

23. Wang, YR, Alexander, GC, Stafford, RS. Outpatient hypertension treatment, treatment intensification, and control in Western Europe and the United States. *Arch Intern Med* 2007; 167 p. 141.
24. WHO. Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva: WHO, 1998
25. Zhao G., Ford E. S., Li C. and Mokdad A. H. Weight control behaviors in overweight/obese U.S. adults with diagnosed hypertension and diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2009, 8 p. 13.

## **STRATEGIA MULTIMARKER ÎN EVALUAREA RISCULUI PACIENȚILOR CU SINDROM CORONARIAN ACUT**

**Natalia Caproș**

Catedra Medicină Internă nr. 5 USMF "Nicolae Testemițanu"

### **Summary**

#### ***Multimarker strategy of risk evaluation of acute coronary syndrome patients***

Our understanding of cardiac markers transformed them into a noninvasive and useful instrument for causes detailization and prediction of acute coronary syndrome evolution. A multimarker strategy of risk evaluation of acute coronary syndrome patients is logical to establish because of diverse types of biomarkers that reflect different pathogenetic mechanisms.

### **Rezumat**

Înțelegerea noastră asupra markerilor cardiaci i-a transformat într-un instrument util și neinvaziv de detaliere a cauzelor și de predicție a evoluției sindroamelor coronariene acute. Deoarece există diferite tipuri de biomarkeri, fiecare dintre ei reflectând o cale patogenică diferită, se consideră logică stabilirea unei strategii multimarker în evaluarea riscului pacienților cu sindroame coronariene acute.

### **Actualitatea temei**

Evaluarea prognosticului pacienților cu sindrom coronarian acut se axează pe alegerea unor markeri de risc pe baze patogenetice, ceea ce ameliorează alegerea unor linii adecvate de tratament. Este importantă identificarea pacienților la care la nivelul plăcilor vulnerabile există riscul de apariție a evenimentelor trombotice (ruptura plăcii, tromboza acută și vasoconstricția). La acești pacienți, sunt importanți și alți factori în afara caracteristicilor plăcii, cum ar fi: statusul procoagulant seric sau instabilitatea miocardului. Astfel, Naghavi et al.[13] au propus conceptul de pacient vulnerabil, ca fiind pacientul la care se întâlnesc placa vulnerabilă, „sângele vulnerabil“ (concentrații crescute de factori protrombotici și proinflamatori) și „miocardul vulnerabil“ (susceptibil de a dezvolta aritmii fatale). Acești pacienți prezintă un risc de peste 5% la 1 an de dezvoltare a unui sindrom coronarian acut sau a unei morți subite coronariene.

**Scopul studiului** a fost studierea biomarkerilor, importanți din punct de vedere patogenetic în evaluarea prognosticului pacienților cu sindrom coronarian acut.

### **Material și metodă**

A fost selectată literatura din 1966 până în Februarie 2008 în MEDLINE, folosind termenii: Evaluarea prognosticului pacienților sindrom coronarian acut. Au fost la fel considerate studii adiționale, articole originale, care aveau ca scop aprecierea prognosticului pacienților cu sindrom coronarian acut.

