

**Școala doctorală în domeniul Științe medicale**

Cu titlu de manuscris  
*C.Z.U: 616.127-005.8-089.819.1(043.2)*

**SUREV ARTIOM**

**PARTICULARITĂȚILE TRATAMENTULUI  
INTERVENȚIONAL AL INFARCTULUI MIOCARDIC  
ACUT FĂRĂ SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST**

**321.03 - CARDIOLOGIE**

**Teză de doctor în științe medicale**

**CHIȘINĂU, 2022**

Teza a fost elaborată în cadrul Laboratorului de Cardiologie Intervențională la baza clinică a IMSP Institutul de Cardiologie a Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale

### **Conducător**

Ciobanu Lucia  
dr. hab. șt. med., conf. cercet.

### **Conducător prin cotutelă**

Ciocanu Mihail  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

### **Membrii comisiei de îndrumare:**

Ivanov Victoria  
dr. hab. șt. med., prof. cercet.

Ciobanu Nicolae  
dr. hab. șt. med., prof. cercet.

Popovici Ion  
dr. hab. șt. med., prof. cercet.

Susținerea va avea loc la 22.02.2022, ora 14:00 în regim online: <https://meet.google.com/baf-cytj-ktn> în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 02.12.2021 (proces verbal nr. 22).

### **Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:**

#### ***Președinte:***

Eleonora Vataman,  
dr. hab. șt. med., prof. cercet.

#### ***Membrii:***

Ciobanu Lucia,  
dr. hab. șt. med., conf. cercet.

Ciocanu Mihail,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Tinica Grigore,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Grib Livi,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Ciobanu Nicolae,  
dr. hab. șt. med., prof. cercet.

Istrati Valeriu,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Autor  
Surev Artiom

## CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR .....	5
LISTA FIGURILOR ȘI TABELELOR .....	6
INTRODUCERE .....	7
1. INFARCTUL MIOCARDIC ACUT FĂRĂ SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST. DESCRIEREA AFECȚIUNII ȘI PARTICULARITĂȚILE DE TRATAMENT. ....	13
1.1 Infarctul miocardic acut fără elevarea segmentului ST. Descrierea problemei. ....	13
1.1.2 Definiția universală și clasificarea infarctului miocardic acut. ....	14
1.1.3 Criteriile diagnosticului de sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST. ....	16
1.1.4 Stratificarea riscului ischemic și hemoragic la pacienții cu suspjecție de sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST .....	22
1.2 Strategia invazivă în managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST .....	25
1.2.1 Metode invazive de diagnostic și identificarea leziunii “culprit” ce a cauzat sindromul coronarian acut .....	25
1.2.2 Importanța aplicării de rutină a strategiei invazive pentru asigurarea reperfuziei miocardice eficiente și ameliorarea prognosticului. ....	26
1.2.3 Intervalele de timp recomandate pentru reperfuzia optimală a miocardului la pacienții cu NSTE-SCA .....	28
1.2.4 Particularitățile tehnice de revascularizare miocardică percutană la pacienții cu infarct miocardic fără elevarea segmentului ST .....	35
1.2.5 Valoarea by-pass-ului aorto-coronarian în tratamentul pacienților cu NSTEMI .....	40
1.3 Evoluția și tratamentul infarctului miocardic acut fără elevarea segmentului ST la pacienții cu diabet zaharat tip 2 .....	41
2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE .....	48
2.1 Caracteristica studiului și calcularea loturilor .....	48
2.2 Caracteristica materialului clinic .....	48
2.3 Metode de diagnostic .....	52
2.3.1 Examenul primar .....	52
2.3.2 Examenul obiectiv .....	54
2.3.3 Determinarea riscului ischemic prin Scorul GRACE .....	54
2.3.4 Metode instrumentale de diagnostic .....	55
2.3.5 Investigațiile de laborator .....	61
2.4 Abordările folosite în revascularizarea miocardică percutană .....	63
2.5 Metode de procesare statistică a rezultatelor .....	64
2.6 Sinteza capitolului 2 .....	66
3. ANALIZA DATELOR CLINICE ȘI EVOLUTIVE ALE PACIENȚILOR SUPUȘI REVASCULARIZĂRI MIOCARDICE PERCUTANE PENTRU INFARCT MIOCARDIC ACUT FĂRĂ SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST .....	67
3.1 Caracteristica clinică și analiza factorilor de risc ai pacienților din cercetare supuși	

revascularizării miocardice percutane.....	67
3.2 Rezultatele evaluărilor instrumentale și de laborator la pacienții supuși revascularizării miocardice pentru infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST.....	73
3.3. Anatomia coronariană și caracteristicile afectării aterosclerotice evaluate prin metode invazive de diagnostic la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST cu risc intermediar și mic.....	78
3.4. Condițiile tehnice de revascularizare miocardică percutană practică la diferite etape de evoluție infarctului miocardic acut fără elevarea segmentului ST. ....	82
3.5. Evoluția clinică și paraclinică pe termen mediu a pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST supuși revascularizării miocardice imediate sau amânate.....	87
3.7. Asocierea infarctului miocardic acut fără elevarea segmentului ST cu diabet zaharat tip 2	96
3. 8. Algoritm de optimizare a abordării intervenționale a pacienților NSTEMI cu risc ischemic mic întemeiat pe reperele clinice și specificul anatomo-morfologic al leziunilor coronariene.....	99
3. 9. Sinteza capitolului 3.....	100
4. SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE .....	101
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE .....	116
BIBLIOGRAFIA .....	118
ANEXE .....	130
Anexa 1                      LISTA PUBLICAȚIILOR .....	130
Anexa 2                      CERTIFICATE DE INOVATOR .....	135
Anexa 3                      ACTE DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIILOR .....	138
Declarația privind asumarea răspunderii.....	147
CURRICULUM VITAE .....	148

## LISTA ABREVIERILOR

<b>ACC/AHA/ESC</b>	American College of Cardiology/ American Heart Asociation/ European Society of Cardiology
<b>aCX</b>	Circumflex artery/artera circumflexă
<b>ALAT</b>	Alanin-aminotransferaza
<b>AMU</b>	Asistența medicală urgentă
<b>ASAT</b>	Aspartat aminotransferaza
<b>BCV</b>	Boli cardiovasculare
<b>BMS</b>	Bare Metal Stent, stent metalic
<b>BNP</b>	B-type natriuretic peptide
<b>BVS</b>	Biovascular scaffold/carcasă biodegradabilă
<b>CEM</b>	Cicloergometrie
<b>CK-MB</b>	Fracția MB a creatinkinazei
<b>CT</b>	Colesterol total
<b>DES</b>	Drug Eluting Stent, stent farmacologic
<b>DIA</b>	Diagonal artery/ramul diagonal
<b>DTD</b>	Diametrul telediastolic
<b>DTS</b>	Diametrul telesistolic
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EcoCG</b>	Ecocardiografia
<b>EACTS</b>	European Asociation of Cardioracic Surgery
<b>FA</b>	Fibrilație atrială
<b>FE</b>	Fracția de ejecție
<b>FFR</b>	Fractional Flow Reserv, rezerva coronariană de flux
<b>GRACE</b>	Global Registry of Acute Coronary Events, Registrul Mondial de Evenimente Coronariene Acute
<b>HDL-C</b>	Lipoproteine cu densitate înaltă
<b>IEC</b>	Inhibitorii enzimei de conversie
<b>IMA</b>	Infarct miocardic acut
<b>IMC</b>	Indicele masei corporale
<b>INR</b>	Internațional Normalized Ratio
<b>IP</b>	Indice protrombinic
<b>IRA</b>	Inhibitori ai receptorilor de angiotenzină
<b>IVUS</b>	Intravascular Ultrasound, Ultrasonografia intravasculară
<b>LAD</b>	Left anterior descending artery/artera descendentă anterioară
<b>LDL-C</b>	Lipoproteine cu densitate joasă
<b>LM</b>	Left main/trunchi comun al arterei coronare stângi
<b>MACE</b>	Major adverse cardiac events/Evenimente Cardiovasculare Majore
<b>MBG</b>	Myocardial Blush Grade
<b>NT-proBNP</b>	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
<b>NSTEMI</b>	Infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST
<b>NSTE-SCA</b>	Sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST
<b>OM</b>	Oblique marginal/ram marginal
<b>OMS</b>	Organizația Mondiala a Sănătății
<b>OCT</b>	Tomografia de coerență optică

<b>PCI</b>	Intervenția coronariană percutană
<b>PPVS</b>	Peretele posterior al ventriculului stâng
<b>RCA</b>	Right coronary artery/artera coronariană dreaptă
<b>SIV</b>	Sept interventricular
<b>STEMI</b>	Infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST
<b>STE-SCA</b>	Sindrom coronarian acut cu elevarea segmentului ST
<b>TAD</b>	Tensiunea arterială diastolică
<b>TAS</b>	Tensiunea arterială sistolică
<b>TIMI</b>	Trombolysis in Myocardial Infarction
<b>TG</b>	Trigliceride
<b>TP</b>	Timpul de protrombină
<b>VTD</b>	Volum telediastolic
<b>VTS</b>	Volum telesistolic

