSTEMI (tabelul 4.39). Sensibilitatea și specificitatea markerului sunt înalte la pacienții cu NSTEMI, fiind cuprinse în limitele 88.8-90%.

Astfel, receptorul solubil IL-6-R, dincolo de expectanța predictivă înaltă, e congirmată ca o țintă terapeutică, justificată la pacienții cu NSTEMI.

Tabelul 4.39. Parametrii ROC privind IL-6-R la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	Prag optim	Sensibilitate	Specificitate	Acuratețe
STEMI	0.748	≥ 3.40	48.8%	85.0%	66.9%
NSTEMI	0.932	≥ 3.30	88.8%	90.0%	89.4%

Intensitatea inflamației care precedă și este, ulterior, accentuată de infarctul acut al miocardului reprezintă echilibrul dintre markerii pro- și antiinflamatori, iar hsCRP este acceptată ca markerul integral al răspunsului inflamator. În studiul nostru, hsCRP a demonstrat o valoare predictivă mai joasă decât IL-1β și IL-6-R (figura 4.4).

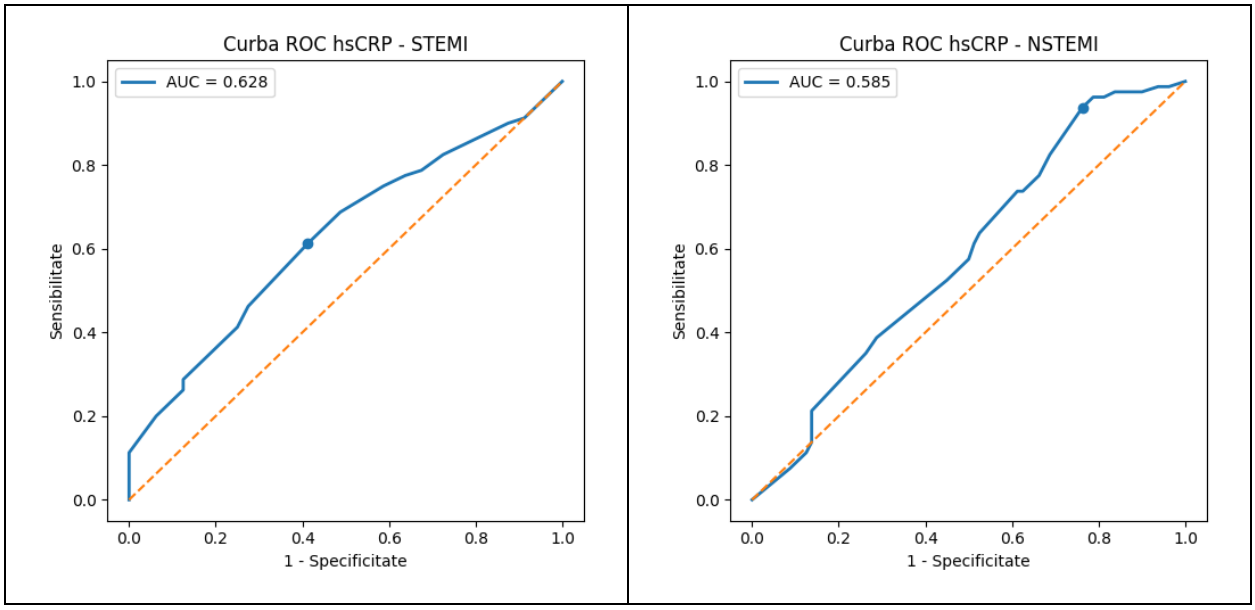


Figura 4.4. Curba ROC pentru valoarea de admitere a hsCRP la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Valorile AUC obținute sugerează o capacitate predictivă modestă a hsCRP pentru discriminarea între pacienții decedați și supraviețuitori, totuși mai mare la pacienții cu STEMI: 0.628 (slab moderată) vs 0.585 (redusă). Totodată, impune sensibilitatea înaltă (93.8%) a markerului privind predicția decesului la pacienții cu NSTEMI (tabelul 4.40)

Tabelul 4.40. Parametrii ROC privind hsCRP la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	Prag optim	Sensibilitate	Specificitate
STEMI	0.628	≥ 8.3	61.3%	58.8%
NSTEMI	0.585	≥ 7.2	93.8%	23.8%

Potențarea inflamației, iminentă debutului IMA, are drept consecință importantă, care influențează evoluția postinfarct a pacientului cu STEMI și NSTEMI, expresia moleculelor de adeziune intercelulară, ce facilitează transvazarea și infiltrarea zonei de necroză a miocardului cu neutrofile și monocite. În acest context, expresia Selectinei E are un aport considerabil, fiind angrenată, în mod prioritar, în pasajul neutrofilelor. În ceea ce privește riscul decesului, valoarea predictivă a Selectinei E este mai evidentă la pacienții cu STEMI, unde markerul demonstrează o discriminare mai bună și o semnificație statistică (figura 4.5).

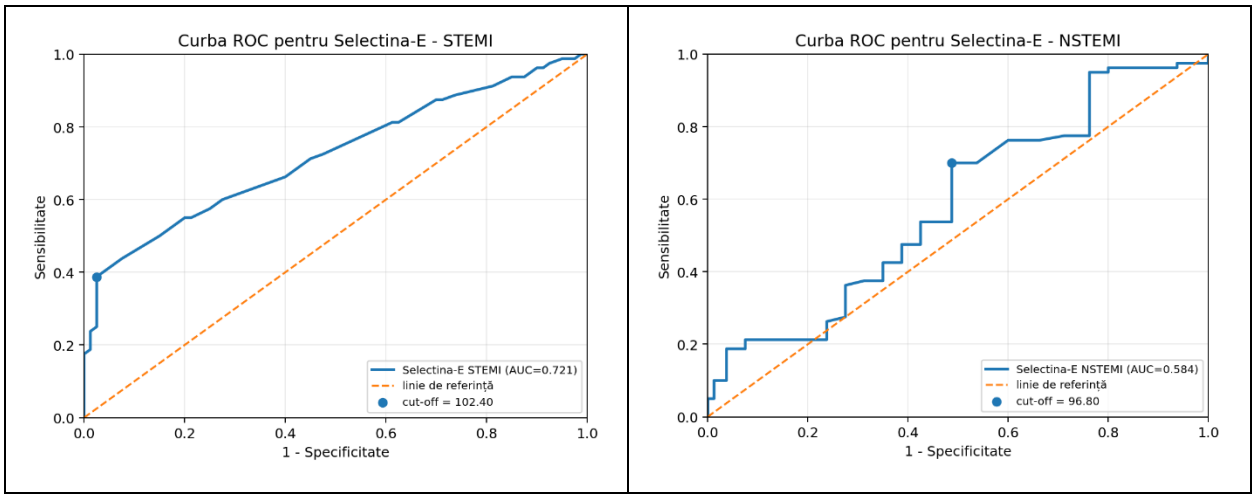


Figura 4.5. Curba ROC pentru valoarea de admitere a Selectinei E la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Valoarea AUC în STEMI este 0.721, ceea ce indică o capacitate discriminativă bună/moderată pentru predicția decesului. Pragul optim, calculat prin indicele Youden, este Selectina-E ≥ 102,40, cu sensibilitatea de 38.75% și specificitatea de 97.50% (tabelul 4.41). Diferența dintre decedați și supraviețuitori este statistic semnificativă (p<0,001).

În NSTEMI, AUC este 0.584 (IC 95% 0.497-0.671), sugerând o discriminare modestă. Pragul optim este Selectina-E ≥ 96.80, cu sensibilitatea de 70% și specificitatea de 51.25%. Rezultatul are valoare orientativă, dar nu atinge pragul convențional de semnificație statistică (p=0.065).

Tabelul 4.41. Parametrii ROC privind Selectina-E la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	Prag optim	Sensibilitate	Specificitate
STEMI	0.721	≥ 102.40	38.75%	97.50%
NSTEMI	0.584	≥ 96.80	70.00%	51.25%

Inflamația este în relație strânsă cu disfuncția endotelială, ambele componente ale interfeței patogenetice fiind augmentate reciproc. În ceea ce privește markerii disfuncției endoteliale cu expectanță predictivă, se evidențiază NO, MPE (microparticulele endoteliale), endocanul și Apo-2. Deși NO este markerul-cheie al disfuncției endoteliale, acest marker nu s-a impus prin valoare predictivă asupra riscului decesului atât la pacienții cu STEMI, cât și la cei cu NSTEMI (figura 4.6).

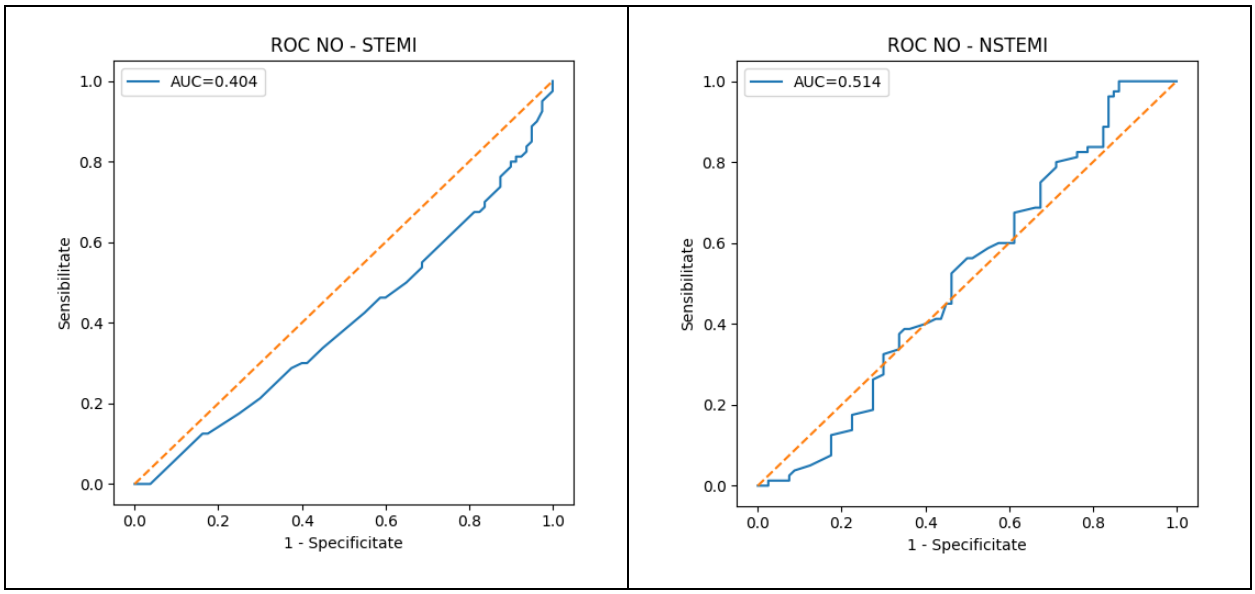


Figura 4.6. Curba ROC pentru valoare de admitere a NO la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Microparticulele endoteliale (MPE) s-au impus ca un marker cu valoare predictivă modestă, conform valorii AUC a curbei ROC (0.608), asupra riscului decesului doar la pacienții cu STEMI (figura 4.7).

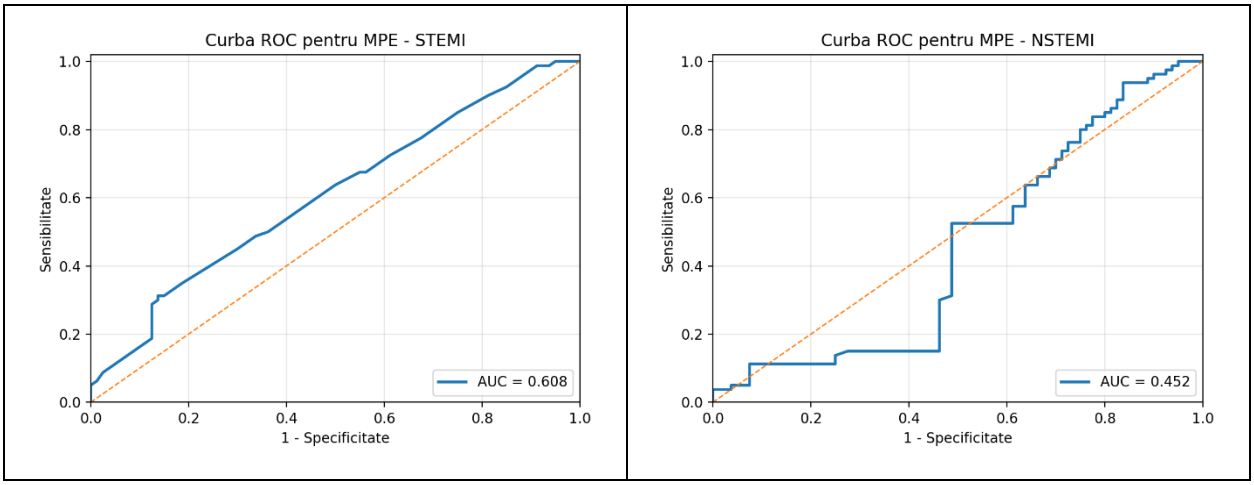


Figura 4.7. Curba ROC pentru valoare de admitere a MPE la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Pragul optim, identificat prin indicele Youden a fost de 335.1, cu sensibilitatea de 31.2% și specificitatea de 86.2%. Rezultatul indică o capacitate discriminativă modestă, cu specificitate relativ mai bună decât sensibilitatea la pragul optim selectat (tabelul 4.42).

Tabelul 4.42. Parametrii ROC privind MPE la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	Pragul optim	Sensibilitate	Specificitate	Indice Youden	Interpretare
STEMI	0.608	335.1	31.2%	86.2%	0.175	valoare predictivă modestă
NSTEMI	0.452	208.9	93.8%	16.2%	0.100	valoare predictivă absentă/slabă

Un marker nou al leziunii endoteliului este endocanul, o glicoproteină apreciată drept un marker incipient al disfuncției endoteliale, nu a demonstrat la admitere valoarea predictivă a decesului (figura 4.8).

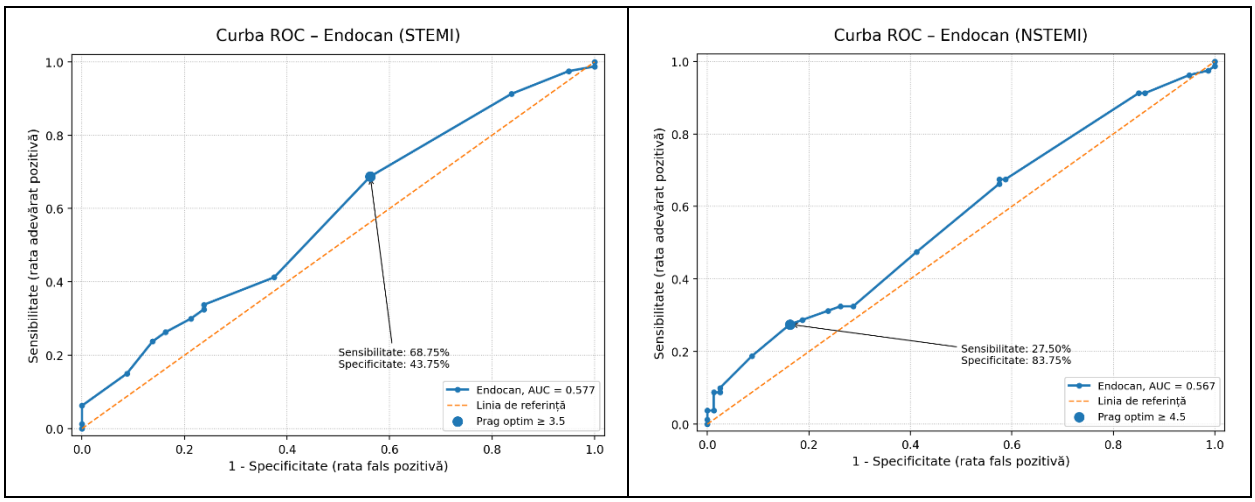


Figura 4.8. Curba ROC pentru valoare de admitere a endocanului la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Dacă, sporirea nivelului MPE este calificată drept un semn veritabil al leziunii profunde a endoteliului vascular, atunci endocanul poate eleva chiar în cazul unei inflamații subclinice (i.e., low grade inflammation). În același timp, endocanul mult mai rapid se poate deprecia în contextul exonerării impactului asupra endoteliului. La admitere, valoarea incrementală a endocanului este peste markerul de control la pacienții cu STEMI și NSTEMI într-o proporție similară. Odată cu replierea inflamației în ziua a 7-ea, decalajul endocanului între loturile pacienților cu STEMI și NSTEMI (decedați vs supraviețuitori) devine considerabil, fapt ce indică asupra unei emendări mai rezervate la decedați. Estimarea endocanului în ziua a 7-ea după angioplastie arată o valoare predictivă înaltă a markerului privind decesul (figura 4.9).

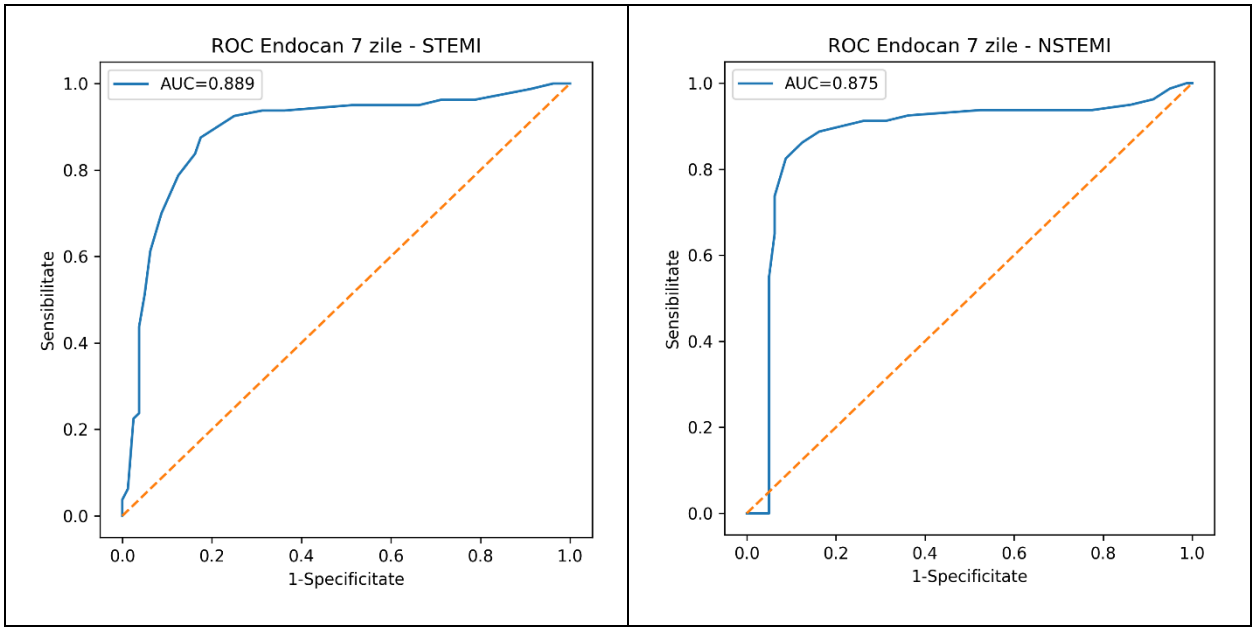


Figura 4.9. Curba ROC pentru valoarea endocanului în ziua a 7-ea la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Potrivit AUC, valoare predictivă a endocanului, estimată în perioada expresiei macrofagelor M2, este înaltă-foarte înaltă: 0.889 pentru STEMI și 0.875 pentru NSTEMI. Pentru ambele loturi, sensibilitatea și specificitatea markerului excedează 82.5%.

Tabelul 4.43. Parametrii ROC privind endocanul (la distanța de 7 zile după angioplastie) la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	Prag optim	Sensibilitate	Specificitate	Acuratețe
STEMI	0.889	≥ 2.40	87.5%	82.5%	85.0%
NSTEMI	0.875	≥ 2.50	86.2%	87.5%	86.9%

Notă: Pragul optim a fost determinat prin indicele Youden

Un marker veritabil al capacității de restabilire funcțională a endoteliului vascular este angiopoietina 2 (Apo-2). Apo-2 limitează acțiunea celulelor progenitoare endoteliale și susține disfuncția endotelială. La pacienții cu STEMI, conținutul seric al Apo-2 determinat la admitere este mai mare, comparativ cu NSTEMI, ceea ce sugerează o expectanță predictivă mai mare a markerului privind decesul la pacienții cu STEMI. Într-adevăr, potrivit curbei ROC, valoarea predictivă a Apo-2 privind riscul decesului este mai mare la pacienții cu STEMI (figura 4.10).

Astfel, la pacienții cu STEMI, Apo-2 a prezentat o capacitate discriminativă moderată pentru predicția decesului (AUC = 0.633). Pragul optim calculat a fost ≥ 3666.7, cu sensibilitatea de 21.2% și specificitatea de 100.0%. La pacienții cu NSTEMI, APO-2 a avut o performanță predictivă mai redusă decât în STEMI (AUC = 0.515). Pragul optim calculat a fost ≥ 3574.8, cu sensibilitatea de 22.5% și specificitatea de 92.5% (tabelul 4.44). Diferența dintre loturile decedați și supraviețuitori este mai mic, fapt ce explică discriminarea ROC mai modestă.

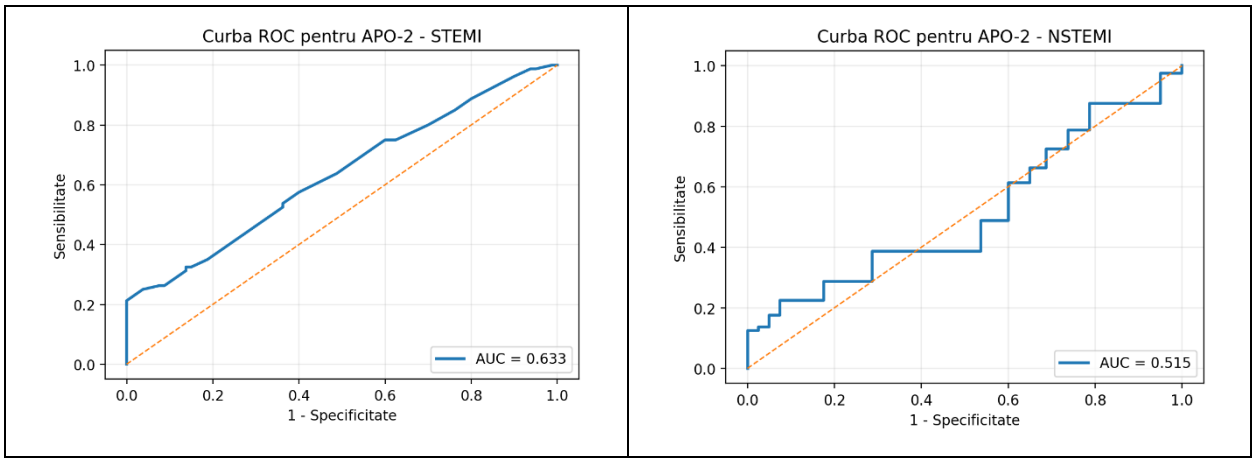


Figura 4.10. Curba ROC pentru valoarea de admitere a Apo-2 la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Tabelul 4.44. Parametrii ROC privind Apo-2 la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	Prag optim	Sensibilitate	Specificitate	PPV	NPV	Acurațe	Youden
STEMI	0.633	≥ 3666.7	21.2%	100.0%	100.0 %	55.9%	60.6%	0.212
NSTEMI	0.515	≥ 3574.8	22.5%	92.5%	75.0%	54.4%	57.5%	0.150

Prin urmare, rezultatele obținute vizavi de Apo-2 se subscriu, inteligibil, în planul conceptual cu expectanța predictivă a endocanului în ziua a 7-ea. Deși utilizarea Apo-2, ca un predictor independent, este rezervată, evidențele decelate justifică valoarea predictivă a endocanului la distanța de o săptămână după angioplastie.

Răspunsul inflamator augmentat pe fundalul disfuncției endoteliale compromite, evident, sistemul de control al hemostazei. Markerii specifici determinați la admitere demonstrează prezența unui status protrombotic atât la pacienții cu STEMI, cât și la cei cu NSTEMI. Raportul Willebrand/ADAMTS13 determinat este un marker al hemostazei primare sau plachetare, iar monomerii de fibrină (MF) sunt un marker al hemostazei secundare în vederea activării sistemului coagulant. Microparticulele plachetare, un marker nou al hemostazei, excelează prin capacitatea de activarea atât a hemostazei primare, cât și a celei secundare, prin conținutul înalt al factorului plachetar, estimat și ca un factor tisular potent.

La admitere, raportul Willebrand/ADAMTS13 este semnificativ mai mare față de markerul de control în ambele loturi de studiu, iar la decedați, acesta este peste nivelul supraviețuitorilor, semnificând că activarea hemostazei primare influențează, detrimental, evoluția postinfarct a pacienților cu STEMI și NSTEMI. Drept dovadă, este expectanța predictivă, analizată prin curba ROC (figura 4.11).

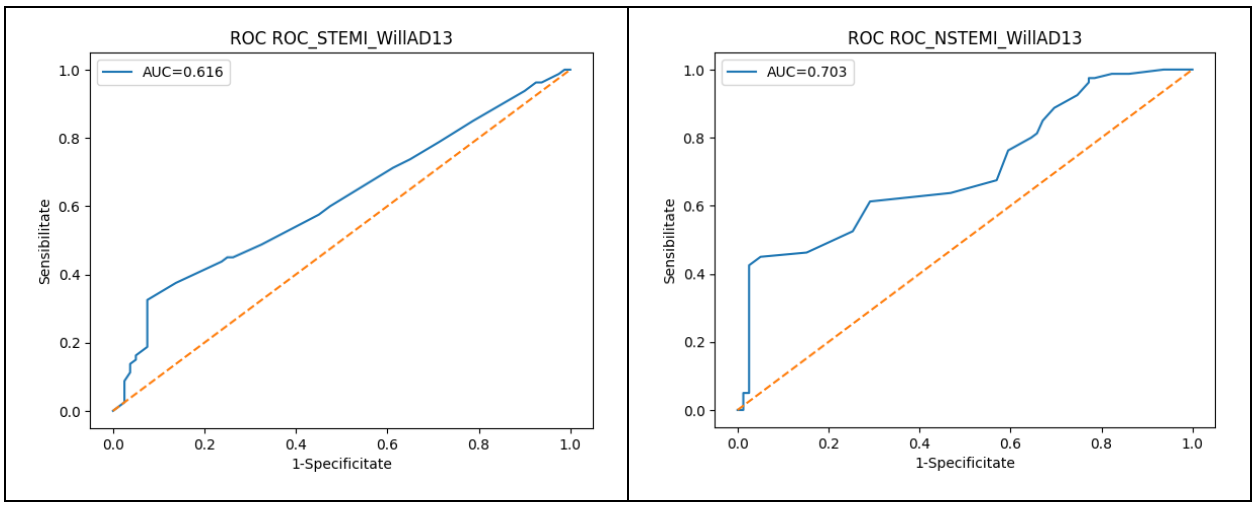


Figura 4.11. Curba ROC pentru valoarea de admitere a raportului Willebrand/ADAMTS13 la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Markerul prezintă valoare predictivă pentru mortalitate atât la STEMI, cât și la NSTEMI, performanța fiind mai bună în lotul NSTEMI, inclusiv la nivelul parametrilor ROC (tabelul 4.45).

Tabelul 4.45. Parametrii ROC privind Willebrand/ADAMTS13 la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	Prag optim	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)	Direcția testului
STEMI	0.616	2.80	51.3	76.3	Pozitivă
NSTEMI	0.703	2.90	67.5	67.1	Pozitivă

Expectanța predictivă s-a asociat cu valoarea predictivă a decesului, similară și inerentă microparticulelor plachetare. Ca și în cazul raportului Willebrand/ADAMTS13, valoarea predictivă a MPP este mai mare la pacienții cu NSTEMI (figura 4.12). Astfel, AUC se decelează la o valoare de 0.823, ceea ce indică o capacitate discriminativă bună (înaltă-foarte înaltă) a markerului MMP pentru predicția decesului. Pragul optim calculat a fost 327.60, cu sensibilitatea 78.8% și specificitatea 88.8% (tabelul 4.46).

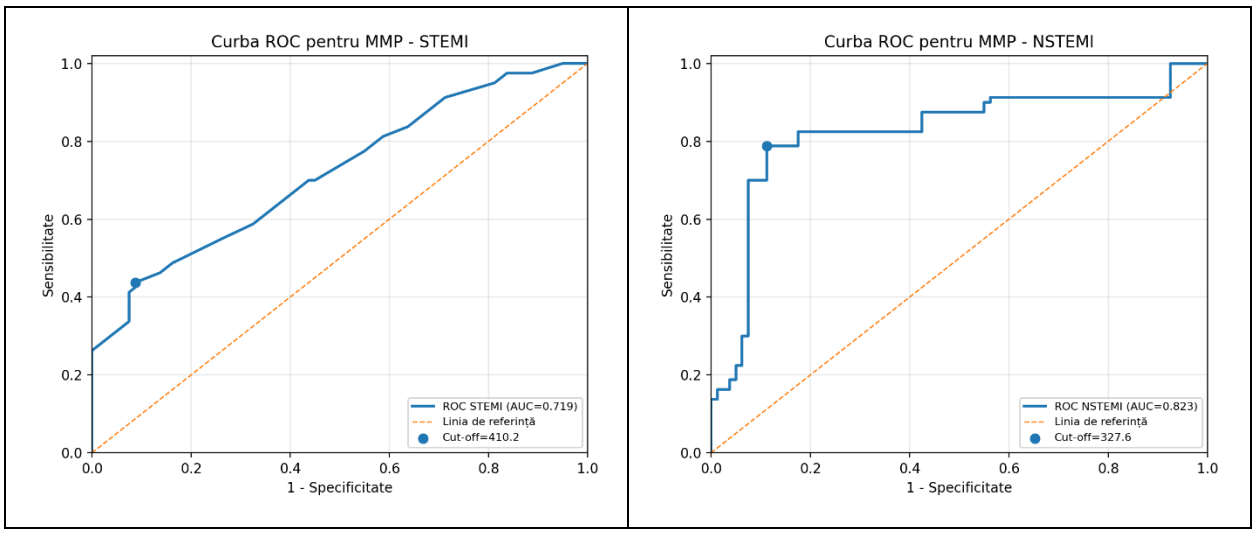


Figura 4.12. Curba ROC pentru valoarea de admitere a MPP la pacienții cu STEMI și NSTEMI

La pacienții cu NSTEMI valoarea AUC a atins nivelul 0.719, ceea ce indică o capacitate discriminativă înalt-moderată a markerului MPP pentru predicția decesului. Pragul optim calculat a fost 410.20, cu sensibilitatea 43.8% și specificitatea 91.2% (tabelul 4.46).

Tabelul 4.46. Parametrii ROC privind MPP la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	Prag optim	Sensibilitate	Specificitate	Indice Youden	Acuratețe	Clasificări corecte
STEMI	0.719	410.20	43.8%	91.2%	0.350	67.5%	108/160
NSTEMI	0.823	327.60	78.8%	88.8%	0.675	83.8%	134/160

Luând în considerare valorile de predicție apropiate ale raportului Willebrand/ADAMTS13 și MPP, se poate sugera estimarea loc comună, cel puțin pentru a evidenția mecanismul activării statusului procoagulant în contextul periclitării hemostazei și, totodată, pentru a desemna ținte terapeutice adecvate. Utilitatea lor predictivă este mai concludentă la pacienții cu NSTEMI.

Monomerii de fibrină reflectă riscul formării trombusului de fibrină, ca rezultat al depolimerizării fibrinogenului sub acțiunea sistemului de trombokinază, formarea enzimatică a căruia poate fi în relație strânsă cu mărirea MPP.

În STEMI, valorile MF sunt mai mari la pacienții decedați comparativ cu supraviețuitorii, iar curba ROC arată o discriminare bună (figura 4.13). Rezultatul susține utilitatea MF ca marker prognostic pentru deces la pacienții cu STEMI.

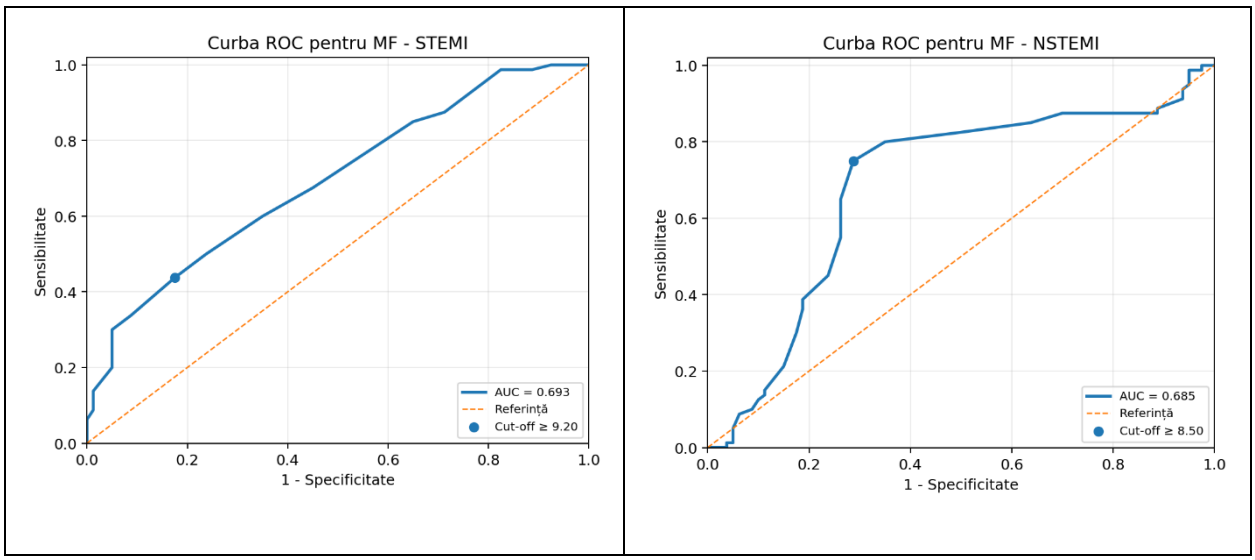


Figura 4.13. Curba ROC pentru valoarea de admitere a MF la pacienții cu STEMI și NSTEMI

În NSTEMI, AUC este mai modestă decât în STEMI, dar rămâne peste nivelul de non-discriminare (AUC=0,5). Valorile extreme din lotul supraviețuitorilor cu NSTEMI cresc variabilitatea și reduc specificitatea la praguri joase, ceea ce trebuie luat în considerare clinic. Prin urmare, MF are valoare predictivă pentru deces atât la pacienții cu STEMI, cât și la cei cu NSTEMI, performanța fiind mai convingătoare pentru pacienții lotului cu STEMI.

În condiții clinice, fezabilitatea algoritmului de predicție a decesului consemnează prezența unui număr restrâns de markeri, dar cu valoare predictivă bună și semnificație fiziopatologică propice consolidării unui tratament patogenetic individualizat. În acest context, factorul de diferențiere a creșterii 15 (GDF-15) are un aport deosebit, deoarece reflectă integral interfața formată din inflamație, disfuncția endotelială, stresul oxidativ și hemostază. Curba ROC demonstrează o predicție bună a markerului față de deces (figura 4.14).

Pentru pacienții cu STEMI, AUC a fost 0.649 (IC 95%: 0.562-0.731). În lotul NSTEMI AUC a fost 0.680 (IC 95%: 0.594-0.758). Sensibilitatea a fost în ambele loturi similare, iar specificitatea a fost superioară pentru pacienții cu NSTEMI (tabelul 4.47).

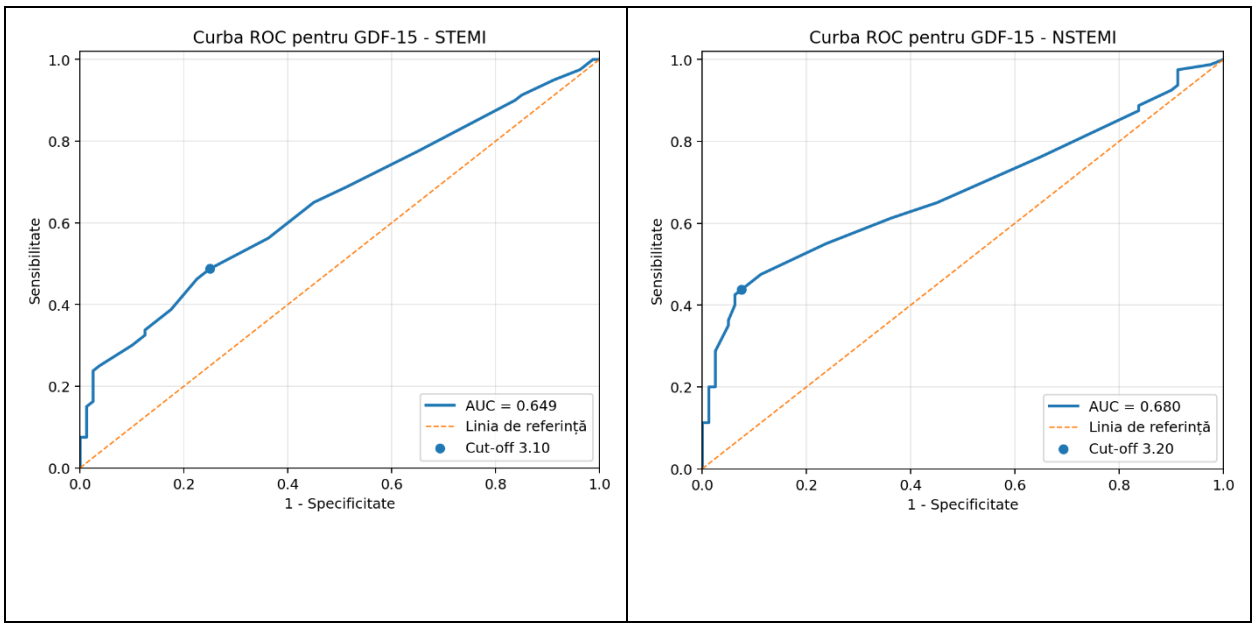


Figura 4.14. Curba ROC pentru valoarea de admitere a GDF-15 la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Tabelul 4.47. Parametrii ROC privind GDF-15 la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Grup	AUC	IC 95% AUC	Prag optim	Sensibilitate	Specificitate	Indice Youden
STEMI	0.649	0.562-0.731	3.10	48.8%	75.0%	0.238
NSTEMI	0.680	0.594-0.758	3.20	43.8%	92.5%	0.363

Notă: pragul optim a fost ales prin maximizarea indicelui Youden (sensibilitate + specificitate - 1), iar intervalul de încredere pentru AUC a fost estimat prin bootstrap.