## **Rezultate și discuții**

Este dificil de prezentat o listă exhaustivă a acestor biomarkeri, dar în continuare vor fi trecuți în revistă cei mai importanți din punct de vedere patogenetic și prognostic. După diagnosticarea sindromului coronarian acut, următorul pas este acela de încadrare într-o clasă de risc (în funcție de probabilitatea de progresie la infarct miocardic sau de riscul vital), scopul final fiind acela de a alege strategia terapeutică optimă. O astfel de evaluare trebuie efectuată încă de la internarea pacientului, pe datele clinice, electrocardiografice și biochimice disponibile [13]. Este însă recomandată și reevaluarea pacienților în mai multe etape, în funcție de datele disponibile în momentele ulterioare. Astfel, formele mai severe de boală coronariană se asociază cu vârsta înaintată și sexul masculin, precum și cu o evoluție mai defavorabilă și alți factori de risc tradiționali, cum ar fi tabagismul, hipertensiunea arterială sau diabetul zaharat se corelează cu o evoluție încărcată de evenimente cardiovasculare adverse. Un factor important care grevează riscul ulterior al pacientului cu sindrom coronarian acut este reprezentat chiar de evoluția lui clinică. Astfel, repetiția manifestărilor ischemice, prezența anginei de repaus sau durată episoadelor anginoase, prezența fenomenelor de insuficiență ventriculară stângă sunt toate elemente de prognostic nefavorabil. La rândul său, electrocardiograma de la internare, și apoi traseele electrocardiografice seriate sunt necesare în evaluarea completă a prognosticului.

Un rol foarte important, în special în urma studiilor ultimilor ani [1-9], îl au markerii biochimici care reflectă diverse procese fiziopatologice din cadrul sindroamelor coronariene acute (SCA) și anume: markerii de leziune miocardică, markerii inflamatori, de disfuncție endotelială sau markerii protrombotici.

### **Markeri de leziune miocardică**

Evoluția impresionantă a paradigmatelor legate de sindroamele coronariene acute, dar mai ales evoluțiile tehnice privind măsurarea markerilor cardiaci din ultimele decade, au condus nu numai la o redefinire a infarctului miocardic (IM) acut [1,17], dar a condus și la extinderea rolului markerilor cardiaci în stratificarea riscului și deciziile de tratament. Cu numai 10 ani în urmă, discuția despre biomarkerii cardiaci se limita la CK-MB, aspartataminotransferaza și lactatdehidrogenaza. Aceste enzime sunt eliberate în contextul mionecrozei, și de aceea au fost utilizate în diagnosticul infarctului miocardic. Standardul de aur al diagnosticului IM a fost pentru mai mulți ani dozarea CK-MB, izoforma cardiospecifică a CK. În comparație cu CK-MB, troponinele sunt mult mai sensibile în detectarea injuriei miocardice. Cinetica de eliberare a troponinelor T și I este similară- ambele sunt detectabile în ser la cca. 4-12 ore după debutul necrozei miocardice, și ating valorile maxime între 12 și 48 de ore de la debutul clinic al sindromului coronarian acut, în funcție de durata ischemiei și de eventuala prezență a reperfuziei.

Ca urmare, recomandările actuale [11] includ o măsurare a troponinei la prezentarea pacientului, urmată de măsurări seriate la 8-12 ore după debutul simptomelor. Ambele forme de troponină prezintă nivele serice crescute câteva zile după evenimentul coronarian acut, cu observația că troponina I are un clearance mai rapid decât troponina T. Pe de altă parte, datorită timpului de înjumătățire relativ lung, nici unul dintre acești doi markeri nu sunt ideali pentru detectarea reinfarctizării. Ca o observație, trebuie menționat că o proteină care este exprimată numai în viața fetală poate fi reexprimată în ser ca răspuns la o injurie tisulară, fiind astfel un marker mai puțin specific. În cazul troponinelor, TnI nu este exprimată fetal în țesuturi extracardiace, în timp ce izoforma cardiacă a TnT este exprimată fetal și în mușchiul scheletic, ceea ce poate conduce la o scădere a specificității determinării. În această situație intervine importanța celorlalți markeri de injurie miocardică și a tabloului clinic. Măsurarea concentrației serice a troponinei este și un instrument predictiv puternic în ceea ce privește evoluția și stratificarea riscului pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST. Pentru troponina I, confirmarea a venit de la studiul TIMI IIIB (Thrombolysis in Myocardial Infarction), care a evidențiat o creștere a mortalității la 42 de zile la pacienții cu angină instabilă și troponină I pozitivă la prezentare, creșterea riscului fiind proporțională cu nivelul troponinei I inițial.