### LISTA FIGURILOR ȘI TABELELOR

- Figura 1.1** Algoritmul 0-3 ore de excludere a NSTEMI-SCA prin determinarea troponinei înalt senzitive.
- Figura 1.2** Algoritmul 0-1 ore de excludere sau confirmare a NSTEMI-SCA prin determinarea troponinei înalt senzitive.
- Figura 1.3** Algoritmul de selectare a strategiei invazive optime la pacienții cu NSTEMI-SCA.
- Figura 1.4** Algoritmul de selectare a strategiei invazive optime la pacienții cu NSTEMI-SCA conform Ghidului ESC 2020.
- Figura 2.1** Design-ul cercetării
- Figura 3.1** Aprecierea fluxului coronarian postangioplastie după TIMI
- Figura 3.2** Aprecierea fluxului coronarian postangioplastie după “blush” miocardic
- Figura 3.3** Insuficiența cardiacă apreciată la 6 luni după revascularizarea miocardică
- Figura 3.4.** Algoritmul de optimizare a abordării intervenționale a pacienților NSTEMI cu risc ischemic mic.
- Tabelul 2.1** Clasificarea hipertensiunii arteriale
- Tabelul 2.2** Gradele obezității în funcție de valorile IMC
- Tabelul 2.3** Punctajul utilizat pentru calcularea scorului GRACE
- Tabelul 2.4** Clasificarea leziunilor coronariene în funcție de severitatea stenozei
- Tabelul 2.5** Sistemul de estimare a fluxului coronarian după TIMI
- Tabelul 2.6** Sistemul de apreciere a fluxului coronarian după “blush” miocardic
- Tabelul 3.1** Caracteristica generală a lotului
- Tabelul 3.2** Datele EcoCG a doua zi după angioplastie
- Tabelul 3.3** Datele investigațiilor de laborator
- Tabelul 3.4** Rezultatele coronarografiei
- Tabelul 3.5** Condițiile tehnice ale intervenției de revascularizare miocardică percutană
- Tabelul 3.6** Dinamicul ecocardiografic la 6 luni post PCI
- Tabelul 3.7** Rezultatele testului de efort efectuat la 6 luni după PCI
- Tabelul 3.8** Evoluția clinică a pacienților cu NSTEMI asociat cu DZ

## INTRODUCERE

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, anual aproape 18 milioane de oameni sucombă prin afecțiuni cardiovasculare, ceea ce constituie 31% din structura mortalității totale și reprezintă principala cauză de deces în țările în curs de dezvoltare [1]. Dar ponderea cea mai mare în mortalitatea de cauză cardiovasculară se atribuie sindroamelor coronariene acute (SCA). Incidența sindromului coronarian acut fără elevarea segmentului ST (NSTEMI-SCA) prevalează considerabil față de cea a sindromului coronarian acut cu elevarea segmentului ST (STEMI-SCA) (55 vs 15 cazuri la 10000 de locuitori) [2].

Deși mortalitatea intraspitalicească a pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST (NSTEMI) este sub cea a pacienților cu infarct miocardic acut cu elevarea segmentului ST (STEMI) (5% vs. 7%), estimată pe termen lung, mortalitatea în NSTEMI este mai mare [3].

Tratamentul adecvat și oportun al infarctului miocardic acut fără elevarea segmentului ST este foarte important în diminuarea mortalității generale și a invalidizărilor atât la nivel global, cât și în spațiul Republicii Moldova.

Superioritatea aplicării de rutină a strategiei invazive de management pentru NSTEMI-SCA față de strategia de abordare selectivă a fost demonstrată de multiple studii clinice randomizate și meta-analize prin scăderea riscului de deces, de infarct miocardic repetat, a numărului de respitalizări din cauza anginei pectorale și a revascularizărilor repetate [4, 5, 6].

Stratificarea riscului prin aplicarea criteriilor clar trasate de Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), a scorurilor GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), TIMI (Trombolysis in Myocardial Infarction) și altor instrumente este esențială pentru alegerea ferestrei optimale de timp pentru aplicarea strategiei invazive de management.

Recomandările actuale pentru tratamentul pacienților din grupurile cu risc foarte înalt și înalt în primele 2 și, respectiv, 24 de ore sunt bazate pe studii clinice randomizate mari care au investigat special acest aspect [7, 8, 9]. Și practica clinică curentă a consemnat evoluția mai favorabilă a acestor pacienți în cazul respectării ferestrelor de timp recomandate.

Evoluția clinică a pacienților din grupurile cu risc intermediar și mic acordă timp suficient pentru selectarea strategiei terapeutice optimale pentru fiecare pacient în parte. Este un fapt dovedit ca intervențiile efectuate în regim de urgență au o rată mai mare de complicații și rezultate mai puțin reușite decât intervențiile realizate în regim de program. Cercetarea dată a fost efectuată în perioada anilor 2015-2019 și a fost bazată pe Ghidul al ESC din 2015. Documentul respectiv recomandă aplicarea strategiei invazive în primele 72 de ore de la stabilirea diagnosticului de NSTEMI-SCA. La inaccesibilitatea coronarografiei în fereastra de timp specificată se recomandă transferul pacienților spre un centru cu abilități de cardiologie

intervențională [10].

Recomandarea respectivă a emers din observațiile a două meta-analize mari care au demonstrat superioritatea strategiei invazive de rutină față de tratamentul medicamentos optim și strategia invazivă aplicată selectiv [5, 4]. Nu au fost, însă, realizate și studii clinice randomizate care să demonstreze beneficiul conduitei invazive în primele 72 de ore față de aplicarea tratamentului medical optim și efectuarea coronarografiei cu eventuala angioplastie ulterioară la pacienții cu NSTEMI și risc intermediar sau scăzut.

Conform cercetărilor realizate de mai mulți savanți, atât anatomia, cât și structura morfologică a afectărilor coronariene în special a leziunii țintă la pacienții cu NSTEMI sunt foarte variabile. Mai mult ca atât, structura și consistența plăcii aterosclerotice care cauzează sindromul coronarian acut variază pe toată durata de evoluție a bolii [11, 12].

Peste 80% din pacienții cu sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST sunt supuși tratamentului prin revascularizare miocardică percutană (10-15% - tratament medicamentos, 5-10% - bypass aorto-coronarian) [13]. Grație progreselor din domeniul cardiologiei intervenționale se relevă tendința clară de scădere a ratei de pacienți la care se aplică tratamentul chirurgical și multiplicarea ratei de tratamente prin intervenții vasculare percutane. Tehnicile intervenționale utilizate în tratamentul pacienților cu sindrom coronarian acut sunt multiple, iar dacă se ia în considerație și variabilitatea condițiilor anatomomorfologice pe parcursul evoluției bolii, atunci fiecare caz necesită selectarea tehnicii specifice de tratament. Se extinde și sfera de aplicare a metodelor de diagnostic imagistic și funcțional intracoronarian, ca de exemplu tomografia prin coerență optică, ultrasonografia intracoronariană și estimarea rezervei fracționate de flux. Cercetările pe această pistă sunt reflectate încă insuficient în literatura de specialitate.

Printre pacienții cu injurii coronariene care necesită o atenție sporită și o abordare terapeutică specifică sunt cei diabet zaharat (DZ) ca maladie de context. Prezența diabetului este un factor independent care atribuie pacienților cu SCA un risc suprapus. Incidența diabetului zaharat de tip 2 la pacienții care au dezvoltat sindromul coronarian acut conform, datelor publicate de echipa de cercetători din Beijing, China, constituie 37,6% și este aproximativ egală la pacienții care s-au prezentat cu sau fără elevarea segmentului ST (36,8 vs 39,0%) [14].

Diabetul zaharat are un impact direct asupra mortalității pacienților cu sindrom coronarian acut. Și chiar dacă rata de deces a pacienților cu diabet zaharat estimată la 1 an după SCA ajunge până la 7,2% [15], reperfuzia miocardică percutană, la fel ca și în cazul pacienților non-diabetici, ameliorează clar prognosticul bolii și reduce considerabil indicele mortalității. Paternul anatomo-morfologic al leziunilor coronariene la pacienți cu DZ se deosebesc ca regulă prin severitatea și răspândirea sa mai masivă, care la rândul său influențează impactul



revascularizării miocardice. Astfel că pentru reușita unei reperfuzii adecvate, scăderea ratei de complicații și ameliorarea prognosticului pe termen lung este necesară abordarea intervențională individualizată.

În contextul celor expuse ne-am proiectat să desfășurăm un studiu pentru care ne-am formulat următorul **scop**:

Aprecierea fezabilității revascularizării amânate (>72 ore) la pacienții cu NSTEMI cu risc intermediar și scăzut și evidențierea factorilor clinici, anatomo-morfologici și tehnici care pot influența evoluția post-procedurală la distanța de 6 luni.

Pentru realizarea scopului au fost trasate următoarele **obiective**:

1. Estimarea eficienței revascularizării <72 de ore vs cea realizată după 72 ore–30 de zile în cazul pacienților cu NSTEMI și risc intermediar și minor asupra ratei de MACE și a dinamicii indicilor ecocardiografici la distanța de 6 luni

2. Evaluarea particularităților de afectare coronariană (paternul anatomic, structura plăcii, prezența trombului, lungimea leziunii, gradul de stenoză etc.) și influența acestora asupra rezultatului reperfuziei și prognosticului post-procedural la distanța de 6 luni.