Așadar, valorile obținute indică faptul că GDF-15 are valoare predictivă asupra decesului în ambele loturi de pacienți, cu performanță comparabilă între STEMI și NSTEMI. În plus, valorile medii ale GDF-15 au fost mai mari în loturile pacienților decedați, comparativ cu supraviețuitorii, atât la STEMI, cât și la NSTEMI, ceea ce justifică și susține utilitatea markerului în predicția riscului de deces (tabelul 4.48).

Tabelul 4.48. Nivelurile de admitere ale GDF-15 (ng/ml)

Lot	n	Media	SD	M ± SD
STEMI decedați	80	3.71	1.74	3.71 ± 1.74
STEMI supraviețuitori	80	2.86	0.81	2.86 ± 0.81
NSTEMI decedați	80	3.82	1.88	3.82 ± 1.88
NSTEMI supraviețuitori	80	2.67	0.81	2.67 ± 0.81

Decesul cardiac al pacienților în perioada postinfarct este strâns legat de evoluția insuficienței cardiace (IC). Un predictor fidel al acesteia și al dishomeostaziei circulatorii este NT-proBNP. Valoarea lui se corelează cu gradul remodelării cordului atât în fața revascularizării, cât și pentru perioada postinfarct, fundamentul căreia este indispensabil de zona necrozei miocardului, instalate în STEMI și NSTEMI. Estimarea valorii predictive a NT-proBNP a demonstrat relevanța net ridicată pentru pacienții cu STEMI (figura 4.15).

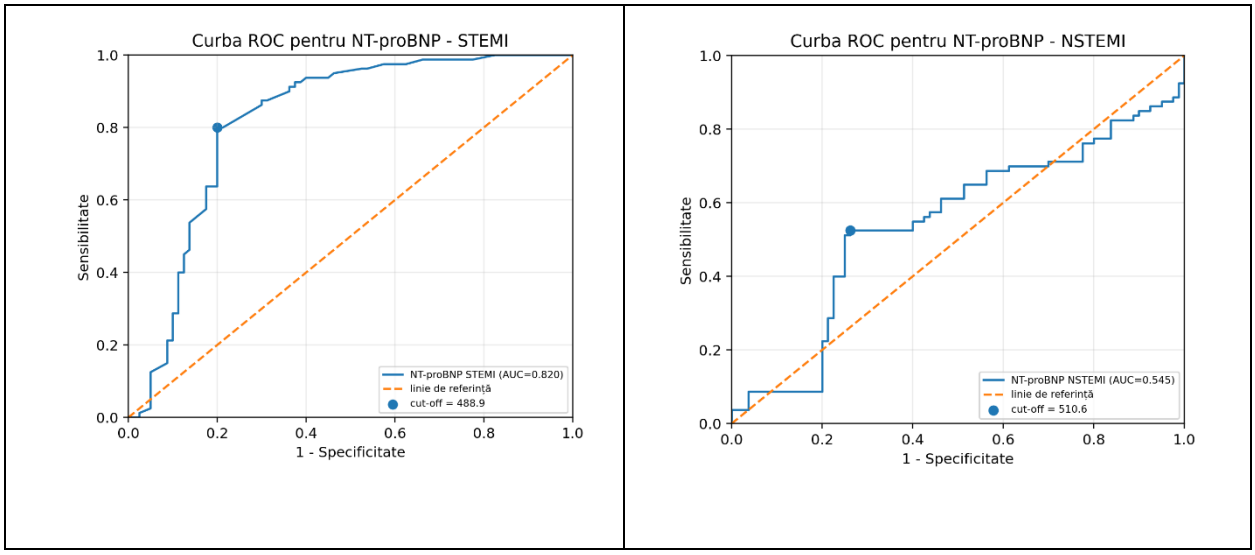


Figura 4.15. Curba ROC pentru nivelul de admitere a NT-proBNP la pacienții cu STEMI și NSTEMI

AUC empirică pentru NT-proBNP în acest lot este 0,820 (cu IC95% 0.755–0.886), ceea ce indică o capacitate de discriminare bună pentru predicția decesului. Pragul optim, calculat prin indicele Youden, este pentru NT-proBNP ≥ 488.9 cu valoarea egală (80.0%) a sensibilității și a specificității (tabelul 4.49).

Tabelul 4.49. Parametrii ROC privind NT-proBNP la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	IC 95% AUC	Prag optim	Sensibilitate	Specificitate	Youden J	p
STEMI	0,820	0,755–0,886	≥ 488,9	80,00%	80,00%	0,600	<0,001
NSTEMI	0,545	0,456–0,634	≤ 510,6	52,50%	73,75%	0,263	0,325

În NSTEMI, AUC empirică este 0.545 (IC95% 0.456–0.634 cu valoarea p 0,325). Aceasta indică o performanță predictivă nesemnificativă, apropiată de linia de referință. Cut-off-ul empiric, obținut în direcția inversă, este NT-proBNP ≤ 510,6, cu sensibilitate 52,50% și specificitate 73,75%. Per ansamblu, NT-proBNP izolat nu separă adecvat decedații de supraviețuitori în lotul NSTEMI, lucru care, dimpotrivă, se atestă la pacienții cu STEMI. Valorile crescute ale NT-proBNP reflectă încărcarea hemodinamică, disfuncția ventriculară și severitatea afectării miocardice, fiind concordante cu riscul evolutiv nefavorabil la pacienții cu STEMI.

4.6.Concluzii la capitolul 4

Prin urmare, analiza curbelor ROC, construite pentru markerii cu expectanță predictivă, se precipită în următoarele postulate concluzive:

1. Valoarea predictivă maximă privind riscul decesului este decelată pentru valorile de admitere ale markerilor inflamației, IL-1β (AUC cuprinsă în limitele 0.851-0.914 – predicție înaltă/foarte înaltă) și R-IL-6(AUC cuprinsă în limitele 0.748-0.932 – predicție bună/foarte înaltă): superioritatea IL-1β fiind iminentă pacienților cu STEMI, iar a R-IL-6pentru NSTEMI.

2. În ceea ce privește markerii disfuncției endoteliale de notăm valoarea predictivă maximă a decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI, proprie nivelului endocanului, determinat la distanța de 7 zile după angioplastie (AUC este cuprinsă în limitele 0.875-0.889 – predicție înaltă).

3. Toți cei trei markeri ai hemostazei (raportul Willebrand/ADAMTS13, MPP și MF) au valoare predictivă bună și comparabilă la pacienții cu STEMI și NSTEMI.

4. Markerul integral al remodelării cordului, GDF-15, a demonstrat o predicție bună și comparabilă (AUC cuprinsă în limitele 0.649-0.680 – predicție înalt/moderată) privind riscul decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI.

5. NT-proBNP a demonstrat o predicție bună a decesului numai la pacienții cu STEMI (AUC=0.820 – valoare predictivă înaltă). În lotul cu NSTEMI, predicția este nesemnificativă.

Aplicarea panoului mulitmarker la pacienții, format din 44 de markeri clasici și noi, a decelat, potrivit caracterului modificării lor la internare față de lotul de control, prezența unui răspuns inflamator accentuat pe fundalul disfuncției endoteliale și a hemostazei, a activării neuroendocrine și a stresului oxidativ atât la pacienții cu STEMI, cât și la cei cu NSTEMI. Din markerii noi estimați, se impun prin valoarea concludentă a discrepanței față de control: neopterina (markerul răspunsului imun-inflamator), endocanul și Apo-2 (markeri ai disfuncției endoteliale), raportul Willebrand/ADAMTS13 (markerul hemostazei primare), raportul Ang1-7/Ang II și neptrilizina (markerii activității neuroendocrine), GDF-15 (markerul integral al interfeței patogenetice iminente inflamației și disfuncției endoteliale, estimat ca marker al remodelării cardiovasculare), paraoxanaza-1 și HDL-oxi (markerii aterogenității).

Evaluarea comparativa evidențiază un set de markeri care au valori decrementale sau incrementale față de control mai concludente la decedați vs supraviețuitori, fapt ce sugerează plauzibilitatea lor predictivă a riscului decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI. Expectanța predictivă a acestora a fost confirmată prin aprecierea valorii Odds ratio și prin aplicarea curbei ROC în vederea aprecierii sensibilității (cazurile franc pozitive) și a specificității (cazurile fals pozitive), precum și AUC (aria sub curba ROC). Rezultatele cercetării au trecut în evidență valoarea predictivă înaltă a markerilor inflamației IL-1β și R-IL-6. Remarcăm este superioritatea predicției decesului IL-1β la pacienții cu STEMI (AUC =0.914, iar R-IL-6excelează prin predicția decesului la pacienții cu NSTEMI (AUC=0.932). Deși inflamația este coroborată pe un suport de dovezi consistente privind aportul ei în remodelarea postinfarct a miocardului, valoarea predictivă a hsCRP este joasă (AUC <0.628). Totodată, selectina E se impune prin predicție bună doar la pacienții cu STEMI (AUC = 0.721).

În ceea ce privește puterea predictivă a markerilor inflamației, menționăm capacitatea joasă a NO și a MME, iar endocanul excelează prin valoare predictivă bună atât în STEMI, cât și în NSTEMI, nu la admitere, dar în ziua a 7-ea după angioplastie (AUC = 0.889 în STEMI; AUC = 0.875 în NSTEMI). Raportul Ang1-7/Ang II, un marker nou al disfuncției endoteliale, este net inferior la decedați vs supraviețuitori, iar valoarea Odds ratio caracterizează o predicție robustă a riscului decesului, după cum urmează: 2.66 (CI 95% 1.95-5.63) la pacienții cu STEMI și 2.86 (CI 95% 1.91-5.56) la pacienții cu NSTEMI. Declinul acestui marker este cauzat de valorile majorate ale Ang II, iar pe de altă parte, de micșorarea nivelului Ang 1-7.

La faza de admitere, markerii NETozei (MMP-8, elastaza neutrofilelor și mieloperoxidaza) au o valoare predictivă incertă la pacienții cu STEMI și NSTEMI.

Calitatea hemostazei merită să fie apreciată la admitere, întrucât cei trei markeri explorați (MMP, MGF și raportul Willebrand/ADAMTS13) au demonstrat o putere de predicție a decesului bună și comparabilă la pacienții cu STEMI și NSTEMI (AUC este în limitele 0.616-0.823).

GDF-15 are o predicție joasă la admitere a pacienților atât cu STEMI, cât și cu NSTEMI.

Particularitățile dinamicii panoului multimarker, estimate la distanța de 7 zile după PCI vs admitere, evidențiază estomparea inflamației și a disfuncției endoteliale, mult mai considerabil la supraviețuitori, atât în STEMI, cât și în NSTEMI. În acest context, se impun nivelurile serice semnificativ elevate la decedați ale IL-1 și R-IL-6 în nivelul seric semnificativ depreciat al IL-10. Nivelul hsCRP și TNF-α nu diferă între decedați și supraviețuitori.

În ceea ce privește aportul NETozei menționăm valoarea predictivă a elastazei neutrofilelor, acest marker fiind în ziua a 7-ea semnificativ elevat la decedați.

În setul markerilor remodelării cardiovasculare, GDF-15 se caracterizează în ziua a 7-ea prin cel mai majorat conținut seric la pacienții decedați, comparativ cu supraviețuitorii: cu 64.2% în STEMI și cu 66.8% în NSTEMI. Prin urmare, din panoul multimarker utilizat în ziua a 7-ea, GDF-15 și endocanul au valoare predictivă notabilă privind riscul decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI la distanța de 12 luni după angioplastie. Caracterul dinamicii postinfarct a GDF-15 este în acord inteligibil cu opinia coroborată din punct de vedere fiziopatologic în vederea estimării acestui marker ca predictor al dereglării microcirculației coronariene (DMC) la pacienții cu SCA. Nivelurile serice veritabil reduse ale GDF-15, iminente supraviețuitorilor la estimarea din ziua a 7-ea, confirmă empiric această afirmație, odată ce, după revascularizare severitatea DMC ar putea fi, fără echivoc fi un factor-cheie în determinarea calității evoluției postinfarct (în primul rând riscul MACE și al decesului).

Aplicarea panoului multimarker în perioada acută a infarctului (după 24 de ore de la momentul revascularizării) are o conotație fiziopatologică importantă, care poate fundamenta și o capacitate de predicție a leziunii miocardului în contextul fenomenului Heusch. Datele obținute indică o rată de majorare mai mare a markerului H-FABP (24 ore vs admitere) la pacienții cu NSTEMI, comparativ cu STEMI, și, totodată, la decedați, comparativ cu supraviețuitorii. Această evidență confirmă conceptul expus de Gerd Heusch, potrivit căruia leziunea miocardului declanșată de reperfuzie este în corelare indirectă cu profunzimea ischemiei, care precedă impactul reperfuziei. Astfel, aplicarea markerului H-FABP (Heart - Fatty Acid Binding protein) în vederea aprecierii leziunii de reperfuzie este, în deosebi, însemnată la pacienții cu NSTEMI.

5. PROFILUL CLINIC ȘI PANOUL MULTIMARKER LA ADMITERE AL PACIENȚILOR CU BCCno

5.1. Caracterizarea clinică și paraclinică a pacienților cu BCCno

Studiul observațional, descriptiv și prospectiv, desfășurat la Institutul de Cardiologie pe parcursul anilor 2024-2025, a inclus 171 de pacienți consecutivi cu diagnostic stabilit de BCCno.

Criterii de includere:

- ≥18 ani
- simptome anginoase sau echivalente ischemice
- absența stenozelor coronariene ≥50%
- acordul pacientului de a participa în studiu

Criterii de excludere:

- leziuni coronariene obstructive
- valvulopatii severe
- cardiomiopatii avansate
- patologie sistemică cu prognostic sever
- refuzul pacientului de a participa în studiu

Baza de date:

Chestionar cu **246 de întrebări** (Anexa 3), organizat în 8 compartimente:

1. Date demografice
2. Anamneză
3. Factori de risc
4. Antecedente și comorbidități
5. Date clinice și paraclinice
6. Analize de laborator
7. Tratament
8. Reevaluări la 3, 6, 12 luni

Metode de diagnostic:

Examen clinic, ECG, Holter-monitoring ECG, ecocardiografie, teste de efort, coronarografie/CT coronarian, analize de laborator (hemoleucogramă, profil lipidic, glicemie,

creatinină și alți parametri biochimici uzuali). Analiza statistică descriptivă, cu exprimarea rezultatelor în procente, medii±SEM.

Diagnosticul de boală coronariană cronică nonobstructivă a fost stabilit în conformitate cu recomandările Ghidului ACC/AHA 2023 pentru evaluarea și diagnosticul bolii coronariene cronice. Pentru includere în lotul de studiu, pacienții au îndeplinit cumulativ următoarele criterii:

1. Prezența simptomelor sugestive de ischemie miocardică, incluzând angină tipică sau atipică, disconfort toracic de efort ori repaus sau echivalente anginoase (dispnee de efort, fatigabilitate neobișnuită).

2. Absența stenozelor coronariene epicardiale obstructive, documentată prin angiografie coronariană invazivă sau angiografie coronariană CT, definite prin stenoză <50% la nivelul arterelor coronare majore și/sau valori fiziologice coronariene normale (FFR >0,80, iFR >0,89) în cazul leziunilor intermediare.

3. Documentarea ischemiei miocardice prin cel puțin o modalitate de testare noninvazivă, incluzând: test de efort, ecocardiografie de stres, imagistică perfuzională PET/SPECT sau rezonanță magnetică cardiacă (CMR) cu stres.

4. Excluderea altor etiologii noncoronariene capabile să mimeze ischemia (patologie pulmonară, gastrointestinală, anemii, tulburări electrolitice, cardiomiopatii, aritmii rapide).

Diagnosticul final de BCC nonobstructivă a fost stabilit pe baza integrării datelor clinice, imagistice, funcționale și fiziologice, conform principiilor de evaluare multimodală recomandate de ghidul ACC/AHA 2023.

Datele demografice indică prevalența femeilor și a incidenței studiilor medii (tabelul 5.1)

Tabelul 5.1. Date demografice ale lotului de pacienți cu BCCno (n=171)

Parametru	Rezultat
Vârsta (ani), medie ± m	62,6 ± 0,69
Femei	63,7% (109)
Bărbați	36,3% (62)
Mediul urban	52,6%
Mediul rural	47,4%
Studii medii	71,6%
Studii superioare	28,4%

Predomină statusul anginos clasic, dependent de efortul fizic/psihoemoțional (tabelul 5.2).

Tabelul 5.2. Caracteristicile durerii anginoase și factorii declanșatori la pacienți cu BCCno

Parametru	Rezultat
Prezența durerilor anginoase	99,4% (169/170)
Tipul durerii	
– clasică	62,7%
– dispnee / disconfort	23,1%
– nonanginală	3,0%
Durată, evoluție, simptome	23,8 ± 3,55 luni
Durata accesului anginos >10 min	48,5%
Răspuns la nitroglicerină	
– prezent	20,7%
– lent	2,4%
– absent	3,6%
Factor declanșator	
– efort fizic	60,4%
– stres emoțional	7,7%
– efort + stres	16,6%
– fără factor	15,4%
Durere în repaus	23,7% (adesea dimineața)
Factorii agravanți	
– suprasolicitare fizică	74,6%
– stres mental	58,0%
– activități zilnice	50,3%
– meteosensibilitate	36,1%

În ceea ce privește incidența factorilor pentru riscul cardiovascular se anunță cota superioară a hipertensiunii arteriale și a dislipidemiei (tabelul 5.3)

Tabelul 5.3. Catalogul factorilor de risc cardiovascular la pacienți cu BCCno (n=171)

Factor	Prevalență
Vârstă ≥45 ani (bărbați) / ≥55 ani (femei)	71,8%
Hipertensiune arterială	87,1%
Dislipidemie	83,0%
Diabet zaharat	22,8%
Supraponderalitate/Obezitate	68,9%
Obezitate centrală	38,0%
Fumători actuali/foști	16,4%
Stil hipodinamic	34,3%

În ceea ce privește comorbiditățile asociate menționăm că pacienții incluși în studiu au prezentat o încărcătură moderată de antecedente cardiovasculare și de comorbidități sistemice. Istoricul familial de boală cardiovasculară a fost prezent la 17,2% dintre subiecți, iar infarctul miocardic anterior a fost raportat la 9,4% dintre aceștia, majoritatea fiind forme non-Q. Evenimente cerebrovasculare au fost rare (3,5% ictus ischemic, 2,9% AIT).

Afectarea aterosclerotică documentată a fost relativ redusă, având în vedere caracterul nonobstructiv al bolii. Totuși un grup de pacienți prezintă semne de ateroscleroză subclinică (stenoze carotidiene, modificări ale arterelor membrelor inferioare sau ale arterelor renale). Comorbiditățile cardiace structurale au inclus preponderent HTA cu remodelare ventriculară (≈40%) și cardiomiopatie hipertrofică (5,3%).

Anemia, insuficiența renală și afecțiunile pulmonare obstructive au avut pondere redusă, confirmând un profil general stabil, în care afectarea cardiovascular-metabolică domină tabloul clinic (tabelul 5.4).

Analiza datelor clinice a arătat o populație cu supraponderalitate/obezitate predominantă și simptome de insuficiență cardiacă de intensitate ușoară – moderată (≈90% NYHA I–II). Funcția sistolică a ventriculului stâng a fost păstrată la peste 95% din pacienți, însă disfuncția diastolică a fost întâlnită în 50% dintre cazuri — element caracteristic pentru pacienții cu hipertrofie ușoară–moderată și disfuncție microvasculară.

Coronarografia a confirmat caracterul nonobstructiv al bolii în 61,8% dintre pacienți, iar investigațiile funcționale (ECG, Holter-monitoring ECG, test de efort) au evidențiat modificări ischemice variabile tabelul 5.5).

Tabelul 5.4. Antecedente cardiovasculare și comorbidități la pacienții cu BCCno (n=171)

Categoria	Parametru	Prevalență
Antecedente cardiovasculare	Istoric familial BCV	17,2%
	Infarct miocardic suportat	9,4%
	– cu undă Q	1,2%
	– non-Q	8,2%
	Accident vascular cerebral ischemic	3,5%
	AIT	2,9%
	Angioplastie (balon / stent)	1,8%
	Antecedente trombotice	2,4%
Ateroscleroză documentată	Fără date	84,1%
	Stenoză carotidiană 25–49%	7,0%
	Stenoză carotidiană >50%	0,6%
	IMT >0,9 mm	0,6%
	Modificări artere MI	1,2%
	Stenoză artere renale >50%	1,2%
Comorbidități cardiace	HTA cu remodelare	39,4%
	Cardiomiopatie hipertrofică	5,3%
	Cardiomiopatie dilatativă	0,6%
	Cardiopatie valvulară	2,4%
	– Stenoză aortică	1,2%
Comorbidități sistemice	Anemie	4,1%
	Insuficiență renală	2,3%
	BPOC	1,8%
	Cancer activ	1,2%
	Sindrom de apnee în somn	7,7%
	Disfuncție erectilă (bărbați, n=63)	6,3%

Tabelul 5.5. Date clinice, ecocardiografice, coronarografice și funcționale ale pacienților cu BCCno

Categoria	Parametru	Rezultat
Date antropometrice	Greutate medie (kg)	82,8 ± 1,04 kg
	Înălțime (m)	1,67 ± 0,01 m
	IMC mediu (kg/m²)	29,5 ± 0,35 kg/m²
Clasificare NYHA	NYHA 0	3,5%
	NYHA I	4,7%
	NYHA II	86,5%
	NYHA III	5,3%
Ecocardiografie – funcția sistolică	FEVS (%) ≥50	95,3%
	FEVS (%) 40-49	2,9%
	FEVS (%) <40	1,8%
Ecocardiografie – funcția diastolică	Fără afectare	48,2%
	Relaxare afectată	50,0%
	Pseudonormal	1,8%
	Restrictiv	0%
Hipertrofie VS	Fără	50,3%
	Ușoară	25,7%
	Moderată	22,2%
	Severă	1,8%
Coronarografie (n=165)	Fără leziuni	61,8%
	Leziuni <25%	23,6%
	Leziuni până la 50%	14,5%
CT coronarian (n=9)	Fără leziuni	22,2%
	Leziuni <25%	44,4%
	Leziuni 25–50%	22,2%
	Leziuni >50%	11,1%
ECG de repaus	Fără modificări ischemice	34,3%
	Unde T negative	36,1%
	Subdenivelare ST	15,4%
	Supradenivelare ST	2,4%

Categoria	Parametru	Rezultat
	Alte modificări (difuze, BCRSH)	12% cumulativ
Holter-monitoring ECG (n=93)	Fără modificări	6,5%
	Subdenivelare ST	16,1%
	Alte modificări	≈3%
	Nu s-a efectuat	74,2%
Test de efort (n=167)	Negativ ischemic	3,6%
	Subdenivelare ST	24,0%
	Supradenivelare ST	1,8%
	Negativizare T	4,2%
	Dureri fără modificări ECG	3,6%
	Nu s-a efectuat	62,3%

Așadar, profilul clinic este stabil, dar cu frecvente semne de remodelare cardiacă și ischemie funcțională. Funcția sistolică păstrată și disfuncția diastolică prezentă sunt tipice pentru INOCA. Hipertrofia ventriculară este un element major (>45%). ECG/Holter-monitoring ECG/test de efort arată, preponderent, modificări ischemice ușoare-moderate. Coronarografia confirmă natura nonobstructivă a bolii în majoritatea cazurilor.

Postulate conclusive:

♦ Studiul confirmă că BCCno, corespunzătoare spectrului INOCA, reprezintă o entitate clinică frecventă, cu particularități demografice și clinice distincte. Predominanța femeilor (63,7%) și vârsta medie peste 60 de ani sunt concordante cu literatura internațională, unde INOCA este descrisă ca afectând preponderent femeile aflate la menopauză, în contextul unei vulnerabilități crescute a microcirculației coronariene [187].

♦ Profilul de risc cardiovascular al lotului — dominat de hipertensiune arterială (87,1%), dislipidemie (83,0%), obezitate (68,9%) și diabet zaharat (22,8%) — sugerează o încărcătură metabolică majoră, consistentă cu mecanismele fiziopatologice ale disfuncției endoteliale și microvasculare. Este bine cunoscut că inflamația cronică de intensitate redusă, rezistența la insulină și disfuncția autonomă contribuie la afectarea microvasculară, chiar în absența leziunilor epicardiale semnificative. Rezultatele obținute se aliniază cu observațiile multiplelor studii recente (WISE, CorMicA, EAPCI Consensus), care subliniază asocierea între sindromul metabolic și ischemia microvasculară [188, 189].

♦ Simptomatologia anginoasă predomină clinic, majoritatea pacienților prezentând dureri anginoase clasice, adesea precipitate de efort sau stres emoțional. Faptul că aproape un sfert dintre pacienți raportează dureri în repaos și episoade matinale susține caracterul vasomotor și microvascular al ischemiei, element esențial în BCCNO. Prevalența meteosensibilității și a durerilor legate de stres confirmă componenta neuro-vegetativă, incriminată în aceste forme de ischemie [190].

♦ Din punct de vedere paraclinic, o evidență notabilă este menținerea funcției sistolice (FE medie ≥50% la 95,3% dintre pacienți), în contrast cu prezența disfuncției diastolice la 50% din cazuri. Această disociere, prezentă în numeroase studii, reflectă remodelarea concentrică, rigiditatea miocardică și alterarea relaxării — mecanisme întâlnite frecvent în disfuncția microvasculară. Prezența hipertrofiei ventriculare la aproape jumătate dintre pacienți susține această interpretare.

♦ Rezultatele investigațiilor coronariene sunt conforme cu definiția BCCno: peste 60% dintre pacienți nu prezintă nicio leziune epicardială, iar restul au doar plăci neobstructive (<50%). CT-ul coronarian confirmă aceleași tendințe, sugerând o afectare aterosclerotică minimă la nivel epicardial, dar fără a exclude afectarea microvasculară profundă. În ceea ce privește examinările funcționale (ECG, Holter-monitoring ECG, test de efort), modificările ischemice sunt heterogene, de intensitate redusă, reflectând caracterul intermitent și nonobstructiv al ischemiei microvasculare. Absența modificărilor pe testele funcționale la un subset mic de pacienți nu exclude diagnosticul, întrucât rezerva de flux coronarian poate fi alterată chiar în lipsa modificărilor ECG evidente.

♦ Structura terapiei administrate demonstrează un nivel bun de aplicare a recomandărilor ESC privind prevenția secundară: utilizarea statinelor, a beta-blocantelor și a inhibitorilor sistemului renină-angiotensină a fost înaltă și stabilă pe parcursul întregului an. Utilizarea crescută a Trimetazidinei reflectă orientarea actuală spre terapii metabolice în angina microvasculară, având beneficii demonstrate în reducerea simptomelor și la îmbunătățirea toleranței la efort [191].

5.2. Evaluarea panoului multimarker la pacienții cu BCCnonobstructivă

Suportul fiziopatologic al BCCno rămâne la ora actuală confuz și necesită noi dovezi concludente, care ar facilita diagnosticul precoce și ar optimiza tratamentul individualizat. Totuși sunt coroborate paterne fiziopatologice iminente (*endpoints*), care impun spasmul arterelor epicardice nonobstructive, microspasmul coronarian și microtrombozele difuze, acestea devenind ținte terapeutice importante. Ultimele două reflectă fenomenul dereglării microcirculației coronariene (DMC) și reprezintă interfața manifestărilor ischemice, anginale, iar o evoluție

detrimentală conduce la MINOCA. Astfel, cercetarea mecanismelor patogenetice ale DMC ar fi indubitabil pilonul de bază pentru studiul suportului fiziopatologic al BCC nonobstructive și, în acest context, angrenează, în exercițiul investigator, panoul multimarker, care excelează prin utilitatea sa aplicativă și abilitatea de a identifica predictori veritabili de diagnoză și prognoză.

Am aplicat același panou multimarker, utilizat în studiul retrospectiv al pacienților cu STEMI și NSTEMI, dat fiind că acesta, conform conceptului actual, ține spre mecanismele principale ale DMC, ca o formă de remodelare distinctă a sistemului coronarian la conotația evoluției unei obstrucții moderate a arterelor epicardice (<50%) pe fundalul aterosclerozei de vârstă și al acțiunii diferitor factori de risc cardiovascular.

Markerii de bază ai inflamației sunt prezentați în tabelul 5.6.

Datele obținute demonstrează că răspunsul inflamator la pacienții cu BCCnonobstructivă este augmentat, o evidență firească în cadrul unei valori medii a PCRhs >3 (3,93±1,39 mg/mL), ce indică, potrivit consensului AHA/ACC/ESC, prezența unui risc cardiovascular înalt. În lotul de control nivelul acestui marker este sub 2 mg/mL (risc mic-moderat). În plan fiziopatologic, riscul cardiovascular iminent PCRhs se estimează, în primul rând, în contiguitate cu accentuarea inflamației și cu repercusiunile caracteristice (disfuncția endotelială, stresul oxidativ, aterogenitatea, etc). Conținutul seric al markerului primar al inflamației, IL-1β, depășește semnificativ cu 45,2% valoarea de control. Indiferent de natura factorilor neinfecțioși care declanșează răspunsul inflamator, IL-1β este primul marker expresat de celule expuse acțiunii DAMP (Damage Associated Molecular Pattern) și calificat drept barometrul estimativ. Trialul CANTOS a demonstrat, de altfel, eficiența inhibitorului IL-1β, Canakinumab, la pacienții cu infarct miocardic vechi și cu valori elevate ale PCR și TNF-a. Totuși, nivelul circulant al IL-6 elevează nesemnificativ, dar receptorul lui solubil, R-IL-6, a excedat markerul de control cu 88,7%. Remarcăm că anume IL-1 și R-IL-6au fost decelați ca predictori ai decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI. Markerul proinflamator clasic, TNF-a, este în creștere față de control doar cu 7,5%, dar decalajul incremental este semnificativ.

Arsenalul markerilor inflamației este completat continuu în baza evidențelor noi, obținute în diferite studii, neopterina fiind, sub acest aspect, un marker care reflectă, în același timp, și inflamația imună, cauzată de acțiunea stimulatoare a INF-gamma asupra macrofagelor. În acest context, neopterina a prezentat interes la pacienții la care s-a constat prezența în sânge a anticorpilor activatori ai receptorului ETA al ET-1 (AAETA-R) ca urmare a prezenței diferitor afecțiuni autoimune. În studiul nostru, neopterina a elevat, în lotul general nesemnificativ, cu 6,9%

(p=0,0547), dar la cei 16 pacienți cu diferite titre de AAETA-R, markerul a avut un spor semnificativ de 48,3% față de control.

Tabelul 5.6. Nivelurile circulante ale markerilor inflamației la pacienții cu BCCno

Marker	Lot		±%	p
	Control (n=60)	BCCno (n=80)		
IL-1β (pg/mL) M±SD Mediana	5,13±0,68 5,15	7,45±1,18 7,6	+45,2%	<0,001
IL-6 (pg/mL) M±SD Mediana	4,36±0,64 4,38	4,53±1,75 4,15	+3,9%	=0,241
IL-6-R (pg/mL) M±SD Mediana	1,24±0,35 1,3	2,34±0,7 2,4	+88,7%	<0,001
IL-10 (pg/mL) M±SD Mediana	7,77±0,98 7,55	7,35±1,8 7,55	-5,4%	=0,0529
hsCRP (mg/L) M±SD Mediana	1,45±0,41 1,42	3,93±1,39 4,35	+171%	<0,001
TNF-α (pg/mL) M±SD Mediana	5,85±0,92 5,75	6,28±1,44 7,0	+7,4%	=0,024
Neopterina (nmol/L) M±SD Mediana	3,48±0,72 3,49	3,72±0,95 3,6	+6,9%	=0,0547
Neopterina * M±SD Mediana	3,48±0,72 3,49	n=16 5,16±0,58 5,23	+48,3%	<0,001

Notă: Neopterina estimată la pacienții la care s-a decelat prezența AAETA-R; ±% - devierile relative ale valorii markerului în BCCno față de control**;** p – semnificația vs control

Prin urmare, neopterina poate pretinde la valoarea de predictor important al DMC la pacienții cu diferite maladii autoimune (e.g., artrita reumatoidă, sclerodermia, psoriazisul etc), nivelul acestuia reflectând veritabil gradul de activare a macrofagelor. Important este de menționat,

că la pacienții cu patologia reumatică autoimună, incidența DMC este crescută, iar valoarea indicelui rezervei de perfuzie a miocardului se atestă ca redusă.

Un grad moderat de intensificare a inflamației la pacienții cu BCC nonobstructivă ar fi datorat în parte expresiei normale a IL-10, markerul antiinflamator, care temperează augmentarea răspunsului inflamator prin inhibiția expresiei markerilor proinflamatori. IL-10 este depreciată nesemnificativ doar cu 5,4% (p=0,0529).

Severitatea disfuncției endoteliale, potrivit analizei markerilor principali, este la pacienții cu BCC nonobstructivă inferioară, comparativ cu STEMI și NSTEMI (tabelul 5.7).

Tabelul 5.7. Nivelul circulant al markerilor disfuncției endoteliale la pacienții cu BCCno

Marker	Lot		±%	p
	Control (n=60)	BCCno (n=80)		
MPE (CD144+) (1/mL) M±SD Mediana	145,58±10,46 148,39	158,44±55,69 133,25	+8,8%	=0,0892
Endocan (ng/mL) M±SD Mediana	1,27±0,41 1,3	1,52±0,57 1,5	+19,7%	=0,002
NO (µmol/L) M±SD Mediana	74,21±8,47 73,1	63,75±14,77 63,7	-14,1%	<0,001
Apo-2 (pg/mL) M±SD Mediana	2146,07±122,94 2149	2719,64±396,71 2848,95	+27,4%	<0,001
CEP (1/µL) M±SD Mediana	499,15±63,40 492,45	472,12±117,36 491,95	-5,4%	=0,0543

Notă: ±% - devierile relative ale valorii markerului în BCCno față de control**;** p – semnificația vs control

Astfel, nivelul circulant al microparticulelor endoteliale (MPE), un marker nou al leziunii celulelor endoteliale, nu diferă semnificativ de markerul de control: incrementul este doar de 8,8% (p=0,0892). Endocanul, glicoproteida glicocalixului din membrana endoteliocitului, care fisionează sub acțiunea diferitor factori (radicali liberi de oxigen și azot, citokine proinflamatoare, AGEs, etc), este totuși elevată în sânge cu 19,7% (p=0,002) versus control. Acest spor este într-un

raport autentic cu reculul NO de 14,1% ($p<0,001$), care poate fi justificat apreciat drept un mecanism crucial de periclitare a microcirculației coronariene.

Leziunea și disfuncția endotelială sunt procese reversibile atât în contextul unei evoluții naturale favorabile, cât și pe fundalul unui tratament adecvat și eficient. Un mecanism-cheie se datorează capacității celulelor endoteliale progenitoare, derivate de măduva roșie (CEP), de a asigura reendotelizarea și reînnoirea populației celulelor endoteliale, durata medie a cărora este de 2-3 luni. Nivelul circulant al CEP nu este depreciat semnificativ față de control, decrementul constituind 5,4% ($p=0,0543$). Dar potențialul lor de reendotelizare este diminuat din cauza majorării semnificative a angiopoietinei 2 (Apo-2) cu 27,4%. Apo-2 compromite inserția CEP în zona endoteliului lezat, determinând, în consecință, perturbarea reendotelizării, menținerea unui nivel scăzut de NO, fapt din care rezultă afectarea reactivității coronariene la nivelul microcirculației, manifestate printr-o valoare a rezervei fluxului coronarian al miocardului <2, criteriul fiziopatologic de bază al DMC.

Inflamația și disfuncția endotelială sunt, în plan fiziopatologic, importante componente ale interfeței NETozei, un fenomen depistat, în mod concludent, la pacienții cu sindromul coronarian acut, conform nivelurilor circulante, semnificativ elevate, ale markerilor specifici. Ca urmare a NETozei, se produce activarea stresului oxidativ, eliberarea proteazelor care vor degrada matricea extracelulară, declanșarea apoptozei celulelor din miocard și din peretele vaselor coronariene.

La pacienții cu BCC nonobstructivă, examinați în studiul nostru, markerii NETozei sunt elevați față de control, dar decalajul incremental este nesemnificativ (tabelul 5.8).

Menționăm sporul MMP-8 cu 8,8%, al elastazei neutrofilelor cu 9,1%, al mieloperoxidazei cu 7,1% și al selectinei E cu 10,5%. Expresia temperată a selectinei E corespunde, în mod clar, nivelului normal al IL-10 și al MPE.

Inflamația și disfuncția endotelială constituie reperele de bază ale genezei paternului microspastic al DMC și, respectiv, al BCC nonobstructivă. Acestea pot influența esențial și evoluția microtrombozei difuze, estimarea și predicția căreia necesită, în mod efectiv, exegeza markerilor hemostazei (tabelul 5.4).