### **Markerii inflamatori**

Proteina C reactivă (CRP) a fost cea mai extensiv studiată dintre toți posibii markeri inflamatori. Produsă în ficat, ca răspuns la interleukina-6, CRP este un reactant de fază acută care a fost inițial considerat mai degrabă un martor „pasiv” al inflamației vasculare.

Studiile ultimilor ani au adus însă dovezi bogate în sprijinul ideii că CRP joacă de fapt un rol activ în aterogeneză. Astfel, CRP exercită asupra endoteliului o multitudine de efecte care favorizează fenotipul proinflamator și proaterogen. De exemplu, CRP scade expresia endotelială a sintetazei oxidului de azot (eNOS) și destabilizează ARNm pentru eNOS, având astfel ca rezultat scăderea eliberării bazale și stimulate a NO la nivel endotelial.

Rămâne întrebarea dacă proteina C reactivă a adunat suficiente dovezi pentru a fi introdusă în practica de stratificare a riscului în ghidurile de management în sindroamele coronariene acute. Un răspuns important la aceasta întrebare a venit în anul 2003, prin publicarea unei declarații științifice de către American Heart Association și Center for Diseases Control and Prevention. Astfel, declarația subliniază că, dintre markerii inflamatori, dovezile actuale sprijină introducerea în practica clinică doar a CRP, și anume a testării de tip high sensitivity (hs - CRP), exprimat în mg/l.

Declarația AHA/CDC susține utilizarea testării hs-CRP în sindroamele coronariene acute sau după intervențiile percutane coronariene, atât pentru stratificarea riscului pacienților, cât și pentru stabilirea intervențiilor optime de prevenție secundară. Totuși, se precizează că rolul CRP în acest domeniu rămâne limitat, deoarece terapiile de prevenție secundară a evenimentelor cardiovasculare este clar stabilită, și utilizarea lor este puțin modificată de utilizarea a noi markeri de risc. În orice caz, în acest Scientific Statement, recomandarea de determinare a hs - CRP la pacienții cu SCA este de clasa II a, cu nivel de evidență B. Complexul de semnalizare CD40/CD40L a fost inițial identificat la nivelul limfocitelor T și B și de atunci multiple dovezi au implicat sistemul CD40/CD40L în procesele inflamatorii cronice severe, inclusiv ateroscleroza.

Astfel, CD40 reprezintă o proteină membranară de 50 kDa, membră a familiei de receptori membranari pentru TNF, iar CD40L este o proteină de 39 kDa din familia TNF. Ambele proteine sunt coexprimate de către toate celulele implicate în ateroscleroză, cum ar fi limfocitele T activate, macrofagele, celulele endoteliale, celulele musculare netede.

Este foarte interesant de menționat că sCD40L conține o secvență KGD, cunoscută ca fiind un locus specific de legare a integrinei plachetare GPIIb/IIIa. Astfel, există studii care demonstrează că CD40L este un ligand GPIIb/IIIa și un agonist plachetar necesar pentru stabilitatea trombilor arteriali. Importanța acestei observații constă, evident, în implicațiile sale terapeutice pentru utilizarea inhibitorilor de GPIIb/IIIa. Importanța prognostică a determinării serice a activității acestui complex de semnalizare se bazează pe evidențierea existenței unei forme circulante, numită sCD40L (fracțiune solubilă a CD40L), derivată primar din trombocitele activate, cu activitate biologică prezentă. Astfel, studiul lui Heeschen et al publicat în 2003 a arătat că sCD40L este un marker biochimic important la pacienții cu sindroame coronariene acute, și că nivele crescute ale acestei proteine circumscriu un subgrup de pacienți cu risc înalt de evenimente cardiovasculare adverse. În studiul citat, care a inclus aproape 2000 de pacienți, sCD40L s-a dovedit un marker prognostic puternic și independent de valoarea troponinei, a CRP, TNF alfa și sICAM-1 [14].