3. Studiarea influenței aspectelor tehnice de revascularizare percutană asupra rezultatului reperfuziei și a prognozei evolutive.

4. Impactul diabetului zaharat de tip 2 urmărit pe itinerarul a 6 luni de supraveghere postprocedurală asupra pacienților cu NSTEMI cu risc intermediar și scăzut supuși revascularizării.

5. Elaborarea unui algoritm de optimizare a abordării intervenționale a pacienților Non-STEMI cu risc intermediar și mic întemeiat pe reperele clinice și specificul anatomo-morfologic al injuriilor coronariene.

**Noutatea și originalitatea științifică:** Studiul prezentat a adus dovezi suplimentare asupra faptului că placa aterosclerotică coronariană destabilizată, la fiecare etapă de patogeneză, necesită o abordare intervențională diferită. Importante sunt atât momentul abordării cât și tehnica folosită în timpul intervenției. Au fost elucidați factorii ce influențează prognosticul pacienților cu infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST din grupurile cu risc intermediar și minor, care au fost supuși angioplastiei coronariene.

**Problema științifică soluționată în teză.** A fost cercetată dependența evoluției post-procedurale a pacienților NSTEMI cu risc intermediar și minor de factorii clinici și anatomo-morfologici ai arterei coronariene țintă pentru a optimiza abordarea lor intervențională cu referire la timpul angioplastiei și alegerea tipului de stent propice unui prognostic favorabil la distanța de 6 luni. S-a argumentat dependența evoluției pe termen mediu a pacienților cu NSTEMI și risc intermediar sau minor supuși revascularizării miocardice percutane de timpul de reperfuzie,

aspectele anatomo-morfologice și condițiile tehnice.

**Semnificația teoretică a lucrării.** Au fost studiate: anatomia arterelor coronariene, structura plăcii, gradul de afectare coronariană, fiziologia intracoronariană la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea de segment ST. S-au analizat tehnicile folosite în abordarea intervențională a acestor pacienți. A fost comparată eficacitatea anumitor tehnici intervenționale de abordare a plăcii ulcerate prin aprecierea angiografică a fluxului coronarian distal la finalul intervenției. A fost elucidat impactul embolizării distale în timpul stentării și a plăcilor instabile cu component trombotic asupra recuperării miocardului afectat și a remodelării ventriculului stâng pe termen mediu. S-au studiat particularitățile funcției sistolice a ventriculului stâng după revascularizarea miocardică percutană la pacienții cu diabet zaharat tip II care suporta infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST și fac parte din grupul cu risc intermediar.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** A fost elaborată conduita unor situații clinice, cum ar fi infarctul miocardic acut fără elevarea segmentului ST, cu risc intermediar și minor, în vederea gestionării optimale de către medicii cardiologi a acestor grupuri mari de pacienți. S-a identificat “fereastra” optimală de timp pentru revascularizarea miocardică în cazul acestor pacienți. Au fost date recomandări referitor la tehnicile folosite în abordarea intervențională a plăcii vulnerabile. S-a consemnat importanța diagnosticării diabetului zaharat, a monitorizării și corecției adecvate a glicemiei la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST ce se expun revascularizării miocardice percutane.

**Rezultatele științifice de esență prezentate spre susținere:**

- Identificarea factorilor clinici, anatomo-morfologici și tehnici care influențează evoluția pe termen mediu a pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST.
- Trasarea timpilor optimi de reperfuzie miocardică percutană la pacienții cu NSTEMI care fac parte din grupurile de risc intermediar și mediu.
- Particularitățile de remodelare a miocardului ventriculului stâng la pacienții cu NSTEMI în funcție de aplicarea strategiei invazive de tratament: precoce vs tardive.
- Principiile tehnice ale angioplastiei coronariene percutane la pacienții cu NSTEMI aplicate în funcție de timpul prezentării și structura anatomo-morfologică a leziunii țintă.
- Impactul asocierii diabetului zaharat de tip II la pacienții cu NSTEMI asupra prognosticului pe termen mediu.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Materialele obținute în cadrul cercetării au fost implementate în procesul curativ al Departamentului de Cardiologie Intervențională al IMSP “Institutul de cardiologie”, în activitatea didactică a Clinicii Universitare de Cardiologie Intervențională, la Catedra de Cardiologie, Departamentul de Boli Interne al Universității de Stat

de Medicina și Farmacie “Nicolae Testemițanu” și au fost utilizate în elaborarea Protocolului Clinic Național „Infarctul miocardic acut - 2017”.

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Rezultatele cercetării au fost raportate la 24 de foruri științifice naționale și internaționale: Congresul Societății Europene de Ateroscleroză, Geneva 2020; Acute Cardiovascular Care, Atena 2020; Congresul Societății Române de Cardiologie, Sinaia, 2014, 2016, 2018, 2019; The 6th Internațional Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”, Chișinău, 2016, 2018, 2020; Congresul European de Insuficiență Cardiacă, Atena, 2019; Congresul Societății Europene de Hipertensiune, Milan, 2019; Congresul European de Cardiologie Preventivă, Ljubljana, 2019; EuroPCR, Paris, 2016, 2017, 2018, 2019; AICT-AsiaPCR, Singapore, 2019; GulfPCR, Dubai, 2019; Congresul Anual al Societății Europene de Cardiologie, Munchen 2018; Мультидисциплинарные эндоваскулярные вмешательства, Kiev, 2017; la întruniri naționale cu participare internațională: Al IV-lea Congres de Radiologie și Imagistică Medicală din Republica Moldova, Chișinău, 2018; Al VI-lea și al VII-lea Congres al Societății Cardiologilor din Republica Moldova, Chișinău, 2016, 2020; la Congresul dedicat zilelor USMF “Nicolae Testemițanu” - Actualități în cardiologie prin prisma medicinei practice, Chișinău, 2014 .

**Publicații la tema tezei.** Materialele studiului au fost reflectate în 43 de publicații, inclusiv 2 articole în reviste recenzate, 1 publicație de monoautorat, 4 cazuri clinice în culegeri științifice, casele din Protocolul Clinic Național „PCN-81 Infarctul miocardic acut”; 6 participări la forumuri științifice naționale și internaționale cu rapoarte, prezentări și comunicări rezumative. Lista completă a lucrărilor științifice publicate de autor este prezentată în Anexa 1.

Studiul a fost realizat în cadrul laboratorului de Cardiologie Intervențională al IMSP “Institutul de Cardiologie” și a Departamentului de Cardiologie Intervențională de la Spitalul Ploivalent NOVAMED. Metodologia cercetării a fost aprobată în cadrul ședinței din 30 mai 2016 a Comitetului de etică a cercetării de pe lângă IP USMF “Nicolae Testemițanu”, eveniment documentat prin avizul 58 din procesul verbal Nr. 56 din 03.06.2016.

**Sumarul compartimentelor tezei:** teza este expusă pe 117 pagini de text electronic și include: introducere, 4 capitole, 7 concluzii și 6 recomandări practice, referințe bibliografice (159 de titluri). Lucrarea este ilustrată cu 8 de figuri, 14 tabele și 3 anexe.

În *Capitolul 1* s-a făcut trecerea în revistă a datelor din literatura de specialitate referitoare la epidemiologia, evoluția și tratamentul infarctului miocardic acut fără elevarea segmentului ST. S-a relatat informația contemporană referitoare la managementul pacienților cu NSTEMI și timpul optim de aplicare a strategiei invazive în funcție de categoriile de risc, analizând informația cu referire la aspectele tehnice legate de revascularizarea miocardică percutană la pacienți care se prezintă cu asemnarea afecțiunii. S-au examinat publicațiile dedicate

particularităților evoluției clinice, paraclinice și cele cu referire la abordarea curativă în caz de asociere a infarctului miocardic acut fără elevarea segmentului ST cu diabet zaharat de tip II.

În *Capitolul 2* sunt prezentate design-ul studiului, criteriile de eligibilitate, investigațiile instrumentale și de laborator aplicate, aspectele tehnice ale intervenției coronariene percutane, metodele de evaluare a subiecților încadrați în studiu la 6 luni după intervenție, modalitatea de procesare statistică a datelor.

*Capitolul 3.* Prezintă caracteristica clinico-statutară a lotului general de cercetare și analizează detaliat rezultatele obținute, care sunt reflectate în figuri și tabele, cu descrierea și comentarea acestora. A fost comparată evoluția pacienților în funcție de timpul de reperfuzie (precoce – în primele 72 de ore de la debutul simptomelor și amânată – de la 72 de ore, până la 30 de zile de la debut) și de prezența sau absența diabetului zaharat. A fost estimată influența factorilor clinici, anatomo-morfologici și tehnici asupra evoluției fracției de ejeție a ventriculului stâng la 6 luni de evidență, atât în lotul general, cât și în subploturile desemnate.

În *Capitolul 4* se conțin datele unei analize de sinteză asupra rezultatelor investigaționale și compararea acestora cu evidențele raportate la acest subiect în literatura de domeniu. În consecință s-au cristalizat o serie de concluzii și recomandări practice expuse separat.

**Cuvinte cheie:** Infarct miocardic fără elevarea segmentului ST; risc intermediar; risc minor; reperfuzie miocardică imediată; reperfuzie miocardică amânată; intervenție coronariană percutană; angioplastie; ateroscleroză coronariană; tehnici intervenționale; remodelarea miocardului ventriculului stâng.