Tabelul 5.8. Nivelul circulant al markerilor NETozei la pacienții cu BCCno

Marker	Lot		±%	p
	Control (n=60)	BCCno (n=80)		
MMP-8 (ng/mL) M±SD Mediana	 28,81±6,45 28,7	 30,78±9,08 30,55	+8,8%	=0,0767
Elastaza (ng/mL) M±SD Mediana	 16,16±4,14 15,8	 17,63±6,09 15,6	+9,1%	=0,0553
MPO (U/mL) M±SD Mediana	 29,25±5,87 28,9	 31,34±9,2 31,7	+7,1%	=0,0624
Selectina E (ng/mL) M±SD Mediana	 64,36±7,93 63,65	 71,14±11,73 63,55	+10,5%	=0,0791

Notă: ±% - devierile relative ale valorii markerului în BCCno față de control**;** p – semnificația vs control

Tabelul 5.9. Nivelul circulant al markerilor hemostazei la pacienții cu BCCnonobstructivă

Marker	Lot		±%	p
	Control (n=60)	BCCno (n=80)		
MF (mg/mL) M±SD Mediana	4,54±0,63 4,4	4,75±0,94 4,78	+4,6%	=0,0716
MPP, CD62P (1/µL) M±SD Mediana	161,37±16,85 158,8	175,46±67,77 148,3	+8,7%	=0,059
vWillebrand/ ADAMTS13 M±SD Mediana	1,26±0,38 1,3	1,89±0,59 1,8	+50%	<0,001

Notă: ±% - devierile relative ale valorii markerului în BCCno față de control**;** p – semnificația vs control

Spre deosebire de sindromul coronarian acut la pacienții cu BCC nonobstructivă, statusul coagulant iminent hemostazei secundare nu este activat, dat fiind nivelul nesemnificativ majorat al monomerilor de fibrină cu 4,6% versus control (p=0,0716). În același timp, nivelul circulant al

microveziculelor sau al microparticulelor plachetare (MPP) este, de asemenea, majorat nesemnificativ cu 8,7% (p=0,059), fapt ce demonstrează că hemostaza primară sau plachetară iminentă mecanismului de activare prin MPE nu este compromisă. Totuși controlul hemostazei plachetare este, în BCC nonobstructivă, afectat, dată fiind majorarea semnificativă cu 50% a valorii raportului factorul Willebrand/ADAMTS13. Această majorare indică cert: capacitatea sistemului natural de atenuare a activității factorului Willebrand este compromisă. Creșterea conținutului seric al factorului Willebrand se află, în raport direct, cu majorarea endocanului, întrucât scindarea glicocalixului endoteliocitului este asociată cu eliberarea din granulele Weibel-Palade a factorului Willebrand, care va declanșa adeziunea plachetelor la receptorii de colagen expresați subendotelial.

Prin urmare, aprecierea valorii factorului Willebrand/ADAMTS13 este un mijloc redutabil de predicție a paternului microtrombotic al DMC și BCC nonobstructive.

Paternul microvasospatic al DMC și BCC nonobstructive evoluează pe fundalul disfuncției endoteliale, dar poate fi cauzat și de activarea neuroendocrină manifestată prin acumularea excesivă a factorilor cu efect vasoconstrictor sau a factorilor care influențează acest fenomen. În acest context am apreciat nivelurile circulante ale factorilor plauzibili (tabelul 5.10).

Nivelul neprilizinei, endopeptidaza neutră, care scindează și contracarează, astfel, efectul coronarodilatator al Ang 1-7, al bradikininei, al peptidelor natriuretice și al adrenomedulinei este aproape dublă peste valoarea de control (+91,8%). Această evidență este însemnată în plan conceptual, inclusiv prin prisma beneficului cunoscut al inhibitorului neprilizinei (sacubitril) asupra dishomeostaziei circulatorii.

Neprilizina scindează, totodată, și unii factori vasoconstrictori (eg, Ang II și ET-1), dar efectul respectiv este mai mic în comparație cu cel de scindare a factorilor vasorelaxanți menționați. În acest context, merită o atenție deosebită valoarea raportului Ang 1-7/Ang II din perspectiva efectelor benefice ale Ang 1-7 și opuse efectelor Ang II, deci: antiinflamator, antitrombotic, antiapoptotic, antifibrotic, etc. La pacienții cu BCC nonobstructivă examinați, valoarea raportului Ang 1-7/Ang II este semnificativ redusă cu 21,6% (p=0,0053) predilect pe contul deprecierii Ang 1-7, luând în considerare explicativă excesul de neprilizină.

Un fenomen inedit decelat constă în faptul că, la 16 pacienți cu BCC nonobstructivă, s-a determinat prezența AAETA-R, nivelul circulant mediu constituind 4,84±0,8 ng/dL. La majoritatea din acești pacienți (14 din 16; 87,5%), s-a stabilit impactul autoimun inerent artritei reumatoide și psoriazisului. Acțiunea AAETA-R mimează acțiunea stimulatoare a ET-1,

manifestată prin coronaroconstricție, prin remodelare cardiovasculară patologică, prinhipertrofia miocardului și a mediei musculare, prin activarea stresului oxidativ, prin stimularea răspunsului inflamator și prin periclitarea hemostazei etc.

Tabelul 5.10. Nivelul circulant al markerilor activității neuroendocrine la pacienții BCCno

Marker	Lot		±%	p
	Control (n=60)	BCCno (n=80)		
Neprilizina (ng/mL) M±SD Mediana	0,49±0,38 0,34	0,94±0,36 0,9	+91,8%	<0,001
Ang1-7/AngII (adimensional) M±SD Mediana	0,88±0,064 0,88	0,69±0,55 0,5	-21,6%	=0,0053
AAETA-R (ng/dL) M±SD Mediana	0	n=16 4,84±0,8 4,29		<0,001
Adrenomedulina, pg/ml	12,82±2,99	20,55±4,68		
NT-proBNP, pg/ml	142,44±17,25	151,23±45,16		
Catestatina M±SD Mediana	1,75±0,34 1,77	0,85±0,27 0,87	-51,5%	<0,001

Notă: ±% - devierile relative ale valorii markerului în BCCno față de control**;** p – semnificația vs control

O fațetă deosebită a rolului activării neuroendocrine în geneza DMC și BCC nonobstructive se impune prin activarea simpatoadrenergică. Drept dovadă, se anunță micșorarea semnificativă cu 51,5% a catestatinei, oligopeptida care inhibă activării simpatice centrale la nivelul nucleelor ventrolaterale ale bulbului rahidian. Activarea simpatică generată se impune prin descărcarea mai pronunțată a norepinefrinei din axonii simpatici, ce inervează sistemul coronarian. În aceste condiții, riscul microspasmelor coronariene este iminent. Prin urmare, reducerea raportului Ang 1-7/Ang II și activarea simpatică întemeiază mecanisme importante ale DMC și BCCnonobstructive vizavi de paternul plauzibil microvasospastic.

Evoluția BCC nonobstructive, indiferent de superioritatea paternelor fiziopatologice este asociată cu remodelarea coronarelor și a miocardului, ce se desfășoară în contiguitate cu procesul de ateroscleroză, markerii căreia pot fi predictori ai DMC (tabelul 5.11).

Tabelul 5.11. Nivelul circulant al markerilor remodelării cardiovasculare la pacienții cu BCCno

Marker	Lot		±%	p
	Control (n=60)	BCCno (n=80)		
GDF-15 (ng/mL) M±SD Mediana	1,29±0,44 1,4	2,45±0,75 2,5	+89,9%	<0,001
FGF-21 (pg/mL) M±SD Mediana	64,29±6,39 63,9	66,36±8,09 65,4	+3,2%	=0,0532
TGF-1β (ng/mL) M±SD Mediana	4,85±0,87 4,7	5,11±1,36 4,7	+5.4%	=0,1
Sindecanul 1 (ng/mL) M±SD Mediana	125,86±7,39 125,9	128,25±15,81 124,6	+1,9%	=0,0601
Galectina 3 (ng/mL) M±SD Mediana	3,52±0,78 3,51	3,81±1,28 3,55	+8,2%	=0,05789
MMP-2 (ng/mL) M±SD Mediana	2,95±0,77 2,85	3,81±1,28 3,4	+8,2%	=0,0511
MMP-9 (ng/mL) M±SD Mediana	14,71±2,64 14,65	16,35±7,87 13,45	+11,1%	=0,0614

Notă: ±% - devierile relative ale valorii markerului în BCCno față de control**;** p – semnificația vs control

Spre deosebire de SCA, markerii estimați la pacienții cu BCC nonobstructivă nu demonstrează, cu excepția GDF-15, valoare diagnostică expectativă. Nivelul circulant al TGF-β și al sindecanului 1, al receptorului său celular, nu elevează semnificativ versus control, sporurile fiind de 5,4% și, respectiv, de 1,9%. Conceptual, se consideră că majorarea sindecanului 1 reflectă

atât expresia crescută a factorului de transformare a creșterii, cât și a metaloproteinazelor. Nivelul celor din urmă (gelatinazele MMP-2 și MMP-9) nu excedează semnificativ markerii de control, decalajul incremental constituind 8,2% și, respectiv, 11,1%.

Markerii remodelării matricei extracelulare, galectina 3 și FGF-21, nu s-au impus prin creștere semnificativă. În același timp, elevarea nivelului circulant al factorului de diferențiere a creșterii (GDF-15) a fost considerabilă, atingând cote medii de 89,9%. Semnificația fiziopatologică a GDF-15 este, în conceptul evoluției DMC, tratată în mod controversat și fără o bază de dovezi sigure. Interesul nostru față de acest marker a fost motivată prin faptul unor relatări solitare în literatura de specialitate, potrivit cărora GDF-15 este un predictor al DMC la pacienții cu STEMI, precum și prin faptul confirmării acestei evidențe și în studiul nostru, inclusiv nivelului capacității lui de predicție a decesului.

Conceptul clasic al BCCno coroborează justificat rolul-cheie al aterosclerozei, deși, chiar la o vârstă înaintată, obstrucția arterelor epicardice în multe cazuri se estimează sub 50%. Este important, în acest context, caracterul modificării markerilor fideli ai aterogenității, precum și ai stresului oxidativ, care asociază acest proces în relații reciproce cu inflamația (tabelul 5.12).

Datele obținute, indică fără echivoc, activarea stresului oxidativ la pacienții cu BCC nonobstructivă, dovada acestei afirmații fiind elevarea semnificativă a nivelului seric al NOX-2 cu 33,7%, precum și a produselor de bază ale peroxidării lipidelor și a proteinelor: DMA cu 9,05% și PPOA cu 20,2%. Activarea stresului oxidativ ar explica și deficitul de NO, luând în considerare faptul că metabolizarea prematură a oxidului nitric este rezultatul interacțiunii acestuia cu anionul superoxid, rezultând în formarea peroxinitritului, un produs cu acțiune vasoconstrictoare și citotoxică (declanșează inflamația, apoptoza, migrarea și proliferarea celulară).

Estimarea nivelului aterogenității a avansat pe parcursul identificării unor noi markeri fizabili: de la indicii profilului lipidic și markerii disfuncției endoteliale până la paroxanaza-1, LDL-oxi și HDL-oxi. În studiul nostru, am apreciat nivelul Paraoxanazei-1 și HDL-oxi, markeri care reflectă capacitatea de sechestrare a colesterolului din zona sub-intimii: paraoxanaza-1 atenuează oxidarea moleculei de HDL, fapt ce rezultă în emendarea procesului de sechestrare.

Nivelul HDL-oxi este majorat considerabil, decalajul incremental față de control fiind de 147%. Cauza creșterii cotei de HDL modificat prin oxidare este reducerea semnificativă a nivelului paraoxanazei-1 cu 25,4%. Respectiv, paraoxanaza-1 poate fi acceptată drept un marker veritabil al activității procesului de ateroscleroză, precum și drept o țintă terapeutică.

Tabelul 5.12. Nivelul circulant al markerilor stresului oxidativ și al aterogenității la pacienții cu BCCno

Marker	Lot		±%	p
	Control (n=60)	BCCno (n=80)		
NOX-2 (pg/mL) M±SD Mediana	21,64±4,54 21,15	28,93±8,36 30,5	+33,7%	<0,001
DAM (µmol/L) M±SD Mediana	4,42±0,64 4,4	4,82±1,28 4,8	+9,05%	=0,0136
PPOA (µmol/L) M±SD Mediana	41,83±4,53 40,8	50,26±7,15 49,7	+20.2%	<0,001
Paraoxanaza-1 (nM/mL) M±SD Mediana	421,55±25,14 419,85	314,32±52,38 316,8	-25,4%	<0,001
HDL-oxi (adimensional) M±SD Mediana	1±0,15 1	2,47±0,9 2,46	+147%	<0,001

Notă: Neopterina estimată la pacienții la care s-a decelat prezența AAETA-R; ±% - devierile relative ale valorii markerului în BCCno față de control**;** p – semnificația vs control

5.3. Concluzii la capitolul 5

Analiza panoului multimarker aplicat la pacienții cu BCCno fundamentează prin dovezi notabile suportul fiziopatologic, generând **următoarele postulate:**

1. Intensitatea răspunsului inflamator și al disfuncției endoteliale este inferioară, comparativ cu STEMI și NSTEMI, se aliniază, conceptual, la stenoza coronarelor epicardice <50%, markerii cu valoare estimativă inclusiv a DMC fiind IL-1β, R-IL-6, endocanul și Apo-2.
2. Paternul microvasospatic al DMC, deși evoluează pe fundalul disfuncției endoteliale, are, crucial, la bază, activarea neuroendocrină, markerii căreia, neprilizina, raportul Ang1-7/Ang II și catestatina, pot fi vizați drept predictori ai acestuia. Menționăm, în acest sens, că raportul Ang1-7/Ang II și catestatina sunt, în premieră, utilizați pentru estimarea activării neuroendocrine. Totodată, factorii ce reflectă activarea neuroendocrină pot fi o țintă de corectare a tratamentului individualizat.

3. Paternul microtrombotic al DMC la pacienții cu BCC nonobstructivă are la bază afectarea hemostazei primare, iar raportul factorului Willebrand/ADAMTS13 se anunță un predictor veritabil al riscului de adeziune plachetară.
4. Din lotul markerilor remodelării cardiovasculare, numai GDF-15 s-a remarcat drept predictor al pacienților cu BCC nonobstructivă.
5. Paraoxanaza-1 și HDL-oxi sunt markeri noi și fezabili ai severității aterogenității și pot constitui repere de estimare a riscului DMC, și de exacerbare a evoluției BCC nonobstructive, precum și de ghidare a corecției tratamentului individualizat.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Cercetarea realizată în contiguitate cu obiectivele trasate a inclus un studiu clinic retrospectiv de cohortă și un studiu clinic observațional descriptiv.

Studiul clinic retrospectiv a cuprins o analiză a unui studiu prospectiv, realizat pe un lot de 558 de pacienți cu STEMI și de 614 de pacienți cu NSTEMI pentru perioada 2017-2023, care a vizat estimarea ratei MACE la distanța de 12 luni, optimizarea reperelor de prognostic, precum și un studiu analitic descriptiv realizat pe un lot de 171 de pacienți cu BCC nonobstructivă, orientat spre decelarea markerilor circulanți cu valoare diagnostică.

Entitatea metaanalizei s-a precipitat pe 2 obiective-cheie:

- Aprecierea ratei decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 12 luni.
- Determinarea în sângele recoltat și congelat a conținutului seric al biomarkerilor în contextul aplicării panoului multimarker la admitere, după 24 ore și 7 zile, pentru a identifica predictori fezabili ai decesului.

Panoul multimarker a inclus 44 de markeri care se impun, conceptual, prin valoare estimativă superioară a mecanismelor patogenetice, implicate, în mod concludent, în controlul evoluției postinfarct la pacienții cu STEMI și NSTEMI. Acești markeri se referă, în mod cert, la:

- Inflamație
- Disfuncția endotelială
- Dereglarea hemostazei
- NEToză
- Disbioză
- Leziunea celulară
- Activarea neuroendocrină

Pentru aprecierea valorii predictive a markerilor privind riscul decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI, s-a determinat rata probabilităților (Odds ratio). În scopul menținerii ariei științifice și identificării meticuloase a predicției din eșantioanele disponibile de pacienți, s-au format 4 loturi egale din supraviețuitori și decedați câte 80 atât din STEMI, cât și NSTEMI. Formarea loturilor (supraviețuitori vs decedați) s-a bazat pe respectarea criteriilor de omogenitate, care au vizat, în mod obligatoriu, vârsta, genderul, rata comorbidităților și a factorilor de risc cardiovascular, FE și clasa funcționaşlă a IC, antecedente de infarct miocardic și AVC, nivelurile

în dinamică a troponinelor și CK MB (la admitere, 24, 72, 120 ore), artera coronariană culprit. De asemenea, mandatară a fost omogenitatea loturilor privind timpul revascularizării prin angioplastie și caracteristica stenturilor aplicate, gradul TIMI al arterei-țintă înainte de PCI, precum și algortimul terapeutic (antiplachetare, statine, antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi, blocantele receptorilor beta-adrenergici, etc.) preriprocedural, deci până și după angioplastie.

Aceste criterii au fost, în fond, aplicate pentru formarea loturilor pacienților supraviețuitori cu STEMI (80 din 467 de pacienți) și NSTEMI (80 din 519 de pacienți), potrivit semnalmentele anunțate și iminente loturilor de pacienți decedați. În eșantionul STEMI, rata decesului la distanța de 12 luni s-a estimat la cotă de 16,3% (91 de pacienți), iar în eșantionul NSTEMI – 15,5% (95 de pacienți). În structura mortalității, rata decesului în timpul spitalizării a constituit 7,3% la pacienții cu STEMI și 3,3% la pacienții cu NSTEMI.

În loturile supraviețuitorilor și ale decedaților au predominat bărbații. La cote similare, în loturi, s-a constatat incidența hipertensiunii arteriale, a diabetului zaharat, a hipercolesterolemiei, a infarctului miocardic și a AVC în antecedențe. Distribuirea numerică a pacienților cu clasa Killip s-a remarcat în STEMI prin prevalența clasei 1, 2 și 3 la pacienții supraveițuitori; la decedați, a fost superioară rata clasei 4. În ceea ce privește NSTEMI, de menționăm prevalența clasei 1 și 2 la supraviețuitori, la decedați fiind superioară rata clasei 3 și 4.

Important de menționat că jalonarea valorii FE (normală, moderat scăzută, scăzută, sever redusă) în loturile celor supraviețuiți și decedați nu a evidențiat discrepanțe semnificative. Totuși trebuie de accentuat că rata pacienților cu FE sever redusă la pacienții cu NSTEMI (supraviețuitori sau decedați) a fost egală (50%) și, totodată, mai mare comparativ cu indicele din cele 2 loturi ale pacienților cu STEMI: 50 vs 30,5% și 50 vs 49,3%, respectiv. Remarcabilă este la această conotație și incidența cazurilor cu 3 artere coronariene culprit mai mare la pacienții cu NSTEMI comparativ cu STEMI: 95,2 vs 50% privind supraviețuitorii și 71,4 vs 29,4% privind decedații. Plauzibil de admis, că această superioritate ar fi o cauză de explicație a ratei de deces a pacienților cu NSTEMI comparabilă cu STEMI (15,5 vs 16,3%), precum și a ratei înalte a FE sever redusă.

În ambele loturi (supraviețuitori și decedați), atât STEMI, cât și NSTEMI, manevra de angioplastie s-a aplicat în proprție de 97-100% în timpul coronaroangiografiei, în majoritatea cazurilor stenturile fiind DES.

Timpul cât mai precoce de aplicare a revascularizării de la momentul declanșării infarctului este o abordare suficient întemeiată, deși sunt evidențe, inclusiv datele noastre obținute anterior,

care demonstrează o evoluție mai benefică din punct de vedere funcțional și clinic al pacienților expuși revascularizării amânate, i.e., >48-72 ore [192, 193].

În studiul dat, revascularizarea coronariană amânată (>48-72 ore) s-a aplicat în 17,3% de cazuri la pacienții supraviețuitori cu NSTEMI vs 14,7% la pacienții decedați. În loturile cu STEMI revascularizarea amânată (>48 ore) s-a constatat doar la un pacient din lotul supraviețuitorilor, rata maximală a angioplastiei imediate (<2 ore) fiind inerentă pentru lotul decedaților (62,5%), iar în lotul supraviețuitorilor, a prevalat revascularizarea timpurie (i.e., 24 ore).

În una din primele relatări privind compararea ratei decesului la pacienții cu STEMI vs NSTEMI, C.Terkelsen și colab. (2005) evidențiază o rată a decesului la pacienții cu NSTEMI la distanța de 12 luni mai mare față de indicele din lotul STEMI: 31 vs 21% [194]. Cercetările mai recente indică o rată în descreștere a decesului la distanța de 12 luni atât cu referire la pacienții cu STEMI, cât și NSTEMI, spectrul mediu fiind 7,3-12,6%, iar rata decesului în timpul spitalizării variind între 3,4-5,6% [195, 196].

În registrul OPERA, de exemplu, rata decesului spitalicesc la pacienții cu STEMI se evidențiază la cote de 4,6% [197], iar conform trialului Z-ACS (Zurich-Acute Coronary Syndrome)- 5,7% [7]. Menționăm că, în registrul OPERA, rata decesului general al pacienților cu STEMI la distanța de 12 luni este anunțată la cote de 9% [197].

Astfel, în studiul nostru ratele decesului spitalicesc și ale decesului la distanța de 12 luni sunt majorate față de mediile de referință, decelate în diferite studii, dar incrementul decelat este, în mod comparabil, semnificativ, fapt ce indică asupra unor respectări riguroase ale prevederilor Ghidurilor internaționale privind gestionarea pacienților cu STEMI și NSTEMI.

Aplicarea panoului multimarker în vederea identificării predictorilor fezabili și siguri a avut în sine și două entități cardinale:

- Elucidarea prin exegeza markerilor explorați, a mecanismelor patogenetice, care consolidează suportul fiziopatologic al evoluției postinfarct și al hazardului decesului.
- Justificarea, prin evidențierea mecanismelor-cheie a algoritmului de optimizare a tratamentului postinfarct propice reducerii riscului decesului.

Estimările markerilor în cadrul aplicării panoului multimarker la pacienții cu STEMI și NSTEMI s-au realizat la: admitere, după 24 ore de la momentul revascularizătii, și la distanța de 7 zile, deci practic la externare. Aceste ținte cronologie au semnificația lor fiziopatologică și inteligibilă.

În primul rând, aprecierea la admitere a markerilor exclude influența bine cunoscută a manevrei traumatizante, proprie angioplastiei asupra cordului (e.g., impactul inflamației și al stresului oxidativ) și demarcă, în măsură relevantă, precondiția ischemică inițială.

În al doilea rând, aprecierea la distanța de 24 de ore a markerilor în comparație cu nivelul de admitere reflectă impactul revascularizării asupra miocardului în contextul fenomenului Gerd Heusch, care semnifică rolul precondiției ischemice în injuria și disfuncția miocardului, cauzată de redresarea fluxului coronarian [198, 199]. Respectiv, pentru estimarea fenomenului Gerd Heusch este relevantă utilizarea *imprimis* a markerilor cu potențial de decelare a injuriei miocardului, cum ar fi albumina ischemic modificată și H-FABP în asociere cu markerii mecanismelor de declanșare și susținere a injuriei (eg, markerii inflamației, NETozei, hemostazei și disfuncției endoteliale).

Evaluarea impactului reperfuziei asupra calității restabilirii diferitor performanțe funcționale ale cordului izolat, precum și asupra rolului Ang 1-7 în controlul fenomenului ischemie-reperfuzie a fost obiectivul studiului fundamental. Componentele axei SRAA, cum ar fi conținutul seric al Ang 1-7 și Ang II, dar și valoarea raportului acestor oligopeptide a fost determinată la pacienții cu STEMI și NSTEMI în vederea predicției decesului.

În al treilea rând, panoul mutlimarker a fost aplicat la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile, deci la sfârșitul fazei acute a infarctului miocardic, atunci când impactul reperfuziei și al mecanismului iminent, al răspunsului inflamator este atenuat, dar nu este exonerată influența procedurii de angioplastie asupra declanșării remodelării miocardului și a sistemului coronarian. În ceea ce privește remodelarea coronariană, merită atenție semnificația fiziopatologică a 3 paradigme:

1. Redresarea perfuziei în artera sau în arterele epicardice culprit din cadrul angioplastiei anihilează ischemia miocardului, dacă nu este dereglată microcirculația coronariană (DMC).
2. Pe de altă parte, DMC poate exista ca o precondiție preprocedurală, deci, până la PCI, fiind o asociere a procesului de stenozare aterosclerotică a coronarelor epicardice.
3. Cu toate acestea, DMC poate fi indusă de impactul ischemie-reperfuzie, asociat de activarea stresului oxidativ și de augmentarea răspunsului inflamator și, astfel, devine o componentă a remodelării postinfarct a miocardului în contiguitate strânsă cu perpetuarea leziunii și a disfuncției endoteliale și/sau a instalării statusului protrombotic în prearteriolele și arteriolele precapilare.

Există relatări, potrivit cărora DMC definește reperul fiziopatologic principal al afecțiunilor ischemice ale inimii, se întâlnește în proporție de până la 50% la pacienții cu STEMI și NSTEMI, evoluția căreia influențează, substanțial, prognosticul clinic și funcțional postinfarct al pacientului, indiferent dacă aceasta a asociat stenozarea arterei culprit sau apare și progresează după angioplastie [200, 201].

Ipoteza noastră de lucru a impus, indubitabil, aportul concludent al DMC în ceea ce privește riscul decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 12 luni după angioplastie. În acest context, rolul markerilor în predicția DMC devine crucial, dat fiind faptul că algoritmul diagnostic al dereglării microcirculației coronariene la ora actuală este dispensabil de angiocoronarografie și este bazat totalmente pe manevre instrumentale, inclusiv invazive, sofisticate și expansive, cum ar fi RMN, testul cu adenozină, provocarea cu acetilcolină [202-204]. Prin urmare, prin identificarea markeirlor cu valoare predictivă asupra decesului, se marchează și plauzibilitatea lor diagnostică a DMC. În această ordine de idei, se impune de la sine și importanța identificării markerilor cu valoare predictivă a DMC la pacienții cu BCC nonobstructivă, care se estimează drept o cauză-cheie a statusului ischemic-anginos al acestora, manifestat, în plan fiziopatologic, sub formă de INOCA sau ANOCA. Astfel, este comprehensibilă și aplicarea la pacienții cu BCC nonobstructivă a panoului multimarker inerent pacienților cu STEMI și NSTEMI, evaluările comparative fiind justificate cu markerii celor din urmă, apreciați la distanța de 7 zile.

Date recente lărgesc aportul fiziopatologic al DMC în dishomeostazia circulatorie, invocând și dovezi privind implicarea ei în evoluția insuficienței cardiace cu FE prezervată [205].

Din cei peste 20 de markeri cunoscuți astăzi prin abilitatea lor de a reflecta intensitatea răspunsului inflamator, au fost selectați 8 markeri: 7 markeri având conotație proinflamatoare (IL-1β, IL-6, receptorul solubil al IL-6, TNF-a, selectina E, hsCRP și neopterina) și un marker antiinflamator, IL-10. În plan conceptual, acești markeri reflectă cele mai importante fațete patogenetice ale răspunsului inflamator, inclusiv ale inflamației subclinice.

IL-1β este primul marker sintetizat în contextul activării genelor proinflamatoare și excelează prin toate patternurile sale de acțiune: intracrină, autocrină, paracrină și endocrină. Mai mult decât atât, rezultatele studiului LiiRA au demonstrat că tratamentul artritei reumatoide excelează prin eficiență maximă în ceea ce privește prevenirea și atenuarea disfuncției coronariene microcirculatorii, dacă se manifestă prin reducerea nivelului circulant al IL-1β [206].

IL-6, ca și TNF-a, se remarcă prin acțiunea de control sustenabil al răspunsului inflamator, indicând sinteza hepatică și increția proteinei C-reactive. Totodată, acțiunea IL-6 este

indispensabilă de nivelul circulant al receptorului solubil (IL-6-R): în conexiune cu acest nivel, se realizează activarea site-sului celular, g-130, rezultând în activarea diferitor celule (e.g., endoteliocite, macrofage, fibroblaste, cardiomiocite, etc). Respectiv, R-IL-6 reprezintă indicatorul-cheie al impactului IL-6, nivelul circulant propriu-zis al interleukinei fiind, în acest context, un marker discutabil.

Nivelul seric al selectinei E, apreciată ca o moleculă de adeziune intercelulară, similară ICAM-1, VCAM-1 și PECAM-1, are, la pacienții cu infarct miocardic acut, o semnificație fiziopatologică deosebită, întrucât demonstrează activitatea procesului de extravazare a neutrofilelor în contextul fenomenului cunoscut de declanșare a inflamației postinfarct și riscul fenomenului de NEToză, importantă în procesul de extindere a zonei de necroză, limitarea căreia se impune benefic în privința evoluției postinfarct [207].

Alegerea neopterinei, ca marker nou, în estimarea riscului decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI în contiguitate cu markerii clasici ai inflamației, este justificată prin datele noastre, obținute anterior, care arată corelarea ei negativă cu nivelul ARN-azei, al enzimei ce metabolizează micro-ARN-urile cu impact negativ asupra cordului [113]. În prezent, sunt cunoscute peste 600 de micro-ARN-uri cu acțiuni pozitive și negative la nivelul posttranscripțional al ADN-ului cardiac, micro-ARN-499, fiind estimat cu un marker al disfuncției și al remodelării cardiace, iar micro-ARN-210 – drept un marker al leziunii și al disfuncției endoteliale coronariene.

La pacienții cu STEMI și NSTEMI, atât supraviețuitori, cât și decedați, nivelurile circulante markeirlor proinflamatori sunt semnificativ peste valoarea de control (i.e., lotul persoanelor aparent sănătoase), incrementul fiind mai mare în loturile celor decedați și similar cu STEMI vs NSTEMI. Merită atenție faptul că însuși conținutul seric al hsCRP s-a decelat în cele 4 loturi în limitele 7,85-8,29 mg/L, ceea ce semnifică riscul cardiovascular înalt și ușor de înțeles pentru această categorie de pacienți. Este important de subliniat că însuși conținutul seric al IL-1β și IL-6-R la cei decedați (STEMI și NSTEMI) este semnificativ mai mare comparativ cu markerii supaviețuitorilor, nivelul mediu fiind similar în STEMI și NSTEMI: 8,9 și 3,8 pg/ml corespunzător.

Estimarea ratei probabilităților a demonstrat că IL-1β și IL-6-R se impun prin valori superioare ale Odds ratio și similare în STEMI și NSTEMI, respectiv 2,61 și 2,42 vs 2,53 și 2,46. La pacienții cu STEMI, selectina E, de asemenea, a demonstrat o valoare Odds ratio >2 (2,07 CI 1,16–5,83; $p<0,001$). Astfel, la pacienții cu STEMI și NSTEMI, nivelurile ridicate ale IL-1β și IL-6-R≥ 8,9 și 3,8 pg/ml, respectiv, indică o probabilitate de deces în medie de 2,5 ori mai mare.

Analiza curbei ROC incluzând sensibilitatea, specificitatea și AUC (suprafața sub curba ROC) construită pentru markerii inflamației a oferit o posibilitate de a segrega markerii cu valoare predictivă concludentă asupra riscului decesului. Astfel, IL-1β are o putere predictivă superioară la pacienții cu STEMI (AUC=0,914), iar R-IL-6 demonstrează o predicție maximă la pacienții cu NSTEMI (AUC=0,932). Selectina E, conform curbei ROC, poate fi considerată un marker cu putere predictivă bună doar la pacienții cu STEMI (AUC=0,721). Remarcabil, că hsCRP, deși a măsurat un nivel circulant peste 7,85 mg/L la pacienții decedați, a notat o valoare predictivă joasă: AUC=0,628 la pacienții cu STEMI și AUC=0,585 la pacienții cu NSTEMI.

În ansamblu, rezultatele obținute indică asupra aportului patogenetic concludent al intensității răspunsului inflamator vizavi de riscul decesului, care este, în special, înalt în perioada spitalicească, precum și la distanța de 30-90 zile. Este importantă, în acest context, relatarea lui P.Thrane și colab. (2024), consolidată pe o bază de date acumulate privind mortalitatea pacienților cu STEMI la distanța de 10 ani, care afirmă că pacienții supraviețuitori primelor 90 de zile după angioplastie au o evoluție la distanță relativ pozitivă, astfel pentru perioada următorilor 10 ani, ei au o rată a mortalității doar cu 2% peste indicatorul mortalității populației generale [208]. Această evidență este conceptual de înțeles, dat fiind faptul că, în această perioadă (90 de zile), întră, în etapa de finalizare, remodelarea postinfarct a miocardului atât în STEMI, cât și în NSTEMI. De fapt, și în studiul nostru, rata superioară a mortalității în STEMI și NSTEMI s-a decelat pentru perioada spitalicească și în primele 30 de zile. Prin urmare, datele obținute confirmă importanța gestionării individualizate a pacientului cu impactul inflamator inerent valorilor ridicate ale IL-1β și R-IL-6prin abordarea terapiei antiinflamatoare, e.g., prin colchicină. La pacienții cu STEMI, un reper de abordare este și elevarea nivelului circulant al selectinei E.

Acțiunea inflamației declanșează și exacerbează leziunea și disfuncția endotelială, care, într-o interfață comună, se impune detrimental asupra hemostazei, în primul rând la nivelul microcirculației coronariene, rezultând, cu predilecție, în formarea microtrombilor plachetari.

Actualmente, sunt peste 20 de markeri circulanți, coroborați în estimarea leziunii și disfuncției endoteliale. Noi am utilizat cinci markeri mai importanți, din care doi markeri clasici (e.g., NO și CEP) și trei markeri noi (e.g., endocanul, Apo 2 și MPE). Constatăm markerul-cheie al disfuncției endoteliale, NO este, la admitere, semnificativ redus la pacienții cu STEMI și NSTEMI, iar la cei decedați, decrementul este semnificativ mai mare comparativ cu supraviețuitorii. Declinul NO se corelează cu micșorarea conținutului seric al celulelor endoteliale progenitoare. Contrar dinamicii NO și CEP, conținutul seric al MPE, al endocanului și al angiopoietinei 2 este semnificativ mai mare față de control la pacienții cu STEMI și NSTEMI. Mai

mult, la pacienții decedați cu STEMI și NSTEMI, nivelul circulant al endocanului și al Apo 2 excedează semnificativ markerul supraviețuitorilor, iar la pacienții cu STEMI, o modificare similară este caracteristică pentru MPE.

Microparticulele endoteliale și endocanul sunt markeri ai leziunii endoteliului, elevarea în sânge a MPE fiind rezultatul injuriei marcante a celulelor endoteliale, iar endocanul, ca un proteoglican solubil, reprezintă o moleculă mică, eliberată de endoteliocit sub acțiunea markerilor inflamației (eg, IL-1β și TNF-a) și a radicalilor liberi de oxigen. Se consideră că endocanul este un marker mai incipient al leziunii endoteliale, comparativ cu MPE (acestea reflectă un stadiu profund al injuriei EV). Y.Hirooka susține, în acest context, valoarea predictivă a endocanului la pacienții cu hipertensiune arterială, asociată de activarea răspunsului inflamator, de reducerea producției NO și de creșterea expresiei moleculelor de adeziune intercelulară [209]. Astfel, endocanul augmentează acțiunea IL-1β și TNF-α, privind formarea condițiilor de infiltrare a neutrofilelor în zona de necroză a miocardului prin expresia selectinei E, ICAM-1, VCAM-1 și PECAM-1.

În baza acestor proprietăți, C.Morace și colab. (2023) justifică endocanul drept un marker fezabil al disfuncției endoteliale și, respectiv, un predictor al riscului cardiovascular chiar și la pacienții pediatrici obezi [210].

Angiopoietina 2 este un marker al periclitării reendotelizării și a angiogenezei, fenomene benefice în evoluția și remodelarea postinfarct a miocardului (Apo-1, dimpotrivă, reflectă abilitatea procesului de reendotelizare și integritate structurală a endoteliului vascular). În cercetarea noastră, elevarea Apo-2 se corelează negativ cu declinul CEP și această conexiune indică asupra unui mecanism important al unei evoluții postinfarct defectuoase. Potrivit valorii Odds ratio, predicția riscului decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI a angiopoietinei 2 este notabilă (2,14 și, respectiv, 2,25). Alți autori, de asemenea, evidențiază Apo-2 ca un marker veritabil al evoluției NSTEMI [211].

MPE și endocanul s-au impus printr-o rată înaltă a probabilității decesului la pacienții explorați: MPE în STEMI (Odds ratio = 2,55) și endocanul în NSTEMI (Odds ratio = 2,73). Nivelul NO este un predictor al decesului pacienților atât cu STEMI, cât și NSTEMI (Odds ratio: 1,97 și, respectiv, 2,25). Totuși, potrivit rezultatelor curbei ROC, endocanul s-a impus prin valoare predictivă notabilă la ziua a 7-ea de la momentul angioplastiei: la pacienții cu STEMI AUC=0,889, iar la pacienții cu NSTEMI AUC-0,875 (predicție bună-foarte bună).

Elevarea selectinei E, a endocanului și carența de NO reprezintă, prin entitatea sa fiziopatologică, o precondiție pentru declanșarea atransvazării și a infiltrației neutrofilelor cu riscul de formare a capcanei NETozei. NEToza este un concept relativ nou în fiziopatologia evoluției infarctului miocardic acut, evaluarea căruia se bazează pe trei markeri specifici, cum ar fi mieloperoxidaza, elastaza neutrofilelor și MMP-8. Notăm, în acest context, că însuși conținutul seric al markerilor specifici este semnificativ majorat comparativ cu nivelul de control; în deosebi, excelează MPO printr-un increment de până la 157% în STEMI și 114% în NSTEMI, fără discrepanță semnificativă între loturile celor supraviețuitori și decedați.

