

PROVOCĂRILE ÎN MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU NSTEMI.

Ana PLUGARU, cercetător științific,
Mihaela IVANOV, doctorand,
Natalia LITVINENCO, cercetător științific,
Victoria IVANOV, doctor habilitat în științe medicale, prof. cercetător,
Mihail POPOVICI, dr. hab. șt. medicale, prof. universitar, academician al AȘM.

Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Cardiologie,
Departamentul Cardiologie Intervențională
e-mail: anna.plugaru@gmail.com

Rezumat

Pe parcursul anilor, odată cu emergența noilor metode de diagnostic și tratament, raportul patologiilor ce fac parte din sindroamele coronariene acute s-a schimbat, infarctul miocardic acut fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI) devenind un lider printre ele. Acest fapt merită o atenție deosebită din motivul profilului clinic mai complicat al pacienților cu NSTEMI, care deseori împiedică un management adecvat, ceea ce înrăutățește pronosticul persoanelor date, ultimul din start, chiar și în condiții perfecte, fiind mai prost decât la pacienții cu STEMI. Mai multe încercări au fost făcute de numeroși autori pentru a putea depista și acționa asupra lacunelor în abordarea pacienților cu NSTEMI. Cel mai frecvent a fost investigat subiectul timingului tratamentului intervențional. Forțarea acestuia mai mult decât este stipulat în ghidurile SEC și AHA nu s-a soldat până acum cu rezultate certe ce ar putea fi introduse în recomandări noi. Aderența la ghidurile existente de management pare a fi destul de scăzută, fiind unul dintre subiectele studiului curent al laboratorului nostru, dar și al studiului observațional al SEC, care va încerca să dezvăluie situația reală în mai multe țări ale lumii. Emergența studiilor cu metode noi de diagnostic precum coronaroangiografia prin tomografie computerizată și RMN cardiacă demonstrează că la un moment dat aceste investigații își vor căpăta locul în managementul pacienților cu NSTEMI după un triaj corect, scăzând necesitatea CA invazive dar și sporind rata stabilirii diagnosticului corect la pacienții cu MINOCA-NSTEMI, contribuind astfel la aplicarea unui tratament patogenetic corespunzător. La moment însă sunt necesare studii mai extinse cu selecția corectă a pacienților pentru a putea răspunde la întrebările „cui? când și cu se scop?”, cu speranța de a obține schimbări reale spre bine în pronosticul pacienților cu NSTEMI, ținând cont de piatra de temelie a managementului – aderență mai bună la practicile cu un nivel de evidență înalt.

Cuvinte-cheie: NSTEMI, STEMI, coronaroangiografie, MINOCA-NSTEMI, RMN cardiacă, CTA, ghid SCA-N-STE, sindrom coronarian acut, infarct miocardic, troponina.

Резюме. Подводные камни в менеджменте пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST.

Высокий процент инфарктов без подъема сегмента ST среди всех острых коронарных синдромов, а также общеизвестный факт худших исходов у данных пациентов по сравнению со STEMI, породили большое количество попыток установить недостатки менеджмента данных пациентов и поиска новых возможностей как диагностики, так и лечения. Сложный клинический профиль данного типа пациентов в купе с исторически сложившимся ложным впечатлением более о данной патологии, как об относительно менее опасной, наличие различных диагнозов, скрывающихся под маской MINOCA-NSTEMI приводят к ситуации, в которой пациенты не получают должного лечения в необходимый отрезок времени. На данный момент очевидно, что четкое соблюдение международных рекомендаций по ведению пациентов с NSTEMI, может улучшить их прогноз. Однако уровень их соблюдения возможно гораздо ниже, чем следовало ожидать. Пролить свет на данную ситуацию поможет обсервационное исследование Европейского общества кардиологов. Новые методы диагностики, такие как КТ-коронарография и МРТ сердца могли бы сыграть важную роль в диагностике некоторых пациентов с данным диагнозом, при условии их правильной селекции, предоставляя важные патофизиологические данные, которые позволят направить лечение в должное русло. На данный момент необходимы более обширные исследования в этой области с целью ответа на вопросы «кому? Когда и зачем?». Возможно, это будет новым толчком в тяжелой борьбе с данной нозологией, не забывая о тех основах менеджмента, которые уже имеют обширную доказательную базу.

Ключевые слова: Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМБОКА, МРТ сердца, КТ-коронароangiografia, острый коронарный синдром, гид ЕАК, инфаркт миокарда, тропонин.

Summary. Challenges in the management of patients with NSTEMI.

A high rate of NSTEMI among acute coronary syndromes and a well known poorer prognosis of these patients compared to STEMI has led to many attempts meaning to find management gaps as well as has to an intensive search of novel diagnostic and therapeutic tools. The complicated clinical profile of these patients plus the historical less aggressive approach combined with other entities that are masked under MINOCA-NSTEMI lead to the sad situation where the right patients do not get the right treatment at the right time. At the moment the best we can do is to adhere to the guidelines while treating NSTEMI as it is known to improve these patients' prognosis. Unfortunately, the rate of adherence to the stipulated treatments seems to be a lot lower than it should be. Hopefully the ESC observational study will shed light on the real situation. Emerging diagnostic tools like CTA and cardiac MRI will most likely play in important role for some patients if they are correctly selected and will provide useful data on the disease pathology, which will lead to a more ap-

appropriate treatment. More studies are needed in order to be able to answer the questions who's the appropriate candidate? When it should be done as well as what are we looking for? while applying these tools. Perhaps, it will be the start of the new era in the management of these patients, while we should not forget the evidence-based treatments already available that are the foundation of a better prognosis.

Key-words: NSTEMI,STEMI, coronaryangiography, MINOCA-NSTEMI, cardiac MRI, CTA, ACS-guidelines, acute coronary syndrome, myocardial infarction, troponin.

Introducere

Rata impunătoare a incidenței NSTEMI/STEMI care atinge raportul 70/30% conform datelor statistice din SUA (1), dar și faptul cunoscut că pacienții diagnosticați cu NSTEMI evoluează mai rău atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, ne indică lacunele din managementul pacienților cu NSTEMI, care necesită a fi identificate și înlăturate cu scop de a ameliora pronosticul de facto al majorității celor spitalizați cu infarct acut. Există mai multe studii care au confirmat pronosticul nefavorabil al pacienților cu NSTEMI, dar și au descris profilul mai complicat al acestora. (2, 3) Subiectul posibilităților de îmbunătățire a managementului și respectiv a pronosticului pacienților cu NSTEMI a fost abordat de mai mulți autori, care au încercat să analizeze retrospectiv corelarea profilul clinic al pacienților și strategiilor terapeutice cu ameliorarea supraviețuirii pe parcursul anilor a celor diagnosticați cu NSTEMI (4); pentru moment, Republica Moldova participă într-un studiu observațional NSTEMI al SEC, scopul căruia este evaluarea modului de management al acestor pacienți la nivel național și evidențierea lacunelor atât în diagnostic, cât și în tratament în staționar, dar și acel prescripționat ulterior pe timp îndelungat. Aderența la ghidurile deja existente pentru managementul pacienților cu SCA-NSTE este deja invers asociată cu mortalitatea pacienților cu NSTEMI la 30 de zile și la 1 an. (3) Este important de menționat că raportul NSTEMI/STEMI în Institutul de Cardiologie este practic invers celui din Europa și SUA, cu greu atingând 50/50 %. S-au făcut mai multe presupuneri în privința cauzelor situației respective. Printre acestea se presupun subdiagnosticarea NSTEMI în spitalele raionale din motivul lipsei testelor cu sensibilitate înaltă pentru depistarea creșterii troponinelor, necorespunderea stabilirii diagnosticului de NSTEMI definiției universale a infarctului miocardic (30), dar și atitudinea istorică față de infarctul miocardic fără supradenivelare a segmentului ST drept o entitate ce nu merită aceeași atenție ca și STEMI. Puține instituții teritoriale ambulatorii, chiar și în raza capitalei, dispun de teste pentru determinarea troponinelor sub orice formă, ceea ce duce la scăderea sau redirecționarea prea tardivă a pacienților ce se adresează la medicul de familie cu simptome caracteristice, poate chiar schimbări electrocardiografice importante nou-apărute spre un centru specializat. Nu în ultimul rând lipsa unui protocol clinic național separat pentru managementul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST (la ora actuală, acesta este inclus în protocolul clinic național pentru managementul infarctului miocardic

acut, ceea ce iarăși creează o senzație de importanță scăzută a acestuia pentru medicii cu profil general) face ca pacienții dați să rămână practic neprotejați din cauza unui management incorect bazat pe percepții istorice.