# **1. INFARCTUL MIOCARDIC ACUT FĂRĂ SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST. DESCRIEREA AFECȚIUNII ȘI PARTICULARITĂȚILE DE TRATAMENT.**

## **1.1 Infarctul miocardic acut fără elevarea segmentului ST. Descrierea problemei.**

Perioada de desfășurare a investigațiilor prezentate cuprinde anii 2015-2019. În acest interval principalul document care reglementa conduita pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST era ghidul Societății Europene de Cardiologie, ediția 2015. Lucrarea științifică raportată s-a fundamentat pe aceste recomandări. În august 2020 a fost publicată noua ediție a ghidului care a actualizat principiile de abordare a pacienților cu NSTEMI.

### ***Epidemiologia infarctului miocardic acut.***

Bolile cardiovasculare (BCV) sunt principala cauză de mortalitate în Europa, acestea fiind responsabile pentru cca. 4.1 milioane de decese în an. La femei 47%, iar la bărbați 39% din totalul deceselor sînt provocate de BCV. În structura afecțiunilor cardiovasculare cardiopatia ischemică se află pe primul loc, constituind 17% la bărbați și 18% la femei [16]. În Republica Moldova, conform ultimilor date prezentate, numărul bărbaților care suferă de boală ischemică a cordului depășește 71 de mii, iar printre femei se numără cca 52 de mii cazuri. Această afecțiune provoacă anual în Republica Moldova peste 14 mii de morți [2], iar pe prima poziție se impune decesul provocat de sindroamele coronariene acute, inclusiv și de infarctul miocardic acut fără supradenivelarea segmentului ST.

În pofida progreselor semnificative ce s-au produs în lume la capitolul promovarea sănătății cardiovasculare, în Republica Moldova bolile cardiovasculare reprezintă cca 59% din structura mortalității generale [17]. Infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST (non ST elevation myocardial infarction – NSTEMI) se înregistrează pe electrocardiogramă (ECG) ca și sindrom coronarian acut (SCA) care variază de la angină progresivă de efort până la angină postinfarct. Datele din literatura de domeniu sugerează că incidența anuală a NSTEMI (55 de cazuri la 10000 de populație) este mai înaltă comparativ cu cea definită de STEMI (infarct miocardic acut cu supradenivelarea segmentului ST - 15 cazuri la 10000 de populație) [2].

Din registrele naționale ale statelor UE și SUA și din trialurile publicate, reiese că incidența anuală a spitalizărilor pentru NSTEMI se ridică la 3 cazuri la 1000 de locuitori (17).

Mortalitatea intraspitalicească a pacienților cu NSTEMI se atestă inferioară celei a pacienților cu STEMI (5 vs. 7%), iar la 6 luni ea devine practic identică (12% vs. 13%), iar pe termen lung o devansează pe cea din STEMI [3].

### 1.1.2 Definiția universală și clasificarea infarctului miocardic acut.

În secolul XIX examinarea postmortem a demonstrat posibilă corelație între ocluzia trombotică a arterei coronariene și infarctul miocardic. La începutul secolului XX a apărut și prima descriere clinică a acestei corelații, dar în timpul investigațiilor patomorfologice la 31% din cazurile de decese determinate de infarct miocardic nu s-a confirmat prezența trombilor în arterele coronariene. Acest fapt de mai mult timp nu permitea acceptarea acestei corelări de către comunitatea medicală. Prima definiție a fost elaborată de Organizația Mondială a Sănătății în anul 1950 și s-a bazat pe datele electrocardiogramelor. Cu descoperirea biomarkerilor Societatea Europeană de Cardiologie în colaborare cu Societatea Americană de Cardiologie au definit infarctul miocardic ca însemnând o creștere a biomarkerilor cardiaci în prezența semnelor de ischemie miocardică acută. Această definiție a fost publicată în anul 2007. În anul 2012 ea a fost revizuită în legătură cu apariția unor biomarkeri cu sensibilitate mai înaltă, cum ar fi troponina, și a fost elaborată cea de a treia definiție pentru IM. Actuala definiție universală a infarctului miocardic a fost formulată în anul 2018. În această ultimă definiție apare noțiunea de injurie miocardică – distrugerea miocitelor de diferită etiologie. Clinic injuria miocardică se manifestă prin creștere a troponinei înalt sensibile. Prezența criteriilor ce confirmă etiologia ischemică a injuriei miocardice permite stabilirea diagnosticului de IM [18, 19].

În dependență de mecanismul patofiziologic al ischemiei a fost propusă clasificarea infarctului miocardic în 5 tipuri.

Infarctul miocardic de tip 1 este cauzat de ateroscleroza coronariană și deseori se asociază cu mobilizarea plăcii aterosclerotice (rupură sau eroziune). Eruperea plăcii duce la formarea trombului în lumenul arterei și obturarea acesteia, în același timp componentele trombotice formate pot emboliza distal și obtura microcirculația, ceea ce duce la ischemie și necroza miocardică. Ruperea plăcii se poate complica nu numai cu formarea trombului intraluminal, dar și cu hemoragie în placă cu volumizarea ei acută și obturarea lumenului vascular.

Infarctul miocardic de tip 2 se dezvoltă prin dezechilibrul semnificativ între necesitățile miocardului de oxigen și livrarea acestuia de către eritrocite ca urmare a altor cauze decât eruperea plăcii și formarea trombului intraluminal. Afecțiunile care cauzează creșterea semnificativă a necesarului de oxigen al miocardului sunt: tahiaritmiile, hipertensiunea, în special crizele hipertensive, hipertrofia miocardică și altele. Scăderea aportului de oxigen spre miocard are drept cauze următoarele: anemia severă de diferită etiologie, afecțiunile pulmonare, prezența leziunilor cronice pe arterele coronariene, stenoza severă a valvei aortice și altele.

Infarctul miocardic de tip 3 este diagnosticat postmortem. Diagnosticul este stabilit la pacienți decedați în baza unor semne clinice și electrocardiografice sugestive pentru un infarct miocardic acut. Diagnosticul prin enzimele cardiace este imposibil din motivul evoluției

fulminante a bolii.

Infarctul miocardic de tip 4 este cel dezvoltat de pacienții cu istoric de revascularizare miocardică prin angioplastie coronariană (PCI). Infarctul dezvoltat imediat post PCI sau infarctul tip 4a, este cauzat de complicațiile apărute în timpul intervenției de revascularizare și este sugerat de creșterea enzimelor cardiace de cel puțin 5 ori peste nivelul inițial, apariția semnelor noi de ischemie pe ECG, de dereglări cinetice noi la ecocardiografie. Decesul survenit în perioada imediat post PCI și prezența la autopsie a trombului pe artera țintă este un criteriu de diagnostic al IM de tip 4a.

Tromboza intrastent sau în carcasa biodegradabilă, dovedită angiografic sau post mortem, este separată într-un grup aparte ca și nozologie de IM de tip 4b. În funcție de timpul de la intervenție până la dezvoltarea trombozei se disting tromboze acute intrastent - la 0-24 de ore după intervenție, subacute - 24 de ore - 30 de zile, tardive – după 30 de zile - 1 an, foarte tardive – cele survenite peste 1 an.

Restenoza intrastent sau restenoza în urma angioplastiei cu balon dovedită angiografic este cauza infarctului miocardic de tip 4c.

Infarctul miocardic de tip 5 este cel asociat cu intervenția de by-pass aorto-coronarian. Diagnosticul dat se emite după creșterea nivelului de troponine înalt sensibile de peste 10 ori față de nivelul inițial, apariția unor unde Q noi pe ECG, după tabloul angiografic de ocluzie a graftului venos sau ocluzia nou produsă într-o arteră nativă și după apariția unor zone noi de dereglări cinetice la ecocardiografie [18].

Pentru a ușura alegerea imediată a strategiei de tratament clasificarea clinică a infarctului miocardic acut se va întemeia pe criteriile electrocardiografice sugestive. În baza acestor criterii infarctul miocardic se împarte în două grupe mari: STEMI și NSTEMI. Pacienți cu durere toracică acută și persistentă (mai mult de 20 de minute) și denivelarea segmentului ST se încadrează în grupul SCA cu elevarea segmentului ST și anunță în majoritatea cazurilor o ocluzie totală subită a unei artere coronariene. Majoritatea pacienților cu aceste condiții dezvoltă IM cu elevare segmentului ST. Strategia de tratament în aceste cazuri este reperfuzia imediată prin angioplastie primară sau fibrinoliza în caz de inaccesibilitate la PCI [20]. Pacienți cu durere toracică acută și fără elevarea persistentă de segment ST se încadrează în grupul NSTEMI-SCA. Schimbările ECG pot include elevare tranzitorie de segment ST, depresie persistentă de segment ST, unde T inversate, aplatizate sau pseudo normalizare undelor T sau ECG poate fi normală. În aceste cazuri artera coronariană în majoritatea cazurilor este sau stenozaată sever sau ocluzionată cu reîncărcare antero- sau retrogradă a segmentelor distale. Acești pacienți, în majoritatea cazurilor, nu necesită strategii invazive imediate ca pacienții cu STEMI [10].