### **Markerii de stres hemodinamic**

După descrierea impactului creșterii BNP (brain natriuretic peptide) la pacienții cu insuficiență cardiacă, mai multe studii s-au focalizat asupra implicațiilor clinice ale activării neurohormonale în sindroamele coronariene acute. Începând cu infarctul miocardic acut cu supradenivelare de ST, s-a observat că nivelul seric al BNP crește rapid în primele 24 ore după infarct, pentru ca apoi să aibă tendința la stabilizare [8,15]. În plus, există și date privind creșterea rapidă și tranzitorie a BNP după efort la pacienții cu boală coronariană, proporțional cu teritoriul ischemic. Toate aceste observații sugerează că ischemia tranzitorie conduce la o

creștere a stresului parietal și induce sinteza de BNP și eliberarea sa proporțional cu mărimea ischemiei.

Două studii foarte recente aduc date suplimentare privind utilitatea testării BNP la pacienții cu sindroame coronariene acute, sau, mai generic, în evaluarea la prezentarea pacienților cu durere toracică acută. Astfel a fost arătat că o valoare a BNP >100 pg/ml a fost prezentă la 70% dintre pacienții cu durere toracică fără supradenivelare de ST care au dezvoltat apoi infarct miocardic. Deși are sensibilitate și specificitate modeste pentru diagnosticul de infarct miocardic, testarea BNP poate orienta diagnosticul către originea cardiacă a durerii, putând și prezice riscul de mortalitate cardiovasculară la această categorie de pacienți. De asemenea, Schnabel et al. raportează date privind valoarea prognostică a N-BNP și proteinei C reactive la pacienții cu angină stabilă și instabilă incluși în studiul AtheroGene [4]. La acești pacienți, cu boală coronariană stabilă sau instabilă, nivelul seric crescut al N-terminal BNP s-a asociat cu o creștere a riscului de mortalitate cardiovasculară. Rămâne întrebarea dacă este suficient dovedită necesitatea unei măsurări de rutină a BNP la pacienții cu sindroame coronariene acute. Reamintind criteriile enunțate inițial în ceea ce privește caracteristicile unui marker pentru ca el să fie util clinic, observăm că BNP îndeplinește mare parte dintre ele. Rămâne însă, de studiat care sunt valorile limită optime pentru interpretare clinică, precum și care sunt implicațiile terapeutice la subgrupul de pacienți cu sindroame coronariene acute și creștere a BNP seric.

### **Strategia multimarker**

După cum s-a prezentat anterior, fiecare dintre acești 3 markeri de prognostic în sindroamele coronariene acute- troponina, CRP și BNP- oferă informații prognostice semnificative la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST. Studii recente se concentrează pe găsirea unei strategii care să îmbine utilitatea acestor parametri. Astfel, James et al. au arătat într-un substudiu al trialului GUSTO că o combinație a NT-proBNP cu clearance-ul la creatinină, nivelul seric de troponina T și CRP conduce la o mai bună stratificare a riscului în SCA decât fiecare dintre ele separat. au verificat și ei valoarea acestei strategii la pacienții din trialurile OPUS-TIMI 16 și TACTICS-TIMI 18, dovedind încă o dată că măsurarea simultană a troponinei, CRP și BNP în sindroamele coronariene acute aduc informații prognostice importante care se însumează. Astfel, folosind o strategie multimarker simplu de efectuat încă de la internarea pacienților, prin care pacienții pot fi clasificați pe baza numărului de biomarkeri crescuți, clinicienii pot stratifica riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare adverse atât pe termen scurt, cât și lung [3]. Alți biomarkeri, cum ar fi sCD40L, metaloproteinazele, mieloperoxidazele, markerii de coagulare sau de disfuncție endotelială, ar putea fi adăugați biomarkerilor existenți în această paradigmă dacă se arată că aduc informații suplimentare independente. Această abordare a stratificării riscului va fi cu siguranță perfecționată de strategii de genomică [16] și proteomică pentru descoperirea a noi markeri de risc. Trebuie însă amintite și limitele acestei strategii.