Fenomenul de NEToză reprezintă un mecanism patogenetic de leziune (ireversibilă) a miocardului după revascularizare și o sursă însemnată de radicali liberi de oxigen și hidrolaze lizozomale, capabile să declanșeze injuria cardiomiocitelor din *border-zone* a infarctului, lărgind, drept repercusiune, suprafața necrozei [59, 212]. O elevare mai concludentă a MPO în STEMI se corelează, efectiv, cu o majorare superioară a selectinei E, fapt ce confirmă relevanța mecanismului de infiltrare a polinuclearelor și de dezvoltare a NETozei: inflamație-disfuncție endotelială-expresia moleculelor de adeziune. Faptul că markerii specifici ai NETozei nu au demonstrat un nivel semnificativ mai mare la pacienții decedați comparativ cu supraviețuitorii, demonstrează că sunt factori care au o putere de predicție a riscului decesului mai mare în raport cu zona necrozei. Această afirmație vine în acord cu evidența unei rate de deces în NSTEMI cu un recul mic față de indicele atestat în STEMI, deși zona de necroză este mult mai mică. Totodată, NEToza, ca un trigger al inflamației, exacerbează disfuncția endotelială, iar aceste mecanisme în exercițiu cumulativ periclitează hemostaza. Estimarea caracterului acesteia s-a realizat prin intermediul a 2 markeri noi (microparticulele plachetare și raportul von Willebrand/ADAMTS13), precum și monomerii de fibrină.

Nivelul de admitere al acestor markeri este semnificativ majorat la pacienții cu STEMI și NSTEMI comparativ cu markerul martor, cu MPP și cu raportul von Willebrand/ADAMTS13, fiind cu decalaj semnificativ la decedați vs supraviețuitori. Superioritatea MF la decedați s-a urmărit numai la pacienții cu STEMI.

MMP excelează printr-o concentrare augmentată a factorilor plachetari cu o potență net majorată în vederea dereglării hemostazei primare [213, 214]. Acest mecanism este accentuat prin majorarea raportului Willebrand/ADAMTS13, care demonstrează prezența unui număr mai mare a centrelor active ale factorului von Willebrand sub acțiunea proteolitică a complexului ADAMTS13, acțiunea cărora se impune prin stimularea adeziunii și a agregării trombocitelor.

Majorarea MPP și a raportului von Willebrand/ADAMTS13 au o valoare predictivă notabilă asupra formării microtrombilor în microcirculația coronariană, conducând, respectiv, la DMC. În cercetarea noastră, valoarea Odds ratio acestor markeri este >2,68 atât la pacienții decedați cu STEMI, cât și la cei cu NSTEMI. Prin urmare, în sprijinul acestei afirmații, se configurează aportul patogenetic al DMC, și anume al paternului protrombotic, asupra riscului decesului. Creșterea factorului von Willebrand și/sau micșorarea nivelului complexului ADAMTS13 reprezintă o precondiție axială privind activarea hemostazei primare sau plachetare cu repercusiuni iminente ale evoluției infarctului miocardic acut. Există relatări care subliniază că majorarea raportului von Willebrand/ADAMTS13 în faza acută a infarctului miocardic se produce pe contul micșorării nivelului complexului ADAMTS13, declinul căruia în perioadei postinfarct, are un caracter reversibil dispensabilă de dinamica factorului von Willebrand [215, 216]. Astfel, se justifică aprecierea riscului dereglării hemostazei la pacienții cu STEMI și NSTEMI prin determinarea raportului von Willebrand/ADAMTS13 la admitere și/sau în faza acută a infarctului, deci în primele 7 zile de la debut.

Puterea predictivă a MF privind decesul a fost net mai mică, totuși cu o prevalență superioară la pacienții cu STEMI, valoarea Odds ratio fiind egală 1,88 (IC 1,09-5,27; p<0,001). Monomerii de fibrină reflectă activitatea coagulantă a sângelui, iar nivelul elevat al acestui marker la pacienții decedați cu STEMI se corelează cu o creștere mai pronunțată a microparticulelor endoteliale, ca un marker al leziunii profunde a endoteliului. MPE și MPP conțin în sine cantități mari de tromboplastină, care poate declanșa hemostaza secundară, activarea trombinei și depolimerizarea fibrinogenului, ce se reflectă, efectiv, prin elevarea nivelului circulant al monomerilor de fibrină.

Potrivit curbei ROC, toți cei trei markeri explorați ai hemostazei au demonstrat o valoare predictivă medie-bună, excelând în acest context MMP: pa pacienții cu STEMI AUC=0,719, iar la pacienții cu NSTEMI AUC=0,823.

Markerii leziunii celulare au fost determinați la admitere, pentru a estima impactul reperfuziei, întrucât anume acești markeri sunt fezabili în evaluarea severității și a calibrul injuriei miocardului, indusă la distanța de 24 de ore (i.e., impactul ischemie-reperfuzie).

S-au apreciat doi markeri clasici (albumina ischemic modificată și adrenomedulina) și un marker nou, H-FABP (proteina ce leagă acizii grași ai miocardului). Toți acești trei markeri au elevat semnificativ la admitere în măsură practic egală la pacienții decedați și supraviețuitori cu STEMI și NSTEMI. Se remarcă, în acest context, majorarea de 4,5-5 ori a nivelului circulant al H-FABP, coroborat drept un marker incipient al injuriei cardiomiocitelor care elevează în sânge

mult mai devreme comparativ cu troponinele, deja după 1-3 ore [217, 218]. Astfel, H-FABP este un marker fezabil de evaluare a fenomenului Heusch la distanța de 24 ore de la momentul revascularizării.

Un mecanism, care influențează durabil evoluția clinică și funcțională postinfarct deja din primele ore de la debutul infarctului, este activitatea neuroendocrină. Conceptual, aceasta este jalonată în următoarele componente de bază: sistemul simpatic, SRAA, endotelina 1, copeptina și peptidele natriuretice (A și B). Pentru a stabili valoarea predictivă a markerilor activității neuroendocrine asupra riscului decesului, am utilizat doi markeri clasici (e.g., NTpro-BNP și copeptina), precum și trei markeri noi, cum ar fi neprilizina, raportul Ang 1-7/Ang II și anticorpii activatori către receptorii ETA ai ET-1.

Important de menționat că markerul NT-proBNP a avut o putere predictivă robustă numai la pacienții cu STEMI (AUC=0,820). O evidență similară a fost relatată și de I.Dregoisc și colab. (2026), care au stabilit pentru NT-proBNP o predicție a decesului la pacienții cu STEMI medie-bună (AUC=0,753), valoarea medie a markerului fiind 1179 pg/ml [219].

Neprilizina este o endopeptidază care metabolizează substanțele biologic active cu efect vasodilator (i.e., coronarodilatator), cum ar fi bradikinina, adrenomedulina, Ang 1-7, peptidele natriuretice, iar inhibitorii ei se anunță a fi o abordare inteligibilă a dishomeostaziei circulatorii [220]. Autoanticorpii activatori către receptorii ETA ai ET-1 mimează acțiunea ET-1 și Ang II, declanșând vasoconstricție, remodelarea negativă vasculară și cardiacă, activarea stresului oxidativ și a răspunsului inflamator, etc [221]. Prezența acestor autoanticorpi este cauzată de periclitarea sistemului imunocompetent.

Raportul Ang 1-7/Ang II este un marker nou al estimării SRAA, astfel că diminuarea lui poate fi rezultatul micșorării heptaptidului cu efecte cardiovasculare benefice și opuse Ang II și/sau al majorării Ang II. În studiul nostru, raportul Ang 1-7/Ang II este semnificativ redus la pacienții cu STEMI și NSTEMI comparativ cu markerul de control, iar la decedați, valoarea raportului este semnificativ subiacentă nivelului celor supraviețuitori. Potrivit valorii Odds ratio, raportul Ang 1-7/Ang II are o predicție concludentă asupra riscului decesului: 2,66 pentru STEMI (IC 95% 1.95–5.63) și 2,86 pentru NSTEMI (IC 95% 1.91–5.56). Este important să menționăm că micșorarea raportului Ang 1-7/Ang II se corelează, în mod real, cu majorarea conținutului seric al neprilizinei în medie de 4 ori în STEMI și NSTEMI, fapt ce indică rolul plauzibil al acestei enzime în metabolizarea Ang 1-7. Totuși, la admitere, nivelul neprilizinei la pacienții decedați nu diferă semnificativ față da markerul supraviețuitorilor.

Semnuficativă este prezența AAETA-R doar la pacienții decedați: la 20 de pacienți cu STEMI și la 14 pacienți cu NSTEMI. Impactul autoanticorpilor activatori ai receptorului ETA al ET-1 poate fi substanțial asupra riscului decesului, având în vedere efectul lor de susținere a remodelării patologice coronariene, cardiace pre- și postinfarct, a statusului proinflamator și pro-oxidant. Creșterea incidenței DMC în artrita reumatoida ar fi în conexiune cu rolul AAET-AT, iminenți proceselor autoimune [222].

Copeptina la admitere este crescută mai considerabil la pacienții cu STEMI, dar diferențe semnificative între decedați și supraviețuitori nu s-au stabilit atât în STEMI, cât și în NSTEMI.

Pe de altă parte, nivelul NTpro-BNP elevat semnificativ la admitere în STEMI și NSTEMI față de control se impune prin diferență incrementală semnificativă (45%) la pacienții cu STEMI decedați vs supraviețuitori. Predicția NTpro-BNP privind riscul decesului la pacienții cu STEMI este concludentă (Odds ratio 2,14 IC 95% 1.44–4.73; p<0,001).

Markerii remodelării cardiovasculare, apreciați la admitere, privind riscul decesului la distanța de 12 luni, oferă o perspectivă clară sub aspectul că remodelarea cardiovasculară la pacienții care au dezvoltat STEMI sau NSTEMI evoluează mult înainte de debutul infarctului. Calitatea remodelării la momentul revascularizării poate influența firesc riscul decesului la distanță, aceasta, la rândul său, preluând o dinamică dependentă de prezența diferitor factori de risc.

În acest context, s-au evaluat trei markeri din familia factorilor de creștere (GDF-15, FGF-21 și TGF-b), sindecanul ca receptor al TGF-b și trei markeri ai remodelării matricei extracelulare, - galectina 3, MMP-2 și MMP-9. Observăm atât în STEMI, cât și în NSTEMI, nivelul la admitere al acestor 7 markeri este semnificativ mai mare comparativ cu markerii control, fapt ce atestă prezența remodelării cardiovasculare. Important este că însuși conținutul seric al GDF-15 și FGF-21 la decedați, atât cu STEMI, cât și cu NSTEMI, depășește semnificativ nivelul markerilor supraviețuitorilor. Potrivit valorii Odds ratio, acești markeri au o valoare predictivă considerabilă asupra riscului decesului, rata probabilității fiind cuprinsă în limitele 1,91-2,89.

Valoarea predictivă a GDF-15 asupra decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI preia o valență de semnificație deosebită în sensul vehiculării opiniei, potrivit căreia GDF-15 este un marker al dereglării microcirculației coronariene în STEMI [176]. De fapt, GDF-15 este primul marker recunoscut ca predictor al DMC în STEMI odată cu recunoașterea rolului DMC în evoluția postinfarct. În condiții normale, expresia DGF-15 este joasă, dar crește evident în impactul ischemie-reperfuzie, acționând prin susținerea sustenabilă a apoptozei, a proliferării celulare și

angiogenezei, a remodelării vasculare și a miocardului. Nivelul circulant mai mare decât 2,5 ng/ml este dovedit ca un predictor al DMC. Până la 50% din pacienții cu STEMI dezvoltă DMC după revascularizare, inclusiv prin instalarea fenomenului no-reflow, care crește riscul MACE la distanță și al mortalității spitalicești a pacienților [223]. De asemenea, GDF-15 este un predictor al mortalității pacienților cu STEMI la distanța de 30 de zile după angioplastie [129].

Este important de menționat că FGF-21, ca și GDF-15, are o predicție înaltă asupra decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI. Nivelul acestui marker (>92.2 pg/ml) este coroborat prin semnificația sa de a reflecta fenomenul „no-reflow" la pacienții cu STEMI și, respectiv, a remodelării MEC [224].

Factorii care influențează, substanțial, remodelarea cardiovasculară sunt inflamația, stresul oxidativ și factorii aterogenității. Disbioza este un trigger al inflamației și al stresului oxidativ. În acest context, am evaluat nivelul markerilor la admitere al disbiozei (LpS și zonulina), al stresului oxidativ (NOX-2, DAM și PPOA), precum și al aterogenității prin intermediul a doi markeri noi: paraoxanaza-1 și HDL-oxi.

Nivelul de admitere al paraoxanazei-1 s-a estimat redus semnificativ la pacienții cu STEMI și NSTEMI fără discrepanță semnificativă între decedați și supraviețuitori. Ceilalți șase markeri au fost semnificativ majorați, de asemenea, fără decalaj semnificativ între decedați și supraviețuitori.

Fenomenul disbiozei, atestat în STEMI și NSTEMI, se corelează cu activarea stresului oxidativ și cu markerii inflamației. Evident că, pe acest fundal, procesele aterogene sunt accentuate. Se impune în mod deosebit, creșterea nivelului HDL-oxi, determinat prin metodă inovatoare de mare precizie. Potențialul aterogen al HDL-oxi se caracterizează prin reducerea capacității HDL de capturare a colesterolului din zona celulelor spumoase subendoteliale, determinând progresarea aterosclerozei. Remarcăm că paraoxanaza-1 care, în mod natural, inhibă oxidarea HDL [225] este redusă cu până la 43%. Astfel, paraoxanaza-1 și HDL-oxi sunt markeri fezabili sub calota perspectivei de estimăre a aterogentității și a riscului de stenozare a arterelor coronariene complementar sau chiar prioritar, prin specificitatea lor, vizavi de markerii inflamației și ai stresului oxidativ. În ceea ce privește riscul decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI valoarea Odds ratio a paraoxanazei-1 depășește 2,8. Aterogenitatea, ca proces de periclitare a reactivității și remodelării vasculare, are contribuție directă și asupra dereglării microcirculației coronariene care are un aport concludent asupra evoluției postinfarct a pacientului cu STEMI sau NSTEMI, iar la acești markeri se asociază și Lp(a), lipoproteina(a) care poate substanțial amplifica impactul HDL-oxi [226].

Impactul reperfuziei asupra miocardului și relevanța fenomenului Heusch a fost estimat la pacienții cu STEMI și NSTEMI prin devierile markerilor la distanța de 24 de ore față de nivelul de admitere. În acest context, merită o atenție deosebită markerii leziunii celulare, AIM și H-FABP. Incrementul lor la pacienții decedați a fost semnificativ mai mare vs supraviețuitori, iar sporul lor relativ în NSTEMI a fost semnificativ peste incrementul propriu STEMI. Astfel, riscul injuriei miocardului în perioada de reperfuzie se află în legătură cu precondiția ischemică. Cum și a presupus Gerd Heusch, o ischemie mai profundă a miocardului se va manifesta printr-o injurie mai limitată a miocardului în reperfuzie. Mecanismele patogenetice de la baza acestui proces „adaptogen" rămân prolixe și sunt tratate intricat.

Este semnificativ faptul că date similare au fost obținute și în studiul fundamental, realizat pe modelul cordului izolat, astfel că restabilirea toleranței miocardului la impactul aritmogen, a reactivității funcției lusitrope a cordului în hipertensiune coronariană gradată și inhibiția SERCA2a este mai reconfortantă la o predondiție ischemică (reducerea fluxului coronarian cu 80%) de 30 min comparativ cu perioada de 20 min.

Odată ce reperfuzia declanșează paradoxul de oxigen, de calciu și răspunsul inflamator este importantă evaluarea dinamicii markerilor leziunii și ai disfuncției endoteliale. Corelativ cu markerii leziunii celulare, MPE și endocanul au elevat la distanța de 24 de ore semnificativ mai mult la decedați, iar incrementul în NSTEMI a fost semnificativ peste STEMI.

Markerii DMC și ai fenomenului „no-reflow", GDF-15 și FGF-21, s-au impus prin valori incrementale pentru perioada de reperfuzie în medie dublu mai mari la pacienții decedați, dar fără diferențe semnificative între decedați și supraviețuitori. Acest gen de dinamică demonstrează relevanța mecanismelor iminente impactului reperfuziei: accentuarea dereglării microcirculației coronariene și prezența zonelor de perfuzie insuficientă cu potență de injurie a cardiomiocitelor. Totodată, progresarea DMC este susținută și de periclitarea hemostazei cu riscul de formare a microtrombilor, dată fiind creșterea semnificativă la decedați vs supraviețuitori a nivelului MPP.

Deși markerii NETozei elevați la admitere în STEMI și NSTEMI n-au relevat deferențe semnificative între decedați și supraviețuitori, dinamica markeilor specifici (i.e., EN, MMP-8 și MPO) are valoare predictivă, întrucât incrementul relativ al acestora la distanța de 24 de ore este semnificativ mai mare la decedați vs supraviețuitori. Accentuarea NETozei s-a asociat cu un răspuns inflamator mai concludent, luând în considerare și incrementul relativ semnificativ mai mare a markelui-cheie, IL-1β la pacienții decedați.

Așadar, rezultatele obținute evidențiază din panoul multimarker, aplicat la admitere, markeri comuni cu valoare predictivă asupra riscului decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI, cum ar fi: IL-1β, R-IL-6, Apo-2, NO, MPP, von Willebrand/ADAMTS13, Ang1-7/Ang II, GDF-15 și FGF-21. Markerii NETozei (MPO, EN și MMP-8) au valoare predictivă în estimarea valorii incrementale a acestora pentru perioada de reperfuzie.

În plan conceptual, acești markeri au justificări fiziopatologice concludente, privind predicția dereglării microcirculației coronariene. Sub acest aspect am evaluat markerii la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile în raport cu markerii determinați la pacienții cu BCC nonobstructivă la care prezența DMC este plauzibilă fiind anunțată în diferite studii.

Analiza materialului probatoriu obținut evidențiază legități importante.

- În primul rând, markerii inflamației, ai disfuncției endoteliale și hemostazei, ai NETozei și activității neuroendocrine, ai remodelării cardiovasculare și disbiozei, ai aterogenității și stresului oxidativ au devieri de caracter benefic la distanța de 7 zile comparativ cu nivelul acestora de admitere și de 24 de ore. Prin aceasta, se confirmă că perioada de 7 zile este iminentă finalizării fazei acute a infarctului.
- În al doilea rând, markerii pacienților decedați rămân, și la această perioadă, cu un decalaj semnificativ mai precar comparativ cu markerii supraviețuitorilor atât în STEMI, cât și în NSTEMI.
- În al treilea rând, markerii pacienților cu BCC nonobstructivă se estimează la valori serice similare cu markerii pacienților decedați cu STEMI și NSTEMI. În acest sens, presupunerea bazată pe dovezi, cum că DMC este un factor ce influențează notabil riscul decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI, este valabilă și pentru BCC nonobstructivă, astfel că DMC constituie suportul fiziopatologic principal al INOCA și ANOCA iminente BCC nonobstructive, iar diagnosticul ei este respectiv și un instrument de evaluare a BCC nonobstructive.
- Markerii evidențiați cu valoare predictivă concludentă (Odds ratio >2) asupra decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI, menționați mai sus, care excelează și prin valoare predictivă asupra DMC, ca un factor detrimental privind supraviețuirea pacienților, sunt justificați, pe deplin, ca predictori de bază ai BCC nonobstructive și ai DMC iminente, inclusiv paternele fiziopatologice, microspastice, dependente de endoteliu, și protrombotice, dependente de afectarea hemostazei primare.

Prezența unui algoritm de evaluare a DMC are o semnificație diagnostică însemnată la pacienții cu BCC nonobstructivă, privind optimizarea tratamentului, precum și în contextul ipotezei expuse de H.Dou și colab. (2017), potrivit căreia DMC poate fi o precondiție a afectării și a disfuncției arterelor coronariene epicardice în cadrul declanșării și al evoluției cardiopatiei ischemice [150].

CONCLUZII GENERALE

1. Rata decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI la 12 luni după angioplastie estimată într-un lot de 558 pacienți și, respectiv, 614 pacienți este comparabilă, măsurând corespunzător 16,3% și 15,5%. Pe perioada spitalizării (în medie 5-7 zile) rata decesului pacienților cu STEMI este notabil mai mare, comparativ cu NSTEMI: 7,3% vs 3,3%.

2. Evaluarea panoului multimarker la internare evidențiază devieri semnificative față de control ale celor 44 de markeri, atât la pacienții cu STEMI, cât și la cei cu NSTEMI. Totodată, la pacienții decedați cu STEMI și NSTEMI s-a identificat un set de markeri care diferă semnificativ vs supraviețuitorii: IL-1β (+25,4%), IL-6-R (+51,1%), NO (-6%), Apo-2 (+8,7%), MMP (+40,8%), Willebrand/ADAMTS13 (+35,9%), Ang1-7/Ang II (-20,9%), GDF-15 (+43%) și FGF-21 (+7,3%), care indică aportului fiziopatologic al inflamației, disfuncției endoteliale și a hemostazei, activității neuroendocrine și remodelării miocardului. La decedații cu STEMI s-a identificat și creșterea semnificativă a NT-proBNP (45%), MPE și selectinei E (8,6%), iar la decedații cu NSTEMI a excelat endocanul (+11,2%) și paraoxonaza-1 (-7,6%).

3. Un marker nou al activității neuroendocrine, AAETA (anticorpul activator al receptorului de tip A al ET-1), care induce vasoconstricție și constricție coronariană asemănătoare celor induse de ET-1, a fost detectat la internare în sânge la 20 de pacienți decedați cu STEMI și la 16 decedați cu NSTEMI, valoarea medie a markerului fiind în limitele 3,53-3,64 ng/dL. La supraviețuitorii cu STEMI și NSTEMI markerul AAETA nu s-a identificat la niciun pacient. Astfel, la pacienții cu SCA asociat cu afecțiuni autoimune prezența acestui marker poate fi un predictor al riscului decesului la distanța de 12 luni.

4. Determinarea odds ratio a scos în evidență 8 markeri comuni pentru pacienții STEMI și NSTEMI, pentru care raportul de șanse pentru deces este >2: IL-1β, IL-6-R, Apo-2, MMP, Willebrand/ADAMTS13, Ang1-7/Ang II, GDF-15 și FGF-21. Calcularea AUC (Area Under Curve) în contextul construcției curbei ROC a demonstrat puterea predicției excelentă pentru riscul decesului în STEMI a IL-1β (AUC=0,914; cut-off >7,9 pg/ml) și NT-proBNP (AUC=0,820; cut-off > 488,9 pg/ml); pentru NSTEMI a excelat IL-6-R (AUC = 0,932; cut off >3,3 pg/ml) și MPP (AUC = 0,823; cut-off > 327,6 CD62P, 1/μL). Endocanul s-a impus cu putere de predicție înaltă similară pentru pacienții cu STEMI (AUC = 0,889; cut-off > 2,4 ng/ml) și NSTEMI (AUC = 0,875; cut-off > 2,5 ng/ml), numai pentru valoarea din ziua a 7-a.

5. Evaluarea leziunii miocardice în perioada de reperfuzie (24 de ore față de internare) a evidențiat o creștere semnificativ mai mare a H-FABP și AIM la pacienții decedați față de supraviețuitori: în STEMI cu 102,3% și, respectiv, cu 66,7%, iar în NSTEMI cu 114% și, respectiv, 120%. Totodată, în NSTEMI decedații s-au impus printr-un spor semnificativ mai mare al acestor markeri vs

decedații cu STEMI: H-FABP cu 22,3%, iar AIM cu 35,4%, fapt ce confirmă conceptul lui Heusch care a demonstrat in cercetări fundamentale dependența inversă între toleranța miocardului în reperfuzie și precondiționarea ischemică. Leziunea de reperfuzie a miocardului mai considerabilă în NSTEMI s-a asociat cu o periclitare mai notabilă a răspunsului inflamator, disfuncției endoteliale, hemostazei și a NETozei, potrivit dinamicii comparative a markerilor: IL-1β, MPP, MPE, endocanul, elastaza, MMP-8 și MPO, precum și GDF-15.

6. În ziua a 7-a după angioplastie componentele interfeței patogenetice studiate se ameliorează, potrivit panoului multimarker în toate loturile, dar mai evident la supraviețuitorii atât cu STEMI, cât și NSTEMI. La începutul remodelării postinfarct a miocardului, pacienții care au decedat ulterior prezintă modificări nefavorabile și semnificative statistic, comparativ cu supraviețuitorii, ale markerilor principali ai inflamației (IL-1β, IL-6-R, IL-10), disfuncției endoteliale (endocanul și NO), hemostazei (Willebrand/ADAMTS13), NETozei (elastaza) și remodelării miocardului (GDF-15 și MMP-9). De menționat că majoritatea acestor markeri au avut la internare un raport de șanse >2, iar IL-1β, IL-6-R și endocanul se găsesc și în lista markerilor cu predicție înaltă și foarte înaltă privind riscul decesului, conform valorii AUC din curba ROC.

7. Analiza panoului multimarker aplicat la pacienții cu BCCno a identificat devieri semnificative concludente față de control a markerilor, majoritatea dintre care s-au impus prin valoare predictivă asupra riscului decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI: IL-1β și IL-6-R, endocanul, Apo-2, NO, CEP, MMP, Willebrand/ADAMTS13, raportul Ang1-7/Ang II și GDF-15. Acești markeri pot fi propuși pentru investigarea DMC, pe baza legăturii lor cu mecanismele endotipurilor fiziopatologice. Apo-2 reflectă rigiditatea arteriolelor coronariene, un factor al creșterii indicelui de rezistență și poate integra, substituind endocanul, NO, CEP, Ang1-7/Ang II; astfel că algoritmul diagnostic al DMC se reduce la 6 markeri: IL-1β, IL-6-R, Apo-2, MMP, Willebrand/ADAMTS13 și GDF-15. Important, că BCCno s-a manifestat printr-o aterogenitate notabilă, dată fiind creșterea cu 147% a valorii HDLoxi pe fundalul reducerii cu 25,4% a nivelului paraoxonazei-1.

8. Algoritmul de predicție a riscului decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI la distanța de 12 luni și a DMC la pacienții cu BCCno include markeri comuni, ordonarea lor fiind propusă astfel pentru deces: IL-1β, IL-6-R, endocanul, MPP și NT-proBNP; pentru DMC, lista se completează cu Willebrand/ADAMTS13, Apo-2 și GDF-15. În ceea ce privește contribuția acestui algoritm la optimizarea tratamentului individualizat, poate fi studiată terapia de blocare a IL-1β și IL-6-R, precum și ameliorarea disfuncției endoteliale și a hemostazei. În contextul leziunii de reperfuzie a miocardului, este relevant rolul NETozei în extinderea zonei de leziune ireversibilă a cardiomiocitelor. Posibilitatea reducerii acesteia prin colchicină și momentul administrării după revascularizare necesită justificare clinică distinctă.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru estimarea riscului decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI la 1 an după angioplastie conținutul seric la internare al IL-1β (>7,9 pg/ml) se anunță cu putere predictivă superioară pentru pacienții cu STEMI (AUC=0,914), iar IL-6-R (>3,3 pg/ml) are predicție foarte înaltă (AUC=0,932) pentru pacienții cu NSTEMI. Nivelul înalt al hsCRP (7,8-8,2 mg/L) reflectă intensitatea răspunsului inflamator, dar are o putere predictivă joasă privind riscul decesului. Aplicarea inhibitorilor sau antagoniștilor IL-1β și IL-6-R poate fi un reper important în optimizarea tratamentului individualizat postinfarct al pacienților cu STEMI și NSTEMI.

2. Nivelul seric la internare al NT-proBNP poate fi utilizat ca marker cu valoare predictivă înaltă (AUC=0,820) a decesului doar la pacienții cu STEMI.

3. Endocanul, marker nou al disfuncției endoteliale, poate fi utilizat ca marker cu valoare predictivă înaltă privind decesul pacienților cu STEMI și NSTEMI (AUC = 0,889 și, respectiv, 0,875) la estimarea acestuia în ziua a 7-a după angioplastie.

4. Markerul nou al leziunii cardiomiocitelor, H-FABP (Heart – Fatty Acid Binding Protein) poate fi utilizat ca predictor al leziunii miocardului de reperfuzie în contextul fenomenului Heusch prin determinarea ratei creșterii lui după 24 de ore de la momentul angioplastiei față de nivelul la internare, atât la pacienții cu STEMI, cât și NSTEMI. Rata incrementală >85% este observată la pacienții decedați cu STEMI, iar creșterea de peste două ori este caracteristică pacienților decedați cu NSTEMI.

5. Suportul panoului multimarker utilizat în diagnosticul dereglării microcirculației coronariene la pacienții cu BCCno și a fenotipurilor fiziopatologice impune: (i) creșterea Apo-2 și GDF-15, ca markeri ai remodelării arteriolelor coronariene, rigidității lor și majorării rezistenței; (ii) creșterea microparticulelor plachetare și raportului Willebrand/ADAMTS13, ca predictori ai statusului pro-trombotic activat, (iii) creșterea IL-1β și IL-6-R, ca markeri ai inflamației.

BIBLIOGRAFIE

1. Scholz K.H., Maier S.K.G., Maier L.S. et al. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. Eur Heart J. 2018;39(13):1065–1074. doi:10.1093/eurheartj/ehy004.

2. Zorbozan O., Cevik AA., Acar N., et al. Predictors of mortality in ST-elevation MI patients. A prospective study. Medicine. 2018;97(9):e0065. doi:10.1097/MD.0000000000010065.

3. Kanič V., Vollrath M., Tapajner A., Sinkovic A. Sex-related 30-day and long-term mortality in acute myocardial infarction patients treated with percutaneous coronary intervention. J Women's Health. 2017;26(4):374–379. doi:10.1089/jwh.2016.5957.

4. Cenko E., Yoon J., Kedev S. et al. Sex differences in outcomes after STEMI effect modification by treatment strategy and age. JAMA Intern Med. 2018;178(5):632–639. doi:10.1001/jamainternmed.2018.0514.

5. Sabbag A, Matetzky S, Porter A. et al. Sex differences in the management and 5-Year outcome of young patients (<55 Years) with acute coronary syndromes. Am J Med. 2017;130(11):1324.e15–22. doi:10.1016/j.amjmed.2017.05.028.

6. Marinsec M., Suran D., Sinkovic A. Factors of Hospital Mortality in Men and Women with ST-Elevation Myocardial Infarction – An Observational, Retrospective, Single Centre Study.Dovepress. 2023, volume 16:5955-5968. https://doi.org/10.2147/IJGM.S439414.

7. Jollis J.G., Granger C.B., Zegre-Hemsey J.K. et al. Treatment Time and In-Hospital Mortality Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, 2018-2021. JAMA. 2022;328:2033-2040. doi:10.1001/jama. 2022.20149.

8. Movahed M., John J., Hashemzadeh M. Mortality Trends for Non–ST-segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) in the United States from 1988 to 2004. In: Clin Cardiol. 2012. 34(11):689-692. doi: 10.1002/clc.20968.

9. Nguyen T., Melichova D., Aabel E. et al. Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome—A Prospective 5-Year Follow-Up Study. In: J. Clin. Med. 2023, 12(20), 6598; https://doi.org/10.3390/jcm12206598.

10. Yan F., Zhang Y., Pan Y. et al. Prevalence and associated factors of mortality after percutaneous coronary intervention for adult patients with ST-elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. In: J Res Med Sci. 2023 Mar 16;28:17. doi: 10.4103/jrms.jrms_781_21.

11. Han Y, Bai L, Jeong M et al. Higher Long-Term Mortality in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction than ST-Elevation Myocardial. In: Yonsei Med J. 2021 Apr 20;62(5):400–408. doi: 10.3349/ymj.2021.62.5.400.

12. Zhang L, Liu Z, Zhou L et al. Impact of left ventricular end-diastolic diameter size within 24 hours of hospital admission on outcome events in patients with ST-elevation myocardial infarction. PeerJ. 2026; 14:e21108 https://doi.org/10.7717/peerj.21108.

13. Yehong L, Yan L, Ke C et al. Cardiometabolic index as a novel prognostic biomarker for cardiovascular events in post-percutaneous coronary intervention patients with ST-segment elevation myocardial infarction: two-center retrospective study. Current Medical Research and Opinion. 2025: 41(11):2025–2037. https://doi.org/10.1080/03007995.2025.2605695.

14. Hyun-Woong Park, Chang-Hwan Yoon, Si-Hyuck Kang et al. Early- and late-term clinical outcome and their predictors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction. International Journal of Cardiology, Volume 169, Issue 4, 2013, Pages 254-261, ISSN 0167-5273, https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.132.

15. Horne BD, Atreja N, Venditto J, Wilson T, Muhlestein JB, St. Clair JR, Knowlton KU, Khan ND, Bhalla N, Anderson JL. Contemporary Predictors of Major Adverse Cardiovascular Events Following Percutaneous Coronary Intervention: A Nationally Representative US Sample. Journal of Clinical Medicine. 2024; 13(10):2844. https://doi.org/10.3390/jcm13102844.

16. Иванов М, Попович М, Чебану Л, Иванов В, Попович И, Кобец В. Предикторная значимость маркеров воспаления в отношении паттерна постинфарктного ремоделирования миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(5), 17-24. SCOPUS IF 1.145.

17. Goodwin N, Clare R, Harrington J et al. Morbidity and Mortality Associated With Heart Failure in Acute Coronary Syndrome: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. In: Journal of Herat Failure. 2023, 29(12):1603-1614.

18. Poudel I, Tejpal C, Rashid H, Jahan N. Major Adverse Cardiovascular Events: An Inevitable Outcome of ST-elevation myocardial infarction? A Literature Review. Cureus. 2019 Jul 30;11(7):e5280. doi: 10.7759/cureus.5280. PMID: 31423405; PMCID: PMC6695291.

19. Choi HJ, Lee C, Kim HL, Son YJ. Risk Prediction of Major Adverse Cardiovascular Events Within One Year After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Coronary Syndrome: Machine Learning–Based Time-to-Event Analysis. JMIR Med Inform. 2025;13:e81778. doi: 10.2196/81778.

20. Heusch G. Treatment of Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Ischemic and Pharmacological Postconditioning. Comprehensive Physiology. 2015; 5: 1123-1145. https://doi.org/10.1002/j.2040-4603.2015.tb00650.x

21. Galli M, Niccoli G, De Maria G et al. Coronary microvascular obstruction and dysfunction in patients with acute myocardial infarction. Nat Rev Cardiol. 2024; 21:283-298. https://doi.org/10.1038/s41569-023-00953-4.

22. Singh S, Brown DL, JoneJ FG et al. Residual Angina Following Complete Revascularization in the ISCHEMIA Trial: Frequency, Clinical Characteristics, Health Status, and Cardiovascular OutcomesAm Heart Assoc. 2026;15:e047355. DOI: 10.1161/JAHA.125.047355.

23. Guo Q, Guo Y, Shi S et al. Prognostic implications of coronary microvascular dysfunction in STEMI with and without metabolic syndrome. Revista Española de Cardiología (English Edition). 2025; ISSN 1885-5857, https://doi.org/10.1016/j.rec.2025.12.007.

24. Popovici I, Munteanu M, Ivanov V, Popovici I, Ciobanu L, Cobet V, Popovici M. Predictors of 1-year follow-up period MACE in patients with NSTEMI. In: European Heart Journal. 2024, 45, Suppl.1. https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/Supplement_1/ehae666.1303/7837553 by guest on 27 March 2025

25. Wang K, Basu R, Poglitsch M et al. Elevated Angiotensin 1–7/Angiotensin II Ratio Predicts Favorable Outcomes in Patients With Heart Failure. Circualtion: Heart Failure. 2020; Volume 13, Number 7. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006.

26. Steichert M, Cawello W, Burckhardt BB, Suessenbach FK, Laeer S. On behalf of the LENA Consortium. Angiotensin II/Angiotensin I Ratio as a New Pharmacodynamic Parameter for Population Modelling in Healthy Adults and Children with Heart Failure Treated with Enalapril. Pharmaceutics. 2025; 17(10):1345. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17101345.

27. Mariani A, Spaccarotella CAM, Rea FS et al. Artificial Intelligence and Its Role in the Diagnosis and Prediction of Adverse Events in Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review of the Literature. Life (Basel). 2025 Mar 21;15(4):515. doi:10.3390/life15040515. PMID: 40283070; PMCID: PMC12029043.

28. Cao M, Li C. Prediction of In-Hospital Mortality in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, Based on Interpretable Machine Learning. Applied Sciences. 2025; 15(8):4226. https://doi.org/10.3390/app15084226.

29. Zhang X, Wang X, Xu L et al. The predictive value of machine learning for mortality risk in patients with acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res. 2023; 28:451 (2023). https://doi.org/10.1186/s40001-023-01027-4.

30. Kalhor P, Hamidabad N, Hellou E et al. Abstracts From the American Heart Association's 2025 Scientific Sessions and the American Heart Association's 2025 Resuscitation Science Symposium (Abstract 4357221). Monocyte to Lymphocytes Ratio as a Superior Predictor of Major Cardiovascular Events compared to hs-CRP in Patients with Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease. Circulation. 2026; Volume 152, Number Suppl_3. https://doi.org/10.1161/circ.152.suppl_3.4357221.

31. Li L, Tse G, Bazoukis G et al. Noninvasive Detection of Coronary Microvascular Dysfunction. Curr Cardiol Rev. 2026 Jun 5. doi: 10.2174/011573403X421674260106111919. Epub ahead of print. PMID: 42260784.

32. Badianyama M, Mutyaba A, Tsabedze N. Thirty-Day and One-Year All-Cause Mortality of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Johannesburg, South Africa: Insights from the STEMI HOC-1 Prospective Study. J Cardiovasc Dev Dis. 2025 Jul 24;12(8):282. doi: 10.3390/jcdd12080282. PMID: 40863348; PMCID: PMC12387001.

33. Ekou A, Kipenge R, Yao H et al. Thirty-day and one-year outcomes and predictors of mortality following acute myocardial infarction in Côte d'Ivoire: Data from the REACTIV survey. Arch. Cardiovasc. Dis. 2024;117((Suppl. S1)):S21–S22. doi: 10.1016/j.acvd.2023.10.037.

34. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur. Heart J. 2023;44:3720–3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.

35. Pascual A. STEMI, primary percutaneous coronary intervention and recovering of life expectancy: insights from the SurviSTEMI study. Rev Esp Cardiol. 2021;74(10):829–837830. https://10.1016/j.rec.2020.08.008.

36. Razavi SR, Shah AH, Moussavi Z. Predicting 1-Year Mortality in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) Using Survival Models and Aortic Pressure Signals Recorded During Cardiac Catheterization. Signals. 2026; 7(1):15. https://doi.org/10.3390/signals7010015.