Infarctul miocardic de tip 1 - NSTEMI - ca și toate evenimentele coronariene acute este

generat în temei de procesul ateromatos. Fizioafecțiunile SCA se constituie prin interacțiunea complexă între ruptura plăcii de aterom, activarea plachetară și formarea trombului, la care se adaugă disfuncțiile endoteliale, vasospasmul, remodelarea vasculară și drept consecință – necroza miocardului. Non-STEMI are ca eveniment declanșator destabilizarea plăcii de aterom, fisura sau ruptura acesteia. Expunerea plachetelor circulante la țesutul subendotelial duce la adeziune plachetară, agregare și în final - formarea trombusului prin declanșarea cascadei de coagulare. Factorii care duc la destabilizarea plăcilor aterosclerotice sunt activarea limfocitelor, a macrofagilor și prezența inflamației și a infecției [21].

În majoritatea cazurilor formarea trombusului duce la obturarea incompletă a lumenului vasului în comparație cu STEMI, când vasul se obturează complet (22). În unele cazuri obstrucția subită și completă a arterei coronariene poate duce la dezvoltarea unui NSTEMI, dar nu STEMI. Evoluția este a unui NSTEMI când sunt prezente colaterale bine dezvoltate sau miocardul este preconditionat pentru ischemie prin ischemia cronică de lungă durată. Colateralele se pot dezvolta atât intrasistemic – în bazinul vasului ocluzionat, cât și extrasistemic – într-un alt bazin. Preconditionarea ischemică este specifică pacienților care suferă de forme cronice severe de angină pectorală stabilă de mai mulți ani.

### **1.1.3 Criteriile diagnosticului de sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST.**

*Prezentarea clinică.* Durerea toracică în cazul pacienților cu NSTEMI-SCA are, în majoritatea cazurilor, următoarele caracteristici:

- Durere prelungită de caracter anginos (mai mult de 20 de minute), apărută în repaos;
- Angina pectorală nou-apărută (angina pectorală de novo) de clasa II sau III conform clasificării Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare [23];
- Destabilizarea recentă a anginei pectorale stabile de clasa III, conform criteriilor Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare (angina pectorală agravată)
- Angina pectorală post infarct miocardic.

Accesele prelungite de angină pectorală de novo se întâlnesc în 80% de cazuri, la 20% de pacienți se atestă angina pectorală agravată.

Adițional pot fi prezente simptome cum ar fi transpirații, greață, vomă, durere abdominală, dispnee sau sincope. Prezentarea clinică atipică mai des se atestă la pacienți vârstnici, la femei, pacienți cu diabet zaharat, cu insuficiență cronică renală sau demență [24, 25, 26].

Scăderea de intensitate a durerii toracice după administrarea nitroglicerinei nu este specifică pentru ischemia miocardică, deoarece și înalte cauze de durere toracică răspunsul la nitrati poate fi pozitiv [24]. Doar prezența durerii toracice nu este suficientă pentru emiterea diagnosticului, iar probabilitatea sindromului coronarian acut crește în prezența altor criterii ca



vârsta înaintată, sexul masculin, istoricul familial de ateroscleroză coronariană, diabetul zaharat, hiperlipidemia, hipertensiunea arterială (HTA), insuficiența renală, antecedentele de manifestări aterosclerotice pe vasele coronariene sau periferice.

*Examenul clinic* în multe cazuri nu permite relevarea unor criterii specifice. Depistarea semnelor de insuficiență cardiacă, instabilitatea hemodinamică sau electrică pot întemeia diagnosticul. Examenul clinic poate identifica alte cauze de durere toracică (tromboembolism pulmonar, sindrom aortic acut, miopericardite, stenoză aortică sau cauze noncardiace ca pneumonia, bolile sistemului neuromuscular sau scheletic). Dependența durerii toracice de poziția corpului sau accentuarea ei la compresie locală poate fi un predictor negativ al sindromului coronarian acut [27]. Diferențele de tensiune arterială între membrele superioare și inferioare sau pe diferite brațe, puls neregulat, turgescența venelor jugulare, murmur cardiac sau relaționarea durerii toracice cu compresia locală sau poziția corpului sunt criteriile care scad probabilitatea diagnosticului de SCA [28].

*Investigații instrumentale.* Investigația de prima linie în evaluarea unui pacient cu suspjecție de sindrom coronarian acut este electrocardiograma în 12 derivații. Efectuarea electrocardiografei și interpretarea ei se recomandă în primele 10 minute de contact medical (29). În timp ce mai mult de o treime de pacienți cu SCA pot să se prezinte cu ECG nemodificată, semne clare de ischemie miocardică sunt depresia segmentului ST, elevarea tranzitorie de segment ST sau devierea undei T [30]. În cazul în care ECG în 12 derivații este fără particularități și sunt prezente semnele clinice sugestive pentru SCA este recomandată efectuarea derivațiilor suplimentare V<sub>7</sub>-V<sub>9</sub> și V<sub>3R</sub>-V<sub>4R</sub>.

Ecocardiografia (ECO) trebuie să fie disponibilă în unitatea de primiri urgente și pe durata spitalizării va fi efectuată și interpretată de către un specialist în domeniu la toți pacienții cu NSTE-SCA. Această investigație permite identificarea schimbărilor sugestive pentru ischemia sau necroza miocardică cum ar fi dereglările cinetice regionale (hipo- sau akinezia). În paralel ECO poate releva și alte afecțiuni care pot genera durere toracică cum ar fi disecția acută de aortă, pericardite exsudative, stenoza valvei aortice, cardiomiopatia hipertrofică sau suprasolicitarea inimii drepte care anunță tromboembolismul pulmonar. Ecocardiografia este obligatorie în prezența instabilității hemodinamice posibil de etiologie cardiacă [31].

Ecocardiografia de stres poate fi aplicată în absența schimbărilor ECG sugestive pentru ischemie, nivelul normal al enzimelor necrozei cardiace și lipsa durerii toracice de mai multe ore. Sensibilitatea acestei metode imagistice de stres este superioară față de ECG de stres [32]. Multe studii au arătat că lipsa semnelor de ischemie la ecocardiografie de stres este un predictor puternic de un prognostic favorabil [33; 34].

Rezonanța magnetică nucleară permite detectarea dereglărilor de cinetică dar și de

perfuzie miocardică. Pacienții care se prezintă cu durere toracică și rezonanță magnetică de stres normală au un prognostic bun pe durată medie și scurtă [35]. În cadrul acestei investigații este posibilă și delimitarea zonei de cicatrice prin captarea tardivă a substanței de contrast (gadolinium) și diferențierea acesteia cu o zonă de necroză miocardică recentă [36]. Extinderea zonei de necroză de la endocard spre epicard poate fi un criteriu specific de diagnostic diferențial cu miocardita, în care localizarea miocardului necrozat nu corespunde acestui principiu [37].

În multe cercetări a fost demonstrată superioritatea investigațiilor imagistice de stres, care au sensibilitate mai înaltă pentru ischemia miocardică, față de investigațiile imagistice de repaos, dar, spre regret, ele nu sunt disponibile continuu - 24 de ore și 7 zile pe săptămâna [38, 39].

În ghidul actualizat în 2020 un rol mai important se atribuie coronarografiei prin tomografie computerizată. Ea este recomandată pentru excluderea diagnosticului de SCA la pacienții cu probabilitatea pretest joasă de cardiopatie ischemică, când nu sunt schimbări ischemice pe ECG, enzimele cardiace rămân nemodificate sau dacă schimbările de pe ECG și la nivelul enzimelor sunt neconcludente. Această investigație se consideră o alternativă a coronarografiei invazive la acest grup de pacienți. În cazul când la coronarografia prin tomografie computerizată sunt depistate leziuni coronariene care pot fi eligibile pentru diagnostic de sindrom coronarian acut, pacienților li se indică efectuarea coronarografiei clasice [40].

*Investigațiile de laborator.* Biomarkerii pot completa tabloul clinic, electrocardiografic și imagistic la pacienții suspecți de sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST. Testarea biomarkerilor, preferabil a troponinei înalt senzitive, este obligatorie în caz că se suspectează un sindrom coronarian acut [18, 41]. În multe studii troponina s-a dovedit a fi mai sensibilă și mai specifică decât celelalte enzime cardiace cum ar fi creatinkinaza totală, fracția MB a creatinkinazei sau mioglobina [42, 43]. În caz dacă pacientul se prezintă cu manifestări clinice caracteristice pentru ischemia miocardică, elevarea nivelului de troponină cardiacă indică dezvoltarea infarctului miocardic [18].

În ceea ce se privește troponina înalt senzitivă nivelul acesteia crește peste limita normală în prima oră de la debutul simptomelor, iar persistența nivelului elevat este variabilă și depinde de masa miocardului necrotizat, funcția renală, hepatică și altele, dar în mediu enzima persistă până la câteva zile [41]. Datele obținute din studiile multicentrice mari au arătat că troponina cardiacă senzitivă și înalt senzitivă permite stabilirea mai precoce a diagnosticului decât metodele convenționale de diagnostic de laborator, mai ales în situațiile când pacientul se adresează în scurt timp după debutul simptomelor [44, 45].