Sub aspect patofiziologic, societatea contemporană se regăsește la mijlocul tranziției cauzei SCA, cu STEMI în declin, iar NSTEMI în creștere. Parțial această schimbare poate fi datorată introducerii determinării troponinelor înalt sensibile în protocolul de diagnosticare, astfel transferând pacienții anterior diagnosticați cu „angină instabilă” în categoria „NSTEMI”, deși, cel mai probabil, această modificare a început mult mai devreme. Concomitent, trendul dominanței STEMI asupra NSTEMI a impus utilizarea mai pe larg a statinelor. Studiile pe animale și cele clinice au demonstrat că, în urma administrării tratamentului hipolipemiant, avea loc fortificarea capsulei fibrotice a plăcilor, scăderea cantității lipidelor în sânge și micșorarea inflamației. Cercetările morfologice ale plăcilor aterosclerotice umane au confirmat acest concept și au descris modificarea structurii plăcilor în ultima duzină de ani. Plăcile mai recent investigate prezintă fibrozare mai semnificativă cu o caracteristică non-inflamatoare. Primele studii anatomorfologice ale deceselor prin IM au deviat balanța în direcția rupturii plăcilor și trombozelor acute drept motiv principal al infarctului (cca $\frac{3}{4}$ din nr total) în comparație cu vasospasmul sau alte cauze. Importantă este diferențierea noțiunilor de „ruptură” și „eroziune” a plăcii. Dacă plăcile „rupte” au fost mai vast cercetate, plăcile vulnerabile care au erodat și nu au provocat deces au rămas în umbră; studiul PROSPECT relevă ca cca 5% din plăcile cu capsulă fină definite prin histologie virtuală au provocat evenimente cardiovasculare pe parcursul a 3-4 ani de follow-up. Studiile prin tomografie în coerență optică nu doar au demonstrat prevalența SCA cauzat de eroziune versus ruptura plăcii dar au mai adus evidențe precum eroziunea e mai frecvent legată cu NSTEMI decât STEMI.(5)

Profilul clinic al pacientului cu NSTEMI și influența acestuia asupra managementului

Soarta pacientului cu NSTEMI este influențată de mai mulți factori, printre care profilul clinic, particularitățile socioeconomice a statului în care a avut fericirea sau nefericirea persoana de a suporta un NSTEMI, inclusiv disponibilitatea metodelor de diagnostic precoce a acestei patologii, cât și posibilitățile de revascularizare, acestea la rândul său în po-

fida disponibilității pentru pacienții cu STEMI sunt adesea propuse mai târziu sau chiar deloc pacienților respectivi din diverse motive – de la percepția istorică incorectă a unei patologii grave drept una mai puțin importantă în comparație cu STEMI de către personalul medical de prim contact până la lipsa facilităților de transportare la fel de rapidă a pacienților cu NSTEMI către un centru specializat. Conform datelor studiului efectuat în Danemarca de către Rasmussen et al., care a inclus 19 615 pacienți din 2012 până în 2015 și a avut ca scop determinarea valorii predictive a aprecierii de rutină a troponinei T la pacienți cu infarct miocardic suspectat la etapa de pre-spital în vederea stabilirii precoce a diagnosticului și stratificării riscurilor, pacienții cu troponina T cu valori ≥ 50 ng/l la etapa de prespital au avut o rată de mortalitate la 1 an de 24% vs. 4,8% la cei cu valori sub 50 ng/l, $p < 0,001$. Valorile crescute ale troponinei la etapa prespitalicească au fost asociate cu un pronostic mai rău independent de diagnosticul final. Rata crescută a mortalității a fost observată și la pacienți cu NSTEMI dar și la cei fără infarct miocardic în diagnosticul final dar cu elevări ale troponinei înainte de internare. Acești pacienți ar putea să beneficieze de un triaj corespunzător apropiat de cel al pacienților cu STEMI, cu transportarea directă la un centru PCI. Așadar, această strategie ar putea facilita identificarea pacienților cu risc înalt cu un triaj ulterior corespunzător și acces la tratament invaziv fără temporizări neargumentate. (6)

Un pacient tipic cu NSTEMI este de obicei mai în vârstă, conform datelor lui Hall et al. care au analizat 389 057 de pacienți cu acest diagnostic, vârsta medie fiind de 72,7 ani, variind între 61,7 și 81,2 ani. (4) *Per se*, vârsta înaintată presupune mai multe comorbidități deja diagnosticate, fragilitate, care deseori conferă un sentiment fals de imposibilitate a administrării a terapiei antiagregante duble, dar și a statinelor în doze necesare, precum și a lipsei sensului tratamentului invaziv. Și, totuși, având la disponibilitate instrumente pentru stratificare a riscului (puțin utilizate în practica de zi cu zi în Republica Moldova), cum sunt scorurile GRACE și TIMI, stigmatizarea după vârstă a pacienților și trecerea cu vederea a riscurilor reale este una dintre componentele paradoxului bine cunoscut în NSTEMI – rata revascularizării este cea mai mare în rândul pacienților cu risc scăzut. (4,7) Într-adevăr, stratificarea sistematică și corectă a riscurilor pacienților ar permite selectarea în primul rând a pacienților cu risc înalt pentru proceduri de revascularizare, ceea ce le-ar putea ameliora pronosticul. (7,8) În același timp mai puțini pacienți cu risc înalt beneficiază de tratament antitrombotic (heparine, dublă terapie antiagregantă) (7), ceea ce iarăși nu este suficient pentru a modifica evoluția naturală nefavorabilă. Așadar, pacienții vârstnici, fiind din start cu risc înalt de

mortalitate în primele 180 de zile, necesită ajustarea managementului cât mai aproape de cel stipulat în ghidurile contemporane respective, evident cu o atenție deosebită către riscurile asociate tratamentului dat, aprecierea raportului risc/beneficiu prin evaluarea și a scorurilor hemoragice, precum PRECISE-DAPT (9) cu acționarea asupra parametrilor modificabili, care ar putea reduce riscul de complicații în urma unui tratament intensiv, și nu în ultimul rând respectarea recomandărilor de profilaxie a nefropatiei de contrast. (10) Deși Hall et al. au conchuz că descreșterea ratei mortalității la pacienți cu NSTEMI se datorează mai mult aplicării tratamentului invaziv decât unui profil clinic mai bun și tratament farmacologic intensiv (4), este necesar să înțelegem că deseori anume marginalizarea pacienților cu risc crescut din cauza unui profil clinic complicat și neacordarea unui tratament deplin, în primul rând tratament intervențional, formează o mare lacună, acționarea asupra căreia ar putea modifica pronosticul celor care din start sunt cu risc de mortalitate mai înalt. Conform Ferreiro et al., care au analizat profilul clinic al pacienților cu IMA, atât STEMI cât și NSTEMI, dar și de ce tip de tratament beneficiază aceștia în funcție de caracteristici clinice, cei ce nu beneficiază de tratament invaziv sunt cu vârstă medie de 80.1 de ani, și în general sunt prezentați drept persoane vârstnice fragile cu anemie și insuficiență renală; tot în acest grup mai frecvent sunt incluși pacienții cu diabet zaharat, un procent mai mare de femei, și cei cu clasa Killip mai mare, deci cei la care este cunoscut că tratamentul conservativ înseamnă un pronostic mai nefast. Însă tot acești autori prezintă vârsta drept predictor independent de mortalitate crescută. (11) Și din nou apare întrebarea, oare trebuie doar vârsta să împiedice aplicarea tratamentului invaziv, pentru că, cu siguranță, există și pacienți vârstnici care nu sunt fragili și nu au comorbidități care într-adevăr justifică amânarea acestuia.