37. Janjani P, Motevaseli S, Asgari N et al. Association between smoking burden and one-year mortality in ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: insights from a regional cohort. Folia Med. (Plovdiv) 2026;68(2):e174430. doi: 10.3897/folmed.68.e174430.

38. Altin S, Miao J. Risk Stratifying Acute Total Occlusions in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Time for a Modified GRACE Score? American Journal of Cardiology, 2025; 256, 170-171.

39. Rao, S.V, O'Donoghue M.L, Ruel M et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI guideline for the management of patients with acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2025; 151(13):e771-e862.

40. Tziakas D, Chalikias G, Al-Lamee R. Total coronary occlusion in non ST elevation myocardial infarction: time to change our practice? Int J Cardiol. 2021; 329:1-8.

41. Yu Q, Wang S, Zhaos Y. Impact of acute total occlusion of the culprit vessel on prognosis and risk stratification in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol. 2025; 254:139-146.

42. Domienik-Karłowicz, Justyna, et al. "Fourth universal definition of myocardial infarction. Selected messages from the European Society of Cardiology document and lessons learned from the new guidelines on ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome." Cardiology journal 28.2 (2021): 195-201.

43. Zuccarelli V, Giunti F, Chiarito M, Pivato CA, Stefanini GG. Revascularization strategies in Non-ST segment elevation myocardial infarction: the clash continues. Front Cardiovasc Med. 2025 Aug 20;12:1614843. doi: 10.3389/fcvm.2025.1614843. PMID: 40910145; PMCID: PMC12405298.

44. Dawson LP, Rashid M, Dinh DT et al. No-Reflow Prediction in Acute Coronary Syndrome During Percutaneous Coronary Intervention: The NORPACS Risk Score. Circulation: Cardiovascular Interventions. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2024; Volume 17, Number 4. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.01373.

45. Omar M, Kang M, Jung M et al. Association and Prognostic Implications of "No-Reflow Phenomenon" and Hypercoagulability in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. JACC Journals, JACC: Asia, Archives 2025; Vol. 5 No. 11

46. Shivani Rao, Rajeev Bhardwaj, P.C. Negi, Ranjit Kumar Nath. No reflow phenomenon in CAD patients after percutaneous coronary intervention: A prospective hospital based observational study. Indian Heart Journal, 2023, Volume 75, Issue 2,Pages 156-159. ISSN 0019-4832. https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.02.002.

47. Malakouti S, Hashim A, Frazzetto M, Cortese B. No-Reflow During Coronary Interventions: A Narrative Review. Journal of Clinical Medicine. 2025; 14(22):7976. https://doi.org/10.3390/jcm14227976.

48. Kindberg KM, Broch K, Andersen G et al. Neutrophil Extracellular Traps in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Reduced by Tocilizumab and Associated With Infarct Size. JACC Adv. 2024 Aug 15;3(9):101193. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101193. PMID: 39247678; PMCID: PMC11378880.

49. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C et al. Neutrophil extracellualr traps kill bactreria. Science, 2004; 303:1532-1535.

50. Hidalgo A., Libby P., Soehnlein O., Aramburu I.V., Papayannopoulos V., Silvestre-Roig C. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology. Cardiovasc Res. 2022;118:2737–2753. doi: 10.1093/cvr/cvab329.

51. Zhang, X., Song, H., Liu, D. et al. S100A12 triggers NETosis to aggravate myocardial infarction injury via the Annexin A5-calcium axis. Nat Commun 16, 1746 (2025). https://doi.org/10.1038/s41467-025-56978-5.

52. Chen T, Li Y, Sun R et al. Receptor-mediated NETosis on neutrophils. Front Immunol, 2021, 12:775267.

53. Natorska J, Zabczyk M, Undas A. Neutrophil extracellular traps (NETs) in cardiovascular diseases: From molecular mechanisms to therapeutic interventions. Kardiol Pol. 2023;81(12):1205-1216. DOI: 10.33963/v.kp.98520.

54. Heger LA, Haessner J, Wolf D et al. Sustained elevation of NLRP3 expression primes neutrophils for NET release following ST-segment myocardial infarction. European Heart Journal. 2025; Volume 46, Issue Supplement_1, November 2025, ehaf784.4694, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf784.4694.

55. Varshney A, Ram VS, Pankaj K. Beyond troponins: Emerging diagnostic significance of novel markers in NSTEMI. Global Cardiology Science and Practice. https://doi.org/ 10.21542/gcsp.2024.33.

56. You J, Hally K, Larsen PD, Holley AS. Increased levels of low-density neutrophils (LDNs) in myocardial infarction. Acta Cardiologica, 2022, 10:1-8.

57. Zambrano F, Uribe P, Schulz M, Hermosilla C, Taubert A, Sánchez R. Antioxidants as Modulators of NETosis: Mechanisms, Evidence, and Therapeutic Potential. International Journal of Molecular Sciences. 2025; 26(11):5272. https://doi.org/10.3390/ijms26115272.

58. Shahzad, A., Ni, Y., Yang, Y. et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in health and disease. Mol Biomed. 2025; 6:130. https://doi.org/10.1186/s43556-025-00337-9.

59. Popovici Mihail, Ivanov Victoria, Popovici Ion, Ciobanu Lucia, Munteanu Mihaela, Moraru Ion, Popovici Ion, Cobeț Valeriu. ”NET-OZA în infarctul miocardic acut fără elevarea segmentului ST: semnificații fiziopatologice și markeri circulanți ”Buletinul de științe a Moldovei, Științe medicale. 2023, vol 1(75), 17-27. ISSN 1857-0011.

60. Myrmel M, Steiro O, Tjora H et al. Circulating Markers of Neutrophil Extracellular Traps for Long-Term Prognosis in Patients With Acute Chest Pain. Journal of the American Heart Association. 2026; Volume 15, Number 4. https://doi.org/10.1161/JAHA.125.043680.

61. Yiu, J.Y.T., Hally, K.E., Larsen, P.D. et al. Neutrophil-Enriched Biomarkers and Long-Term Prognosis in Acute Coronary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis. J. of Cardiovasc. Trans. Res. 17:426–447 (2024). https://doi.org/10.1007/s12265-023-10425-2.

62. Vaidya K, Tucker B, Kurup R et al. Colchicine Inhibits Neutrophil Extracellular Trap Formation in Patients With Acute Coronary Syndrome After Percutaneous Coronary Intervention. J Am Heart Assoc. 2021 Jan 5;10(1):e018993. doi: 10.1161/JAHA.120.018993. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33346683; PMCID: PMC7955504.

63. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. N Engl J Med. 2019;381:2497–2505.

64. Li YW, Chen SX, Yang Y et al. Colchicine Inhibits NETs and Alleviates Cardiac Remodeling after Acute Myocardial Infarction. Cardiovasc Drugs Ther. 2024 Feb;38(1):31-41. doi: 10.1007/s10557-022-07326-y. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35900652.

65. Blasco A, Rosell A, Castejón R et al. Inflammatory and neutrophil extracellular trap markers to predict cardiac events after ST-segment elevation myocardial infarction. PLoS One. 2025 Apr 1;20(4):e0319759. doi: 10.1371/journal.pone.0319759. PMID: 40168324; PMCID: PMC11960995.

66. Radbakhsh S, Kovanen PT, Sahebkar A. Regulating NETosis: an emerging facet of statin pleiotropy. Drug Discov Today. 2022;27:675–677.

67. Stepien K, Natorska J, Zabczyk M et al. The high-dose statin treatment reduces neutrophil extracellular traps formation in patients with coronary artery disease. European Heart Journal. 2024; Volume 45, Issue Supplement_1. ehae666.3293. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae666.3293.

68. Popovici M, Ivanov V, Popovici I, Ciobanu L, Munteanu M, Popovici I, Cobeț V. Panoul multi-marker la pacienții cu infarct miocardic acut fără supradenivelarea de segment ST: repere patogenetice și de diagnostic. Buletinul de științe a Moldovei, Științe medicale. 2023, vol 1(75), 33-41. ISSN 1857-0011.

69. Bulnes JF, González L, Velásquez L et al. Role of inflammation and evidence for the use of colchicine in patients with acute coronary syndrome. Front. Cardiovasc. Med. 2024; 11:1356023. doi: 10.3389/fcvm.2024.1356023.

70. Buckley LF, Libbi P. Colchicine's role in cardiovascular diseases management. Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2024; Volume 44, Number 5. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.3198

71. Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S et al. Randomized trial of interleukin-6 receptor inhibition in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. (2021) 77(15):1845–55. 10.1016/j.jacc.2021.02.049.

72. Park, S.B., Lee, D.H., Kim, S.Y. et al. The Inflammasome-NETosis Axis: A Critical Pathway in Atherosclerosis Pathogenesis and Therapeutic Targeting. Innov. Acupunct. Med. 2025; 18:12 (2025). https://doi.org/10.1186/s44424-025-00014-2.

73. Han, X., Jiang, Z., Hou, Y. et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury upregulates nucleostemin expression via HIF-1α and c-Jun pathways and alleviates apoptosis by promoting autophagy. Cell Death Discov. 10, 461 (2024). https://doi.org/10.1038/s41420-024-02221-x.

74. MUNTEANU Mihaela, POPOVICI Ion Ion, IVANOV Victoria, POPOVICI Mihail, CIOBANU Lucia, POPOVICI Ion, MORARU Ion, TACU Lilia, COBEȚ Valeriu. Efectul remediilor naturale asupra restabilirii postischemice a cordului Buletinul de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2026, nr.1(84), p. 154-63. ISSN 1857-0011.

75. Ivanov M., Tacu L., Ivanov V., Popovici I., Ciobanu L., Todiraș M., Moraru I., Cobeț V., Popovici M. Inhibiția TNF- alfa ameliorează evoluția funcțională post-infarct a cordului. Congresul National de Cardiologie, Romanian Journal of Cardiology. 2019, vol. 29, p. 313-314 (Poster 243).

76. M.Popovici, M.Munteanu, I.Popovici, V.Ivanov, L.Ciobanu, L.Tacu, V.Cobe|. "Ang l-7 amelioreaza, toleranta miocardului la ischemie și reperfuzie periclitate de Thapsigargin". Lucrări rapid comentate. Al 61-lea Congres National de Cardiologie, Romania,21-24 septembrie 2022.

77. Munteanu M, Popovici M, Ivanov V, Ciobanu L, Popovici I, Moraru I, Cobeț V. Contiguitatea funcțională a cordului în remodelarea post-infarct a miocardului. În: Buletinul AȘM, 2024, 1(78):106-114. ISSN 1857-0011.

78. Juricic S, Klac J, Stojkovic S et al. Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury: A Narrative Review. Cells. 2026; 15(3):265. https://doi.org/10.3390/cells15030265.

79. Heusch G. Myocardial ischemia/reperfusion: Translational pathophysiology of ischemic heart disease. Med. 2024 Jan 12;5(1):10-31. doi: 10.1016/j.medj.2023.12.007. PMID: 38218174.

80. Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. Nat Rev Cardiol. 2020;17:773-789.

81. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. Circ Res. 2015;116:674-699.

82. Gerd Heusch, Bernard J. Gersh, The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge, European Heart Journal, Volume 38, Issue 11, 14 March 2017, Pages 774–784, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw224.

83. Kubota A, Frangogiannis NG. Macrophages in myocardial infarction. Am J Physiol Cell Physiol. 2022 Oct 1;323(4):C1304-C1324. doi: 10.1152/ajpcell.00230.2022. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36094436; PMCID: PMC9576166.

84. Strizova Z, Benesova I, Bartolini R et al. M1/M2 macrophages and their overlaps - myth or reality? Clin Sci (Lond). 2023 Aug 14;137(15):1067-1093. doi: 10.1042/CS20220531. PMID: 37530555; PMCID: PMC10407193.

85. Wudi Li, Sheng-an Su, Yuan Zhu et al. TREM2+ macrophages confers post-infarction cardioprotection by restraining ROS via NLRP3 inflammasome. Biochemical Pharmacology, 2026, 118051, ISSN 0006-2952. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2026.118051.

86. Popovici M, Munteanu M, Popovici I, Ivanov V, Ciobanu L, Moraru I, Rotaru V, Tacu L, Todiraș M, Cobeț V. Beneficiul tratamentului antiinflamator prin IL-10 dovedit in modele experimentale de insuficiența cardiacă. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2022,vol.| (72),65-72.

87. M.Popovici, M.Munteanu, I.Popovici, V.Ivanov, L.Ciobanu, L.Tacu, V.Cobef. ”Beneficii

cardiace ale IL-10 comune pentru diferite modele experimentale de insuficienfa cardiacă”. Poster. Al 61-lea congres National de cardiologie, Romania,2l-24 septembrie 2022.

88. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. Circulation. 1990;81(4):1161–72.

89. Marcos-Garcés V, Bertolín-Boronat C, Merenciano-González H et al. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction—Pathophysiology, Diagnostic Approach and Management During Cardiac Rehabilitation. International Journal of Molecular Sciences. 2025; 26(22):10964. https://doi.org/10.3390/ijms262210964.

90. Logeart, D.; Taille, Y.; Derumeaux, G.; Gellen, B.; Sirol, M.; Galinier, M.; Roubille, F.; Georges, J.-L.; Trochu, J.-N.; Launay, J.-M.; et al. Patterns of Left Ventricular Remodeling Post-Myocardial Infarction, Determinants, and Outcome. Clin. Res. Cardiol. 2024, 113, 1670–1681.

91. Hnat T, Veselka J, Honek J. Left Ventricular Reverse Remodelling and Its Predictors in Non-ischaemic Cardiomyopathy. ESC Heart Fail. 2022, 9, 2070–2083.

92. Stefan Frantz, Moritz Jens Hundertmark, Jeanette Schulz-Menger et al. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies, European Heart Journal, Volume 43, Issue 27, 14 July 2022, Pages 2549–2561, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac223.

93. Yong, J., Tao, J., Wang, K. et al. Post-myocardial Infarction Cardiac Remodeling: Multidimensional Mechanisms and Clinical Prospects of Stem Cell Therapy. Stem Cell Rev and Rep. 2025; 21:1369–1427 (2025). https://doi.org/10.1007/s12015-025-10888-7.

94. Gajarsa J, Kloner P. Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: A review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities. Heart Failure Reviews, 2019, 16(1): 13-21.

95. Da Lu, Wei Jiang, Xi Zhang et al. Neutrophil extracellular trap (NET)-targeted nanoparticles alleviate myocardial ischemia–reperfusion injury in mice by inhibiting macrophage–myofibroblast transition. Chemical Engineering Journal. 2025; Volume 525, 170171, ISSN 1385-8947, https://doi.org/10.1016/j.cej.2025.170171.

96. Chen S, Hong X, Wu Y, Chen Z. Diagnostic and Prognostic Significance of microRNA-208a in Acute Myocardial Infarction. Dis Markers. 2022 May 14;2022:7030722. doi: 10.1155/2022/7030722. PMID: 35607440; PMCID: PMC9124095.

97. Sherpa MD, Sonkawade SD, Jonnala V, Pokharel S, Khazaeli M, Yatsynovich Y, Kalot MA, Weil BR, Canty JM Jr, Sharma UC. Galectin-3 Is Associated with Cardiac Fibrosis and an Increased Risk of Sudden Death. Cells. 2023 Apr 23;12(9):1218. doi: 10.3390/cells12091218. PMID: 37174619; PMCID: PMC10177039.

98. Liu T, Yang F. Galectin-3 in acute myocardial infarction: from molecular mechanisms to clinical translation. Front. Mol. Biosci. 2025; 12:1730173. doi: 10.3389/fmolb.2025.1730173.

99. Rathouska JU, Mrazkova J, Andrys C. et al. Soluble endoglin reflects endothelial dysfunction in myocardial infarction patients: a retrospective observational study. Int. J. Med. Sci. 2025, 22 (13), 3220-3228. DOI: 10.7150/ijms.115222.

100. Mitsis A, Sokratous S, Karmioti G et al. The Role of C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction: Unmasking Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Insights. J Clin Med. 2025 Jul 7;14(13):4795. doi: 10.3390/jcm14134795. PMID: 40649166; PMCID: PMC12250735.

101. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC). Eur Heart J. (2018) 39(2):119–77. 10.1093/eurheartj/ehx393.

102. Chen W, Tan X, Du X et al. Prediction models for major adverse cardiovascular events following ST-segment elevation myocardial infarction and subgroup-specific performance. Front Cardiovasc Med. 2023 Apr 25;10:1181424. doi: 10.3389/fcvm.2023.1181424. PMID: 37180806; PMCID: PMC10167292.

103. Yan J, Jin N, Xu C et al. Multi-omics landscape and machine learning predictors of acute and chronic coronary syndrome diagnosis in young patients. Journal of Advanced Research. 2026, ISSN 2090-1232. https://doi.org/10.1016/j.jare.2026.05.015.

104. Shetty MK, Kunal S, Girish MP, Qamar A. Machine learning based model for risk prediction after ST-elevation myocardial infarction: insights from the north India ST elevation myocardial infarction (NORIN-STEMI) registry. Int J Cardiol. 2022;362:6–13. 10.1016/j.ijcard.2022.05.023.

105. Stătescu C, Anghel L, Tudurachi B-S et al. From Classic to Modern Prognostic Biomarkers in Patients with Acute Myocardial Infarction. International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23(16):9168. https://doi.org/10.3390/ijms23169168.

106. Savic L, Simic D, Lasica R et al. Predictors of Major Adverse Cardiovascular Events in Stable Patients After ST Elevation Myocardial Infarction. Clinics and Practice. 2025; 15(6):106. https://doi.org/10.3390/clinpract15060106.

107. Popovici, Mihail, Ivanov, Victoria, Popovici, Ion, Ciobanu, Lucia, Munteanu, Mihaela, Popovici, Ion, Cobeţ, Valeriu. Panoul multi-marker la pacienții cu infarct miocardic acut fără supradenivelarea de segment ST: repere patogenetice și de diagnostic. In: Buletinul Academiei de

Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2023, nr. 1(75), pp. 33-40. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.05.

108. Caragea (Danila), Tatiana, Ivanov, Mihaela, Ciobanu, Lucia, Cobeţ, Valeriu, Dicusar, Olga, Tărîţă, Dumitru, Popovici, Mihail. Microveziculele derivate din trombocite în bolile cardiovasculare. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2024, nr. 1(78), p. 166-178. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.17

109. Zara M. Circulating Small Extracellular Vesicles Reflect the Severity of Myocardial Damage in STEMI Patients. Biomolecules. 2023, 13, 1470. https://doi.org/10.3390/biom13101470.

110. Popovici, Ion; Ciobanu, Lucia; PopovicI, Ion; Ivanov, Victoria; Cobeț, Valeriu; Popovici, Mihail; Munteanu, Mihaela. Common predictors of death in patients with STEMI and NSTEMI during the first year of the postinfarction period. In: European Heart Journal, 2025, vol. 46, Supplement_1: ehaf784.2036. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf784.2036. IF – 37,6. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf784.2036.

111. Xin J, Liu Y, Zhang C, et al. Predictive value of novel inflammatory markers combined with GRACE score for in-hospital outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a retrospective observational study. BMJ Open. 2025; 15:e096621. doi: 10.1136/bmjopen-2024-096621.

112. Alhawamdeh N, Hani DAB, Alshraideh JA et al. Novel inflammatory markers predict cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. Heart & Lung. 2026; 75:111-116. https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2025.09.014.

113. L.Ciobanu, I.Popovici, V.Ivanov, V.Cobet, M.Ivanov, M.Popovici. Diagnostic and prognostic value of neopterin and RNA-ase in patients with STEMI and NSTEMI. European Heart Journal. 2020; Volume 41, Issue Supplement_2, November 2020, ehaa946.1681, https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.1681 (IF. 29.983).

114. Xu, D., Liu, Y., Ye, J. et al. Evaluating the predictive value of the CALLY index for MACE events in STEMI patients: a comparative analysis across admission and discharge time points. J Cardiothorac Surg. 2026; 21:4. https://doi.org/10.1186/s13019-025-03763-6.

115. Cao S, Li Y, Ye J et al. The value of D-dimer to lymphocyte ratio in predicting clinical outcomes after percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a retrospective study. Int Immunopharmacol. 2024;128:111556.

116. Yang Z, Li Y, Guo T. The effect of inflammatory markers on mortality in patients with acute myocardial infarction. Sci Rep. 2025; 15:14514. https://doi.org/10.1038/s41598-025-98408-y.

117. Shrestha ABB, Mainali N, Shrestha S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for determining long term prognosis in patients with non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI); a systematic review and meta-analysis. Circulation. 2023, 148:12796. 10.1161/circ.148.suppl_1.12796.

118. Rajput J, Yadav I, Oyarebu BO, et al. Prognostic Value of Cardiac Biomarkers in Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2026; 18(5): e109961. doi:10.7759/cureus.109961.

119. Tian D, Yu N, Mao T et al. Prediction of long-term major adverse cardiac events after myocardial infarction: value of combination of inflammatory biomarkers and GRACE score. Front. Cardiovasc. Med. 2025; 12:1591578. doi: 10.3389/fcvm.2025.1591578.

120. Broch K, Anstensrud A, Woxholt S et al. Randomized trial of interleukin-6 receptor inhibition in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2021; 77(15):1845–55. 10.1016/j.jacc.2021.02.049.

121. Pan K, Xu C, Chen C et al. Soluble interleukin-2 receptor combined with interleukin-8 is a powerful predictor of future adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction. Front Cardiovasc Med. 2023; 0:1110742. 10.3389/fcvm.2023.1110742.

122. Pál K, Mănescu I-B, Lupu S, Dobreanu M. Emerging Biomarkers for Predicting Clinical Outcomes in Patients with Heart Disease. Life. 2023; 13(1):230. https://doi.org/10.3390/life13010230.

123. Guțan I, Vataman E, Bursacovschi D, Mihalache G. Profilul inflamator subclinic în relație cu severitatea insuficienței cardiace cronice de etiologie ischemică. Buletinul AȘM. 2026; DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2026.1-84.09.

124. Buzle AM, Matache P, Moisi MI et al. Clinical and Inflammatory Determinants of Heart Failure Severity Following Myocardial Infarction: Implications for Post-Infarction Care. Journal of Cardiovascular Development and Disease. 2026; 13(5):197. https://doi.org/10.3390/jcdd13050197.

125. Liu Z, Cheng J, Zhou S et al. Prediction of major adverse cardiovascular events following acute myocardial infarction using electrocardiogram DETERMINE score. BMC Cardiovasc Disord. 2024; 24: 705 (2024). https://doi.org/10.1186/s12872-024-04409-6.

126. Kobets AV, Petyunina OV, Kopitsa MP. Value of echocardiographic markers in prediction of major adverse cardiac events in patients after ST-elevation myocardial infarction. European Heart Journal Cardiovascular Imaging. 2026; 27(Supplement_1). DOI:10.1093/ehjci/jeaf367.528.

127. Yuankun Gu, Yu Zhang, Deshan Yao et al. Prognostic value of TIMI risk score combined with systemic immune-inflammation index and lipoprotein(a) in patients with ST-Segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. IJC Heart & Vasculature. 2025; Volume 56, 2025, 101599, ISSN 2352-9067, https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2025.101599.

128. Xia Y, Xia C, Wu L et al. Systemic immune inflammation index (SII), system inflammation response index (SIRI) and risk of all-cause mortality and cardiovascular mortality: A 20-year follow-up cohort study of 42,875 US adults. J. Clin. Med. 2023; 12:1128. doi:10.3390/jcm12031128.

129. Orlandi M, Mazzotta R, Ciardetti N et al. The Role of Serum Biomarkers for the Differential Diagnosis and Prognostic Assessment of Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries: A Narrative Review. Journal of Clinical Medicine. 2026; 15(7):2593. https://doi.org/10.3390/jcm15072593.

130. Becirovic A, Becirovic E, Begagic M et al. Lipid Inflammatory Indices as Predictors of Major Adverse Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Dual Antiplatelet Therapy and Statins. Cureus. 2025; DOI: 10.7759/cureus.89136.

131. Lu C, Zhou F, Xian H et al. Serum IL-38 Level Was Associated with Incidence of MACE in the STEMI Patients. Int J Gen Med. 2023;16:2987-2997.

https://doi.org/10.2147/IJGM.S417471.

132. Kopp K, Lichtenauer M, Paar V et al. Diagnostic Biomarkers for Risk Estimation of In-Hospital and Post-Discharge Cardiovascular Mortality in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Patients. Journal of Clinical Medicine. 2025; 14(18):6632.

133. Di Vito L, Scalone G, Di Giusto F et al. Predictors of Five-Year Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndromes. Journal of Cardiovascular Development and Disease. 2025; 12(6):234. https://doi.org/10.3390/jcdd12060234.

134. MUNTEANU (IVANOV), Mihaela. Predicția complicațiilor majore la pacienții cu infarct miocardic cu și fără elevarea segmentului ST: de la markeri clasici la markeri contemporani în estimarea dereglării microcirculației coronariene. In: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2024, nr. 1(78), pp. 7-16. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.01.

135. Xiong X, Wang J, Ren L et al. The emerging pathological mechanism of coronary microvascular dysfunction: a narrative review. Metab Target Organ Damage. 2025;5:54. https://dx.doi.org/10.20517/mtod.2025.71.

136. Bentea G, Awada A, Berdaoui B. Should We Revisit the Clinical Value of Fractional Flow Reserve in the Era of Coronary Microvascular Dysfunction? In: Biomedicines. 2025, 13(5), 1086; https://doi.org/10.3390/biomedicines13051086.

137. Murai T, Kakuta T, Hibi K et al. Intracoronary physiological indices for coronary microvascular dysfunction: from concept to clinical application. Cardiovasc Interv and Ther. 2026; https://doi.org/10.1007/s12928-026-01252-8.

138. Zhu, H., Wang, H., Zhu, X. et al. The Importance of Integrated Regulation Mechanism of Coronary Microvascular Function for Maintaining the Stability of Coronary Microcirculation: An Easily Overlooked Perspective. In. Adv Ther 40. 2023. 76–101 (2023). https://doi.org/10.1007/s12325-022-02343-7.

139. Carrington J, Goings D, Raphael C. Phenotypic characterization of coronary microvascular dysfunction using intracoronary provocation agents. In: JACC Journals JACC Archives. 2024. Vol. 83 No. 13_Supplement. 858.

140. Buda KG, Mallick S, Kohl LP. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: Current management strategies. In: Cleve Clin J Med. 2024; 4 Dec 2;91(12):743-753. doi: 10.3949/ccjm.91a.19127.

141. Smilowitz NR, Prasad M, Wodmer RJ. Comprehensive Management of ANOCA, Part 2—Program Development, Treatment, and Research Initiatives: JACC State-of-the-Art Review. In: Cardiology, Volume 82, Issue 12, 19 September 2023, Pages 1264-1279.

142. Reynolds H, Diaz A, Cyr D et al. Ischemia With Nonobstructive Coronary Arteries: Insights From the ISCHEMIA Trial. In: JACC: Cardiovascular Imaging. 2023, Volume 16, Issue 1, Pages 63-74, https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.06.015.

143. Mehta P, Quesada O, Al-Badri A et al. Ischemia and no obstructive coronary arteries in patients with stable ischemic heart disease. In: International Journal of Cardiology. 2022, Volume 348, Pages 1-8, https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.12.013.

144. Garcia-Osuna A, Sans-Rosello J, Ferrero-Gregori A et al. Risk assessment after ST-segment elevation myocardial infarction: can biomarkers improve the performance of clinical variables? J. Clin. Med., 11 (5) (2022), p. 1266. 10.3390/jcm11051266.

145. Du X, Liu J, Zhou, J et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 associated with microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. In: BMC Cardiovasc Disord 24, 691 (2024). https://doi.org/10.1186/s12872-024-04364-2.

146. Scarcini R, Kotronias R, Della Mora F et al. Angiography-Derived Index of Microcirculatory Resistance to Define the Risk of Early Discharge in STEMI. In: Circulation: Cardiovascular Interventions. 2024, Volume 17, Number 3. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.01355.

147. Dimitriadis, K., Theofilis, P., Koutsopoulos, G. et al. The role of coronary microcirculation in heart failure with preserved ejection fraction: An unceasing odyssey. Heart Fail Rev 30, 75–88 (2025). https://doi.org/10.1007/s10741-024-10445-3.

148. Velollari O, Rommel KPh, Kresola KP et al. Focusing on microvascular function in heart failure with preserved ejection fraction. In: Heart Fail Rev. 2025. https://doi.org/10.1007/s10741-024-10479-7.

149. Paolisso P, Gallinoro E, Belmonte M et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure: characterization of patterns in HFrEF versus HFpEF. In: Circ Heart Fail. 2024. 17(1):e010805. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010805.

150. Dou H, Feher A, Davila AC et al. Role of Adipose tissue endothelial ADAM17 in age-related coronary microvascular dysfunction. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2017;37(6):1180−1193. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309430.

151. Roy R, Wang H, Huang S et al. Abstract 4143303: Association of Preeclampsia with Long-Term Coronary Microvascular Dysfunction Utilizing Cardiac Stress Magnetic Resonance Imaging. In: Circulation. Volume 150, Number Suppl_1. https://doi.org/10.1161/circ.150.suppl_1.414330.

152. Dankar R, Wehbi J, Atasi M et al. Coronary microvascular dysfunction, arrythmias, and sudden cardiac death: A literature review. In: American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice. 2024, Volume 41, 100389, https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100389.

153. Boerhout CB, Waard GdW, Lee JM et al Prognostic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILIAS registry. In: EuroIntervention. 2022, 18, 719–728.

154. Ford T, Ong P, Sechtem U et al. Assessment of Vascular Dysfunction in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease: Why, How, and When. In: JACC: Cardiovascular

Interventions. 2020, Volume 13, Issue 16, Pages 1847-1864, https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.052.

155. Canty Jr, J.M., Weil, B.R. Coronary microvascular dysfunction is a determinant of perfusion–contraction matching during ischemia. Basic Res Cardiol. 2026; 121:39–42. https://doi.org/10.1007/s00395-025-01151-8.

156. Galante D, Viceré A, Marrone A et al. Fractional flow reserve (FFR) and index of microcirculatory resistance (IMR) relationship in patients with chronic or stabilized acute coronary syndromes. In: International Journal of Cardiology. 2025, Volume 422, 132978, https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2025.132978.

157. Ford TJ, Corcoran D, Padmanabhan S et al. Genetic Dysregulation of Endothelin-1 is Implicated in Coronary Microvascular Dysfunction. European Heart Journal. 2020; 41:3239–3252.

158. Wayne N, Singamneni V, Vnekatesh R et al. Genetic Insights Into Coronary Microvascular Disease. In: Microcirculation. 2025, 4;32(1):e12896. doi: 10.1111/micc.12896.

159. Gurgogline F, Benatti G, Denergi A et al. Coronary microvascular dysfunction: insight on prognosis and future perspectives. In: Rev Cardiovasc Med. 2025, 26(1):25757. https://doi.org/10.31083/RCM25757.

160. La Vecchia G, Fumarulo I, Caffe A et al. Microvascular Dysfunction across the Spectrum of Heart Failure Pathology: Pathophysiology, Clinical Features and Therapeutic Implications. In: Int J Mol Sci. 2024. 25(14):7628. DOI: 10.3390/ijms25147628.

161. Galante D, La Vecchia G, Leone A, Vrea F. Coronary microvascular dysfunction in angina and non-obstructive coronary arteries: Pathophysiology, diagnosis, novel markers and therapy. In: Pol Heart J 2025;83(3):269-276/ DOI: 10.33963/v.phj.105217.

162. Watanabe T, Kanaji Y, Usui E et al. Epicardial Coronary Spasm in Left-Anterior-Descending-Artery and Coronary Microvascular Spasm in Right-Coronary-Artery. In: JACC: Case Reports. 2025, 103304, https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2025.103304.

163. Rehan R, Wong CCY, Weaver J et al. Multivessel coronary function testing increases diagnostic yield in patients with angina and nonobstructive coronary arteries. In: JACC Cardiovasc Interv. 2024, 17 (9):1091-1102. 10.1016/j.jcin.2024.03.007.

164. Crea F, Montone RA, Rinaldi R. Pathophysiology of coronary microvascular dysfunction. In: Circ J. 2022, 86(9): 1319–1328. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0848.

165. Milzi A, Dettori R, Lubberich R et al. Coronary microvascular dysfunction is a hallmark of all subtypes of MINOCA. In: Clin Res Cardiol. 2024, 13(12):1622-1628. doi: 10.1007/s00392-023-02294-1. Epub 2023 Sep 2.

166. Foa A, Canton K, Bodega F et al. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: from pathophysiology to therapeutic strategies. In: J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2023, May 1;24(Suppl 2):e134-e146. doi: 10.2459/JCM.0000000000001439.

167. Sucato V, Testa G, Puglisi S et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Intracoronary imaging-based diagnosis and management. In: J Cardiol. 2021, May;77(5):444-451. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.01.001. Epub 2021 Jan 16.

168. Takahashi J, Onuma S, Hao K et al. Pathophysiology and diagnostic pathway of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. In: J Cardiol. 2024 Jan;83(1):17-24. doi: 10.1016/j.jjcc.2023.07.014. Epub 2023 Jul 29.

169. Khattab E, Karelas D, Pallas T et al. MINOCA: A Pathophysiological Approach of Diagnosis and Treatment—A Narrative Review. In: Biomedicines. 2024, 12(11), 2457; https://doi.org/10.3390/biomedicines12112457.

170. Konijnenberg L, Damman P, Duncker D et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. In: Cardiovasc Res. 2019, Nov 9;116(4):787–805. doi: 10.1093/cvr/cvz301.

171. Stone P, Maehara A, Coskun A et al. Role of Low Endothelial Shear Stress and Plaque Characteristics in the Prediction of Nonculprit Major Adverse Cardiac Events: The PROSPECT Study. In: JACC: Cardiovascular Imaging. 2018, Volume 11, Issue 3, Pages 462-471, https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.01.031.

172. Siasos G, Sara J, Zaromytidou M et al. Local Low Shear Stress and Endothelial Dysfunction in Patients With Nonobstructive Coronary Atherosclerosis. In: Cardiology. 2018, Volume 71, Issue 19, 15 May 2018, Pages 2092-2102. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.073.

173. Flores C, Díez-Delhoyo F, Sanz-Ruiz R et al. Microvascular dysfunction of the non-culprit circulation predicts poor prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. In: Int J Cardiol Heart Vasc, 39 (2022 Mar 15), Article 100997, 10.1016/j.ijcha.2022.100997.

174. Paiva L, Gutiérrez E, Ferreira M, Gonçalves L. Microcirculation Function in Non-ST-elevation Myocardial Infarction after the Index Event and at Follow-Up. In: CJC Open. 2025, https://doi.org/10.1016/j.cjco.2025.04.005.

175. Brown B, Watson D, Boatwright W et al. Elevated Levels of Lp(a) are Associated with Circulating Levels of PCSK9 and Coronary Atherosclerosis as Detected by Cardiac Computed Tomography Angiography. In: Pathophysiology of atherosclerosis. 2024, Volume 18, Issue 4, Supplement E577-E578July-August, 2024.

176. Tian R, Wang Z, Zhang S et al. Growth differentiation factor-15 as a biomarker of coronary microvascular dysfunction in ST-segment elevation myocardial infarction. In: Heliyon. 2024. Volume 10, Issue 15, 15 August 2024, e35476. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35476.

177. Ashkrabhu N, Quesada O, Roca Y. INOCA/ANOCA: mechanisms and novel treatment. In: Am Heart J Plus. 2023, May 12;30:100302. doi: 10.1016/j.ahjo.2023.100302.

178. Al-Khayatt B, Perera D, Rahman H. The role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. In: American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice. 2024, Volume 41, May 2024, 100387. https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100387.

179. Paulus WJ, Zile MR. From systemic inflammation to myocardial fibrosis. In: Circulation Research. 2021;128:1451–1467. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318159.

180. Dryer K, Gajjar M, Narang N et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. In. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 314 (5) (2018 Feb 9), pp. H1033-H1042. [Internet]. Available from: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00680.2017.

181. Lee J, Lee S, Gim D et al. Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular outcomes (Multicenter FLOW-CMD Registry): a prospective, multicentre cohort study in South Korea. The Lancet, 2026; Online firstMay 21, 2026.

182. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia. J Am Coll Cardiol. 2010;55(25):2825–2832.

183. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407–477.

184. Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2018;254:1–9.

185. Camici PG, D'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. Nat Rev Cardiol. 2015;12(1):48–62.

186. Pargaonkar VS, Schnittger I, Wong C et al. Angina with non-obstructive coronary arteries and myocardial bridge: long-term outcomes of surgical unroofing. European Heart Journal. 2026; ehag373. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag373.

187. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, Murthy VL, Shah NR, Foster CR, et al. Sex differences in coronary microvascular dysfunction and microvascular angina. Circulation. 2022;145(14):1037-1050.

188. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI expert consensus document on ischemia with non-obstructive coronary arteries (INOCA). Eur Heart J. 2024;45(4):245-258.

189. Ford TJ, Stanley B, Good R et al. Coronary microvascular angina: the CorMicA trial. Eur Heart J. 2022;43(11):1102-1113.

190. Ong P, Camici PG, Beltrame JF et al. Ischemia with non-obstructive coronary arteries: pathophysiology, diagnosis and management. Int J Cardiol. 2023;371:245-254.

191. Ferrari R, Pavasini R, Camici PG et al. Metabolic therapy with trimetazidine in ischemic heart disease: clinical evidence and perspectives. Cardiovasc Drugs Ther. 2022;36(6):1047-1059.

192. Fedele D, Amicone S, Armillotta M et al. Late-presenting ST-segment elevation myocardial infarction: is it just a matter of time? From temporal cutoffs to biological staging. Trends in Cardiovascular Medicine. 2026; ISSN 1050-1738, https://doi.org/10.1016/j.tcm.2026.05.002.

193. Surev A, Ciobanu L, Ivanov V, Popovici I, Cobet V, Pipovici M. Myocardial remodeling in NSTEMI patients with intermediate and low cardiovascular risk exposed to delayed revascularization. Moldovan Medical Journal. 2021; 64(2):26-32.