Pacienții cu insuficiență renală cronică care se prezintă cu nivel elevat de troponină cardiacă trebuie investigați în primul rând pentru o eventuală necroză miocardică de cauză coronariană sau din altă cauză. Creșterea troponinelor din cauza afecțiunii cronice renale la acești

pacienți se lua în calcul numai după excluderea afecțiunilor cardiace.

Alte afecțiuni cum ar fi crizele hipertensive, tromboembolismul pulmonar, miocarditele, tahiaritmiile sau disecția de aortă la fel pot provoca creșterea troponinei cardiace și necesită diagnostic diferențial.

În literatura se citează mai mulți biomarkeri adiționali, dar, cu excepția troponinei cardiace, cercetările au dovedit relevanță clinică numai pentru fracția MB a creatinkinazei și pentru copeptină [46, 47].

În comparație cu troponina cardiacă, creatinkinaza MB a arătat o scădere mai rapidă și în unele condiții clinice poate fi folosită pentru aprecierea timpului exact de la producerea infarctului miocardic acut sau pentru diagnosticul de reinfarct [48].

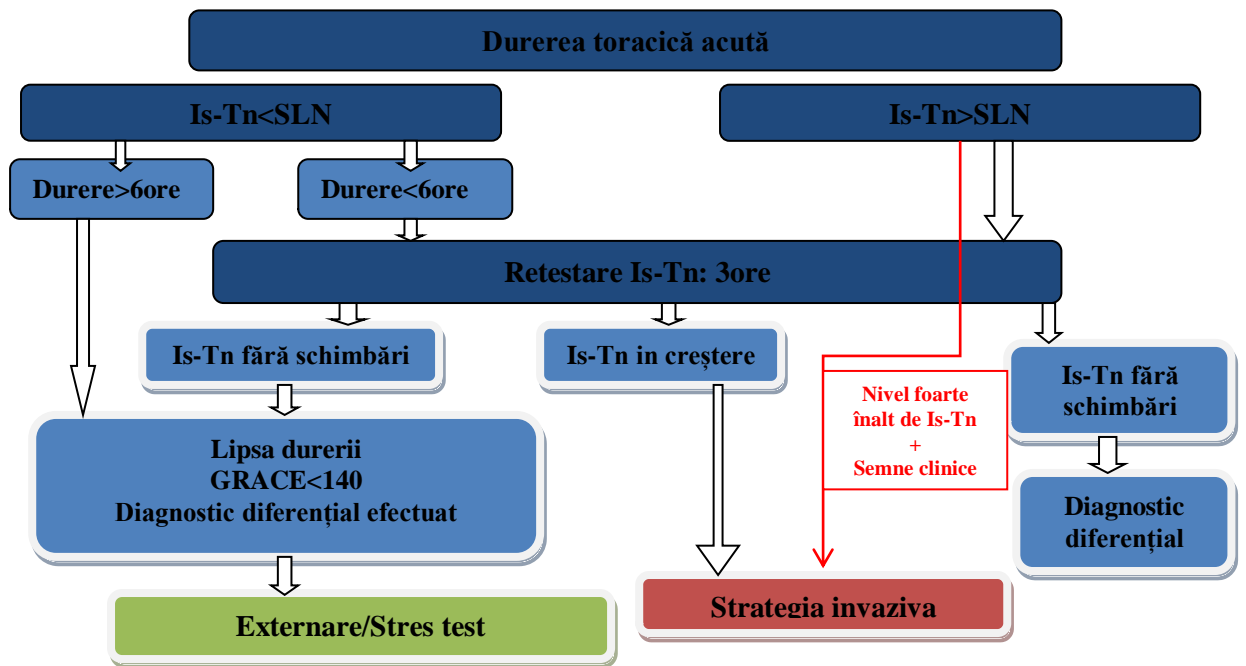
Ghidul ESC publicat în 2020 nu recomandă utilizarea pentru stabilirea diagnosticului de NSTEMI a altor biomarkeri decât troponina (în special troponina înalt senzitivă). Pentru evaluarea prognosticului pacienților după infarct miocardic acut subendocardic este menționată importanța aprecierii nivelului de BNP (B-type natriuretic peptide) sau de NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) [40].

**Algoritmelle bazate pe troponina înalt senzitivă, recomandate pentru conduita pacienților cu NSTEMI-SCA.** Pentru stabilirea diagnosticului de infarct miocardic și aprecierea tacticii ulterioare de tratament la pacienții cu suspjecție de sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST Societatea Europeană de Cardiologie a recomandat două algoritme, așa-numitele algoritme “Rule-in” și “Rule-out bazate pe nivelul de troponină cardiacă.

Primul algoritm este bazat pe măsurarea nivelului de troponină la 0 și la 3 ore. Ora 0 se consideră momentul primei prelevări a enzimelor. Aplicarea acestui algoritm permite scurtarea intervalului de timp până la stabilirea diagnosticului, a timpului de plasare în departamentul de primiri urgente și în mare parte se folosește pentru a exclude diagnosticul de infarct miocardic.

Un studiu recent efectuat de echipa dr. Karin Wildi a analizat aplicabilitatea și forța predictivă a acestui algoritm pentru eventuala excludere a diagnosticului: Savanții au urmărit 2727 de pacienți suspecți de infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST. S-a analizat atât utilitatea troponinei sensitive cât și a celei înalt senzitive, diagnosticul final fiind confirmat de 2 cardiologi independenți. Analiza datelor a arătat rata înaltă (de peste 99,2%) de pacienți la care prin aplicarea algoritmului diagnosticul de infarct miocardic a fost exclus definitiv printre cei care urmau să fie externați. Pe durata supravegherii de 3 luni nu s-a înregistrat nici un deces la pacienții cu diagnostic exclus de IM [49].

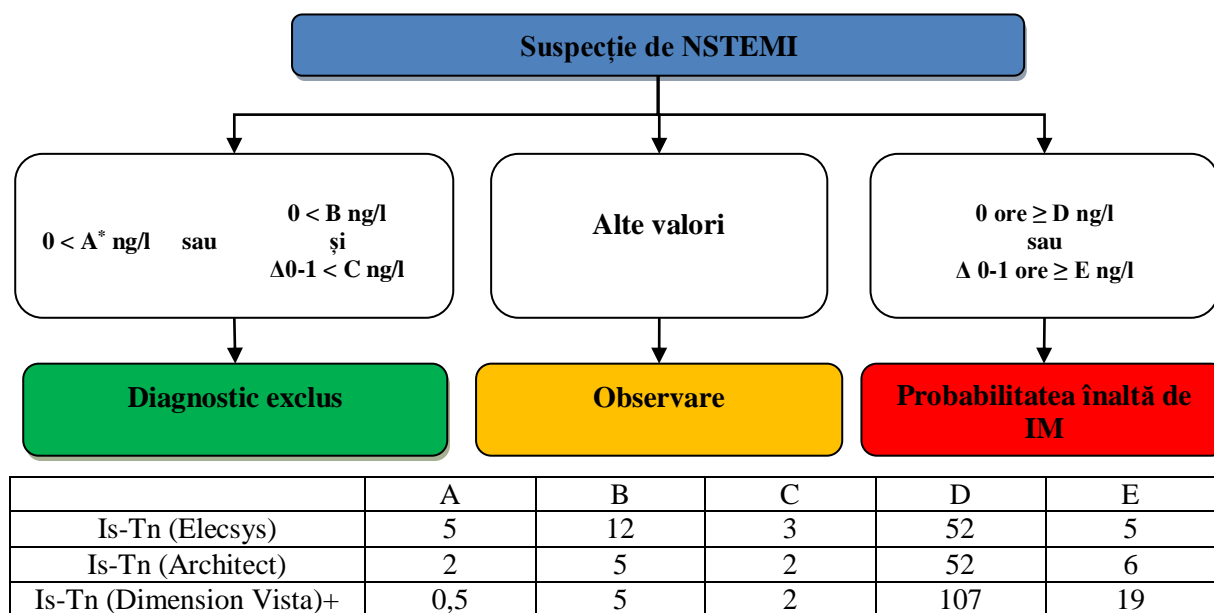
În figura 1.1. este prezentat algoritmul 0-3 ore de excludere a sindromului coronarian acut fără elevarea segmentului ST prin determinarea troponinei înalt senzitive [10].



**Nota:** Is-Tn – troponină înalt sensibilă; SLN – sub limita normală;  
Nivel foarte înalt se considera depășirea de peste 5 ori a limitei normale

Figura 1.1. **Algoritmul 0-3 ore de excludere a NSTEMI-SCA prin determinarea troponinei înalt senzitive.**

În caz de disponibilitate a troponinei înalt senzitive este posibilă aplicarea algoritmului de confirmare sau excludere a NSTEMI-SCA bazat pe măsurarea nivelului de troponină la 0 și la 1 oră. Acest algoritm este prezentat în figura 1.2 [10]. Algoritmul dat este bazat pe două principii. Primul este că nivelul troponinei cardiace înalt senzitive este o variabilă continuă și probabilitatea infarctului miocardic crește odată cu elevarea valorilor troponinei înalt senzitive. A doilea principiu este că dinamica valorilor de troponină pe parcursul unei ore se poate raporta la schimbările care survin după 3 și 6 ore și astfel sunt de valoare diagnostică precoce. Limita valorii normale a troponinei cardiace înalt senzitive este specifică și depinde de metoda după care se apreciază.