Diabetul zaharat pare a fi un factor greu de influențat în ceea ce ține de reducerea riscului inițial al pacientului cu NSTEMI. Însă publicarea recentă a rezultatelor mai multor trialuri ce au monitorizat efectele cardiovasculare a medicamentelor antidiabetice orale noi probabil că va însemna o eră nouă în soarta acestor pacienți. Patru studii mari EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 și CREDENCE au evaluat efectele inhibitorilor SGLT2 asupra mortalității cardiovasculare dar și altor evenimente cardiovasculare la pacienți cu diabet zaharat și patologie cardiovasculară constituită. EMPA-REG OUTCOME a supravegheat pacienții diabetici și cu patologie coronariană, cu factori de risc bine controlați (HTA și LDLc) ce au administrat empagliflozin timp de 3.1 ani. La ei empagliflozin a redus substanțial riscul de end-point combinat din moarte cardiovasculară, IM non-fatal și AVC non-fatal cu 14 % în comparație cu

placebo. Pe prim plan a fost diminuat riscul de moarte cardiovasculară cu 38 % ($P < 0,0001$), rezultatele fiind evidente deja de la 2 luni de tratament. Mortalitatea totală a fost redusă cu 32 %. Rezultatele au fost obținute atât la pacienți cu insuficiență cardiacă, cât și la cei fără prezența acesteia la momentul inițierii tratamentului. Studiul CANVAS care a inclus 10 142 de pacienți cu diabet zaharat și risc cardiovascular înalt randomizați la canagliflozin și placebo a raportat o scădere a end-point MACE compus cu 14%, deși practic nu a fost influențată mortalitatea cardiovasculară și totală. DECLARE-TIMI 58 a examinat efectul dapagliflozinei vs. placebo la 17160 de pacienți cu diabet zaharat și patologie cardiovasculară, printre care și mai mult de zece mii de pacienți cu cardiopatie aterosclerotică documentată. Ca rezultat au fost redus end-pointul combinat din nivelul de moarte cardiovasculară și spitalizări repetate pentru exacerbarea insuficienței cardiace (4,9 vs. 5,8 %, HR 0,83, 95% CI 0,73 - 0,95; $P = 0,005$). Beneficiile cardiovasculare a acestor preparate nu pot fi atribuite nivelului de scădere a glicemiei și în același timp acestea apar mult prea devreme ca să poată fi considerate drept consecințe a scăderii masei corporale. (12) Este evident că studiile citate nu au investigat în special pacienții cu IM de orice tip, dar totuși rezultatele nu pot fi neglijate în căutarea unor soluții pentru ameliorarea pronosticului pacienților cu NSTEMI. Astfel, ar fi binevenite studii calitative pentru aprecierea eficacității tratamentului pacienților cu NSTEMI cu profil clinic complicat cu diabet zaharat cu acest tip de medicamente cu speranță posibilității extrapolării rezultatelor obținute anterior pe pacienții dați. Totuși, faptul ca substanțele menționate au căpătat clasa de indicații I este cu niveluri de evidență A și B în ghidul SEC pe diabet, pre-diabet și bolile cardiovasculare din 2019 ne permite să sperăm că aceasta ar fi o cale corectă. Efecte similare au demonstrat și agonistii receptorilor GLP-1, care au fost studiați în 7 trialuri, incluzând de la 3 000 până la 10 000 de pacienți cu un follow-up de până la 5 ani. Beneficiile cardiovasculare ale acestor preparate cel mai probabil se datorează anume reducerii numărului de evenimente legate de ateroscleroză. (12) Din păcate, nici inhibitorii de SGLT 2, nici agonistii receptorilor GLP-1 nu sunt disponibil în Republica Moldova, însă luând în considerare implicările atât de importante ale acestor medicamente în patologia cardiovasculară, dar și frecvența depistării diabetului zaharat la pacienți cu cardiopatie aterosclerotică, inclusiv la cei cu NSTEMI, solicitarea înregistrării preparatelor respective ar trebui să apară concomitent din partea serviciului cardiologic și endocrinologic.

Nu mai puține impedimente pentru un tratament intensiv, dar și intervențional creează boala cronică renală, în special stadiile avansate, care la rândul său con-

feră risc sporit de evenimente pacienților cu NSTEMI, ei nimerind în capcana imposibilităților. Tratamentul intervențional este anevoios însă nu imposibil la acest fel de pacienți. Conform ghidului SEC pe revascularizare a miocardului din 2018, la toți pacienți înainte de proceduri invazive ce necesită administrarea substanței de contrast trebuie apreciat riscul nefropatiei de contrast. Cei care prezintă BCR st. 3b și 4 necesită în afară de hidratare pre- și postprocedurală intravenoasă conform schemelor corespunzătoare descrise în ghid și minimizarea volumului de substanță de contrast care trebuie să fie și iso-osmolară sau cu osmolaritate scăzută, administrare de doze adecvate de statine la pacienți naivi. (10) Facilitează situația și disponibilitatea în centre mari terțiare a hemodializei de urgență, în cazul dacă măsurile de prevenție au fost neefective. Desigur că există și riscul sporit de complicații hemoragice la pacienți cu boală renală cronică, aici însă aplicarea scorurilor de hemoragie și încercarea acționării asupra elementelor modificabile, precum și monitorizarea în dinamică a acestora, ar permite administrarea terapiei antiagregante duble în caz de tratament intervențional. Aprecierea riscurilor ischemice și balansarea acestora cu cele hemoragice permite direcționarea corectă a tacticii de tratament. (9)

Alți factori de risc precum fumatul, hipertensiunea arterială prezenți la o bună parte de pacienți cu NSTEMI necesită o abordare continuă și pe termen indefinit, în special după externarea acestora, cu scopul de a reduce influența acestora asupra pronosticului.

Timingul tratamentului intervențional la pacienți cu NSTEMI

Pacienții cu SCA-NSTE după primul contact medical cu serviciul de asistență medicală urgentă și suspectarea unui asemenea diagnostic sunt transportați fie la un centru ce dispune de PCI, fie la un spital de circumscripție, care nu întotdeauna, în special în Republica Moldova, are posibilități de a transfera un pacient odată internat în centru specializat, de care are nevoie. Odată cu implementarea programului STEMI 24/7, care este la momentul dat funcțional în patru centre PCI din țara noastră, totuși orice pacient cu dureri toracice are șanse mai mari de a fi internat imediat într-un centru respectiv. Odată ce a fost stabilit diagnosticul de SCA-NSTE, pacientul necesită stratificarea riscurilor sale și cei cu troponinacrescută (respectiv deja cu diagnosticul de NSTEMI) de obicei se regăsesc conform ghidului de management al SCA-NSTEMI al SEC din 2015 în grupul de risc înalt, în caz de lipsă a altor parametri ce corespund unui risc foarte înalt și implică tactică de tratament imediat invazivă. Acești pacienți în funcție de locul unde sunt spitalizați au la dispoziție 24 de ore de la internare și stabilirea diagnosticului pentru a fi transfe-

rați la un spital cu PCI sau pentru a fi supuși strategiei invazive precoce cu efectuarea coronaroangiografiei cu eventuală angioplastie. (8) Conform ghidului AHA din 2014 pentru managementul acestui tip de pacienți, cei care beneficiază de strategie invazivă precoce trebuie să fie stabiliți inițial și să nu prezinte comorbidități importante sau contraindicații pentru coronaroangiografie, dar să rămână cu risc înalt. (13) O simplă calculare a scorului GRACE la doi pacienți virtuali de aceeași vârstă de 75 de ani, cu troponina pozitivă, devierea segmentului ST la internare, fără semne de insuficiență cardiacă, dar cu creatinina diferită, unul cu 65 $\mu\text{mol/l}$ și altul cu 200 $\mu\text{mol/l}$, arată că cel din urmă are un risc de mortalitate în primele 6 luni după eveniment cu 5% mai mare. Ambii sunt incluși în aceeași categorie de tratament invaziv în primele 24 de ore, însă în realitate pacientul cu riscul mai mic va ajunge primul să beneficieze de acesta, agresivitatea tratamentului celui cu o comorbiditate destul de importantă (insuficiență renală), ce prezintă riscuri crescute atât pentru tratament invaziv precoce, cât și pentru continuarea terapiei antiagregante duble, va fi, cel mai probabil, mai redusă. Complicarea profilului clinic și cu fibrilație atrială va scădea și mai mult șansele pacientului de a se încadra în fereastra necesară pentru intervenție, dar și eventual pierderea șanselor de a fi supus acestui tratament odată cu posibila intervenire a unei judecate clinice subiective, bazate doar pe riscurile inițiale conferite de tratament agresiv și o oarecare indiferență față de pronosticul de lungă durată. Desigur, fiecare caz este individual, dar totuși se observă tendința de marginalizare a celor complicați, evident conceptul de bază fiind de *non nocere*.