194. Terkelsen CJ, Lassen J, Norgaard B et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. In: European Heart Journal, Volume 26, Issue suppl_1, 1 September 2005, Pages 1–204, https://doi.org/10.1093/eurheartj/26.suppl_1.1

195. Ataollah Doost Hosseiny, Soniah Moloi, Jaya Chandrasekhar, Ahmad Farshid. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI: Open Heart 2016;3:e000405.

196. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. J Am Coll Cardiol 2014; 64:2101–8.

197. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, et al. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 Year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). Eur Heart J 2007; 28:1409–17.

198. Heusch G, Kleinbongard P, Skyschally A, Levkau B, Schulz R, Erbel R. The coronary circulation in cardioprotection: more than just one confounder. Cardiovasc Res. 2012;94:237–245. doi: 10.1093/cvr/cvr271.

199. Gerd Heusch. The Coronary Circulation as a Target of Cardioprotection. In: Circulation Research. Volume 118, Number 10. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.30864.

200. Lucki M, Lucka E, Mitkowski P, Lesiak M. Immunometabolic Mechanisms of Coronary Microvascular Dysfunction in Coronary Artery Disease: The Role of Mitochondrial Stress, Endothelial Senescence, and Regulated Cell Death. Cells. 2026; 15(13):1132. https://doi.org/10.3390/cells15131132.

201. Önal Ç, Yıldız C, Yüksel Y et al. Prognostic Value of the Osaka Prognostic Score for One-Year Mortality in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Retrospective Observational Cohort Study. Journal of Clinical Medicine. 2026; 15(12):4561. https://doi.org/10.3390/jcm15124561.

202. Pepine CK, Anderson RD, Sharaf BL et al. Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Outcome in Women Evaluated for Suspected Ischemia: Results From the National Heart, Lung and Blood Institute ISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. In: Journal of the American College of Cardiology. Volume 55, Issue 25, 22 June 2010, Pages 2825-2832. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.054

203. Bravo, P.E., Di Carli, M.F. & Dorbala, S. Role of PET to evaluate coronary microvascular dysfunction in non-ischemic cardiomyopathies. Heart Fail Rev 22, 455–464 (2017). https://doi.org/10.1007/s10741-017-9628-1.

204. Xu Y, Liu X, Guo Y et al. Invasive assessment of coronary microvascular dysfunction and cardiovascular outcomes across the full spectrum of CHD: a meta-analysisEvaluación invasiva de la disfunción microvascular coronaria y resultados cardiovasculares en todo el espectro de la EC: un metanálisis. In: Revista Española de Cardiología (English Edition). Volume 78, Issue 2, February 2025, Pages 117-126. https://doi.org/10.1016/j.rec.2024.05.007.

205. Tzoumas, A, Tapp, D, Crousillat, D. et al. The Role of Coronary Microvascular Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC Adv. 2025 Dec, 4 (12_Part_2) .https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.102345.

206. Weber B, Weisenfeld D, Massarotti E et al. Interplay Between Systemic Inflammation, Myocardial Injury, and Coronary Microvascular Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: Results From the LiiRA Study. In: Journal of the American Heart Association. 2024. Volume 13, Number 9. https://doi.org/10.1161/JAHA.123.03038.

207. Wu J, Zhang S, Du S et al. PAF Triggered Pyroptotic NETosis Aggravates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. In: Advanced Science13. 2026; no. 25 (2026): e19140. https://doi.org/10.1002/advs.202519140.

208. Thrane P, Olesen K, Thim K et al. 10-Year Mortality After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Compared to the General Population. In: JACC. 2024 Jun, 83 (25) 2615–2625.

209. Hirooka, Y. How can endocan be used as a specific biomarker of endothelial dysfunction in hypertension?. In: Hypertens Res. 2024. 47, 794–795 (2024). https://doi.org/10.1038/s41440-023-01542-1.

210. Morace, C., Curatola, S.L., Mandraffino, G. et al. Serum endocan as a predictive biomarker of cardiovascular risk in obese pediatric patients. Ital J Pediatr 49, 108 (2023). https://doi.org/10.1186/s13052-023-01510-y.

211. Skowerski T, Nabrdalik K, Kwiendecz H et al. Angiopoietin-2 as a biomarker of non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with or without type 2 diabetes. In: Arch Med Sci. 2022;18(3):624-631. DOI: https://doi.org/10.5114/aoms.2019.89201.

212. Kostin S, Richter M, Krizanic F et al. NETosis Is an Important Component of Chronic Myocardial Inflammation in Patients With Heart Failure. In: Circulation: Heart Failure. 2024. Volume 18, Number 1. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.124.012231.

213. Yadav P, beura S, Panigrahi A et al. Platelet-derived microvesicles activate human platelets via intracellular calcium mediated reactive oxygen species release. In: Blood Cells Mol Dis. 2023 Jan:98:102701. doi: 10.1016/j.bcmd.2022.102701. Epub 2022 Aug 28.

214. Gidaro A, Delitala A, Manetti R et al. Platelet Microvesicles, Inflammation, and Coagulation Markers: A Pilot Study. In: Hematol. Rep. 2023, 15(4), 684-695; https://doi.org/10.3390/hematolrep15040069.

215. Sandvik Edvardsen. ADAMTS13 and Myocardial Infarction: A Literature Review Magnus. The Arctic University of Norway. 2023. https://munin.uit.no/bitstream/handle/10037/33665/thesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

216. Reardon B, Pasalic L, Favarolo EJ. The Intriguing Relationships of von Willebrand Factor, ADAMTS13 and Cardiac Disease. In: J. Cardiovasc. Dev. Dis. 2021, 8(9), 115. https://doi.org/10.3390/jcdd8090115.

217. Pavel A, Kundani N, Morariu S et al. Importance of H-FABP in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. In: Int J Gen Med. 2024 Sep 24:17:4335-4346. doi: 10.2147/IJGM.S476736. eCollection 2024.

218. Moon MG, Yoon CH, Lee K et al. Evaluation of Heart-type Fatty Acid-binding Protein in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. In: J Korean Med Sci. 2021 Mar 01;36(8):e61. English. https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e61.

219. Dregoesc IM, Cramariuc D, Wilsgaard T et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and C reactive protein testing in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. Open Heart. 2026;13:e003845. https://doi.org/10.1136/openhrt-2025-003845.

220. Bozkurt B, Nair A, Misra A et al. Neprilysin Inhibitors in Heart Failure: The Science, Mechanism of Action, Clinical Studies, and Unanswered. In: JACC: Basic to Translational Science. 2023; 8(1):88-105. https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.05.010.

221. Hegner B, Kretzschmar T, Zhu N et al. Autoimmune activation and hypersensitization of the AT1 and ETA receptors contributes to vascular injury in scleroderma renal crisis. In: Rheumatology. 2023; 62(6):2284–2293, https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac594.

222. Cecere A, Marra M, Zanatta E. Coronary microvascular dysfunction in autoimmune diseases: beyond coroanry flow velocity reserve. In: Front Cardiovac Med. 2024, Volume 11-2024. https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1372703.

223. Zeng Q, Zhang LD, Wang W. A meta-analysis of randomized controlled trials investigating tirofiban combined with conventional drugs by intracoronary administration for no-reflow prevention. In: Anatol. J. Cardiol.. 2021; 25 (1):7-16, 10.14744/AnatolJCardiol.2020.99469).

224. Korpulu D, Toprak K, Tapar GG, Ocak M. FGF-21: a novel biomarker predicting no-reflow in ST-segment elevation myocardial infarction. In: Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2024 Apr; 28(8):3024-3029. doi: 10.26355/eurrev_202404_36016.

225. Durrington P, Bashir B, Soran H. Paraoxanase 1 and atherosclerosis. In: Front Cardiovasc Med. 2023; Volume 10 – 2023. https://doi.org/10.103389/gcvm.2023.1065967.

226. Parmis Mansouri, Reza Golchin Vafa. The role of lipoprotein(a) in coronary microvascular dysfunction: Mechanistic pathways, clinical evidence, and therapeutic perspectives. In: Life Sciences. 2026; Volume 396, 124371, ISSN 0024-3205, https://doi.org/10.1016/j.lfs.2026.124371.

Anexa 1. Ancheta STEMI

Ancheta STEMI

Numele, prenumele pacientului _____
Data de naştere a pacientului __/__/____ (ziua/luna/anul); Numărul fișei de observație _____
Adresa de reşedinţă, telefon _____
Numele medicului curant _____

1. **Vârsta**: ____
2. **Sexul pacientului**: 1 – Masculin 2 – Feminin
3. **Înălțime**: ____ m
4. **Greutate**: ____ kg
5. **Indicele masei corporale**: ____ (*calculat automat*)
6. **Tensiunea arterială sistolică**: ____ mmHg
7. **Tensiunea arterială diastolică**: ____ mmHg
8. **FCC** :____ b/min

Internare

9. **Data debutului simptomelor**: __ /_ _/____ (ziua/luna/anul)
10. **Ora debutului simptomelor**: _ _/__ (ora/min – ceas de 24h)
11. **Data internării**: __ /__ /____ (ziua/luna/anul)
12. **Ora internării**: __ /__ (ora/min – ceas de 24h)
13. **Internat prin intermediul**: 1 – AMU 2 – AMP/cardiolog ambulatoriu
    3 – Transfer din alt spital pentru coronaroangiografie
    4 –Transfer din alt spital nu pentru coronaroangiografie
    5 – De sine stătător 6 – Alte
14. **Locul internării primare**: 1 – Blocul de terapie intensivă 2 – Secţia de cardiologie

Factori de risc cardiovascular

15. **Hipertensiune**: 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaște
16. **Boală cronică renală fără dializă**: 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaște
17. **Hipercolesterolemie**: 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaște
18. **Diabet zaharat**: 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaște
19. **Statut de fumător**: 0 – Niciodată 1 – Curent 2 – Anterior 3 – Nu se cunoaște

19a. Istoric familial (cel puțin 1 membru a familiei mama/tata/frate/sora cu patologia CV – angina/IM/ PCI/GABG/moarte subită la bărbați <55 ani, femei <60 ani) : 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaște

Simptome la internare

20. **Dureri/disconfort în piept**: 0 – Nu 1 – Da
21. **Dispnee**: 0 – Nu 1 – Da
22. **Fatigabilitate**: 0 – Nu 1 – Da
23. **Palpitații**: 0 – Nu 1 – Da
24. **Stop cardiac/sincopă**: 0 – Nu 1 – Da
25. **Fără simptome**: 0 – Nu 1 – Da
26. **Greţuri/vomă**: 0 – Nu 1 – Da
27. **Dureri atipice**: 0 – Nu 1 – Da
28. **Diagnosticul la internare**: 1 – STEMI 2 – NonSTEMI 3 – Angină instabilă, de novo
    4 – Angină instabilă, agravată 5 – Angină instabilă, peri-infarct
    6 – Altele
29. **Clasa Killip**: 1 – Clasa Killip I = Arii pulmonare curate
    2 – Clasa Killip II = Crepitații în zonele inferioare
    3 – Clasa Killip III = Crepitații în zonele superioare
    4 – Clasa Killip IV = Edem pulmonar sau șoc cardiogen

Rezultate laborator

30. Hematocrit (prima valoare disponibilă): ____
31. Creatinina (prima valoare disponibilă): ____
32. GFR (calculat automatizat?) ____ ml/min
33. Valoarea de vârf a troponinei colectate înaintea intervenției și legate de eveniment: (0 negativ, 1 -slab pozitiv, 2 pozitiv)____ 33a._____(cantitativ)
34. Valoarea de vârf a troponinei înalt senzitive colectate înaintea intervenției și legate de eveniment: ____
35. Valoarea de vârf a CFK-MB colectate înaintea intervenției și legate de eveniment: ____
36. Troponina cantitativă post PCI la **24** ore: ____
37. Troponina-hs la 24 ore: ____
38. CK-MB la 24 ore: ____
39. a. Troponina cantitativă post PCI la 72 ore: _____

.b Troponina calitativă post PCI la 72 ore: (0 negativ, 1 -slab pozitiv, 2 pozitiv)____

40. a. Troponina-hs la 72 ore: ____
    b. CK-MB la 72 ore: ____

Istoric cardiovascular (Patologii în ANTECEDENTE)

41. **Fibrilație atrială*** 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaște
42. **Insuficiență cardiacă*:** 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaște
43. **Boală vasculară periferică*:** 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaște
44. **Accident vascular cerebral***: 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaște

ECG

45. **Ritm**: 1 – Sinusal 2 – Fibrilație/flutter atrial 3 – Paced
46. **Frecvența contracțiilor ventriculare**: ____ b/min
47. **Deviația segmentului ST indicativă pentru ischemie**: 0 – Nu 1 – Supradenivelarea ST (≥1мм в ≥2 derivatii) anterior (V1-V4) 2- **Bloc de ram stâng**:
48. **Bloc de ram drept**: 0 – Nu 1 – Da

Ecocardiografia

49. AS mm
50. Aorta asc mm
51. DTD mm
52. DTS mm
53. VTD
54. VTS ml
55. FE %
56. Indicile volumului telediastolic VS
57. Indicile volumului telesistolic VS
58. PPVS mm
59. SIV mm
60. VD mm

AD mm

Intervențiile pe arterele coronariene și revascularizarea

61. **Data și ziua primei coronaro-angiografii**: __ /__ /____ (ziua/luna/anul)
62. **Ora primei coronaro-angiografii**: __ /__ (ora/min – ceas de 24h)
63. **Abord**: 1 – Acces radial reușit 2 – Acces radial încercat dar nereușit
    3 – Acces femural reușit 4 – Acces femural încercat dar nereușit
    5 – Alt acces reușit 6 – Alt acces încercat dar nereușit
64. Vasul afectat : 0 – LAD 1 – trunchiul arterei coronare 2 – artera circumflexă 3 – artera coronara dreaptă

Angioplastie coronariană (PCI)

65. **Data și ziua**: __ /__ /____ (ziua/luna/anul)
66. **Ora/min** (ceas de 24h): __ /__
67. **La cât timp după debutul durerii a fost efectuată revascularizarea** **ore**
68. **PCI a fost efectuat în aceeași ședință cu coronaro-angiografia** *(angiografia și ulterior PCI)* :
    0 – Nu 1 – Da
69. **Caracteristica stentului**: 1 – DES; 2 – BMS; 3 – Balon

Gradul TIMI al vasului țintă*:

70. **Înainte de intervenție coronariană percutanată**: 0 – 0 / 1 – 1 / 2 – 2 / 3 – 3
71. **După intervenție coronariană percutanată**: 0 – 0 / 1 – 1 / 2 – 2 / 3 – 3

Evenimente in decursul spitalizării

72. **Insuficiență cardiacă instalată primar**: 0 – Nu 1 – Da
73. **Edem pulmonar**: 0 – Nu 1 – Da
74. **Șoc cardiac**: 0 – Nu 1 – Da
75. **TEP**: 0 – Nu 1 – Da
76. **Tahicardie ventriculară/fibrilație ventriculară**: 0 – Nu 1 – Da
77. **Stop cardiac**: 0 – Nu 1 – Da
78. **Tromboză acută intrastent**: 0 – Nu 1 – Da
79. **Leziuni mecanice** (ruptura peretelui, ruperea coardei/mușchiului) 0 – Nu 1 – Da
80. **IM repetat**: 0 – Nu 1 – Da
81. **AVC primar instalat**: 0 – Nu 1 – Ischemic 2 – Hemoragic
82. **AVC confirmat prin TC/RMN**: 0 – Nu 1 – Da
83. **Hemoragie**: 0 – Nu 1 – Da
84. **Anularea preparatelor din cauza hemoragiei**: 0 – Nu 1 – Da
85. **Tratamentul hemoragiei**: 0 – Nu necesită 1 – Medicamente 2 – Transfuzie de sânge 3 – Chirurgical

Externare

86. **Finalul**: 1 – Externat la domiciliu cu ameliorare 2 – Îndreptat la reabilitare
    3 – Transfer în alt spital pentru tratament de revascularizre chirurgicală
87. **Data externării**: __ /__ /____ (ziua/luna/anul)
88. **Numărul de zile/pat**: _____
89. **Deces în timpul spitalizării**: 0 – Nu 1 – Da
90. **Deces timpul spitalizării**: __ /__ /____ (ziua/luna/anul) __ /__ (ora/min – ceas de 24h)
91. **Cauza decesului**: 1 – Cardiacă 2 – Non-cardiacă

Medicația

92. **Aspirina înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Da
93. **Aspirina după externare:** 0 – Nu 1 – Da
94. **Inhibitorii $P2Y_{12}$ înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Clopidogrel 2 – Ticagrelor 3 – Prasugrel
95. **Inhibitorii $P2Y_{12}$ după externare:** 0 – Nu 1 – Clopidogrel 2 – Ticagrelor 3 – Prasugrel
96. **Terapia antiplachetară dublă (DAPT) înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Da
97. **Terapia antiplachetară dublă (DAPT) la internare:** 0 – Nu 1 – Da
98. **Inhibitorii GIIb/IIIa înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Eptifibatid
99. **Inhibitorii GIIb/IIIa după externare:** 0 – Nu 1 – Eptifibatid
100. **Anticoagulante parenterale în spital (în afara sălii de cateterism):**
    0 – Nu 1 – Arixtra 2 – Heparină nefracționată 3 – Heparine cu masă moleculară mică
101. **Anticoagulante parenterale în spital (în sala de cateterism):**
    0 – Nu 1 – Heparină nefracționată 2 – Heparine cu masă moleculară mică
102. **Anticoagulante orale înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Antagoniștii vit. K (warfarina, acenocumarol)
    2 – Rivaroxaban 3 – Dabigatran

103. **Anticoagulante orale după externare:** 0 – Nu 1 – Antagoniștii vit. K (warfarina, acenocumarol) 2 – Rivaroxaban 3 – Dabigatran
104. **IECA sau BRA înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Da
105. **IECA sau BRA după externare:** 0 – Nu 1 – Da
106. **Beta-blocanți înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Bisoprolol 2 – Metoprolol 3 – Carvedilol 4 – Nebivolol
107. **Beta-blocanți după externare:** 0 – Nu 1 – Bisoprolol 2 – Metoprolol 3 – Carvedilol 4 – Nebivolol
108. **Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi, antagoniști de aldosteron înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Da
109. **Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi, antagoniști de aldosteron după externare:** 0 – Nu 1 – Da
110. **Inhibitor dual de angiotensină-neprilisină înainte de internare :** 0 – Nu 1 – Uperio
111. **Inhibitor dual de angiotensină-neprilisină după externare:** 0 – Nu 1 – Uperio
112. **Statine în spital:** 0 – Nu 1 – Da, în doze mici (atorvastatină 5-20mg, rosuvastatină 5-10mg)
2 – În doze standard (atorvastatină 20-40 mg, rosuva 10-20mg)
3 – Da, cu terapie de intensitate înaltă (rosuvastatină >= 20 mg, atorvastatină >= 40 mg)
113. **Statine înainte de internare:** 0 – Nu 1 – doze mici 2 – doze standard 3 – intensitate înaltă
114. **Statine după externare:** 0 – Nu 1 – doze mici 2 – doze standard 3 – intensitate înaltă
115. **Diuretice înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Furosemid 2 – Torasemid 3 – Hidroclortiazidă 4 – Indapamidă
116. **Diuretice după externare:** 0 – Nu, 1 – Furosemid, 2 – Torasemid, 3 – Hidroclortiazidă, 4 – Indapamidă
117. **Inhibitorii canalelor I_f înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Ivabradină
118. **Inhibitorii canalelor I_f după externare:** 0 – Nu 1 – Ivabradină
119. **Inhibitorii pompei de protoni înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Da
120. **Inhibitorii pompei de protoni după externare:** 0 – Nu 1 – Da
121. **Antagoniștii receptorilor H2 înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Da
122. **Antagoniștii receptorilor H2 după externare:** 0 – Nu 1 – Da
123. **Preparate hipoglicemiante înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Insulină 2 – Metformină 3 – Glitazone 4 – Sulfoniureice
124. **Preparate hipoglicemiante după externare :** 0 – Nu 1 – Insulină 2 – Metformină 3 – Glitazone 4 – Sulfoniureice

Date de laborator

125. Colesterol seric

126. Trigliceride

127. HDL-colesterol

128. LDL- colesterol

129. Glucoza

130. Ureea

131. ALT

132. AST

133. NT pro BNP

134. PCR

135. PCRhs

Analiza generală de sânge

136.Hemoglobina

137.Eritrocite
138.Leucocite
139.Indicele de culoare
140.Nesegmentate
141.Segmentate
142.Limfocite
143.Eozinofile
144.Monocite
145.Trombocite
146.VSH
147.Raportul Neutrofile/Limfocite
148.Raportul Neutrofile/Trombocite

Medicația

149. **Aspirina după externare:** 0 – Nu 1 – Da
150. **Inhibitorii $P2Y_{12}$ după externare:** 0 – Nu 1 – Clopidogrel 2 – Ticagrelor 3 – Prasugrel
151. **Terapia antiplachetară dublă (DAPT) la internare:** 0 – Nu 1 – Da
152. **Anticoagulante orale după externare:** 0 – Nu 1 – Antagoniștii vit. K (warfarina, acenocumarol) 2 – Rivaroxaban 3 – Dabigatran
153. **IECA sau BRA după externare:** 0 – Nu 1 – Da
154. **Beta-blocanți după externare:** 0 – Nu 1 – Bisoprolol 2 – Metoprolol 3 – Carvedilol 4 – Nebivolol
155. Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi, antagoniști de aldosteron după externare: 0 – Nu 1 – Da
156. **Inhibitor dual de angiotensină-neprilisină după externare:** 0 – Nu 1 – Uperio
157. **Statine după externare:** 0 – Nu 1 – doze mici 2 – doze standard 3 – intensitate înaltă
158. **Diuretice după externare:** 0 – Nu, 1 – Furosemid, 2 – Torasemid, 3 – Hidroclortiazidă, 4 – Indapamidă
159. **Inhibitorii canalelor I_f după externare:** 0 – Nu 1 – Ivabradină
160. **Inhibitorii pompei de protoni după externare:** 0 – Nu 1 – Da
161. **Antagoniștii receptorilor H2 după externare:** 0 – Nu 1 – Da
162. **Preparate hipoglicemiante după externare :** 0 – Nu 1 – Insulină 2 – Metformină 3 – Glitazone 4 – Sulfoniureice

Reevaluarea la după externare

163. Statutul vital la 6 luni: 0 – În viață 2 – Decedat 3 – Nu se cunoaște
164. Dacă a decedat, data decesului: __/__/____ (ziua/luna/anul)
165. Dacă a decedat, care a fost cauza decesului: 1 – Cardiovasculară 2 – Non-cardiovasculară 3 – Nu se cunoaște
166. Admitere repetată în spital timp de 6 luni: 0 – Nu 1 – exacerbarea IC 2 – IMA repetat 3 – angina pectorala 4- Nu se cunoaște
167.Cystatina
168.HFABP
169.Tr hs (6 luni)
170.Tr cant (6 luni)

Anexa 2. Ancheta NSTEMI

Ancheta NSTEMI

Numele, prenumele pacientului _____
Data de naştere a pacientului __/__/____ (ziua/luna/anul); Numărul fişei de observaţie _____
Adresa de reşedinţă, telefon _____
Numele medicului curant _____

1. **Vârsta**: ____
2. **Sexul pacientului**: 1 – Masculin 2 – Feminin
3. **Înălţime**: ____ m
4. **Greutate**: ____ kg
5. **Indicele masei corporale**: ____ (*calculat automat*)
6. **Tensiunea arterială sistolică**: ____ mmHg
7. **Tensiunea arterială diastolică**: ____ mmHg
8. **FCC** :____ b/min

Factori de risc cardiovascular

9. **Hipertensiune**: 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaşte
10. **Boală cronică renală fără dializă**: 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaşte
11. **Hipercolesterolemie**: 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaşte
12. **Diabet zaharat**: 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaşte
13. **Statut de fumător**: 0 – Niciodată 1 – Curent 2 – Anterior 3 – Nu se cunoaşte
14. **Istoric familial** (cel puţin 1 membru a familiei mama/tata/frate/sora cu patologia CV – angina/IM/ PCI/GABG/moarte subită la bărbaţi <55 ani, femei <60 ani) : 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaşte

Comorbidităţi relevante din antecedente sau/şi concomitente

15. **Cancer activ**: 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaşte
16. **Boală pulmonară cronică obstructivă**: 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaşte
17. **Pacient cu boală renală cronică supus dializei**: 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaşte

Internare

18. **Data debutului simptomelor**: __ /_ _/____ (ziua/luna/anul)
19. **Ora debutului simptomelor**: _ _/__ (ora/min – ceas de 24h)
20. **Data internării**: __ /__ /____ (ziua/luna/anul)
21. **Ora internării**: __ /__ (ora/min – ceas de 24h)
22. **Internat prin intermediul**: 1 – AMU 2 – AMP/cardiolog ambulatoriu
    3 – Transfer din alt spital pentru coronaroangiografie
    4 –Transfer din alt spital nu pentru coronaroangiografie
    5 – De sine stătător 6 – Alte
23. **Locul internării primare**: 1 – Blocul de terapie intensivă 2 – Secţia de cardiologie

Simptome la internare

24. **Dureri/disconfort în piept**: 0 – Nu 1 – Da
25. **Dispnee**: 0 – Nu 1 – Da
26. **Fatigabilitate**: 0 – Nu 1 – Da
27. **Palpitaţii**: 0 – Nu 1 – Da
28. **Stop cardiac/sincopă**: 0 – Nu 1 – Da
29. **Fără simptome**: 0 – Nu 1 – Da
30. **Greţuri/vomă**: 0 – Nu 1 – Da
31. **Dureri atipice**: 0 – Nu 1 – Da
32. **Diagnosticul la internare**: 1 – STEMI 2 – NonSTEMI 3 – Angină instabilă, de novo
    4 – Angină instabilă, agravată 5 – Angină instabilă, peri-infarct
    6 – Altele

33. **Clasa Killip**: 1 – Clasa Killip I = Arii pulmonare curate
2 – Clasa Killip II = Crepitații în zonele inferioare
3 – Clasa Killip III = Crepitații în zonele superioare
4 – Clasa Killip IV = Edem pulmonar sau șoc cardiogen

Rezultate laborator

34. Hematocrit (prima valoare disponibilă): ____
35. Creatinina (prima valoare disponibilă): ____
36. GFR (calculat automatizat?) ____ ml/min
37. Valoarea de vârf a troponinei colectate înaintea intervenției și legate de eveniment: ____
38. Valoarea de vârf a troponinei înalt senzitive colectate înaintea intervenției și legate de eveniment: ____
39. Valoarea de vârf a CFK-MB colectate înaintea intervenției și legate de eveniment: ____
40. Troponina cantitativă post PCI la **24** ore: ____
41. Troponina-hs la 24 ore: ____
42. CK-MB la 24 ore: ____
43. Troponina cantitativă post PCI a) la **72** ore: _____b) la **120** ore (5zile): _____c) la **168** ore (7zile): _____
44. Troponina-hs a) la **72** ore: _____b) la **120** ore (5zile): _____c) la **168** ore (7zile): _____
45. CK-MB a) la **72** ore: _____b) la **120** ore (5zile): _____c) la **168** ore (7zile): _____

Istoric cardiovascular (Patologii în ANTECEDENTE)

46. **Fibrilație atrială*** 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaște
47. **Insuficiență cardiacă*:** 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaște
48. **Infarct miocardic precedent*:** 0 – Nu 1 – Cu unda Q 2 – Non-Q
3 – Cu unda Q și non-Q 4 – Nu se cunoaște
49. **Nr. de infarcte** (cifra)
50. **Operație de bypass coronarian precedentă**: 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaște
51. **Boală vasculară periferică*:** 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaște
52. **Accident vascular cerebral***: 0 – Nu 1 – Da 2 – Nu se cunoaște

ECG

53. **Ritm**: 1 – Sinusal 2 – Fibrilație/flutter atrial 3 – Paced
54. **Frecvența contracțiilor ventriculare**: ____ b/min
55. **Deviația segmentului ST indicativă pentru ischemie**: 0 – Nu 1 – Elevare tranzitorie de ST
2 – Subdenivelarea STpersistentă 3 – Subdenivelarea tranzitorie
56. **În care derivație**: 0 – Nu 1 – Inferioară 2 – Anterioară 3 – Laterală 4 – Posterioară
5 – Alta (specificați)
57. **Modificarea undei T**: 0 – Nu; 1 – inversarea unei T; 2 – unde T plate; 3 – pseudonormalizarea undei T;
58. **Bloc de ram stâng**: 0 – Nu 1 – Da
59. **Bloc de ram drept**: 0 – Nu 1 – Da
60. **Unde Q patologice**: 0 – Nu 1 – Da
61. **S-au determinat schimbări dinamice la ECG repetat**: 0 – Nu 1 – Supradenivelarea ST
2 – Subdenivelarea ST 3 – Unda T negativă

Funcția sistolică a VS

62. **În ce categorie s-a încadrat disfuncția ventriculară sistolică (după FE)?**
0 – Păstrată *FE => 50%)* 1 – Moderat redusă (*FE = 40 – 49%)*
2 – Scăzută (*FE < 40 %)* 3 – Sever scăzută (≤ 35%)

Scorurile de evaluare a riscului

63. **A fost vreun scor de evaluare a riscului oficial îndeplinit și documentat în istoria pacientului, pe parcursul ședерii sale în spital?** 0 – Nu 1 – Da 2 – studiu curent
64. **GRACE**, indicați valoarea obținută:_____
65. **TIMI**, indicați valoarea obținută:_____
66. **CRUSADE**, indicați valoarea obținută:_____

Intervențiile pe arterele coronariene și revascularizarea

67. **Data și ziua primei coronaro-angiografii**: __ /__ /____ (ziua/luna/anul)
68. **Ora primei coronaro-angiografii**: __ /__ (ora/min – ceas de 24h)

69. **Abord**: 1 – Acces radial reușit 2 – Acces radial încercat dar nereușit
3 – Acces femural reușit 4 – Acces femural încercat dar nereușit
5 – Alt acces reușit 6 – Alt acces încercat dar nereușit
70. **Numărul de vase afectate** (stenoză >50%): 0 – 0 / 1 – 1 / 2 – 2 / 3 – 3 / 4 – trunchiul principal stâng
71. **Dacă s-a selectat 0, specificați dacă**: 1 – Patologia non-obstructivă se definește ca stenoză de < 50% a oricărui vas 2 – Arterele sunt angiografic normale
72. **Vas coronarian vinovat**: 1 – trunchiul arterei coronare 2 – anterioara descendenta
3 – artera circumflexă 4 – artera coronara dreaptă 5 – grefă aorto-coronariană

Angioplastie coronariană (PCI)

73. **Data și ziua**: __ /__ /____ (ziua/luna/anul)
74. **Ora/min** (ceas de 24h): __ /__
75. **PCI a fost efectuat în aceeași ședință cu coronaro-angiografia** *(angiografia și ulterior PCI)* :
0 – Nu 1 – Da
76. **Caracteristica stentului**: 1 – DES; 2 – BMS; 3 – Balon; 4 – Altele;
77. **Tipul strategiei invazive**: 1 – imediată< 2h; 2– timpurie < 24h; 3 – amânată >48h; 4 – amânată > 72h;

Gradul TIMI al vasului țintă*:

78. **Înainte de intervenție coronariană percutanată**: 0 – 0 / 1 – 1 / 2 – 2 / 3 – 3
79. **După intervenție coronariană percutanată**: 0 – 0 / 1 – 1 / 2 – 2 / 3 – 3

Evenimente in decursul spitalizării

80. **Insuficienţă cardiacă instalată primar**: 0 – Nu 1 – Da
81. **Edem pulmonar**: 0 – Nu 1 – Da
82. **Șoc cardiac**: 0 – Nu 1 – Da
83. **TEP**: 0 – Nu 1 – Da
84. **Tahicardie ventriculară/fibrilație ventriculară**: 0 – Nu 1 – Da
85. **Stop cardiac**: 0 – Nu 1 – Da
86. **Tromboză acută intrastent**: 0 – Nu 1 – Da
87. **Leziuni mecanice** (ruptura peretelui, ruperea coardei/mușchiului) 0 – Nu 1 – Da
88. **IM repetat**: 0 – Nu 1 – Da
89. **AVC primar instalat**: 0 – Nu 1 – Ischemic 2 – Hemoragic
90. **AVC confirmat prin TC/RMN**: 0 – Nu 1 – Da
91. **Hemoragie**: 0 – Nu 1 – Da
92. **Anularea preparatelor din cauza hemoragiei**: 0 – Nu 1 – Da
93. **Tratamentul hemoragiei**: 0 – Nu necesită 1 – Medicamente 2 – Transfuzie de sânge 3 – Chirurgical

Externare

94. **Finalul**: 1 – Externat la domiciliu cu ameliorare 2 – Îndreptat la reabilitare
3 – Transfer în alt spital pentru tratament de revascularizre chirurgicală
95. **Data externării**: __ /__ /____ (ziua/luna/anul)
96. **Numărul de zile/pat**: _____
97. **Deces în timpul spitalizării**: 0 – Nu 1 – Da
98. **Deces timpul spitalizării**: __ /__ /____ (ziua/luna/anul) __ /__ (ora/min – ceas de 24h)
99. **Cauza decesului**: 1 – Cardiacă 2 – Non-cardiacă

Medicația

100. **Aspirina înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Da
101. **Aspirina după externare:** 0 – Nu 1 – Da
102. **Inhibitorii $P2Y_{12}$ înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Clopidogrel 2 – Ticagrelor 3 – Prasugrel
103. **Inhibitorii $P2Y_{12}$ după externare:** 0 – Nu 1 – Clopidogrel 2 – Ticagrelor 3 – Prasugrel
104. **Terapia antiplachetară dublă (DAPT) înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Da
105. **Terapia antiplachetară dublă (DAPT) la internare:** 0 – Nu 1 – Da
106. **Data inițierii:** __ /__ /____ (ziua/luna/anul)
107. **Ora:** __ /__ (ora/min – ceas de 24h)
108. **Inhibitorii GIIb/IIIa înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Eptifibatid

109. **Inhibitorii GIIb/IIIa după externare:** 0 – Nu 1 – Eptifibatid
110. **Anticoagulante parenterale în spital (în afara sălii de cateterism):**
0 – Nu 1 – Arixtra 2 – Heparină nefracționată 3 – Heparine cu masă moleculară mică
111. **Anticoagulante parenterale în spital (în sala de cateterism):**
0 – Nu 1 – Arixtra 2 – Heparină nefracționată 3 – Heparine cu masă moleculară mică
112. **Anticoagulante orale înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Antagoniștii vit. K (warfarina, acenocumarol)
2 – Rivaroxaban 3 – Dabigatran *(început __ _/____ ora/min)*
113. **Anticoagulante orale după externare:** 0 – Nu 1 – Antagoniștii vit. K (warfarina, acenocumarol)
2 – Rivaroxaban 3 – Dabigatran *(început __ _/___ _ ora/min)*
114. **IECA sau BRA înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Da
115. **IECA sau BRA după externare:** 0 – Nu 1 – Da
116. **Beta-blocanți înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Bisoprolol 2 – Metoprolol
3 – Carvedilol 4 – Nebivolol
117. **Beta-blocanți după externare:** 0 – Nu 1 – Bisoprolol 2 – Metoprolol
3 – Carvedilol 4 – Nebivolol
118. **Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi, antagoniști de aldosteron înainte de internare:**
0 – Nu 1 – Da
119. **Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi, antagoniști de aldosteron după externare:** 0 – Nu 1 – Da
120. **Inhibitor dual de angiotensină-neprilisină înainte de internare :** 0 – Nu 1 – Uperio
121. **Inhibitor dual de angiotensină-neprilisină după externare:** 0 – Nu 1 – Uperio
122. **Statine în spital:** 0 – Nu 1 – Da, în doze mici (atorvastatină 5-20mg, rosuvastatină 5-10mg)
2 – În doze standard (atorvastatină 20-40 mg, rosuva 10-20mg)
3 – Da, cu terapie de intensitate înaltă (rosuvastatină >= 20 mg, atorvastatină >= 40 mg)
123. **Statine înainte de internare:** 0 – Nu 1 – doze mici 2 – doze standard 3 – intensitate înaltă
124. **Statine după externare:** 0 – Nu 1 – doze mici 2 – doze standard 3 – intensitate înaltă
125. **Diuretice înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Furosemid 2 – Torasemid
3 – Hidroclortiazidă 4 – Indapamidă
126. **Diuretice după externare:** 0 – Nu, 1 – Furosemid, 2 – Torasemid, 3 – Hidroclortiazidă, 4 – Indapamidă
127. **Inhibitorii canalelor I_f înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Ivabradină
128. **Inhibitorii canalelor I_f după externare:** 0 – Nu 1 – Ivabradină
129. **Inhibitorii pompei de protoni înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Da
130. **Inhibitorii pompei de protoni după externare:** 0 – Nu 1 – Da
131. **Antagoniștii receptorilor H2 înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Da
132. **Antagoniștii receptorilor H2 după externare:** 0 – Nu 1 – Da
133. **Preparate hipoglicemiante înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Insulină 2 – Metformină
3 – Glitazone 4 – Sulfoniureice
134. **Preparate hipoglicemiante după externare :** 0 – Nu 1 – Insulină 2 – Metformină
3 – Glitazone 4 – Sulfoniureice

Date de laborator

135. Colesterol seric:_____
136. Trigliceride:_____
137. HDL-colesterol:_____
138. LDL- colesterol:_____
139. Creatinina:_____
140. Ureea:_____
141. ALT:_____
142. AST:_____
143. NT pro BNP:_____
144. PCR: _____ a) la **120** ore: _____
145. PCRhs: _____ a) la **120** ore: _____

Analiza generală de sânge

146. Hemoglobina:_____
147. Eritrocite:_____

148. Glucoza_____
149. Leucocite:_____
150. Trombocite:_____
151. Nesegmentate:_____
152. Segmentate:_____
153. Limfocite:_____
154. Eozinofile:_____
155. Monocite:_____
156. VSH:_____
157. Raportul Neutrofile/Limfocite:_____ *(calculată automat)*
158. Raportul Neutrofile/Trombocite:_____ *(calculată automat)*
158 A) neutrofile _____

Reevaluarea la 30 zile după externare

159 Statutul vital la 30 de zile: 0 – În viață 2 – Decedat 3 – Nu se cunoaște
160 Dacă a decedat, data decesului: __/__/____ (ziua/luna/anul)
161 Dacă a decedat, care a fost cauza decesului: 1 – Cardiovasculară 2 – Non-cardiovasculară 3 – Nu se cunoaște
162 Dacă este în viață, data când s-a reevaluat starea pacientului: __/__/____ (ziua/luna/anul)
163 Admitere repetată în spital timp de 30 de zile: 0 – Nu 1 – Da 3 – Nu se cunoaște

Reevaluarea la 6 luni după externare

164 Statutul vital la 6 luni: 0 – În viață 2 – Decedat 3 – Nu se cunoaște
165 Dacă a decedat, data decesului: __/__/____ (ziua/luna/anul)
166 Dacă a decedat, care a fost cauza decesului: 1 – Cardiovasculară 2 – Non-cardiovasculară 3 – Nu se cunoaște
167 Dacă este în viață, data când s-a reevaluat starea pacientului: __/__/____ (ziua/luna/anul)
168 Admitere repetată în spital timp de 6 luni: 0 – Nu 1 – Da 3 – Nu se cunoaște

Reevaluarea la 1 an după externare

169 Statutul vital la 12 luni: 0 – În viață 2 – Decedat 3 – Nu se cunoaște
170 Dacă a decedat, data decesului: __/__/____ (ziua/luna/anul)
171 Dacă a decedat, care a fost cauza decesului: 1 – Cardiovasculară 2 – Non-cardiovasculară 3 – Nu se cunoaște
172 Dacă este în viață, data când s-a reevaluat starea pacientului: __/__/____ (ziua/luna/anul)
173 Admitere repetată în spital timp de 1 an: 0 – Nu 1 – Da 3 – Nu se cunoaște

Dacă NU s-a efectuat angiografia, indicați care a fost motivul (pot fi selectate mai multe opțiuni):

176. 1. Pacientul s-a considerat a avea un risc scăzut 2. Pacientul a refuzat 3. Pacientul a decedat până la procedură 4. Au survenit complicații înainte de procedură
177. Coronaro-angiografia nu a fost de cuviință datorită: 1. Vârstei avansate 2. Comorbidităților 3. Insuficienței renale 4. Invalidității 5. Inutilității
6. Anatomia coronariană cunoscută ca nepotrivită pentru revascularizare
7. Altul (specificați)_____

Anexa 3. Ancheta Boala coronariana cronică nonobstructivă

Ancheta Boala coronariana cronică nonobstructivă

Date clinice și anamnestice: *(a întroduce răspunsul corespunzător codat în fișa de codificare. Dacă nu avem răspuns introducem liniuță "-,,, nu 0!)*

1. **Numele, prenumele**
2. **Numarul fișei de observație**
3. **Număr de contact**
4. **Medicul curant:** 1-Ivanov, 2-Fuior, 3-Dumanschii, 4-Tofan, 5-Turlacova, 6-Ciobanu, 7-Dicusar, 8-Danila, 9- Munteanu M. 10- Romaniuc, 11- Sirbu
5. **Medicul care a introdus informația: 1**-Ivanov, 2-Fuior, 3-Dumanschii, 4-Tofan, 5-Turlacova, 6-Ciobanu, 7-Dicusar, 8-Danila, 9- Munteanu M 10-Stoica M., 11- Munteanu E. 12. Romaniuc D., 13. Sirbu A.
6. **Vârstă:** _____ ani
7. **Sexul: -** 1. masculin 2. Feminin
8. **Mediul:** 0-rural, 1- urban
9. **Studii:** 0-medii, 1-superioare

Dureri toracice:

10. **Prezența durerilor anginoase** caracteristice calitativ și ca durată 0-nu 1-clasică echivalentele durerilor 2 – dispnee 3- disconfort 4- astenie 5- dispnee și disconfort
11. **Acces provocat de**: 0-fără factor declanșator 1-efort fizic 2- stres emoțional 3- efort fizic și stres emoțional
12. **Cupat** în 1-repaus 2-în câteva min. după admin. Ntgl 3-mai mult de 15 min după administarea Ntgl 4- în repaos și în cîteva min. după admin. Ntgl. 5 - desinestatator , 6 - in repaus sau/si desinestator
13. **Concluzie:** 1. Angină tipică: *(3 din 3)*

    2. Angină atipică: *(2 din 3)*

    3. Cardialgii/dureri toracice non-anginale: *(0 sau 1 din 3)*

14. **Durata evoluției CPI**: _____ luni (de la 1 luna …..)