În primul rând nu trebuie uitat că riscul relativ conferit de fiecare biomarker diferă, de asemenea tipul de eveniment advers cu care se asociază. De exemplu, pentru BNP sau NT-proBNP există dovezi solide care le asociază cu mortalitatea, dar mai puțin cu recurența evenimentelor ischemice. În al doilea rând, valoarea practică esențială a markerilor în această strategie constă în importanța lor în luarea unei decizii terapeutice. Nu există suficiente date în acest sens pentru a lega cu precizie fiecare dintre acești markeri de un anumit tip de tratament, cu excepția troponinelor.

În ultimul deceniu a fost descoperit un întreg lanț de mutații genetice [16], care duc la dezvoltarea precoce a bolilor cardiovasculare (BCV): cardiopatiei ischemice și infarctului miocardic (IM). Un număr mare de gene „candidate” au fost deja investigate în relație cu caracteristicile riscului de BCV. A fost sugerat [21] faptul că numai în jur de 20 de gene, deși nevalidate, sunt necesare pentru a explica 50% din încărcătura unei boli în populație, dacă genotipurile predispozante sunt frecvente (>25%), chiar dacă ratele de risc individual sunt relativ mici (cu o rata de creștere a riscului cu numai 20-50%).

Algoritmii disponibili în prezent pentru predicția riscului de BCV, bazați pe factorii de risc clasici au o rată de predicție foarte redusă, de exemplu de 11% la o urmărire de 10 ani a bărbaților sănătoși din Marea Britanie, iar adăugarea genotipurilor de risc poate îmbunătăți această rată [22].

Astfel evidențe recente a asocierii a variantelor alelice cu BCV (așa ca IM) au intensificat interesul în descoperirea polimorfizmului genetic și mai cu seamă a fost lansată oportunitatea de a explica evoluția anormală și caracteriza etiopatogeneza diferitor forme de BCV. Un număr de rapoarte [16,21] au investigat asocierea între polimorfizmului genetic și expresia fenotipică a cardiopatiei ischemice. Polimorfizmul I-D al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) și interacția cu polimorfismul AGTIR (transversion AC), prezența alelei epsilon 4 a apolipoproteinei E, polimorfismul în intronul 4 al sintazei oxidului de azot și polimorfismul PIA1/PIA2 al receptorilor IIIa glicoproteicici a trombocitelor (GPIIIa) au fost investigate separat sau asociate în etiopatogeneza CI deoarece toți acești factori pot avea un rol în evoluția leziunii aterosclerotice și formării de trombi.

Unele studii au stabilit importanța istoricului familial ca factor de risc coronarian pentru BCV și au demonstrat că riscul asociat cu istoricul familial de BCV precoce (la rude de gradul întâi, bărbați <55 ani și femei <65 ani) variază între 1,5 și 1,7 și este independent de factorii clasici de risc pentru BCV [23].

Studiul determinanților genetici ai „fenotipurilor” implicate în fiziopatologia BCV (dislipidemie, hipertensiune, disfuncție endotelială, diabet, hipertrofie cardiacă și vasculară și ateroscleroză) are relevanță clinică, deoarece fiecare dintre fenotip are propriii săi determinanți genetici și de mediu.

Sunt cunoscute mai multe variante ale genelor implicate în metabolismul lipidic, de exemplu apolipoproteina E, apolipoproteina B, lipoprotein-lipaza, proteina de transfer a esterilor de colesterol, în coagulare inhibitorul 1 al activatorului plasminogenului, glicoproteina IIB/IIIa (GPIIb/IIIa), factorul V și în diferite aspecte ale funcției endoteliale [sintetaza endotelială a oxidului nitric, metilen-tetrahidrofolat reductaza și ACE care par să se asocieze cu efecte semnificative statistic, deși relativ modeste, asupra riscului CV [24].