Mai multe studii au avut intenția de a compara strategia invazivă precoce cu cea amânată, pentru a identifica beneficiile celei precoce pe termen scurt și lung. Una dintre cele mai recente metaanalize a acestor studii a fost efectuată de către Bonello et al. Autorii au comparat 7 studii clinice randomizate anterioare cu 3 trialuri noi recent publicate la acest subiect. A fost analizat un total de 6 397 de pacienți, timpul de la randomizare până la angiografie a variat între 0,5 și 14 ore în grupul de tratament invaziv precoce și între 18,3 și 86 de ore în grupul cu tratament invaziv amânat sau tardiv. Supravegherea pacienților în toate studiile a durat aproximativ 6 luni. Nu au fost depistate diferențe statistice semnificative în ceea ce ține de mortalitate drept end-pointul primar în toate studiile (4% grupul cu strategie invazivă precoce vs. 4,7% în al doilea grup; OR: 0,85; 95% CI: 0,67 la 1,09; $p=0,20$; $I^2=0\%$). Nici rata infarctului miocardic nu a fost semnificativ statistic diferită în aceste grupuri (6,7% vs. 7,7%; OR: 0,88; 95% CI: 0,53 la 1,45; $p=0,62$; $I^2=77,5\%$). 7 studii au comparat efectul strategiei invazive precoce cu cea tardivă asupra

ratei ischemiei recurente și anginei refractare. Grupul invaziv-precoce s-a ales cu mai puțină ischemie recurentă decât acel cu strategie invazivă amânată (3,8% vs. 5,8%; OR: 0,54; 95% CI: 0,40 la 0,74; $p<0,01$; $I^2=28,3\%$). Nu au fost raportate diferențe în rata hemoragiilor majore, aceasta fiind practic identică în ambele grupuri (3,9% vs. 4,2%; OR: 0,94; 95% CI: 0,73 la 1,22; $p=0,64$; $I^2=0,0\%$). S-a observat o reducere a duratei de spitalizare asociată cu strategia invazivă precoce. (14)

Merită atenție suplimentară studiul RIDDLE-NSTEMI din Serbia, condus de către Milosevic et al., care a comparat efectele strategiei imediat-invazive, de obicei aplicată doar la pacienți cu SCA-NSTE cu risc foarte înalt clinic sau hemodinamic instabili, cu strategia invazivă amânată la pacienți cu NSTEMI. Autorii au randomizat pacienți cu NSTEMI în două grupuri – primul cu strategie invazivă imediată până la 2 ore de la momentul randomizării și al doilea cu strategie invazivă amânată (de la 2 la 72 de ore). End-pointurile finale primare au fost mortalitatea și infarctul miocardic nou la 30 de zile și la un an. Așadar, la 30 de zile diferența între grupuri în ceea ce ține de aceste end-pointuri a fost 4,3% în grupul de strategie invazivă imediată vs. 13% la cei cu strategie invazivă amânată, rata hazardului: 0,32, 95% CI: 0,13 la 0,74; $p=0,008$, această diferență persistând și la un an cu 6,8% vs. 18,8% în grupurile respective; rata hazardului: 0,34, 95% CI: 0,17 la 0,67; $p=0,002$. Rata decesului, infarctului miocardic nou și ischemiei recurente a fost redusă în grupul invaziv imediat atât la 30 de zile (6,8% vs. 26,7%; $p<0,001$) cât și la un an (15,4% vs. 33,1%; $p<0,001$). Rata hemoragiilor majore a fost scăzută fără diferențe semnificative între grupuri. (15) Astfel, rezultatele publicate au fost oarecum o noutate în comparație cu studiile anterioare, pe care de fapt la momentul actual sunt bazate ghidurile pentru managementul acestor pacienți, ceea ce a stârnit mai multe controverse și comentarii. O bună remarcă a fost făcută de către doi autori din Canada, Bertrand și Tanguay, precum că printre pacienții din grupul cu strategie invazivă amânată s-au regăsit mai mulți cu scorul GRACE 140 și mai mulți pacienți referiți la bypass aortocoronarian. Aceasta ar însemna că erau din start mai „bolnavi” și cu o patologie coronariană mai complexă și respectiv cu risc mai înalt decât cei din grupul invaziv-imediat. Luând în considerare că aceștia nu au fost trecuți în primul grup conform recomandărilor curente pentru cel puțin strategie invazivă precoce, rezultatele mai nefaste la acest tip de pacienți au fost relativ previzibile. (16) Un alt comentariu important a fost făcut de către Sanchis și Núñez. Autorii s-au referit la numărul foarte scăzut de pacienți cu artere coronare curate în studiu – doar 3%, pe când în realitate numărul acestora între persoane suspecte pentru SCA-NSTE atinge 20%. Era tro-

poninelor cu sensibilitate înaltă, după părerea acestor autori, ar putea genera intervenții imediate care nu au fost necesare, de aceea ei sugerează revederea criteriilor de eligibilitate pentru strategie invazivă imediată cu scopul de a evita intervenția acolo unde este posibil. (17) Nu este clar însă motivul acestor divergențe cu datele statistice bine cunoscute până acum.

O echipă de cercetători din Danemarca și-a pus scopul de a defini conduita eficientă din punct de vedere a timpului optimal pentru coronaroangiografie invazivă și revascularizare a pacienților cu NSTEMI. Ghidul curent al Societății Americane de Cardiologie recomandă strategie invazivă precoce (cca 24h) suspecților NSTEMI îndeosebi celor cu ≥ 1 criteriu de risc crescut (ECG modificat, troponine GRACE scor >140). Rezultatele studiului VERDICT (VeryEarly Versus DeferredInvasiveEvaluationUsingComputerizedTomography) efectuat pe 2147 pacienți în decurs de 6 ani (2010-2016) au adus la concluzia că abordarea timpurie (4,7 h de la stabilirea diagnosticului) nu îmbunătățește pronosticul de lungă durată comparativ cu pacienții abordați la 2-3 zile. Cu toate acestea pacienții cu scorul GRACE >140 au prezentat rezultate mai bune în cazul tratamentului invaziv precoce. Recent, a fost depistată asocierea scor GRACE >140 cu stenoza $>50\%$ pe trunchi, leziune $>70\%$ pe LAD proximal sau afectarea a 2-3 vase incluzând LAD-ul. Luând aceasta în considerare, poate fi speculată asocierea rezultatelor mai bune la pacienții cu scorul GRACE >140 pe contul tratării timpurii a patologiei coronariene severe. Rezultate asemănătoare au fost prezentate în trialul TIMACS în pofida valorilor diverse la noțiunile de intervenție timpurie (4,6 h în VERDICT vs 14 h în TIMACS) și târzie (61,6 h în VERDICT vs 50 h în TIMACS). Mai mult decât atât, cu toate că durata follow-upului VERDICT a fost mai lungă, diferențe între cele 2 grupuri nu s-au observat. (18)