Particularutăți simptomatice cu probabilitate sugestivă pentru leziuni coronariene non-stenozante: *alte particularități relativ specifice:*

15. **Durata accesului anginos** >10 min 0-nu 1-da
16. **Răspuns la Ntgl s/lingval:** 0-absent 1-prezent 2-slab 3-lent 4-incert 5-nu s-a efectuat

Factorul provocator:

17. **Suprasolicitare fizică:** 0-nu 1-da
18. **Durere strict în timpul efortului** 0-nu 1-da
19. **Durerea persistă câteva minute după întreruperea efortului**: 0-nu 1-da 2- mai mult timp
20. **Durere provocată de stres mental sau emoțional**: 0-nu 1-da
21. **Durere provocată de activități zilnice de rutină** 0-nu 1-da
22. **Asociere angină de efort cu accese ocazionale în repaos:** 0-nu 1-da
23. **Durere în repaus:** 0-nu 1- în primele ore ale dimineții 2-în timpul trezirii sau imediat după trezire
24. **Efect cefalgogen la nitrați:** 0-nu 1-da
25. **Cefalee matinală:** 0-nu 1-da
26. **Meteosensibilitate:** 0-nu 1-da

Factori de risc CV:

27. **Vârstă ≥45 ani pentru bărbați și ≥55 ani pentru femei:** 0-nu 1-da

Suplimentar: *(pentru intervievații de sex feminin)*

28. **Menopauză:** 0-nu 1-da
29. **Deficit estrogenic diagnosticat (examin. hormonale etc.):** 0-nu 1-da 2- nu sunt date
30. **Obezitate sau supraponderabilitate:** 0-nu 1-da
31. **greutate:_____ kg**
32. **înălțimea: _____ m**
33. **IMC: _____ kg/m² (VA FI CALCULAT AUTOMAT)**
34. **Obezitate centrală:** 0-nu 1-da
35. **Diabet zaharat:** 0-nu 1-da 2-toleranță alterată la glucide 3-alterarea glicemiei bazale
36. **Diabet zaharat**: 0-nu este, 1-tratament cu antidiabetice orale, 2-insulinoterapie 3 -ADO + insulina
37. **Diabet zaharat durata** _____(ani)
38. **Dislipidemie:** 0-nu 1-da
39. **HTA:** 0-nu 1-da
40. **Durata HTA** în ani _____
41. **SCORE,** %_____ (fara raspuns, nu calculam)
42. **Ateroscleroză** (inclusiv multifocală): 0-nu este 1. A.carotide stenoze nesemnificative (25-49%) 2. A. carotide-stenoze >50% 3. Intima- media mai mult de 0.9mm; 4. A. membr. infer.nesemnificative 5. A. membr. Inferioare >50% 6.Aorta abdominală; 7-a. renale nesemnificative 8- a. renale >50% 9- nu sunt date

43. **Hiper-hsCPR (PCR de înaltă sensibilitate):** 0-nu 1-da (fara raspuns)
44. **Anemie:** 0-nu 1-da
45. **Fumător curent:** 0-nu 1-da 2- în antecendente
46. **Stil predominant hipodinamic de viață:** 0-nu 1-da
47. **Istoric familial de BCV(sub 55 ani la barbati, sub 65 ani la femei):** 0-nu 1-da
48. **Anamnestic de Infarct miocardic:** 0-nu 1- cu unda Q; 2-non-Q
49. **Localizarea infarctului:** 0-nu 1-Anterior 2- Anteroseptal. 3- Lateral 4- Inferior 5 - infero-lateral
50. **Ictus cerebral:** 0-nu 1-ischemic 2-TIA 3-hemoragic
51. **Accident ischemic cerebral:** 0-nu 1-da
52. **Angioplastie cu balon:** 0-nu 1-da.
53. **Angioplastie cu stentare:** 0-nu 1-da
54. **By-pass:** 0-nu 1-da
55. **Aritmii cardiace:** 0-nu 1- extrasistolie s/ventriculară 2-extrasistolie ventriculară 4-fibrilație atrială, 5 fibrilatie atriala paroxistica, 6-aritmii ventriculare complicate 7 - extrasistolie supraventriculară și ventriculară, 8 etxrasistolie ventriculara + FiA, 8 extrasistolie supraventriculara + FiA, 9 FiA + extrasistolie ventriculara + aritmii ventriculare complicate 10 FiA + extrasistolie supraventriculara + aritmii ventriculare complicate
56. **Insuficiență cardiacă cronică după NYHA:** 0-nu este 1-I 2-II 3-III 4-IV
57. **Insuficiență renală:** 0-nu 1-da
58. **Antecedente trombotice/aterotrombotice:** 0-nu 1-da
59. **Intervenții vasculare la membre inferioare/gât:** 0-nu 1-stentarea carotidelor 2-endarteriectomia 3-stentarea m.inferioare 4-bypass aorto-femoral 5-altele
60. **Sindrom apnoe în somn:** 0-nu 1-da 2- nu sunt date
61. **Insuficiență venoasă cronică membre inferioare:** 0-nu 1-da 2- nu sunt date

Suplimentar: *(pentru intervievații de sex masculin)*

62. **Disfuncție erectilă** *(a nu include neurogenă/psihogenă)*: 0-nu 1-da
63. **Durata evoluției disfuncției erectile:** _____ luni
64. **Tratamente cu Inhibitori 5-Fosfodiesterază:** 0-nu 1-da

Circumstanțe determinante pentru DCM secundară:

65. Revascularizare miocardică percutană (post-PCI): 0-nu 1-da

66. CPI cu leziuni stenozante: 0-nu 1-da

67. CMP hipertrofică: 0-nu 1-da

68. CMP dilatativă: 0-nu 1-da

69. HTA cu remodelare: 0-nu 1-da

70. CP valvulară: 0-nu 1-da

71. Stenoză aortică: 0-nu 1-da

72. Boli miocardice infiltrative: 0-nu 1-da

73. Boli miocardice inflamatorii: 0-nu 1-da

74. Insuficiență cardiacă cu FE <45%: 0-nu 1-da

Comorbidități relevante din antecedente sau/și concomitente

75. Cancer activ: 0 – Nu 1 – Da
76. Boală pulmonară cronică obstructivă: 0 – Nu 1 – Da
77. Pacient cu boală renală cronică supus dializei: 0 – Nu 1 – Da

Tratamente administrate:

78. Aspirina înainte de internare: 0 – Nu 1 – Da
79. Aspirina după externare: 0 – Nu 1 – Da
80. Inhibitorii $P2Y_{12}$ înainte de internare: 0 – Nu 1 – Clopidogrel 2 – Ticagrelor
81. Inhibitorii $P2Y_{12}$ după externare: 0 – Nu 1 – Clopidogrel 2 – Ticagrelor
82. Anticoagulante înainte de internare: 0 – Nu 1 –warfarina, 2 – Rivaroxaban
83. Anticoagulante orale după externare: 0 – Nu 1 –warfarina, 2 – Rivaroxaban
84. IECA sau BRA înainte de internare: 0 – Nu 1 – Da
85. IECA sau BRA după externare: 0 – Nu 1 – Da
86. B-blocanți înainte de internare: 0 – Nu 1– Biso- 2– Meto- 3 – Carvedi- 4 – Nebivolol 5 - Sotalol
87. B-blocanți după externare: 0 – Nu 1 – Biso- 2 – Meto- 3 – Carvedi- 4 – Nebivolol, 5 - Sotalol
88. Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi înainte de internare: 0 – Nu 1 – Da
89. Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi, după externare: 0 – Nu 1 – Da
90. Inhibitor dual de angiotensină-neprilisină înainte de internare : 0 – Nu 1 – Uperio
91. Inhibitor dual de angiotensină-neprilisină după externare: 0 – Nu 1 – Uperio
92. Statine înainte de internare: 0 – Nu

1 –doze mici (atorvastatină 5-20mg, rosuvastatină 5-10mg)
2 –doze standard (atorvastatină 20-40 mg, rosuva 10-20mg)
3 –intensitate înaltă (rosuvastatină >= 20 mg, atorvastatină >= 40 mg)

93. Statine după externare: 0 – Nu 1 – doze mici 2 – doze standard 3 – intensitate înaltă

94. **Diuretice înainte de internare:** 0 – Nu 1- Furo- 2- Torasemid 3-Hidroclortiazidă 4 – Indapamidă
95. **Diuretice după externare:** 0 – Nu 1- Furo- 2- Tora- 3-Hidroclortiazidă 4 – Indapamidă
96. **Preparate hipoglicemiante înainte de internare:** 0 – Nu 1 – Insulină 2 – Metformină 3 – Glitazone (-ide) 4 – Sulfoniureice 5 -Dapagliflozin 6 - GLP 1agoniști (-glutide) 7- Metformină și Glitazone (-ide) 8- Metformină și Sulfoniureice 9- Metformină și Dapagliflozin 10- Metformină și GLP 1agoniști (-glutide) 11- Insulina și ADO (Forxiga), 12 Insulina +Metformina +Dapagliflozin, 13 Forxiga + Semaglutida (GLP1), 14 Metformina +GLP1 + Forxiga, 15 - Metfromina+Forxiga+Sitagliptina (DPP-1)
97. **Preparate hipoglicemiante după externare :** 0 – Nu 1 – Insulină 2 – Metformină 3 – Glitazone (-ide) 4 – Sulfoniureice 5 -Dapagliflozin (Forxiga) 6 - GLP 1agoniști (-glutide) 7- Metformină și Glitazone (-ide) 8- Metformină și Sulfoniureice 9- Metformină și Dapagliflozin 10- Metformină și GLP 1agoniști (-glutide) 11- Insulina și ADO (Forxiga), 12 Insulina +Metformina +Dapagliflozin, 13 Forxiga +GLP1, 14 Metformina +GLP1 + Forxiga
98. **Colhicina înainte de internare::** 0- nu 1-da
99. **Colhicina după externare :** 0- nu 1-da
100. **Preparate cu efecte metabolice înainte de internare:** 0-nu 1-trimetazidin 2-mildronat
101. **Preparate cu efecte metabolice după externare :** 0-nu 1-trimetazidin 2-mildronat
102. **Nitrați înainte de internare::** 0-nu 1-da
103. **Nitrați după externare :** 0-nu 1-da

103a antagonisti de Ca2+ inainte de internare 0 - nu 1-da

103b antagonisti de Ca2+ dupa externare 0 - nu 1-da

104. **a) Coronarografia**:0-fără leziuni;1-neimportante (≤25%);2-până la 50%, 3 - > 50%, 4 - punte musculara

b) CT arterelor coronariene: 0-fără leziuni;1-neimportante (≤25%);2-până la 50% 3 - > 50%, 4 - punte musculara

105. **Afectarea relaxării Eco**: 0-nu; 1-afectarea relaxării; 2-pseudonormală; 3-restrictivă
106. **În ce categorie s-a încadrat disfuncția ventriculară sistolică (după FE)?**
0 – Păstrată *FE => 50%)* 1 – Moderat redusă (*FE = 40 – 49%)*
2 – Scăzută (*FE < 40 %)* 3 – Sever scăzută (≤ 35%)
107. **Hipertrofie ventriculara la ECO**: 0-nu; 1-ușoară; 2-moderată; 3-severă

108 a. ECG de bază: 0-fără modificări ischemice 1-T negative 2-ST subdenivelat 3-STsupradenivelat 4-alterațiuni difuze T, 5 - BCRSH 6 -BRDFH 7, ST subdenivelat + T negative, 8 ST supradenivelat + T negative

108 b. HOLTER-ECG: 0-fără ischemie; 1-subdenivelare ST; 2-supradenivelare ST; 3-negativizarea T; 4- doar dureri (pozitiv clinic) 5- nu s-a efectuat, 6 - BCRSH 7 -BRDFH, 8 T negativ cu subdenivelarea ST, 9 T negativ cu supradenivelarea ST

109. Test de efort: 0-fără ischemie; 1-subdenivelare ST; 2-supradenivelare ST; 3- negativizarea T; 4- doar dureri (pozitiv clinic) 5- nu s-a efectuat, 6 - BCRSH 7 -BRDFH 8 -Bloc bifascicular 9 - neconcludent

Datele de laborator

110. Acid uric
111. ALT
112. AST
113. Colesterol HDL
114. Colesterol LDL
115. Colesterol total
116. Trigliceride
117. Creatinfosfikinaza totală
118. Creatinina
119. Ureea
120. Glucoza
121. Potasiu
122. CFC-Mb
123. Troponina (pentru troponina pozitiva in tabel nu introducem date , doar mentionam in chestionar, pentru negativa 0.01)
124. Fibrinogen
125. Hemoglobina
126. Hematocrit
127. Trombocite.
128. VSH
129. a)PCR

b)PCRhs

130. ProBNP

Reevaluarea la 3 luni după externare

131. Statutul vital la 30 de zile: 0 – În viață 2 – Decedat
132. Dacă a decedat, care a fost cauza decesului: 1 – Cardiovasculară 2 – Non-cardiovasculară
133. Evenimente c/v majore: 0 – Nu 1 – IMA 2-ictus 3- insuficiență cardiacă 4 –spitalizare repetată

(datele de mai jos le completam daca pacientul a fost spitalizat repetat)

134. Acid uric
135. ALT

136. AST
137. Colesterol HDL
138. Colesterol LDL
139. Colesterol total
140. Trigliceride
141. Creatinfosfikinaza totală
142. Creatinina
143. Ureea
144. Glucoza
145. Potasiu
146. CFC-Mb
147. Troponina
148. Fibrinogen
149. Hemoglobina
150. Hematocrit
151. Trombocite.
152. VSH
153. a)PCR

b)PCRhs

154. ProBNP

Reevaluarea la 6 luni după externare

155. Statutul vital la 30 de zile: 0 – În viață 2 – Decedat
156. Dacă a decedat, care a fost cauza decesului: 1 – Cardiovasculară 2 – Non-cardiovasculară
157. Evenimente c/v majore: 0 – Nu 1 – IMA 2-ictus 3- insuficiență cardiacă 4 –spitalizare repetată

(datele de mai jos le completam daca pacientul a fost spitalizat repetat)

158. Acid uric
159. ALT
160. AST
161. Colesterol HDL
162. Colesterol LDL
163. Colesterol total
164. Trigliceride
165. Creatinfosfikinaza totală
166. Creatinina
167. Ureea
168. Glucoza
169. Potasiu

170. CFC-Mb

171. Troponina (pentru troponina pozitiva in tabel nu introducem date , doar mentionam in chestionar, pentru negativa 0.01)

172. Fibrinogen

173. Hemoglobina

174. Hematocrit

175. Trombocite.

176. VSH

177. a)PCR

b)PCRhs

178. ProBNP

Reevaluarea la 12 luni după externare

179. Statutul vital la 30 de zile: 0 – În viață 2 – Decedat

180. Dacă a decedat, care a fost cauza decesului: 1 – Cardiovasculară 2 – Non-cardiovasculară

181. Evenimente c/v majore: 0 – Nu 1 – IMA 2-ictus 3- insuficiență cardiacă 4 –spitalizare repetată

(datele de mai jos le completam daca pacientul a fost spitalizat repetat)

182. Acid uric

183. ALT

184. AST

185. Colesterol HDL

186. Colesterol LDL

187. Colesterol total

188. Trigliceride

189. Creatinfosfikinaza totală

190. Creatinina

191. Ureea

192. Glucoza

193. Potasiu

194. CFC-Mb

195. Troponina (pentru troponina pozitiva in tabel nu introducem date , doar mentionam in chestionar, pentru negativa 0.01)

196. Fibrinogen

197. Hemoglobina

198. Hematocrit

199. Trombocite.

200. VSH

201. a)PCR

b)PCRhs

202. ProBNP

Continuarea tratamentului (la 3 luni)

203. Aspirina: 0 – Nu 1 – Da
204. Inhibitorii P2Y$_{12}$: 0 – Nu 1 – Clopidogrel 2 – Ticagrelor
205. Anticoagulante: 0 – Nu 1 –warfarina, 2 – Rivaroxaban
206. IECA sau BRA: 0 – Nu 1 – Da
207. B-blocanți: 0 – Nu 1– Biso- 2– Meto- 3 – Carvedi- 4 – Nebivolol
208. Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi: 0 – Nu 1 – Da
209. Inhibitor dual de angiotensină-neprilisină : 0 – Nu 1 – Uperio
210. Statine: 0 – Nu

1 –doze mici (atorvastatină 5-20mg, rosuvastatină 5-10mg)
2 –doze standard (atorvastatină 20-40 mg, rosuva 10-20mg)
3 –intensitate înaltă (rosuvastatină >= 20 mg, atorvastatină >= 40 mg)

211. Diuretice: 0 – Nu 1- Furo- 2- Torasemid 3-Hidroclortiazidă 4 – Indapamidă
212. Preparate hipoglicemiante : 0 – Nu 1 – Insulină 2 – Metformină 3 – Glitazone (-ide) 4 – Sulfoniureice 5 -Dapagliflozin (Forxiga) 6 - GLP 1agoniști (-glutide) 7- Metformină și Glitazone (-ide) 8- Metformină și Sulfoniureice 9- Metformină și Dapagliflozin 10- Metformină și GLP 1agoniști (-glutide) 11- Insulina și ADO (Forxiga), 12 Insulina +Metformina +Dapagliflozin, 13 Forxiga +GLP1, 14 Metformina +GLP1 + Forxiga
213. Colhicina:: 0- nu 1-da
214. Preparate cu efecte metabolice: 0-nu 1-trimetazidin 2-mildronat
215. Nitrați : 0-nu 1-da

215a antagonisti de Ca2+ 0 - nu 1-da

Continuarea tratamentului (6 luni)

216. Aspirina: 0 – Nu 1 – Da
217. Inhibitorii P2Y$_{12}$: 0 – Nu 1 – Clopidogrel 2 – Ticagrelor
218. Anticoagulante: 0 – Nu 1 –warfarina, 2 – Rivaroxaban
219. IECA sau BRA: 0 – Nu 1 – Da
220. B-blocanți: 0 – Nu 1– Biso- 2– Meto- 3 – Carvedi- 4 – Nebivolol, 5- Sotalol
221. Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi: 0 – Nu 1 – Da
222. Inhibitor dual de angiotensină-neprilisină : 0 – Nu 1 – Uperio
223. Statine: 0 – Nu

1 –doze mici (atorvastatină 5-20mg, rosuvastatină 5-10mg)
2 –doze standard (atorvastatină 20-40 mg, rosuva 10-20mg)
3 –intensitate înaltă (rosuvastatină >= 20 mg, atorvastatină >= 40 mg)

224. Diuretice: 0 – Nu 1- Furo- 2- Torasemid 3-Hidroclortiazidă 4 – Indapamidă
225. Preparate hipoglicemiante : 0 – Nu 1 – Insulină 2 – Metformină 3 – Glitazone (-ide) 4 – Sulfoniureice 5 -Dapagliflozin (Forxiga) 6 - GLP 1agoniști (-glutide) 7- Metformină

și Glitazone (-ide) 8- Metformină și Sulfoniureice 9- Metformină și Dapagliflozin 10- Metformină și GLP 1agoniști (-glutide) 11- Insulina și ADO (Forxiga), 12 Insulina +Metformina +Dapagliflozin, 13 Forxiga +GLP1, 14 Metformina +GLP1 + Forxiga

226. Colhicina:: 0- nu 1-da

227. Preparate cu efecte metabolice: 0-nu 1-trimetazidin 2-mildronat

228. Nitrați : 0-nu 1-da

228a antagonisti de Ca2+ 0 - nu 1-da

Continuarea tratamentului 12 luni

229. Aspirina: 0 – Nu 1 – Da

230. Inhibitorii $P2Y_{12}$: 0 – Nu 1 – Clopidogrel 2 – Ticagrelor

231. Anticoagulante: 0 – Nu 1 –warfarina, 2 – Rivaroxaban

232. IECA sau BRA: 0 – Nu 1 – Da

233. B-blocanți: 0 – Nu 1– Biso- 2– Meto- 3 – Carvedi- 4 – Nebivolol, 5- Sotalol

234. Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi: 0 – Nu 1 – Da

235. Inhibitor dual de angiotensină-neprilisină : 0 – Nu 1 – Uperio

236. Statine: 0 – Nu

1 –doze mici (atorvastatină 5-20mg, rosuvastatină 5-10mg)
2 –doze standard (atorvastatină 20-40 mg, rosuva 10-20mg)
3 –intensitate înaltă (rosuvastatină >= 20 mg, atorvastatină >= 40 mg)

237. Diuretice: 0 – Nu 1- Furo- 2- Torasemid 3-Hidroclortiazidă 4 – Indapamidă

238. Preparate hipoglicemiante : 0 – Nu 1 – Insulină 2 – Metformină 3 – Glitazone (-ide) 4 – Sulfoniureice 5 -Dapagliflozin (Forxiga) 6 - GLP 1agoniști (-glutide) 7- Metformină și Glitazone (-ide) 8- Metformină și Sulfoniureice 9- Metformină și Dapagliflozin 10- Metformină și GLP 1agoniști (-glutide) 11- Insulina și Dapagliflozin (Forxiga)

239. Colhicina: 0- nu 1-da

240. Preparate cu efecte metabolice: 0-nu 1-trimetazidin 2-mildronat

241. Nitrați : 0-nu 1-da

241a antagonisti de Ca2+ 0 - nu 1-da

Suplimentar pentru CT (scorul Agatston)

242. 104 1.b) 1.Scorul de calciu total la nivelul arterelor coronare după Agatston:

243. 104 2.b) 2.Scorul de calciu la nivelul LM

244. 104 3.b) 3. scorul de calciu la nivelul RCA

245. 104 4.b) 4. scorul de calciu la nivelul LAD

246. 104 5.b) 5. scorul de calciu la nivelul CX

Anexa 4. Acordul informat (formular de informare)

Comisia de Bioetică a IMSP Institutul de Cardiologie
Aprobare aviz pozitiv a comisiei, şedinţa din data de 04.06.2025, procesul verbal Nr. 2

ACORDUL INFORMAT
(Formular de informare)

1. Titlul studiului
”Evaluarea markerilor dereglării microcirculației coronariene la pacienții cu STEMI, NSTEMI, BCCNO și a predictorilor decesului”
Data: _____

2. Invitarea

Sunteți invitat(ă) să participați la acest studiu de cercetare clinică deoarece ați fost diagnosticat(ă) cu o afecțiune coronariană (infarct miocardic sau boală coronariană cronică) și ați beneficiat sau urmează să beneficiați de proceduri de diagnostic și tratament în cadrul instituției noastre.

3. Scopul studiului / Care este scopul studiului ?

Scopul cercetării este evaluarea unor indicatori biologici (markeri) care pot semnala dereglări la nivelul vaselor mici de sânge ale inimii (microcirculație) și identificarea factorilor care pot prezice riscul de deces la un an după un infarct miocardic. Studiul urmărește să optimizeze tratamentul individualizat pentru a îmbunătăți șansele de supraviețuire și calitatea vieții pacienților.

3. Motivele alegerii/ De ce am fost ales ?

Ați fost selectat(ă) deoarece faceți parte din grupul de pacienți care prezintă patologii cardiace relevante pentru obiectivele noastre (STEMI, NSTEMI sau BCC non-obstructivă). La acest studiu vor participa în total aproximativ 1252 de pacienți (558 cu STEMI, 614 cu NSTEMI și 80 cu BCC no).

4. Obligativitatea participării/ Trebuie neapărat să particip ?

Participarea dumneavoastră este absolut voluntară. Puteți refuza să participați sau vă puteți retrage în orice moment, fără a oferi explicații și fără ca acest lucru să afecteze calitatea îngrijirii medicale viitoare. În cazul retragerii, datele și probele colectate până la acel moment vor fi utilizate doar cu acordul dumneavoastră explicit.

5. Desfăşurarea studiului / Ce se va întâmpla cu mine dacă particip?

Dacă acceptați să participați la acest studiu, parcursul dumneavoastră va include următoarele etape și proceduri:

- Metoda de cercetare: Studiul este unul clinic, observațional și retrospectiv-prospectiv. Acesta nu este un studiu cu administrare de placebo sau de tip „orb”, ci se bazează pe colectarea și analiza unor parametri biologici din sânge (markeri) corelați cu starea dumneavoastră clinică.

• Perioada alocată întregului studiu: Cercetarea este programată să se desfășoare pe parcursul a 2 ani (2026-2027).

• Durata implicării pacientului: Implicarea dumneavoastră activă acoperă perioada critică a evenimentului cardiac (primele zile de spitalizare) și o monitorizare la distanță de 12 luni pentru evaluarea stării de sănătate.

• Frecvența vizitelor: Pe perioada spitalizării, evaluările se fac zilnic. Ulterior, va fi necesară o evaluare la 1, 3, 6 și 12 luni de la externare pentru a verifica evoluția.

• Conţinutul vizitelor şi procedurile:

 Recoltări de sânge: Se vor preleva probe de sânge în cîteva momente specifice:

1. La internare (pentru a vedea starea inițială),
2. La 24 de ore după procedura de angioplastie (pentru a evalua impactul tratamentului)
3. La 1 lună de la eveniment.
4. La 3 luni de la eveniment.
5. la 6 luni de la eveniment.
6. La 12 luni de la eveniment (pentrumonitorizarea evoluției).

 Investigații paraclinice: Veți efectua proceduri standard precum electrocardiograma (ECG), ecocardiografia (pentru evaluarea funcției inimii) și angiocoronarografia (pentru vizualizarea arterelor inimii).

 Chestionare: Vi se va solicita să răspundeți la un chestionar detaliat ce cuprinde aproximativ 178 de întrebări despre istoricul dumneavoastră medical, factorii de risc și stilul de viață.

• Recoltarea și păstrarea datelor: Studiul implică atât accesul la datele dumneavoastră medicale deja existente în fișa de arhivă, cât și recoltarea de probe noi de sânge. Aceste probe vor fi stocate în siguranță pentru a fi analizate prin tehnici avansate de laborator (ELISA, Flow-citometrie).

• Întreruperea tratamentului: Participarea la acest studiu NU presupune întreruperea tratamentului dumneavoastră curent. Toate intervențiile curative vor fi efectuate conform protocoalelor medicale standard.

• Înregistrări audio-video: Acest studiu NU presupune efectuarea de înregistrări audio sau video.

• Intervenții curative vs. experimentale: Este important să înțelegeți că tratamentul pe care îl primiți este cel curativ standard. Partea experimentală a studiului constă exclusiv în monitorizarea suplimentară a markerilor biologici din sânge, care nu sunt evaluați în mod normal într-un control de rutină, pentru a înțelege mai bine riscul de complicații pe termen lung.

6. Cheltuieli şi recompense/ Voi suporta cheltuieli ca rezultat al participării la studiu?

• Cheltuielile participantului: Participarea dumneavoastră la acest studiu nu va implica nicio cheltuială financiară suplimentară din partea dumneavoastră. Toate analizele specifice panoului multi-marker (cele 44 de analize de laborator, inclusiv metodele specializate precum ELISA și flow-citometria) sunt acoperite integral.

• Costuri de deplasare: Deoarece majoritatea recoltărilor și investigațiilor (ECG, angiocoronarografie) au loc pe perioada spitalizării dumneavoastră curente, nu sunt necesare deplasări suplimentare în faza acută. Pentru evaluarea la distanță de 12 luni, vizita va coincide, de regulă, cu controlul medical periodic necesar în urma unui eveniment cardiac, prin urmare nu se estimează costuri de transport suplimentare față de cele necesare îngrijirii medicale normale.

• Recompense: Nu este planificată nicio recompensă financiară sau de altă natură pentru participarea la acest studiu. Implicarea dumneavoastră este voluntară și bazată pe dorința de a contribui la progresul științific în domeniul cardiologiei, beneficiul potențial fiind optimizarea tratamentului dumneavoastră individualizat pe baza rezultatelor obținute la markeri.

7. Obligaţiile pacientului/ Ce trebuie să fac?

În calitate de participant la acest studiu, aveți următoarele responsabilități:

• Prezentarea la vizitele programate: Este esențial să permiteți personalului medical efectuarea recoltărilor de sânge la momentele stabilite: imediat la admitere, la 24 de ore după procedura de angioplastie la 1, 3, 6 și 12 luni de la eveniment.

• Completarea documentelor: Aveți obligația de a completa cu sinceritate chestionarul de cercetare (care cuprinde borne legate de factorii de risc și comorbidități), furnizând informații precise despre istoricul dumneavoastră medical.

• Urmarea indicațiilor și restricțiilor: Trebuie să urmați întocmai schema de tratament post-infarct stabilită de medicul curant și recomandările privind stilul de viață, deoarece acești factori influențează direct markerii evaluați în studiu.

• Enunțarea problemelor: Aveți responsabilitatea de a informa imediat echipa de cercetare sau medicul curant despre apariția oricăror simptome noi, efecte adverse sau complicații apărute pe parcursul celor 12 luni de monitorizare.

• Neparticiparea în alte studii: Pentru a asigura acuratețea datelor privind markerii biologici (inflamație, NEToză, stres oxidativ etc), vi se solicită să nu participați la alte studii clinice experimentale pe parcursul primelor 12 luni de la includerea în această cercetare.

8. Alternativele de diagnostic şi tratament/ Ce alternative de diagnostic şi tratament există?

În cazul în care decideți să nu participați la acest studiu, veți beneficia de abordările medicale standard pentru afecțiunea dumneavoastră, care includ:

- Abordarea standard de diagnostic: Aceasta presupune efectuarea investigațiilor clasice precum electrocardiograma (ECG), ecocardiografia și angiocoronarografia.
  - Beneficii: Sunt metode validate, utilizate pe scară largă pentru stabilirea diagnosticului de infarct miocardic sau boală coronariană.
  - Riscuri: Angiocoronarografia este o metodă invazivă care poate prezenta riscuri procedurale specifice (sângerări, reacții la substanța de contrast), indiferent de participarea în studiu.
- Abordarea standard de tratament: Tratamentul dumneavoastră va urma ghidurile clinice actuale (revascularizare prin angioplastie cu implantare de stent și terapie medicamentoasă post-infarct, de exemplu antiplachetare).
- Limitările alternativelor actuale: Metodele instrumentale standard (precum angiocoronarografia) nu pot diagnostica întotdeauna dereglarea microcirculației coronariene (DMC). Alternativele de diagnostic pentru DMC, cum ar fi RMN-ul cardiac, tomografia cu emisie de pozitroni sau testele farmacologice de provocare, sunt adesea sofisticate, costisitoare și pot fi greu de accesat.
- Diferența oferită de studiu: Participarea la studiu adaugă evaluarea unui set complex de 44 de markeri biologici (analize de sânge) care au potențialul de a oferi informații suplimentare despre riscul de deces și prezența DMC, informații care nu sunt disponibile prin metodele de rutină.

Alegerea de a nu participa nu vă privează de tratamentul necesar, dar înseamnă că nu veți beneficia de monitorizarea suplimentară a acestor indicatori biologici care ar putea ajuta la o mai bună individualizare a terapiei dumneavoastră pe viitor.

9. Dezavantajele şi riscurile participării / Care dezavantaje şi riscuri ale participării sunt posibile?

a) Riscuri și disconfort probabil:

- Riscuri pe termen scurt: Acestea sunt minime și sunt legate strict de procedura de recoltare a sângelui venos (la admitere, la 24 ore și la 7 zile). Pot apărea ușoare senzații de durere locală, sângerare minoră sau formarea unui mic hematom (vânătaie) la locul puncției.
- Riscuri pe termen lung: Nu au fost identificați markeri sau proceduri în acest studiu care să provoace riscuri fizice pe termen lung, deoarece cercetarea este una observațională și nu implică administrarea unor substanțe experimentale noi.
- Efecte asupra concepției, embrionului sau fătului: Studiul nu utilizează radiații ionizante suplimentare sau medicamente noi care să afecteze funcția reproductivă sau sarcina. Totuși,

investigațiile standard precum angiocoronarografia (necesară clinic, indiferent de studiu) implică expunerea la raze X, procedură care este contraindicată sau strict monitorizată în cazul sarcinii.

- Riscuri psihosociale: Completarea chestionarului detaliat cu 178 de întrebări despre starea de sănătate și istoricul personal poate genera un ușor disconfort, oboseală sau anxietate temporară legată de rememorarea evenimentului cardiac.

b) Gestionarea și minimizarea riscurilor:

- Proceduri de minimizare a riscurilor: Recoltarea sângelui va fi efectuată exclusiv de către personal medical calificat, respectând toate normele de asepsie. Pentru a reduce stresul psihologic, chestionarele pot fi completate în ritmul ales de dumneavoastră.
- Monitorizarea efectelor adverse: Echipa de cercetare va monitoriza constant dinamica markerilor biologici și starea dumneavoastră clinică pe parcursul spitalizării (în special în primele 24 de ore pentru a evalua impactul reperfuziei) și la vizitele ulterioare.
- Acțiuni în caz de risc: Dacă analizele de laborator indică valori critice ale unor markeri (de exemplu, creșteri masive ale H-FABP sau NT-pro-BNP), medicul investigator va interveni imediat pentru ajustarea schemei terapeutice conform ghidurilor clinice.
- Raportarea simptomelor: Sunteți rugat(ă) să raportați imediat orice simptom neobișnuit (durere toracică, dificultăți de respirație, reacții alergice) personalului medical de gardă sau echipei de cercetare.
- Persoana de contact: Pentru orice nelămurire sau raportare a unui efect advers, persoana de contact este Dr. Mihaela Munteanu, coordonatorul studiului.