Unele studiile indică [5] că infarctul miocardic și angina pectorală rezultă din agregarea plachetară la nivelul plăcii vulnerabile de aterom. Formarea trombului necesită legarea fibrinogenului și factorului Willenbrand pe receptorul glycoproteina IIB/IIIa pe suprafața plachetară. Studii mari au demonstrat un beneficiu din administrarea de diverși inhibitori ai funcțiilor plachetare în prevenirea mortalității, cât și mortalității asociate cu SCA. Există o evidență semnificativă că plachetele și în particular glycoproteina IIB/IIIa au un rol important în patogenia SCA [5].

Glicoproteinele membranare plachetare IIB/IIIa sunt foarte polimorfice și pot fi recunoscute ca aloantigene sau autoantigene. Frecvența înaltă a homozotoților pentru PIA2: între membrii familiei se asociază cu o prevalență mare a evenimentelor coronare acute la pacienții relativ tineri (sub 60 ani). Prezența doar a unei alele PIA2 poate fi relatată cu apariția SCA[25Rezultatele utilizării inhibitorilor GP IIB/IIIa la pacienții inițial tratați medicamentos, supuși apoi PCI, au fost obținute dintr-o metaanaliză pe un lot de 29570 pacienți. A fost confirmată o reducere a riscului de 9%, dar beneficiul a fost nesemnificativ la pacienții tratați strict medicamentos și care au primit inhibitori GP IIB/IIIa vs. placebo, cu o rată a mortalității și infarctului miocardic la 30 zile 9,3 vs. 9,7% (OR 0,95, 95% CI 0,86-1,04, P=0,27). Singurul beneficiu semnificativ a fost constatat când inhibitorii GP IIB/IIIa au fost menținuți în timpul PCI (10,5 vs. 13,6%, OR 0,74, 95% CI 0,57-0,96, P=0,02). Aceste date vin să confirme rapoartele anterioare care au arătat o reducere a riscului de evenimente ischemice la pacienții care au primit inhibitori GP IIB/IIIa înainte de PCI. La pacienții diabetici, o metaanaliză a arătat o reducere semnificativă a ratei mortalității la 30 zile prin utilizarea inhibitorilor GP IIB/IIIa, și în mod particular când acești pacienți au fost supuși PCI. Aceste date au venit să confirme datele preexistente.

Exista o serie de indicatii [26] asupra faptului, că polimorfismul genetic al eNOS se asociază cu bolile cardiovasculare în calitate de factor de susceptibilitate. În intronul 4 al genei NOS3 exista polimorfismul NOS4ab ce se asociază cu concentrații diferite de NO în plasmă. În exonul 7, polimorfismul unui singur nucleotid G/T în poziția 894 duce la substituția aminoacizilor Glu-Asp în poziția 298 a proteinei mature (rs1799983). Aceasta substituție facilitează potențialul clivajului enzimei în acest site, diminuând funcționalitatea eNOS. Acest polimorfism, numit NOS4A/G, se asociază cu infarctul de miocard în populațiile japoneze. Frecvențele alotipurilor polimorfe ale eNOS diferă de la populație la populație, sunt asociate cu disfuncția endotelială în cardiopatia ischemică și conferă bolilor cardiovasculare grade diferite de risc. Astfel, datele obținute în 28 studii adiționale cu 7,840 cazuri populațiile studiate, predominant europene și asiatice, unde se observă o eterogenitate substanțială a rezultatelor, necesită a fi confirmate prin alte studii în alte populații.

În acest moment, testele ADN nu aduc semnificativ mai multe informații utile pentru diagnosticul sau managementul pacienților cu SCA. Înțelegerea etiologiei bolilor în termeni de determinanți genetici, poate fi utilă pentru identificarea persoanelor cu risc crescut și adaptarea managementului terapeutic la structura genetică a persoanei respective.