Încă în 2011 SEC a introdus algoritmul 0/3 h pentru trierea accelerată a pacienților cu SCA-NSTE care mai prezintă la moment un standard pentru multe instituții în lume. Tentative de a îmbunătăți conduita pacienților NSTEMI a fost realizată repetat de SEC, care a propus modificarea timpului de triere a pacienților în secția de internare la 0-1 h. Rezultatele studiului realizat în două spitale în Basel și Buenos Aires a conchis că algoritmul este aplicabil și se asociază cu o rată foarte scăzută MACE (0,2%) la 30 zile în grupele de pacienții căror li s-a exclus SCA. Pe lângă eficacitatea înaltă a triajului, folosirea în practica clinică a acestui algoritm ar putea aduce beneficii precum accelerarea managementului clinic și micșorarea orelor petrecute în secția de primiri urgente. (19)

La momentul actual totuși nu sunt suficiente date pentru a modifica recomandările pentru management al pacienților cu SCA-NSTE și, căutând metode de

a ameliora pronosticul acestor pacienți, nu trebuie neglijat faptul că pronosticul acestora în primul rând depinde de nivelul de aderență a managementului lor la recomandările relatate în ghidurile deja existente. Important este atât tratamentul în faza acută, cât și cel prescris la externare. Conform datelor Engel et al., care au analizat 45 de studii până în 2016, aderența față de managementul recomandat în ghiduri a pacienților cu SCA-NSTE variază între 5,0% și 95% pentru tratamentul medicamentos în faza acută și la externare, între 34,3% și 93,0 % pentru stratificarea riscurilor și între 16,0% și 95,8% pentru efectuarea coronaroangiografiei. 7 dintre studiile analizate de către ei au demonstrat că rata mai mare de aderență este asociată cu mortalitate redusă. Așadar, un număr substanțial de pacienți cu SCA-NSTE cel mai probabil că nu sunt tratați conform recomandărilor actuale, ceea ce ar putea fi asociat cu un risc mai mare de pronostic nefast. (20)

Ar putea genera mai multe întrebări datele prezentate de către Puymirat et al. care au analizat tendințele în profilul clinic, tratament și rezultatele la pacienți cu infarct miocardic în Franța între anii 1995 și 2015. Autorii au demonstrat că mortalitatea la 6 luni odată cu introducerea noilor tactici de tratament atât invaziv, cât și medicamentos a fost în constantă descreștere atât la pacienții cu STEMI, cât și la cei cu NSTEMI: de la 17,2% în 1995 la 6,9% în 2010 și 5,3% în 2015 pentru pacienți cu STEMI; și respectiv de la 17,2% la 6,9% în 2010 și la 6,3% în 2015 la pacienți cu NSTEMI. Impresionant este faptul că mortalitatea la cei cu STEMI continua să scadă indiferent de aplicarea tratamentului de reperfuzie din 2010 până în 2015, pe când la pacienții cu NSTEMI în pofida creșterii ratei acestui tip de tratament mortalitatea a rămas practic neschimbată după 2010. (21) Care ar fi cauzele și la ce etapă căile fiziopatologice ale acestor două tipuri de infarct se separă, dar și există oare lacune în managementul pacienților cu NSTEMI – sunt numai câteva dintre întrebările fără răspunsuri certe la etapa dată. Poate oare să fie posibil ca pacienții cu NSTEMI oricum vor evolua mai rău în pofida oricăror încercări terapeutice? Este destul de dificil de a aplica managementul STEMI la pacienți cu NSTEMI datorită faptului, de exemplu, că pentru stabilirea diagnosticului de NSTEMI este necesar mai mult timp (efectuarea troponinelor), pe când celor cu STEMI accesul în sala de cateterism este de obicei garantat imediat cu schimbările respective electrocardiografice în prezența durerilor. Depășirea acestui factor ar fi posibilă în cazul testării troponinelor la etapa de prespital, de dorit troponinele să fie cu sensibilitate înaltă.

În afara timingului intervenției primare, foarte importantă este revascularizarea completă la pacienții cu NSTEMI, pronosticul pacienților cu revasculari-

zare incompletă fiind unul mai nefavorabil. În afară de aceasta revascularizarea completă într-o intervenție pare să fie asociată cu un pronostic mai bun decât abordarea a tuturor leziunilor în etape. Evident, nu în toate cazurile aceasta este fezabilă, din cauza faptului că aproximativ 40% de pacienți cu SCA-NSTE angiografic prezintă plăci complexe multiple. (10) Din păcate, impedimentele unei revascularizări complete precum și a tratamentului intensiv ambulator pe termen îndelungat a pacienților după primul eveniment sunt aceleași ca și pentru un tratament agresiv în staționar – profilul clinic complicat al pacienților, ceea ce în final practic formează un cerc vicios, întreruperea căruia este posibilă în caz de aderență mai strictă a managementului față de recomandările curente.

Reversul medaliei tratamentului invaziv precoce

Fortărea tratamentului invaziv la pacienți cu NSTEMI s-ar putea solda și cu alte rezultate relativ previzibile. Conform datelor DeWood et al., doar 26% de pacienți cu NSTEMI au o arteră coronară ocluzată în cazul când coronaroangiografia a fost efectuată în primele 24 de ore de la debutul simptomelor. (22) MINOCA – infarctul miocardic cu artere coronare neobstruate sau permeabile conform mai multor studii este raportat în 1% până la 14% din toate cazurile de infarct miocardic, cu o prevalență generală calculată la 6% (95% CI; 5%-7%). 2/3 din acești pacienți fac anume NSTEMI, 33% fiind atribuite celor cu STEMI. (23) Deși istoric, MINOCA a fost considerată o entitate relativ benignă, realitatea pare a fi totuși alta. Mortalitatea la 30 de zile la pacienți cu MINOCA-NSTEMI atinge 4,3% la bărbați și 4,4% la femei. La un an acestea atingând 12,2% și 10,8% respectiv, ceea ce este comparabil cu mortalitatea la un an în infarct miocardic cu boală coronariană obstructivă (15,6%). (24) Pacienții cu acest fel de diagnostic sunt mai frecvent mai tineri, femei, cu o rată mai scăzută de diabet zaharat, boală cronică renală, dar și mai puțini fumători, sau pacienți cu anamnezic de infarct sau accident vascular cerebral. (25) Deși, cu siguranță, fiind stabilit diagnosticul de NSTEMI la acești pacienți, ei s-ar include în grupul de persoane care necesită a fi abordate invaziv în primele 24 de ore, faptul că profilul clinic al acestora diferă de cel clasic al unui pacient cu NSTEMI ar putea genera suspiciuni deja din start că ar putea fi vorba de un MINOCA-NSTEMI. La așa tip de pacienți coronaroangiografia devine o procedură exclusiv diagnostică, fiind prea costisitoare, invazivă și cu riscuri mai mari decât beneficii pentru a rămâne o procedură de rutină. Cu scopul de a reduce numărul de coronaroangiografii practic inutile, au fost făcute încercări de a aplica la aceste persoane investigații prin RMN cardiacă și coronaroangiografie prin tomografie computerizată. Smulders et al. au condus un studiu randomizat care a inclus 207 pacienți cu durere toracică acută, niveluri elevate de