10. Compensaţii în caz de prejudiciu

Deoarece acest studiu este de natură observațională și implică proceduri medicale minime (recoltări de sânge care însoțesc actul medical standard), riscul de a suferi un prejudiciu direct ca urmare a participării este extrem de scăzut. Totuși, în cazul puțin probabil în care apar complicații direct legate de procedurile specifice ale cercetării:

- Instituția responsabilă: Asistența medicală necesară și eventualele compensații în caz de prejudiciu sunt asigurate de către instituția unde se desfășoară cercetarea, respectiv Institutul de Cardiologie sau Spitalul Polivalent Novo-Med, în conformitate cu legislația națională privind drepturile pacientului și reglementările privind cercetarea biomedicală.
- Procedura de asigurare: Orice incident va fi documentat imediat de către echipa de cercetare sub conducerea Dr. Mihaela Munteanu. Pacientul va beneficia de tratament medical gratuit pentru remedierea prejudiciului în cadrul aceleiași instituții. În situația în care se demonstrează o culpă medicală legată strict de procedurile de cercetare, procedura de compensare

va urma pașii legali prevăzuți de mecanismele de asigurare de răspundere civilă ale instituției medicale respective.

Participarea dumneavoastră la studiu nu vă privează de niciunul dintre drepturile legale pe care le aveți în calitate de pacient.

11. Beneficiile participării / Care sunt posibilele beneficii ale participării?

Participarea dumneavoastră la acest studiu poate aduce atât avantaje individuale, cât și beneficii generale pentru progresul medicinei cardiovasculare:

- Beneficii directe:

 Monitorizare aprofundată: Veți beneficia de o evaluare biologică mult mai detaliată decât cea oferită în mod obișnuit. Testarea celor 44 de markeri (precum H-FABP, NT-pro-BNP sau markerii de NEToză) poate oferi medicului dumneavoastră informații prețioase despre riscul personal de a dezvolta complicații sau deces cardiovascular în primele 12 luni după infarct.

 Diagnostic de precizie: Rezultatele analizelor pot ajuta la identificarea unei eventuale dereglări a microcirculației coronariene (DMC), o afecțiune care adesea rămâne nediagnosticată prin metodele standard și care necesită o abordare terapeutică specifică.

 Personalizarea tratamentului: Informațiile obținute permit medicului curant să ajusteze schema terapeutică (de exemplu, intensitatea terapiei antiplachetare) pentru a preveni evenimente adverse viitoare, precum tromboza de stent sau reinfarctizarea.

- Beneficii indirecte (științifice și sociale):

 Progres medical: Participarea dumneavoastră contribuie direct la validarea unui nou algoritm de diagnostic (scorul predictiv compozit). Acest instrument va ajuta medicii, în viitor, să identifice mult mai rapid pacienții cu risc înalt, chiar de la momentul internării.

 Beneficiu pentru comunitatea de pacienți: Datele colectate vor ajuta la îmbunătățirea standardelor de îngrijire pentru toți pacienții, ducând la o mai bună supraviețuire și o calitate a vieții crescută în rândul persoanelor cu afecțiuni cardiace.

Este important să rețineți că, deși cercetarea oferă o monitorizare biologică de înaltă performanță, succesul terapeutic depinde și de factori individuali, precum răspunsul organismului la tratamentul standard și respectarea recomandărilor medicale.

12. Apariţia unor noi informaţii relevante/ Ce se întâmplă dacă apar noi informaţii relevante?

Pe parcursul desfășurării studiului, echipa de cercetare vă va ține la curent cu orice date noi care ar putea influența starea dumneavoastră de sănătate sau decizia de a continua participarea la cercetare:

- Comunicarea rezultatelor biologice: Dacă analiza dinamicii markerilor (de exemplu, valorile colectate la 24 de ore sau la 7 zile) relevă informații noi despre riscul de remodelare patologică a inimii sau despre severitatea injuriei de reperfuzie (fenomenul Heusch), aceste date vă vor fi împărtășite imediat.
- Opțiunile participantului: În lumina acestor noi date, medicul investigator vă va explica opțiunile terapeutice disponibile. De exemplu, dacă analizele indică un răspuns inflamator accentuat asociat cu NEToza, vi se poate propune optimizarea tratamentului prin adăugarea unor medicamente specifice (precum colchicina) sau a unor agenți care protejează vasele mici de sânge (cum sunt inhibitorii SGLT-2 sau agoniștii GPL-1).
- Decizia de continuare: Dacă informațiile noi modifică semnificativ raportul dintre beneficiile și riscurile participării, veți fi întrebat(ă) din nou dacă doriți să rămâneți în studiu, având libertatea deplină de a vă retrage în orice moment fără nicio consecință negativă asupra îngrijirii dumneavoastră medicale standard.

13. Confidenţialitatea/ Participarea mea la acest studiu va fi confidenţială?

Protecția datelor dumneavoastră cu caracter personal este o prioritate. Iată cum vor fi gestionate informațiile colectate:

- Colectarea datelor: Informațiile sunt extrase din fișele medicale de arhivă și din rezultatele analizelor de laborator efectuate în momentele cheie (admitere, 24 ore, 7 zile). Acestea includ date clinice, rezultate ECG, ecografice și nivelurile celor 44 de markeri biologici.
- Siguranța și identificarea: Datele dumneavoastră vor fi păstrate în condiții de maximă siguranță, utilizând un sistem de codificare. Aceasta înseamnă că numele dumneavoastră va fi înlocuit cu un cod numeric, astfel încât identitatea să nu poată fi recunoscută de către persoanele care analizează statistic rezultatele.
- Scopul utilizării: Datele sunt utilizate exclusiv pentru cercetarea științifică, respectiv pentru elaborarea algoritmului de predicție a riscului de deces și de diagnostic al dereglării microcirculației coronariene.
- Accesul la date: Accesul la baza de date completă (care face legătura între cod și identitate) este limitat strict la echipa de cercetare condusă de Dr. Mihaela Munteanu și personalul autorizat al instituției medicale.
- Durata de păstrare: Datele vor fi păstrate pe perioada desfășurării proiectelor științifice și ulterior, conform reglementărilor legale privind arhivarea documentelor de cercetare medicală.
- Transferul internațional: În cazul în care rezultatele cercetării vor face obiectul unor colaborări internaționale sau publicații externe (cum ar fi în jurnale europene de cardiologie), vor

fi transmise doar date statistice anonimizate. Nu se vor transfera în alte țări date care să permită identificarea dumneavoastră fără un acord explicit obținut în formularul de acceptare.

14. Terminarea studiului/ Ce se întâmplă la sfârşitul cercetării?

La finalizarea monitorizării de 12 luni și a analizei globale a datelor, se vor parcurge următoarele etape:

- Opțiunile participantului după terminarea studiului: Deoarece cercetarea este una observațională și nu implică un medicament experimental aflat în fază de testare, nu se pune problema disponibilității unui tratament după studiu. După vizita finală de la 12 luni, veți continua monitorizarea medicală standard în cadrul serviciului de cardiologie, conform ghidurilor clinice în vigoare. Dacă rezultatele analizelor dumneavoastră complexe (panoul de 44 de markeri) au indicat necesitatea unei strategii terapeutice specifice (de exemplu, o protecție vasculară mai intensă), aceasta va fi integrată în planul dumneavoastră de tratament pe termen lung.
- Accesul la rezultatele individuale: Aveți dreptul de a solicita și de a primi o sinteză a rezultatelor analizelor dumneavoastră biologice efectuate în cadrul studiului. Medicul investigator vă poate explica semnificația acestor markeri în contextul stării dumneavoastră de sănătate.
- Soarta rezultatelor cercetării: Rezultatele acestui studiu vor fi publicate în reviste medicale de specialitate (naționale și internaționale) și prezentate la congrese de cardiologie. În toate aceste publicații, identitatea dumneavoastră va rămâne strict confidențială, fiind prezentate doar date statistice și concluzii științifice generale.
- Finalizarea proiectului: Rezultatele finale ale cercetării, vor fi sintetizate într-o teză de postdoctorat și o monografie.

15. Organizarea şi finanţarea studiului/ Cine organizează şi finanţează studiul?

- Organizarea studiului: Studiul este organizat și implementat de către IMSP Institutul de Cardiologie, prin intermediul Laboratorului științific de cardiologie intervențională. Coordonarea științifică este asigurată de Dr. Mihaela Munteanu, doctor în științe medicale și cercetător științific superior, în cadrul programului său de postdoctorat.
- Finanțarea studiului: Proiectul este finanțat de la bugetul de stat, fiind câștigat prin concurs public în cadrul programelor de postdoctorat organizate de Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare (ANCD).
- Sponsorizarea cercetării: ANCD acționează ca autoritate finanțatoare (sponsor public), susținând financiar costurile necesare pentru determinarea panoului complex de 44 de markeri biologici și desfășurarea activităților de cercetare prevăzute în perioada 2026-2027.
- Natura proiectului: Fiind un proiect finanțat prin fonduri publice destinate cercetării și dezvoltării, acesta este independent de orice influență comercială sau farmaceutică, având ca unic

scop progresul științific și îmbunătățirea asistenței medicale acordate pacienților cu patologii cardiace în Republica Moldova.

16. Aprobarea studiului/ Cine a aprobat studiul?

Pentru a garanta respectarea standardelor etice și protecția drepturilor dumneavoastră, acest studiu a fost supus unui proces riguros de evaluare și a primit avizul favorabil din partea următoarelor foruri:

- Comitetul de Etică a Cercetării: Studiul este aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al IMSP Institutul de Cardiologie. Acest comitet independent a verificat dacă procedurile cercetării (recoltările de sânge, chestionarele și accesul la datele medicale) sunt sigure și respectă demnitatea și confidențialitatea participanților.
- Validarea Academică: Proiectul, intitulat (conform temei de postdoctorat), a fost evaluat și validat de către Consiliul Științific al IMSP Institutul de Cardiologie.
- Autorizarea Finanțării: De asemenea, proiectul a trecut prin procesul de expertiză științifică a Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare (ANCD), fiind selectat pentru finanțare în cadrul concursului programelor de postdoctorat datorită importanței sale pentru sănătatea publică.

Puteți solicita oricând detalii despre numărul și data avizului etic de la echipa de cercetare condusă de Dr. Mihaela Munteanu.

17. **Contacte**:

Aveți dreptul de a adresa întrebări, de a solicita clarificări sau de a reclama orice problemă legată de participarea dumneavoastră la cercetare. Persoana abilitată să vă asiste este:

- Persoana de contact: Munteanu Mihaela, doctor în științe medicale, cercetător științific superior și medic cardiolog.
- Rol în studiu: Investigator principal în cadrul programului de postdoctorat.
- Responsabilități:
  - Informarea dumneavoastră cu privire la etapele și datele viitoare ale studiului.
  - Consultarea și oferirea de suport în cazul apariției unor probleme medicale, nelămuriri sau plângeri legate de procedurile de cercetare.
- Afiliere instituțională: IMSP Institutul de Cardiologie, Laboratorul științific de cardiologie intervențională.
- Adresă: str. Nicolae Testemițanu 20, Chișinău, Republica Moldova.
- Date de contact: +373 68 409913, micaela.ivanov@gmail.com

Drepturile dumneavoastră: Sunteți încurajat(ă) să raportați orice simptom neobișnuit sau nemulțumire echipei de cercetare. În cazul în care considerați că drepturile dumneavoastră au fost încălcate, puteți contacta direct Comitetul de Etică a Cercetării al IMSP Institutul de Cardiologie.

Posesia documentului

Prin semnarea acestui acord, confirmați că ați fost informat(ă) pe deplin despre toate aspectele studiului.

Important: Un exemplar original al acestui Formular de Informare, semnat și datat, vă va fi înmânat dumneavoastră pentru a-l păstra în posesie pe tot parcursul cercetării și ulterior.

Anexa 5. Acord informat (formular acceptare)

Comisia de Bioetică a IMSP Institutul de Cardiologie

Aprobare aviz pozitiv a comisiei, şedinţa din data de 04.06.2025, procesul verbal Nr. 2

Acord informat
(formular de acceptare)

1. Titlul studiului: ”Evaluarea markerilor dereglării microcirculației coronariene la pacienții cu STEMI, NSTEMI, BCCNO și a predictorilor decesului”

2. Numele şi adresa centrului de desfăşurare a studiului:

IMSP Institutul de Cardiologie, mun. Chișinău, str. Testemiţanu, 29/1;

3. Numele şi prenumele participatului la studiu:

_____

4. Data de naştere a participantului la studiu:

_____

5. Declaraţie:

Eu subsemnatul, _____confirm că:

a. am citit şi înţeles formularul de informare (numărul versiunii şi data acestuia);

b. ştiu că participarea mea în acest studiu este voluntară şi că oricând mă pot retrage din studiu fără a explica motivele retragerii;

c. ştiu că retragerea mea din studiu nu va afecta nici într-un fel dreptul la asistenţa medicală ulterioară;

d. înţeleg că datele personale ale mele (inclusiv cele medicale) pot fi examinate în regim de confidenţialitate de către cei care monitorizează studiul, comitetul de etică a cercetării, de către autorităţile de reglementare din domeniu.

Accept participarea mea la studiul: „Evaluarea markerilor dereglării microcirculației coronariene la pacienții cu STEMI, NSTEMI, BCCNO și a predictorilor decesului”.

Semnătura participantului la cercetare _____

Data _____

Numele persoanei care a colectat acordul informat _____

Anexa 6. Diplomă de la Salonul Internațional de Invenții din Geneva 2024



MAKKAH HEALTH CLUSTER – SAUDI ARABIA SA1868

Tél. +966590539807 • Innovation@Makkahhc.sa

Couverture flexible permettant d'assurer l'intimité du patient, elleentoure le patient sur le lit lorsqu'il se déplace dans l'hôpital te contient trois parties qui sont fixées au lit au moyen de sangles

Flexible cover ensuring patient privacy, it wraps around the patient on the bed when they move around the hospital and consists of three parts that are secured to the bed by straps.

MAKKAH HEALTH CLUSTER – SAUDI ARABIA SA1864

Tél. +966590539807 • Innovation@Makkahhc.sa

Plus d'ouverture chirurgicale pour reconstruire l'articulation acétabulaire grace à l'arthroscope chirurgical et au cadre inventé pour utilisation avec l'arthroscope. Le groupe cible est constitué de patients souffrant de luxation récurrente de l'épaule.

No surgical opening is needed to reconstruct the acetabular joint using the surgical arthroscope and the frame invented for use with the arthroscope. The target group consists of patients suffering from recurrent shoulder dislocation.

MAKKAH HEALTH CLUSTER – SAUDI ARABIA SA1862

Tél. +966590539807 • Innovation@Makkahhc.sa

Un réfrigérateur à sang intelligent peut être connecté à un appareil qui effectue plusieurs tests, dont le plus important est le test de compatibilité transfusionnelle.

A smart blood refrigerator can be connected to a device that performs several tests, the most important of which is the blood transfusion compatibility test.

MAKKAH HEALTH CLUSTER – SAUDI ARABIA SA1860

Tél. +966590539807 • Innovation@Makkahhc.sa

Développer des nanoparticules de fer et d'or et les conjuguer avec des anticorps pour traiter le cancer cible

Develop iron gold nanoparticles and conjugate it with an antibodies to treat the target cancer.

MAKKAH HEALTH CLUSTER – SAUDI ARABIA SA1856

Tél. +966590539807 • Innovation@Makkahhc.sa

Instrument médical pour la surveillance des maladies respiratoires

Medical instrument for monitoring respiratory diseases.

MANEECHOTE Raviphat – THAILAND TH67

Tél. +6625612445506

Matériaux durcissables aux UV offrent des solutions biocompatibles pour des prothèses sur mesure et des modèles souples 3D pour la planification chirurgicale.

UV-curable materials provide biocompatible solutions for custom prosthetics and flexible 3D models for surgical planning.

MASHYAKHY Mohammed – SAUDI ARABIA SA79

Tél. +966542880180 • malamir@jazanu.edu.sa • https://www.jazanu.edu.sa/en

Méthode de fabrication d'une couronne modifiée pour recouvrir les dents, comportant une ouverture imperméable correspondant aux entrées de la chambre pulpaire d'une dent. Elle est utilisée dans le cas du recouvrement des dents avec une seule couronne.

Method of making a modified crown to cover teeth, which contains an impermeable opening that corresponds to the entrances of the pulp chamber of a tooth. It is used in the case of covering teeth with a single crown.

MEEPHANSAN Jatlada – THAILAND TH4

Tél. +6625612445506

Le patch microneedle LED au design optimisé associe la précision et la thérapie LED ciblée, révolutionnant la repousse capillaire. Des essais réussis sur des souris et des humains démontrent un potentiel transformateur en 3 mois.

The optimized design LED microneedle patch combines precision and targeted LED therapy, revolutionizing hair regrowth. Successful trials in mice and humans demonstrate transformative potential in 3 months.

MEHRVARZ Mahya – IRAN IR1992

Rationaliser l'analyse ECG, en utilisant des données pour prendre en compte l'âge, le sexe et les maladies antérieures. Il génère des interprétations de manière autonome. Le stockage des données dure 24 heures, facilitant l'examen par le médecin.

To streamline ECG analysis, a device was developed using data to cater to age, gender, and background diseases. It generates interpretations autonomously. Data storage lasts 24 hours, facilitating doctor review.

MOSCALU V., POPOVICI M., MUNTEANU Mihaela, JUN Popovici I. ET ALEA – MOLDOVA MD2440

Les cellules progénitrices endothéliales circulantes sont un indicateur prédictif des troubles de la microcirculation coronaire ainsi que des événements cardiovasculaires indésirables majeurs chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde

The circulating endothelial progenitor cells – a predictor of coronary microcirculation disorder and major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with acute myocardial infarction without ST-segment elevation (NSTEMI)

MUGHARBEL Hala, ASEERI Layan – SAUDI ARABIA SA57

Tél. +966564274395 • kauit2024@gmail.com

Boîte de transfusion sanguine qui utilise des roues magnétiques qui tournent pour repousser les molécules sanguines, empêchant ainsi efficacement les bactéries, les caillots et la séparation, atténuant les complications lors de la transfusion.

Blood transfusion box that employs magnetic wheels, rotating to repel blood molecules, effectively preventing bacteria, blood clotting, and separation during the transfusion, thereby mitigating complications during transfusion.

Murad AL Thobaiti, Nasir Hariri, Sajid Ali, Naif ALRubai, Kamran Hameed – SAUDI ARABIA SA114

Tél. +966555534176 • tfelemban@iau.edu.sa • https://www.iau.edu.sa/en

Aiguille épidurale et/ou spinale dotée d'un mécanisme permettant de recevoir un retour d'information en temps réel sur l'emplacement de l'aiguille épidurale pendant le processus d'insertion.

Epidural and/or spinal needle with a mechanism to receive real-time feedback on the location of the epidural needle during the insertion process

Anexa 7. Diplomă de la Salonul Internațional de Invenții din Geneva 2025



DIPLÔME

inventions Geneva

SALON INTERNATIONAL DES INVENTIONS GENÈVE

Après examen, le Jury International a décidé

de remettre à : Munteanu Mihaela, Moscalu V., Ciobanu Lucia, Ivanov Victoria, Popovici I., Syrby S., Kobets V. Popovici M.

pour l'invention : SR-Ca-ATPase circulante : un indicateur de la lésion du myocardique due à la reperfusion et du risque de mortalité après une angioplastie coronaire

MÉDAILLE D'OR
GOLD MEDAL
GOLDMEDAILLE

Genève, le 12 avril 2025

Le Président du Jury: David Taji

Le Président du Salon: Jean-Luc Vincent

Anexa 8. Diplomă la Congresul Național de Cardiologie din Sinaia 2022

SOCIETATEA ROMÂNĂ
DE CARDIOLOGIE

DIPLOMĂ

Se acordă premiul II

D-lui/D-nei MIHAELA MUNTEANU

pentru lucrarea Ang. 1-7 ameliorează toleranța miocardului la ischemie și reperfuzie perioliitată de Thapsigargin

prezentată în cadrul Sesiunii „Lucrări rapid comentate",
cu ocazia Congresului Național de Cardiologie, 21-24 septembrie 2022.

Prof. Dr. Bogdan A. Popescu
Președinte,
Societatea Română de Cardiologie

Prof. Dr. Elisabeta Bădilă
Secretar,
Societatea Română de Cardiologie

CONGRES NAȚIONAL
DE CARDIOLOGIE
21-24 SEPTEMBRIE 2022

SESIUNEA LUCRĂRI RAPID COMENTATE | SESIUNEA LUCRĂRI RAPID COMENTATE | SESIUNEA LUCRĂRI RAPID COMENTATE | SESIUNEA LUCRĂRI RAPID COMEN

Scanned with CamScanner

Anexa 9. Diplomă la Congresul Național de Cardiologie din Sinaia 2025

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

DIPLOMĂ

Se acordă premiul II

D-lui/D-nei MIHAELA MUNTEANU

pentru lucrarea HDL-CXI ȘI MARKERII DISFUNCȚIEI ENDOTELIALE LA PACIENȚII CU SINDROMUL CORONARIAN ACUT ȘI CRONIC

prezentată în cadrul Sesiunii „**Lucrări rapid comentate**”, cu ocazia Congresului Național de Cardiologie, 17-20 septembrie 2025.

Prof. Dr. Ovidiu Chioncel
Președinte,
Societatea Română de Cardiologie

AL 64 LEA
CONGRES NAȚIONAL DE CARDIOLOGIE,
Sinaia

Dr. Iulia Kulcsar
Secretar,
Societatea Română de Cardiologie

SESIUNEA LUCRĂRI RAPID COMENTATE SESIUNEA LUCRĂRI RAPID COMENTATE SESIUNEA LUCRĂRI RAPID COMENTATE

Anexa 10. Diplomă la Congresul Național de Cardiologie din Sinaia 2026

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

DIPLOMĂ

Se acordă

D-lui/D-nei MIHAELA MUNTEANU

pentru lucrarea H-FABP ÎN ESTIMAREA ÎNVURIEI MIOCARDICE DE REPERFUZIE: CONCEPTUL HEUSCH LA PACIENȚII CU STEMI ȘI NSTEMI; SUPRAVIEȚUITORI ȘI DECEDAȚI LA 1 AN

prezentată în cadrul Sesiunii „POSTERE",
cu ocazia Congresului Național de Cardiologie, 16-19 septembrie 2026.

Prof. Dr. Ovidiu Chioncel
Președinte,
Societatea Română de Cardiologie

65 AL LEA

CONGRES NAȚIONAL
DE CARDIOLOGIE
Sinaia

Dr. Iulia Kulcsar
Secretar,
Societatea Română de Cardiologie

Anexa 11. Lista lucrărilor științifice la tema tezei

Lista lucrărilor științifice la tema tezei ale dnei Mihaela Munteanu, doctor în științe medicale, laboratorului de cardiologie intervențională a IMSP Institutul de Cardiologie

1. Articole în reviste științifice

1.1. în reviste din bazele de date Web of Science şi SCOPUS

1. Loffredo L., Ivanov V., Ciobanu N., Ivanov V., **Munteanu M**, et al. Low-grade endotoxemia and NOX2 in patients with coronary microvascular angina. Kardiol Pol. 2022;80(9):911-918. doi: 10.33963/KP.a2022.0130
2. **Munteanu M**. Modificări frecvente și distincte ale panoului multimarker în sindroamele coronariene acute și cronice non-obstructive. Revista Romana de Cardiologie, 2026, vol. 36, pp. 36-41. / ISSN 1220-658X /ISSNe 2734-6382. DOI: https://doi.org/10.2478/rjc-2026-0007

1.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil (cu indicarea categoriei)

3. Popovici M., Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., **Munteanu M.,** et al. Features of hemostasis in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. Moldovan Medical Journal, 2022, 65(1): 40–47. ISSN 2537-6373 (Print), ISSN 2537-6381 (Online). Categoria B+ https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/162864
4. Dicusar O., Darii O., Popovici I., **Munteanu M.,** et al. Rolul RMN cardiace în evaluarea disfuncției coronariene microvasculare și în determinarea altor cauze MINOCA la pacienții cu NSTEMI. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2022, 1(72): 11–17. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/153732
5. Popovici M., **Munteanu M.,** et al. Beneficiul tratamentului antiinflamator prin IL-10 dovedit în modele experimentale de insuficiență cardiacă. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2022, 1(72): 65–72. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/153775
6. Danila T., **Munteanu M.,** et al. Tulburările hemostazei la pacienții cu NSTEMI și markerii de diagnostic. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2022, 1(72): 97–105. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/153779
7. Popovici M., Loffredo L., Ivanov V., Popovici I., Ciobanu L., **Munteanu M**., et al. Rolul disbiozei intestinale în disfuncția endotelială la pacienții cu angină microvasculară. Buletinul de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2023, 1(75): 7–17. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/182156
8. Popovici M., Ivanov V., Popovici I., Ciobanu L., **Munteanu M.,** et al. NET-OZA în infarctul miocardic acut fără elevarea segmentului ST. Buletinul de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2023, 1(75): 17–27. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/17-23_32.pdf
9. Popovici M., Ivanov V., Popovici I., Ciobanu L., **Munteanu M.,** et al. Panoul multi-marker la pacienții cu infarct miocardic acut fără supradenivelarea de segment ST. Buletinul de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2023, 1(75):33–41. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/182160

10. Popovici M., Ivanov V., Dicusar O., Moraru I., Ciobanu L., Popovici I., Danilă T., Dumanschi C., Fuior S., Tofan V., **Munteanu M.,** et al. Managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără supradenivelarea de segment ST în Republica Moldova. Buletinul de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2023, 1(75):58–62. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/182195
11. Danilă T., Ciobanu L., **Munteanu M**. Particularitățile hemostazei în unele comorbidități. Buletinul de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2023, 1(75):112–118. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/182216
12. **Munteanu M**. Predicția complicațiilor majore în infarctul miocardic. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2024, 1(78):7–17. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/209820
13. **Munteanu M**., et al. Factori de prognoză a mortalității intraspitalicești. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2024, 1(78): 42–49. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/209826
14. Dicusar O., Dumanschi C., Ivanov V., Ciobanu L., Popovici I., **Munteanu M.,** et al. Particularități clinice și de management la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2024, 1(78): 57–69. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/209828
15. **Munteanu M.** et al. Contiguitatea funcțională a cordului post-infarct. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2024, 1(78): 106–115. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/209844
16. Dicusar O., Caragea T., **Munteanu M.,** et al. Actualități în managementul bolii coronariene cronice non-obstructive. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2024, 1(78):156–166. Categoria B. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/209853
17. Caragea T., **Munteanu M.,** et al. Microveziculele derivate din trombocite. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2024, 1(78): 166–179. ISSN 1857-0011. Categoria B. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.17
18. **Munteanu M.,** et al. Particularitățile clinico-funcționale post-revascularizare. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2025, 1(81): 31–41. ISSN 1857-0011. Categoria B https://drive.google.com/file/d/1a4tLZ4MZDVPm12-qSrdZx38anw9Yp16z/view?usp=sharing
19. Dicusar O., Tofan V., Turlacova D. **Munteanu M.,** et al. Rata și particularitățile pacienților cu BCC non-obstructivă. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2025, 1(81):42–47. ISSN 1857-0011. Categoria B https://drive.google.com/file/d/1a4tLZ4MZDVPm12-qSrdZx38anw9Yp16z/view?usp=sharing
20. **Munteanu M.** Fiziopatologia dereglării microcirculației coronariene. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2025, 1(81):69–79. ISSN 1857-0011. Categoria B https://drive.google.com/file/d/1a4tLZ4MZDVPm12-qSrdZx38anw9Yp16z/view?usp=sharing
21. **Munteanu M.** et al. Evidențe și actualizări în conceptul ANOCA/INOCA. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2025, 1(81): 87–109. ISSN 1857-0011. Categoria B https://drive.google.com/file/d/1a4tLZ4MZDVPm12-qSrdZx38anw9Yp16z/view?usp=sharing

22. Tofan V., Popovici M., Cojocari S., Ivanov V., **Munteanu M**., et al. Rolul inflamației și terapiei antiinflamatorii în BCC non-obstructivă. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2025, 1(81):136–150. ISSN 1857-0011. Categoria B https://drive.google.com/file/d/1a4tLZ4MZDVPm12-qSrdZx38anw9Yp16z/view?usp=sharing
23. **Munteanu M.,** Popovici I., Dicusar O., Popovici M. Sindromul coronarian cronic cu artere coronare neobstructive (ANOCA/ INOCA). De la angină și ischemie la fenotipuri funcționale, diagnostic neinvaziv, tratament și perspective de cercetare. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2026, nr. 1(84), p. 181-190. ISSN 1857-0011. Categoria B. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2026.1-84.21
24. **Munteanu M.,** Cojocari S., Ivanov V., Popovici I., Fuior S., Turlacova D., Popovici I., Dumanschi C., Ciobanu L., Moraru I., Popovici M. Profilul clinic, paraclinic și terapeutic al pacienților cu boală coronariană cronică non-obstructivă (BCCNO). In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*, 2026, nr. 1(84), pp. 39-45. ISSN 1857-0011. Categoria B. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2026.1-84.05
25. **Munteanu M.,** Sărbuşan G., Ivanov V., Popovici M. Lipoproteina (a) – date actuale privind rolul în patologia cardiovasculară. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2026, nr. 1(84), pp. 208-215. Categoria B. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2026.1-84.24
26. **Munteanu M**., Popovici I., Ivanov V., Popovici M., Ciobanu L., Popovici I., Moraru I., Tacu L., Cobeţ V. Efectul remediilor naturale asupra restabilirii postischemice a cordului. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2026, nr. 1(84), p. 154-163. ISSN 1857-0011. Categoria B. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2026.1-84.18
27. Dicusar O., **Munteanu M**. Metode diagnostice non-invazive în evaluarea pacienților cu BCC non-obstructivă. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2026, nr. 1(84), p. 222-227. ISSN 1857-0011. Categoria B. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2026.1-84.26
28. **Munteanu M**. Evaluarea markerilor remodelării cardiovasculare la pacienții cu boala coronariană cronică non obstructivă. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2026, nr. 1(84), pp. 56-62. Categoria B. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2026.1-84.07
29. **Munteanu M.** Boala coronariană cronică non-obstructivă (BCC no): profil clinic, paraclinic și terapeutic, cu integrarea panelului multi-marker. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2026, nr. 1(84), pp. 9-15. ISSN 1857-0011. Categoria B. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2026.1-84.01

2. Articole în lucrările conferințelor și altor manifestări științifice

2.1. în lucrările manifestărilor științifice incluse în bazele de date Web of Science și SCOPUS

30. **Munteanu M**., et al. Circulating NETosis markers in NSTEMI and predicting of 1-year cardiac death. European Heart Journal, 2023, 44. Supplement_2: ehad655.1353. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.1353
31. Popovici I., **Munteanu M**., et al. Predictors of 1-year follow-up period MACE in patients with NSTEMI. European Heart Journal, 2024, 45. Supplement_1: ehae666-1303. https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/Supplement_1/ehae666.1303/7837553

32. Popovici M., **Munteanu M.,** et al. Ang 1-7 ameliorează toleranța miocardului la ischemie și reperfuzie periclitată de Thapsigargin. Romanian Journal of Cardiology, Supplement, 2022, Vol. 32, pp. 208–209 https://drive.google.com/file/d/1BD9JWUciM9bFcXqeeEwhPg9NOKpZRFqo/view?usp=sharing
33. Ciobanu L., Dicusar O., Darii O., Popovici I., **Munteanu M.,** et al. Rolul RMN cardiace în evaluarea disfuncției coronariene microvasculare la pacienții cu NSTEMI fără obstrucția arterelor coronare. Romanian Journal of Cardiology, Supplement, 2022, Vol. 32, pp. 226–227. https://drive.google.com/file/d/1BD9JWUciM9bFcXqeeEwhPg9NOKpZRFqo/view?usp=sharing
34. Popovici M., **Munteanu M**., et al. Beneficii cardiace ale IL-10 comune pentru diferite modele experimentale de insuficiență cardiacă. Romanian Journal of Cardiology, Supplement, 2022, Vol. 32, pp. 227–228. https://drive.google.com/file/d/1BD9JWUciM9bFcXqeeEwhPg9NOKpZRFqo/view?usp=sharing
35. **Munteanu M**., et al. Evaluarea în studiu fundamental a particularităților funcției cordului în remodelarea post-infarct a miocardului. Romanian Journal of Cardiology, Supplement, 2024, Vol. 34, pp. 97–98. https://drive.google.com/file/d/1y2a2k0HX2Yz0i4ZcPn5yphXD4Ho_xEKx/view?usp=sharing
36. Dicusar O., **Munteanu M.**, et al. Markeri noi în predicția MACE la pacienții cu STEMI și NSTEMI. Romanian Journal of Cardiology, Supplement, 2024, Vol. 34, pp. 9–10 https://drive.google.com/file/d/1y2a2k0HX2Yz0i4ZcPn5yphXD4Ho_xEKx/view?usp=sharing
37. Dicusar O., Dumanschi C., Ivanov V., Ciobanu L., Popovici I., **Munteanu M**., et al. Particularități clinice și de management ale pacienților cu infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST cu artere coronare non-obstructive. Romanian Journal of Cardiology, Supplement, 2024, Vol. 34, pp. 488–489. https://drive.google.com/file/d/1y2a2k0HX2Yz0i4ZcPn5yphXD4Ho_xEKx/view?usp=sharing
38. **Munteanu M**., Popovici I., Cobeț V., Popovici I., Ciobanu L., Costin S., HDL-oxi și markerii disfuncției endoteliale la pacienții cu sindromul coronarian acut și cronic, Romanian Journal of Cardiology, 2025;35(Suppl):173-174.
39. Popovici I., Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Cobeț V., Popovici M., **Munteanu M**. Common predictors of death in patients with STEMI and NSTEMI during 1st year of postinfarction period, European Heart Journal, Volume 46, Issue Supplement_1, November 2025, ehaf784.2036, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf784.2036_
40. **Munteanu M.,** Popovici I. I., Cobeț V., Popovici I., Ciobanu L., Ivanov V., Popovici M. GDF-15, marker-cheie al remodelării cardiovasculare și al disfuncției microcirculației coronariene la pacienții cu boală coronariană cronică non-obstructivă. *Romanian Journal of Cardiology*. Supplement 2026; 36(Suppl):22-23.
41. Sîrbu A., **Munteanu M.,** Popovici I., Popovici M., Victoria I., Lucia C., Cobeț V. Indicele dinamic reperfuzie–microcirculație la pacienții cu STEMI și NSTEMI: profil multi-marker

la 24 ore și 7 zile după angioplastie. *Romanian Journal of Cardiology*. Supplement 2026 36(Suppl):25-27;

42. **Munteanu M.** H-FABP în estimarea injuriei miocardice de reperfuzie: conceptul HEUSCH la pacienții cu STEMI și NSTEMI, supraviețuitori și decedați la 1 an. *Romanian Journal of Cardiology*. Supplement 2026;36(Suppl):29-30.
43. Sîrbu A., **Munteanu M.,** Popovici I., Popovici M., Ivanov V., Lucia C., Cobeț V. Fenotipuri multi-marker ale bolii coronariene cronice non-obstructive: integrarea inflamației, disfuncției endoteliale și hemostazei primare. *Romanian Journal of Cardiology*. Supplement 2026 2026; 36(Suppl):79-80.
44. **Munteanu M.,** Cobeț V., Popovici I.I., Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Popovici M. Common changes of biomarkers in acute and chronic coronary syndromes: an anchored glance on pathophysiology as well as coronary microcirculation disorder prediction. *European Heart Journal, Volume 47, Issue Supplement_1, October 2026,* ehag785.1843 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag785.1843
45. **Munteanu M.,** Cobeț V., Popovici I.I., Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Popovici M. Effects of Ang 1-7, taurine and glutamine in the recovery of myocardial dysfunction after transient ischaemia. *European Heart Journal, Volume 47, Issue Supplement_1, October 2026,* ehag785.1761, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag785.1761

3. Brevete de invenţie şi alte obiecte de proprietate intelectuală (OPI)

3.1. eliberate de către oficii de peste hotare de protecție a proprietății intelectuale (cu indicarea oficiului)

46. Moscalu V., Popovici M., **Munteanu M**, et al., The circulating endothelial progenitor cells- a predictor of coronary microcirculation disorder and major advers cardiovascular events (MACE) in patients with acute myocardial infarction without ST segment elevation, Al 49-lea Salon Internațional de Invenții din Geneva pentru (aprilie 2024)
47. **Munteanu M**, Moscalu V., Ciobanu L., et al., SR-Co-ATPose circulonte : un indicoteur de la lesion due myocordique due a la reperfusion et du risque de mortalite apres une angioplostie coronaire, Geneve, aprilie 2025 (Medalie de aur)

4. Monografie monoautor

48. **Munteanu M.** Entități predictive și fiziopatologice ale panoului multimarker aplicat la pacienții cu sindromul coronarian acut și cronic nonobstructive. 2026, Tipografia Blitz Poligraf, p. 280.

Anexa 12. Declarația privind asumarea răspunderii

DECLARAȚIA

Prin prezenta, subsemnata Munteanu Mihaela declar pe propria răspundere, că teza de doctor habilitat în științe medicale cu tema „Evaluarea markerilor dereglării microcirculației coronariene la pacienții cu STEMI, NSTEMI, BCCno și a predictorilor decesului" este elaborată de către mine personal, materialele prezentate sunt rezultatele propriilor cercetări, nu sunt plagiate din alte lucrări științifice și nu a mai fost prezentată la o instituție de învățământ superior din țară sau străinătate. De asemenea declar, că toate sursele utilizate, inclusiv din Internet, sunt indicate în teza de licență, cu respectarea regulilor de evitare a plagiatului:

✓ toate fragmentele de text reproduse exact, chiar și în traducere proprie din altă limbă, sunt scrise cu referința asupra sursei originale;

✓ reformularea în cuvinte proprii a textelor altor autori deține referința asupra sursei originale;

✓ rezumarea ideilor altor autori deține referința exactă la textul original;

✓ metodele și tehnicile de lucru preluate din alte surse dețin referințe exacte la sursele originale.

Data _____

Postdoctorand Munteanu Mihaela