**Nota:** Is-Tn – troponina înalțsensitivă;

\* - aplicabil doar în caz de durată > 3 ore de la debutul durerii;

Figura 1.1. **Algoritmul 0-1 ore de excludere sau confirmare a NSTEMI-SCA prin determinarea troponinei înalt sensitive.**

Importanța și valoarea diagnostică a acestui algoritm este demonstrată de multiple studii raportate în ultimul timp.

Echipa de cercetători ghidată de dr. Tobias Reichlin a analizat evoluția a 1320 de pacienți care s-au prezentat cu suspecție de infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST. Diagnosticul final a fost stabilit de către 2 cardiologi independent și a fost comparat cu decizia luată în baza algoritmului aplicat. Diagnosticați cu IM în urma investigațiilor imagistice și invazive au fost 17,3% dintre pacienți. După aplicarea algoritmului de 0-1 ore la 786 (59,5%) de pacienți diagnosticul de sindrom coronarian acut a fost exclus, la alți 216 (16,4%) s-a recurs la strategia invazivă și 318 (24,1%) pacienți au rămas sub observație. S-a demonstrat cum că algoritmul de 0-1 ore este un predictor pozitiv și negativ mai puternic decât estimarea standard a nivelului de troponină cardiacă înalt sensibilă ( $p < 0,05$ ). Mortalitatea cumulativă la 30 de zile de evidență a fost 0% la cei cu diagnostic exclus, de 1,6% printre cei sub observație și de 1,9% la pacienții care au urmat strategia invazivă [50].

Recent a fost publicat și trialul RAPID-TnT (The Rapid Assessment of Possible Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department With High-Sensitivity Troponin T Study), care și-a propus evaluarea gradului de predictibilitate a algoritmului dat. Echipa de savanți ghidată de dr. Chew Derek P. a urmărit evoluția a 3378 de pacienți care s-au prezentat la camera de garda cu suspecție de sindrom coronarian acut. La 1646 din ei s-a aplicat algoritmul de 0-1 ore, iar la ceilalți 1642 de pacienți - protocolul de 0-3 ore, cu testarea troponinei înalt sensitive. S-a constatat că rata celor externați după aplicarea algoritmului a fost mai mare printre cei care

au mers pe testarea troponinei la 0-1 ore (45,1% vs. 32,3% ( $p < 0,001$ )). Diferențe statistice semnificative s-au fixat și pentru durata aflării în departamentul de primiri urgente: în mediu 4,6 ore în cazul algoritmului 0-1 ore vs. 5,6 ore la cei testați cu algoritmul de 0-3 ore ( $p < 0,001$ ). Necesitatea efectuării testelor cardiace de stres a fost mai mică la pacienți după algoritmul 0-1 ore: 7,5% vs. 11,0% ( $p < 0,001$ ). Algoritmul de 0-1 ore a arătat o valoare predictivă negativă de 99,6% în ceea ce se referă la dezvoltarea infarctului sau decesul în primele 30 de zile de la apariția durerii toracice acute [51].

Aceste algoritme se cer permanent integrate cu analiza detaliată a manifestărilor clinice, a schimbărilor de pe electrocardiograma în 12 derivații și aprecierea repetată a nivelului de biomarkeri, care este indispensabilă în caz de angină pectorală persistentă sau recurentă.

Algoritmii menționați au o mare valoare predictivă negativă, care conform studiilor largi ajunge în medie la 98% [52, 53]. Valoarea lor predictivă pozitivă este una mai modestă - în mediu 75-80%, conform ultimelor studii [50, 54]. Mare parte din pacienții la care, conform algoritmilor aplicate, s-a constatat probabilitatea înaltă de infarct miocardic acut iar diagnosticul final nu a confirmat acest lucru, sunt pacienții cu injurie miocardică de cauză noncoronariană, cum ar fi miocardita sau cardiomiopatia Tako-Tsubo.

În ghidul ESC din 2020 pentru managementul pacienților cu NSTEMI algoritmul bazat pe evaluarea troponinei la 0-3 ore este recomandat doar în caz dacă troponina înalt sensibilă nu este disponibilă. În prezenta troponinei înalt sensibile de bază se recomandă a aplicat algoritmul de 0-1 ore. Ca a doua opțiune este introdus și algoritmul 0-2 ore, la fel cu utilizarea troponinei înalt sensibile [40].

#### **1.1.4 Stratificarea riscului ischemic și hemoragic la pacienții cu suspecție de sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST**

Estimarea *riscului ischemic* la pacienții cu sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST se bazează pe aplicarea scorurilor, care au predictibilitate superioară față de manifestările clinice. Studiile care au comparat scorurile cele mai folosite în stratificarea riscului ischemic la pacienții cu NSTEMI-SCA au dovedit superioritatea scorului GRACE față de celelalte (scorul TIMI și PURSUIT) [55, 56].

Scorurile de risc sunt recomandate în ghiduri pentru a facilita managementul pacienților cu sindroame coronariene acute. Pe plan internațional, astfel de scoruri nu sunt utilizate în mod sistematic, deoarece nu sunt ușor de aplicat și unii indicatori de risc nu sunt disponibili la prima prezentare. Ultima variantă a scorului de risc GRACE a fost proiectată pentru a fi potrivită pentru setările clinice acute și de urgență, dar și utilizabilă pe dispozitivele electronice. Predictibilitatea înaltă a acestui scor a fost apreciată de echipa de savanți ghidată de dr. Keith A Fox, care au obținut scorul de risc GRACE (2,0) la 32 037 de pacienți din registrul GRACE

(14 țări, 94 de spitale) și l-au validat extern în registrul francez de STEMI și NSTEMI (FAST-MI). Cercetătorii au ajuns la concluzia că scorul de risc GRACE actualizat are o discriminare mai bună și este mai ușor de utilizat decât scorul anterior, bazat pe asociații liniare. Scorul GRACE 2.0 a fost la fel de predictibil, atât în ceea ce ține de evoluția intraspitalicească, cât și pe termen lung și se poate utiliza într-o varietate de setări clinice pentru a ajuta deciziile de gestionare a pacienților cu sindrom coronarian acut [57].

Calculatorul de risc GRACE 2.0 oferă o estimare directă, ocolind calculul unui punctaj, pentru mortalitatea în spital, la 6 luni, la 1 an și la 3 ani. Este asigurat și riscul combinat de deces sau IM la 1 an. Scorul dat folosește următoarele variabile: vârsta, presiunea arterială sistolică, frecvența cardiacă, nivelul creatininei serice, clasa Killip a insuficienței cardiace la internare, stop cardiac suportat, nivelul crescut al biomarkerilor cardiaci și devierea segmentului ST. Dacă este imposibil de apreciat insuficiența cardiacă după Killip sau valorile creatininei serice nu sunt accesibile, scorul modificat poate fi calculat prin introducerea insuficienței renale și tratamentului anterior cu diuretice.

Scorul TIMI (The Thrombolysis in myocardial Infarction) este bazat pe șapte parametri: vârsta egală sau peste 65 de ani, trei sau mai mulți factori de risc pentru afecțiuni aterosclerotice coronariene, afectarea coronariană confirmată, administrarea aspirinei în ultimele 7 zile, angina pectorală severă (mai mult de două accese anginoase în ultimele 24 de ore, devieri ale segmentului ST de peste 0,5mm și biomarkeri cardiaci pozitivi [58]. Acest scor este simplu de utilizat, dar precizia sa discriminativă este inferioară celei a scorului de risc GRACE și a calculului de risc GRACE 2.0. În timp ce valoarea scorurilor de risc ca evaluare prognostică este incontestabilă, impactul implementării scorului de risc TIMI asupra rezultatelor pacientului nu a fost investigat la modul adecvat.

Pacienții cu suspjecție de NSTEMI-SCA trebuie evaluați rapid pentru a identifica subiecții cu ischemie miocardică continuă, care au risc elevat de a dezvolta aritmii cu pericol vital și au nevoie de supraveghere atentă precum și de angiografie coronariană imediată. Ei trebuie observați în secțiile de urgență interdisciplinare sau în unitățile de durere toracică până la confirmarea sau excluderea diagnosticului de IM. Cea mai mare provocare este integrarea prezentării clinice cu informațiile derivate din ECG, evaluarea troponinei și tehnicile imagistice într-o strategie standardizată de management. Riscul estimat ghidează evaluarea inițială, alegerea departamentului unde se spitalizează pacientul și terapia, inclusiv tratamentul antitrombotic și aplicarea angiografiei coronariene. Riscul este cel mai elevat în momentul prezentării și poate rămâne elevat timp de câteva zile sau poate să scadă, în funcție de prezentarea clinică, comorbidități, gradul de afectare coronariană și de succesul revascularizării [10].

În afară de factorii de risc pe termen scurt, o serie de afecțiuni sunt asociate cu riscurile pe

termen lung. Evoluția pe termen lung este influențată de evoluția intraspitalicească nefavorabilă, disfuncția sistolică a ventriculului stâng, fibrilația atrială, severitatea leziunilor coronariene, eficacitatea revascularizării, prezența ischemiei reziduale la teste neinvazive și de comorbiditățile non-cardiace. În registrele contemporane de NSTEMI-SCA rata deceselor, a infarctului miocardic sau sindromului coronarian acut recurent se ridică la peste 10% în primul an de evidență. În timp ce evenimentele precoce sunt legate în majoritatea cazurilor de plăci coronariene rupte și tromboza asociată, multe din evenimentele ulterioare pot fi provocate de progresiunea aterosclerozei coronariene și sistemice [59, 60].