troponină T cu sensibilitate înaltă (>14 ng/l) și date ECG neconcludente care au fost supuși RMN cardiacă sau coronaroangiografiei prin TC drept strategie inițială și comparați cu strategia invazivă de rutină. Coronaroangiografia invazivă a fost recomandată în cazul depistării la acești pacienți atunci când datele obținute prin RMN și TC sugerau ischemie miocardică, infarct miocardic sau patologie coronariană obstructivă ($\geq 70\%$ stenoză). End-pointurile primare și secundare au fost necesitatea efectuării coronaroangiografiei invazive în aceeași spitalizare și MACE la 1 an respectiv. Strategia RMN-inițial și CTA-inițial au redus rata coronaroangiografiei invazive în comparație cu strategia invazivă de rutină la 87% ($p = 0,001$) și respectiv 66% ($p < 0,001$), 100% fiind la strategia obișnuită, toți pacienții având un outcome similar (RH: RMN vs. CA de rutină, 0,78 [95% IC: 0,37 la 1,61]; CTA vs. CA de rutină, 0,66 [95% IC: 0,31 la 1,42]; și RMN vs. CTA, 1,19 [95% IC: 0,53 la 2,66]). Patologie coronariană obstructivă a fost depistată în 61% de cazuri la pacienți cărora a fost aplicată CA de rutină, în 69% din pacienți supuși RMN ($p = 0,308$ vs. strategia de rutină) și în 85% de cazuri la pacienți cu strategia CTA-inițială ($p = 0,006$ vs. strategia de rutină). În grupurile de RMN și CTA au fost efectuate aceste investigații repetat în 67% și respectiv 13% de cazuri, stabilindu-se un diagnostic nou la 33% și 3% de pacienți, respectiv. Așadar, această strategie nouă de efectuare inițială a RMN cardiace sau a CTA la pacienți cu NSTEMI cu un profil clinic mai specific ar putea servi drept un filtru relativ sigur pentru refuzarea coronaroangiografiei invazive. (26) La momentul actual însă nu sunt nici suficiente studii, nici ghiduri, care ar recomanda aceste investigații drept prima linie la pacienții cu NSTEMI, dar în special RMN este instrumentul cheie și pasul ulterior necesar pentru stabilirea diagnosticului final la majoritatea pacienților cu MINOCA, care în realitate este doar un sindrom și diagnostic de lucru, în spatele căruia pot fi depistate mai multe patologii ce necesită tratament specific. Acest tip de investigație s-a dovedit a fi un nou standard de aur al evaluării non-invazive a cordului datorită inofensivității, dependenței mai mici de operator, posibilităților de cuantificare precise, dar și de caracterizare a miocardului. Pathik et al. au reușit să stabilească un diagnostic la 87% din 125 de pacienți consecutivi cu MINOCA cu ajutorul RMN. Dintre aceștia 37% au fost diagnosticați cu miocardită acută, 27% cu cardiomiopatie Takotsubo, 21% din pacienți – infarct miocardic acut, 1% - hipertrofie apicală și 2% cu cardiomiopatie dilatativă. Aceste rezultate sunt confirmate și de către o meta-analiză recentă a 26 de studii care raportează miocardită acută drept diagnostic cel mai frecvent la pacienți diagnosticați inițial cu MINOCA. Important este că RMN cardiacă este recomandată în primele 7 zile de la evenimentul acut, deoarece în cazul investigației efectuate tardiv unele trăsături specifice ar putea să nu mai fie evidente. (27)

Este important de menționat că stabilirea dia-

gnosticului MINOCA trebuie să corespundă criteriilor bine cunoscute ale infarctului miocardic conform definiției universale dar și celor de artere coronare permeabile, ceea ce include artere coronare curate (fără stenoze >30%) și cu leziuni aterosclerotice neimportante (stenoze >30% dar <50%), în plus la această să nu fie o altă cauză evidentă și respectiv un diagnostic specific stabilit în momentul efectuării coronaroangiografiei și respectiv prezența necesității evaluării ulterioare a pacientului cu scop de stabilire a cauzei ce a determinat MINOCA. Situația se complică și mai mult din motivul că nu există investigații care ar exclude definitiv cauza ischemică a elevării troponinei, chiar și un rezultat normal al RMN cardiace nu poate face aceasta. Doar un rezultat evident patologic al RMN poate fi considerat definitiv. Printre cauzele unui infarct adevărat cu artere coronare curate se numără eroziunea și ruptura plăcii aterosclerotice cu suprapunerea unui trombus subocluziv, care la momentul efectuării coronaroangiografiei ar putea deja să nu fie detectabil, tabloul angiografic devenind practic normal. Pentru stabilirea diagnosticului corect în acest caz este necesară aplicarea unor metode de imagistică intracoronariană precum ultrasonografia intravasculară și tomografia în coerență optică, ce permit vizualizarea plăcilor instabile și aprecierea necesității intervenției în caz de stenoze angiografic aparent nesemnificative. O altă cauză este spasmul coronarian în special prelungit, diagnosticarea căruia este posibilă cu ajutorul manevrelor provocatoare a acestuia în timpul coronaroangiografiei. Afecțiunile patului microvascular de asemenea au un rol în apariția NSTEMI-MINOCA, diagnosticul fiind posibil de stabilit cu ajutorul RMN cardiace. (22) Din păcate, atât investigațiile intravasculare suplimentare în timpul coronaroangiografiei, cât și manevrele de provocare a spasmului sunt adesea omise în practica de rutină din motivul fie a costului fie a lipsei de timp și de instruire suficientă, ceea ce este la rândul său o lacună în managementul acestor pacienți care influențează tratamentul și pronosticul. Pacienții cu diverse trombofilii care se prezintă cu tromboză intracoronariană și artere neafectate de ateroscleroză de obicei au anamnezic tromboze de alt tip, sunt tineri, prezintă anamnezic eredo-colateral agravat pentru evenimente trombotice și tromboembolice. Pentru tromboză și tromboembolism intracoronarian pledează și anamnezicul de fibrilație atrială, valve protetice, tumori intra cardiace, endocardită recentă, AVC concomitent și alt tromboembolism sistemic. În caz de suspectare a acestui tip de patologii, de mare folos este ecocardiografia transtoracică, la necesitate și transesofageană care pot aprecia fracția de ejeție a ventriculului stâng, prezența trombusului în cavitățile cordului, șunturilor interatriale, patologiei valvulare și endocarditei. (22) Acești pacienți au relativ frecvent nenorocul de a fi revascularizați inclusiv prin implantare de stent, ceea ce le crește riscul de evenimente repetate, pe când aspirarea trombusului și un

tratament anticoagulant adecvat pe viață le-ar putea feri de complicații ulterioare.

O altă entitate clinică care în pofida progreselor recente rămâne subdiagnosticată sau diagnosticată eronat este disecția spontană a arterei coronare neasociată cu ateroscleroză, traumă sau iatrogenie. Respectiv managementul acestor pacienți deseori este același ca și la SCA aterosclerotic, ceea ce ar putea dăuna în situația dată. De aceea momentul cheie este stabilirea unui diagnostic corect și rezervarea tratamentului intervențional doar cazurilor bine selectate, întrucât revascularizarea prin PCI la acest tip de pacienți este cu o rată de succes mai mică și respectiv o rată de complicații mai înaltă în comparație cu tratamentul intervențional în boala coronariană aterosclerotică. Mecanismul principal al acesteia este obstrucția coronariană prin formarea unui hematointramural sau prin pierderea integrității intimei vasculare. Această patologie reprezintă cauza a până la 35% de IM la femei sub 50 de ani și cauza cea mai frecventă a infarctului miocardic în sarcină – 43 % de cazuri se datorează anume disecției spontane de arteră coronară. Până la 69% de cazuri de disecție spontană se prezintă anume cu NSTEMI. Factorii predispozanți ai acestei afecțiuni sunt displazia fibromusculară (depistată în 25-86% de cazuri), sarcina, multiparitatea, arteriopatii genetice și patologia țesutului conjunctiv, tratamentul hormonal, bolile de sistem, spasmul coronarian și migrena. Pe acest fundal de obicei acționează alți factori provocatori (mai mult de jumătate din pacienți redau prezența acestora), printre care exercițiile intensive aerobice sau de forță, manevre Valsalva efectuate incorect, voma repetată, creșterea presiunii intra-abdominale în timpul defecației, ridicarea obiectelor grele, stres psihemoțional intens, nașterea, administrarea substanțelor narcotice precum cocaină și amfetamină, dar și injecțiile cu clomifen, beta-HCG și corticosteroizi. Din punct de vedere histopatologic, există două teorii ce ar putea explica fiziopatologia disecției: 1. apariția unei rupturi intimale mici, ce permite pătrunderea subintimală a sângelui cu formarea unui lumen fals, 2. disecția apare drept consecință a unei hemoragii spontane din vasavosorum a peretelui vascular. Investigațiile prin tomografie în coerență optică a peretelui vascular în locul disecției nu au putut întotdeauna identifica locul rupturii, ceea ce ar confirma mai mult a doua teorie. Acolo însă unde ruptura a fost găsită, este greu de apreciat dacă aceasta a fost primară și nu este o consecință a creșterii presiunii în lumenul fals datorită colecției sangvine și eruperii în lumenul adevărat. Totodată este greu de exclus și traumarea iatrogenă a intimei în timpul manipulațiilor intravasculare. Cel mai frecvent vas afectat este LAD în segmentele medii și distale (32-46% de cazuri), ramurile septale și diagonale, mai rar artera circumflexă și ramurile aces-