În prezent există puține date referitoare la alegerea celui mai eficace medicament din cele disponibile pe baza structurii genetice particulare a persoanelor sau pentru evitarea reacțiilor adverse periculoase în domeniul BCV.

### **Concluzii**

Aplicația clinică a biomarkerilor cardiaci în sindromul coronarian acut nu mai este doar una de stabilire sau respingere a diagnosticului de necroză miocardică. Ca o urmare a studiilor ultimilor ani, înțelegerea noastră asupra markerilor cardiaci i-a transformat într-un instrument util și neinvaziv de înțelegere a cauzelor și de predicție a evoluției sindroamelor coronariene acute. Deoarece există diferite tipuri de biomarkeri, fiecare dintre ei reflectând o cale patogenică diferită în sindromul coronarian acut, se consideră logică stabilirea unei strategii multimarker în evaluarea riscului pacienților cu sindroame coronariene acute, precum și în ameliorarea deciziilor terapeutice la acești pacienți.

### **Bibliografie**

1. Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-1513.
2. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ et al, The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making, *JAMA* 2000; 284:835-842
3. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-1840.
4. Blake GJ, Ridker PM, C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:37S-42S
5. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et al, Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban, *N Engl J Med* 2001; 344:1879-1887
7. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G et al, The Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease. STdepression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. The FRISC II ECG substudy. *Eur Heart J*, 2002; 23:41-49.
8. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW et al, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes. Comparison With Markers of Systemic

- Inflammation, Platelet Activation, and Myocardial Necrosis, J Am Coll Cardiol 2005;45:229-237
9. Ikeda U, Ito T, Shimada K, Interleukin-6 and acute coronary syndrome, Clin Cardiol 2001, 24:701-4
  10. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. Am Heart J 2001; 141:190-199.
  10. Naghavi M, Libby P, Falk E et al, From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient. A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies, Circulation 2003;108:1664-1672
  11. Newby KL, Goldmann BU, Ohman EM. Troponin: an important prognostic marker and risk stratification tool in non-ST elevation acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2003; 41:31S-36S
  12. Ottani F, Galani M, Nicolini FA et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. Am Heart J 2000; 140:917-927
  13. Pearson TA, Mensah GA, Wayne Alexander R et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to Clinical Practice and Public Health Practice. A statement for Healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003; 107:499-511.
  14. Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. Circ Res. 2001;89:1092-1103
  15. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD et al, New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation. Circulation, 2003; 108: 1917-1923
  16. Thomas M. Morgan, MD; Harlan M. Krumholz, MD, MS; Richard P. Lifton, MD, PhD; John A. Spertus, MD, MPH Nonvalidation of Reported Genetic Risk Factors for Acute Coronary Syndrome in a Large-Scale Replication Study JAMA. 2007;297:1551-1561.
  17. The Joint European Society/American College of Cardiology Committee. Myocardial Infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2000; 36:959-969.
  18. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. Circulation, 2002;106:913-919.
  19. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. Circulation. 2002;105:1890-1896.

## **MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU SINDROM CORONARIAN ACUT FĂRĂ SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST**

**Natalia Caproș, Iulia Jeca**

Catedra Medicină Internă nr. 5 USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***Management of the patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome***

Acute coronary syndromes occupy one of the main causes of cardiovascular morbidity and mortality structure. The aim of the study was identification of particularities of the management in patients with angiographically identified atherosclerotic stenotic lesions, includes application of methods of coronarian revascularization by percutaneous angioplasty and aortocoronarian by-pass.

### **Rezumat**

Sindromul Coronarian Acut (SCA) ocupă unul din principalele locuri în structura morbidității și mortalității cardiovasculare. Scopul studiului a fost evidențierea particularităților de