teia, și mai rar artera coronară dreaptă. Trunchiul comun al arterei coronare stângi este afectat în până la 4% de cazuri. De la 9% la 23% de cazuri pacienții se pot prezenta cu disecții multivasculare. Managementul pacienților cu disecție spontană de arteră coronară diferă de pacienții cu NSTEMI cauzat de ateroscleroză. Pacienții cu risc înalt și foarte înalt, instabilitate hemodinamică și ischemie continuă oricum necesită revascularizare fie prin PCI dacă este fezabil, fie prin by-pass aorto-coronarian de urgență. Revascularizarea percutană la pacienții dați se poate complica cu răspândirea disecției atât anterogradă cât și retrogradă, pătrunderea ghidului în lumenul fals cu ocluzia ulterioară a celui adevărat, extinderea hematomului intramural după plasarea stentului și dilatarea cu balon. De obicei, sunt necesare stenturi mai lungi, ceea ce duce la risc mai mare de tromboze și restenoze intra-stent. Extinderea disecțiilor distal spre vase cu un lumen mic crează situații practic inabordabile tehnic. Resorbția cu timpul a hematomului intramural are ca consecință malpoziția stentului cu risc crescut de tromboze. Persoanele stabile clinic și hemodinamic și care nu prezintă anatomie coronariană cu risc înalt pot beneficia de tratament conservator și monitorizare timp de 3-5 zile în staționar. În caz de deteriorare a stării cu reapariția semnelor de ischemie și instabilitate clinico-hemodinamică se recomandă recurgerea la coronarangiografie repetată cu tenativă de revascularizare. La un follow-up de 2-3 ani rata MACE la pacienți cu disecție spontană a arterei coronare este de la 10% la 30%, majoritatea se datorează infarctelor miocardice din recurențe a disecției spontane. La 10 ani rata MACE atinge aproximativ 50%, la fel predominant din cauza recurențelor disecțiilor. Luând în considerare complexitatea patologiei, apariția ei la persoane tinere, tratamentul intervențional anevoios cu rate crescute de complicații, sunt necesare studii mari randomizate cu scop de aprofundare a înțelegerii demografiei, tratamentului și factorilor anatomici asociați cu recurență cu scop de a găsi posibilități de prevenție cel puțin secundară. (28) Așadar, pacienții cu MINOCA-NSTEMI au doar un diagnostic de lucru și necesită investigații suplimentare cu scop de stabilire a diagnosticului definitiv și aplicarea tratamentului corespunzător și a măsurilor de prevenție ulterioară, având intenția de a ameliora pronosticul lor.

Concluzii:

Pe parcursul anilor, NSTEMI a devenit o adevărată provocare pentru serviciile cardiologice în toate țările ale lumii. Fiecare sistem se confruntă însă cu probleme diverse în managementul pacienților cu acest diagnostic. Odată cu succesele revoluționare în managementul porțiunii aisbergului sindroamelor coronariene acute ce este la suprafață – pacienții cu STEMI, a venit rândul scufundărilor menite să dezghețe progresul și pentru porțiunea subacvatică a acestuia – sindroamele coronariene acute fără supra-

denivelarea segmentului ST. Profilul clinic de obicei mai complicat al acestor persoane, lipsa sensibilizării suficiente și atitudinea istorică a verigii de prim contact cu pacientul față depronosticul mai nefavorabil al diagnosticului respectiv, nerespectarea recomandărilor ghidurilor și protocoalelor internaționale și naționale cu blocarea pacienților în centre fără posibilități de revascularizare, precum și lipsa continuității în tratamentul de lungă durată după rezolvarea evenimentului acut imperfecțiunilor sistemului de medicină de familie – acestea sunt doar unele probleme la suprafață în Republica Moldova. Începând cu triajul corect al pacienților, stabilirea rapidă și corectă a diagnosticului de NSTEMI cu stratificarea riscurilor pacienților, până la selectarea corectă a strategiei de tratament pe termen scurt și lung – aparent fiecare pas este bine stipulat în ghidurile contemporane, însă în viața reală chiar și în țările bine dezvoltate frecvent nu este bine respectată formula – un tratament corect și la timp pacientului potrivit. În conceptul dat se includ și pacienții cu MINOCA-NSTEMI, care ar beneficia de un triaj preprocedural mai minuțios ce poate să le-ar permită chiar evitarea coronarangiografiei și redirecționarea către investigații corespunzătoare cu stabilirea corectă și timpurie a diagnosticului și respectiv tratament eficient. Evident există necesitatea studiilor mai ample pentru a avea posibilitatea soluționării acestor cazuri în siguranță, până atunci evitarea coronarangiografiei ca primă metodă de diagnostic rămâne la discreția și judecata clinică de la caz la caz. Este necesar să admitem că NSTEMI este o entitate multidimensională, abordarea căreia nu este deloc una simplă din diverse motive. Aceasta doar confirmă faptul că aderența la ghidurile pentru managementul acestor pacienți trebuie să fie pe primul plan și atunci când procentul acesteia va crește substanțial, va fi oportună o analiză repetată a evoluției pacienților cu NSTEMI. Cu siguranță, trendul de stagnare a mortalității pacienților dați din 2010 poate fi schimbat, rămâne să identificăm și să abordăm corect lacunele.

Abrevieri

- AHA – American Heart Association
- AVC – accident vascular cerebral
- BCR – boală cronică renală
- Beta HCG – beta humanchorionicgonadotropin
- CA – coronarangiografie
- CTA – coronarografie prin tomografia computerizată
- ECG – electrocardiogramă
- GLP1 – Glucagon-like peptide-1
- GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events
- HTA – hipertensiune arterială
- IM – infarct miocardic
- IMA - infarct miocardic acut
- LAD – artera coronară descendentă anterioară
- LDLc – low-densitylipoprotein colesterol
- MACE – major adverse cardiovascular events

MINOCA – infarct miocardic cu artere coronariene neobstruate
 NSTEMI – infarct miocardic fără elevarea segmentului ST
 PCI – intervenție coronariană percutană
 RMN – rezonanța Magnetică Nucleară
 SCA – sindrom coronarian acut
 SCA-NSTE – Sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST
 SEC – Societatea Europeană de Cardiologie
 SGLT2 – sodium-glucose transport protein 2
 STEMI – infarct miocardic cu elevarea segmentului ST
 TIMI – thrombolysis in myocardial infarction

Bibliografie

- Basit H, Malik A, Huecker MR. Non ST Segment Elevation (NSTEMI) Myocardial Infarction. [Updated 2019 May 4]. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513228/>
- Plugaru Ana, Ivanov Victoria, Dumanschi Carolina. SCA-NSTE și NSTEMI – lupii în blană de oaie. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, Chișinău*, 2019.
- Rasmussen JN, Chong A and Alter DA. Relation ship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007; 297: 177-86.
- Hall M, Dondo TB, Yan AT, et al. Association of Clinical Factors and Therapeutic Strategies With Improvements in Survival Following Non-ST-Elevation Myocardial Infarction, 2003-2013. *JAMA*. 2016;316(10):1073-1082. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2016.10766>
- Peter Libby, Gerard Pasterkamp, Requiem for the 'vulnerable plaque', *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 43, 14 November 2015, Pages 2984-2987, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv349>
- Rasmussen, M. B., Stengaard, C., Sørensen, J. T., Riddervold, I. S., Hansen, T. M., Giebner, M., Terkelsen, C. J. (2019). Predictive value of routine point of care cardiac troponin T measurement for prehospital diagnosis and risk-stratification in patients with suspected acute myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 8(4), 299-308. <https://doi.org/10.1177/2048872617745893>
- Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*. 2007;93(2):177-182. doi:10.1136/hrt.2005.084830
- Marco Roffi, Carlo Patrono, Jean-Philippe Collet, Christian Mueller, Marco Valgimigli, Felicita Andreotti, Jeroen J. Bax, Michael A. Borger, Carlos Brotons, Derek P. Chew, Baris Gencer, Gerd Hasenfuss, Keld Kjeldsen, Patrizio Lancellotti, Ulf Landmesser, Julinda Mehilli, Debabrata Mukherjee, Robert F. Storey, Stephan Windecker, ESC Scientific Document Group, 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting with out persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting with out Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 3, 14 January 2016, Pages 267-315, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- Marco Valgimigli, Héctor Bueno, Robert A Byrne, Jean-Philippe Collet, Francesco Costa, Anders Jeppsson, Peter Jüni, Adnan Kastrati, Philippe Kolh, Laura Mauri, Gilles Montalescot, Franz-Josef Neumann, Mate Petricevic, Marco Roffi, Philippe Gabriel Steg, Stephan Windecker, Jose Luis Zamorano, Glenn N Levine, ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies, 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 3, 14 January 2018, Pages 213-260, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
- Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso, Adrian P Banning, Umberto Benedetto, Robert A Byrne, Jean-Philippe Collet, Volkmar Falk, Stuart J Head, Peter Jüni, Adnan Kastrati, Akos Koller, Steen D Kristensen, Josef Niebauer, Dimitrios J Richter, Petar M Seferović, Dirk Sibbing, Giulio G Stefanini, Stephan Windecker, Rashmi Yadav, Michael O Zembala, ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 2, 07 January 2019, Pages 87-165, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
- González Ferreiro R, Raposeiras Roubín S, Assi EA, Castiñeiras Busto M, García Acuña JM, González-Juanatey JR. Noninvasive Treatment of Acute Myocardial Infarction. Clinical Profile and Predictors of Poor Prognosis. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. doi:10.1016/j.rec.2014.10.014
- Francesco Cosentino, Peter J Grant, Victor Aboyans, Clifford J Bailey, Antonio Ceriello, Victoria Delgado, Massimo Federici, Gerasimos Filippatos, Diederick E Grobbee, Tina Birgitte Hansen, Heikki V Huikuri, Isabelle Johansson, Peter Jüni, Maddalena Lettino, Nikolaus Marx, Linda G Mellbin, Carl J Östgren, Bianca Rocca, Marco Roffi, Naveed Sattar, Petar M Seferović, Miguel Sousa-Uva, Paul Valensi, David C Wheeler, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 2, 7 January 2020, Pages 255-323, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
- Ezra A. Amsterdam, MD, FACC, Chair, Nanette K. Wenger, MD, MACC, FAHA, Vice Chair, Ralph G. Brindis, MD, MPH, MACC, FSCAI, Donald E. Casey, Jr, MD, MPH, MBA, FACP, FAHA, Theodore G. Ganiats, MD, David R. Holmes, Jr, MD, MACC, Allan S. Jaffe, MD, FACC, FAHA, Hani Jneid, MD, FACC, FAHA, FSCAI, Rosemary F. Kelly, MD, Michael C. Kontos, MD, FACC, FAHA, Glenn N. Levine, MD, FACC, FAHA, Philip R. Liebson, MD, FACC, FAHA, Debabrata Mukherjee, MD, FACC, Eric D. Peterson, MD, MPH, FACC, FAHA, Marc S. Sabatine, MD, MPH, FACC, FAHA, Richard W. Smalling, MD, PhD, FACC, FSCAI, and Susan J. Zieman,

MD, PhD, FACC AHA NSTEMI 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes

15. Laurent Bonello, Marc Laine, Etienne Puymirat, Gilles Lemesle, Franck Thuny, Franck Paganelli, Pierre Michelet, Antoine Roch, François Kerbaul, Laurent Boyer,

Timing of Coronary Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes and Clinical Outcomes: An Updated Meta-Analysis, *JACC: Cardiovascular Interventions*, Volume 9, Issue 22, 2016, Pages 2267-2276, ISSN 1936-8798,

<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.09.017>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936879816315436>)

16. Aleksandra Milosevic, Zorana Vasiljevic-Pokrajic, Dejan Milasinovic, Jelena Marinkovic, Vladan Vukcevic, Branislav Stefanovic, Milika Asanin, Miodrag Dikic, Sanja Stankovic, Goran Stankovic, Immediate Versus Delayed Invasive Intervention for Non-STEMI Patients: The RIDDLE-NSTEMI Study, *JACC: Cardiovascular Interventions*, Volume 9, Issue 6, 2016, Pages 541-549, ISSN 1936-8798, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.11.018>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936879815017549>)

17. Bertrand MJ, Tanguay JF. Immediate Versus Delayed Invasive Intervention for Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients (RIDDLE-NSTEMI Study): A Game Changer for Interventional Cardiologists?. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(13):1415-1416. doi:10.1016/j.jcin.2016.04.032

18. Juan Sanchis, Julio Núñez, Immediate Invasive Strategy for Patients With Both New Ischemic Electrocardiographic Changes and Troponin Elevation, *JACC: Cardiovascular Interventions*, Volume 9, Issue 7, 2016, Page 753, ISSN 1936-8798, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.01.019>.

19. Kofoed, Klaus F., et al. „Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: VER-DICT randomized controlled trial.” *Circulation* 138.24 (2018): 2741-2750.

20. Twerenbold, Raphael, et al. „Outcome of applying the ESC 0/1-hour algorithm in patients with suspected myocardial infarction.” *Journal of the American College of Cardiology* 74.4 (2019): 483-494.

21. Engel J, Damen NL, van der Wulp I, de Bruijne MC, Wagner C. Adherenceto Cardiac Practice Guidelines in the Management of Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Systematic Literature Review. *Curr Cardiol Rev.* 2017;13(1):3-27. doi:10.2174/1573403x12666160504100025

22. 1. Etienne P, Tabassome S, Guillaume C,

et al. Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2017;136(20):1908-1919. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798

23. Stefan Agewall, John F. Beltrame, Harmony R. Reynolds, Alexander Niessner, Giuseppe Rosano, Ali-da L. P. Caforio, Raffaele De Caterina, Marco Zimari-no, Marco Roffi, Keld Kjeldsen, Dan Atar, Juan C. Kaski, Udo Sechtem, Per Tornvall, on behalf of the WG on Cardiovascular Pharmacotherapy, ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 3, 14 January 2017, Pages 143-153, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149>

24. Infarction SM, Pasupathy S, Air T, et al. Coronary Heart Disease Systematic Review of Patients Presenting With Coronary Arteries. 2015:861-870. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201

25. A Janosi, T Ferenci, P Andreka, (*), P878 Prevalence and prognosis of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a nation wide registry based study, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement_1, October 2019, ehz747.0475, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz747.0475>

26. Rakowski T, De Luca G, Siudak Z, et al. Characteristics of patients presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Poland: data from the ORPKI national registry. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(3):462-466. doi:10.1007/s11239-018-1794-z

27. Smulders MW(1), Kietselaer BLJH(2), Wildberger JE(3), Dagnelie PC(4), Brunner-La Rocca HP(1), Mingels AMA(5), van Cauteren YJM(2), Theunissen RALJ(6), Post MJ(7), Schalla S(2), van Kuijk SMJ(8), Das M(9), Kim RJ(10), Crijns HJGM(1), Bekkers SCAM(11) Initial Imaging-Guided Strategy Versus Routine Care in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.). *J Am Coll Cardiol.* 2019 Nov 19;74(20):2466-2477. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.027, abstract.

28. Michael Chetrit, MD ; Matthias Gero Friedrich, MD, FACC, Expert Analysis, Assessment of MINOCA Using CMR Oct 09, 2018

29. N. HS, S.H. KE, Jacqueline S, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(19):e523-e557. doi:10.1161/CIR.0000000000000564

30. Kristian Thygesen, Joseph S Alpert, Allan S Jaffe, Bernard R Chaitman, Jeroen J Bax, David A Morrow, Harvey D White, ESC Scientific Document Group, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 3, 14 January 2019, Pages 237-269, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>