Estimarea *riscului hemoragic* este la fel de importantă și la pacienții cu NSTEMI-SCA, dezvoltarea evenimentelor hemoragice majore este asociată cu elevarea mortalității [61].

Scorurile riscului de sângerare au fost dezvoltate în baza registrelor sau cohortelor din trialuri în condițiile sindromului coronarian acut și revascularizării miocardice percutane. Scorul CRUSADE (The Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) a fost dezvoltat în baza coortei de 71277 de pacienți și ulterior verificat la 17857 de pacienți din același registru.

Acest scor este bazat pe caracteristicile de bază ale pacientului (sexul feminin, prezența diabetului zaharat, istoricul de boală aterosclerotică periferică sau accident vascular cerebral), pe condițiile clinice la admiterea în spital (frecvența cardiacă, tensiunea arterială sistolică, prezența semnelor de insuficiență cardiacă) și valorile de laborator (hematocritul, clearance-ul creatininei). El permite estimarea șanselor pacientului de a dezvolta un eveniment de sângerare major în timpul spitalizării. Cu toate acestea, conform ultimilor studii, performanța modelului pentru scorul CRUSADE a fost modestă [62].

Modificări în practica intervențională, cum ar fi acceptarea accesului radial în defavoarea celui femural, reducerea dozei de heparină nefracționată, utilizarea bivalirudinei, diminuarea utilizării inhibitorilor glicoproteinei IIb/IIIa și administrarea de inhibitori mai eficienți ai receptorului P2Y12, cum ar fi ticagrelor sau prasugrel, implantarea la scară mai largă a stenturilor farmacologice de ultimă generație care permit scurtarea duratei de terapie antiplachetară dublă, pot modifica per total valoarea predictivă a scorurilor de risc hemoragic. Riscurile ischemice și de sângerare trebuie să fie calculate în mod individual, deși mulți dintre predictorii de evenimente ischemice asociază și complicații hemoragice [63].

Valoarea predictivă a scorurilor de risc hemoragic la pacienții tratați conservativ sau la pacienți supuși revascularizării miocardice și medicați concomitent cu anticoagulante orale, nu a fost stabilită. Având în vedere aceste limitări, utilizarea scorului de risc pentru sângerare CRUSADE poate fi luată în considerare numai la pacienții care au fost evaluați prin coronarografie pentru a cuantifica riscul de sângerare.



## **1.2 Strategia invazivă în managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST**

### **1.2.1 Metode invazive de diagnostic și identificarea leziunii “culprit” ce a cauzat sindromul coronarian acut**

Coronarografia invazivă este efectuată în majoritatea cazurilor la pacienții care se internează cu diagnosticul de NSTEMI. Decizia de a recurge la o strategie invazivă trebuie să fie luată după estimarea riscurilor legate de intervenție, riscurile ischemice legate de afecțiune și a beneficiului unei eventuale revascularizări. Alegerea metodei de revascularizare (PCI vs. Bypass aorto-coronarian) trebuie să se bazeze pe riscurile calculate de mortalitate și morbiditate legate de aceste două metode de tratament, apoi și pe beneficiile pentru prognosticul pe termen scurt și lung, jugularea simptomelor, calitatea ulterioară a vieții și durata spitalizării. Indicațiile pentru strategia invazivă, alegerea timpului și a metodei optimale de reperfuzie miocardică depind de numeroși factori ce includ: starea clinică, comorbiditățile existente, prezenta factorilor ce limitează sau favorizează una din metodele de revascularizare, fragilitatea, statutul cognitiv, speranța de viață.

**Coronarografia invazivă** deține rolul principal în managementul pacienților cu NSTEMI. În majoritatea cazurilor această investigație permite: confirmarea diagnosticului de infarct miocardic cauzat de obstrucția unei artere coronariene epicardice și ca urmare poate ghida terapia antitrombotică; identificarea leziunii țintă; estimarea indicațiilor pentru revascularizare și eligibilitatea pentru PCI sau by-pass aorto-coronarian; stratificarea riscurilor pe termen lung și scurt.

Paternul leziunilor aterosclerotice coronariene la pacienții cu NSTEMI este divers și variază de la artere coronariene normale până la afectare aterosclerotică difuză severă. Precum arăta multiple studii, până la 20% din pacienții cu NSTEMI nu au leziuni coronariene sau leziunile sunt nonobstructive, iar 40% până la 80% din ei au leziuni severe difuze. Artera descendentă anterioară este cea mai des afectată la pacienții care se prezintă cu NSTEMI, în aproape 40% de cazuri leziunea culprit se găsește pe segmental proximal sau mediu al acestei artere [64, 65, 11].

Identificarea leziunii culprit în multe cazuri este dificilă. Pentru a se identifica angiografic ea trebuie să comporte cel puțin două din următoarele caracteristici sugestive pentru ruperea plăcii de aterom: defect de umplere intraluminal (ocluzia acută care se termină brusc cu o terminație în amonte, pătrată sau convexă, sau cu un defect de umplere intraluminală cu opacifiere de contrast omogenă în perimetru); ulcerația plăcii (stagnarea substanței de contrast în “buzunar” la nivelul plăcii); placă instabilă (contur neregulat); disecția sau stagnarea regională a fluxului (12). În peste 40% de cazuri, cum au confirmat studiile, criteriile de leziune “culprit” se

pot regăsi pe mai multe plăci [66, 67].

Aproape o treime din NSTEMI sunt cauzate de ocluzia completă acută a arterei coronariene și două treimi din acestea se prezintă cu colateralizarea segmentelor distale [68] și uneori poate fi dificil diagnosticul diferențial între ocluzia acută, subacută sau cea cronică, iar identificarea leziunii “culprit” care se bazează doar pe angiografie poate deveni imposibilă. Permanent trebuie să fie luată în considerație corelația tabloului angiografic cu datele electrocardiografeei, ecocardiografeei sau altor metode de diagnostic imagistic.

Utilizarea *Rezervei fracționate de flux (FFR)* în NSTEMI este limitată.

Atingerea hiperemiei maxime poate fi imprevizibilă la pacienții cu NSTEMI din cauza proprietăților dinamice ale leziunii coronariene și disfuncției microcirculatorii asociate. Din acest motiv rezultatele estimate pot fi nesigure și nu pot caracteriza severitatea și importanța hemodinamică a leziunii. Cele consemnate nu permit utilizarea acestei metode pentru aprecierea conduitei ulterioare de tratament [69]. FFR poate fi utilă la pacienții la care s-a reușit stabilizarea leziunii aterosclerotice prin aplicarea tratamentului medicamentos optim. Testul permite evaluarea pacienților la distanță de săptămâni după declanșarea sindromului coronarian acut pentru aprecierea importanței hemodinamice a leziunilor restante, care angiografic au un grad moderat de stenoză, în prezența semnelor clinice de angină pectorală periinfarctică.

Ghidul actualizat în 2020 permite estimarea importanței hemodinamice a leziunilor non-culprit în timpul intervenției de revascularizare a leziunii culprit pentru aprecierea tacticii ulterioare de tratament al acestor leziuni [40].

### **1.2.2 Importanța aplicării de rutină a strategiei invazive pentru asigurarea reperfuziei miocardice eficiente și ameliorarea prognosticului.**

În comparație cu strategia invazivă selectivă, aplicarea strategiei invazive de rutină la pacienții cu NSTEMI a demonstrat ameliorarea rezultatelor clinice și reducerea recurenței episoadelor anginoase, a numărului de respitalizări și revascularizări repetate. O meta-analiză de șapte studii clinice randomizate, care a încadrat peste 8 mii de pacienți cu sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST a arătat că aplicarea de rutină a strategiei invazive a fost asociată cu un risc mai mic de deces (4,9% vs. 5,5%,  $p < 0,001$ ), de infarct miocardic (7,6% vs. 9,1%,  $p < 0,05$ ) și de spitalizări repetate prin sindrom coronarian acut (19,9 vs. 28,7%,  $p < 0,001$ ) la o evidență medie de 2 ani [70]. Un alt studiu meta-analitic ce a încadrat opt studii clinice randomizate pe 10150 de pacienți cu sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST a demonstrat scăderea mai evidentă a ratei de deces și infarct miocardic repetat în grupul pacienților cu nivel crescut inițial de biomarkeri față de cei cu enzime de necroza miocardică negative [4].

Strategia invazivă de rutină este evident mai favorabilă la pacienții cu risc înalt. Precum a

relatat o meta-analiză efectuată de echipa doctorului Fox, care a avut în vizor 5467 de pacienți din trei studii randomizate, în acest grup de risc s-a produs scăderea ratei de decese de cauză cardiovasculară și prin IM cu 11,1%, de vreme ce la pacienții din grupurile de risc intermediar și minor diminuarea acestui indice a fost mai modestă - cu 3,8% și, respectiv, 2,0% [5].

Recent au fost publicate datele a 10 ani de evidență examinată în trialul RITA-3 (Third Randomised Intervention Treatment of Angina), cercetare care s-a încadrat în meta-analiza efectuată de rd. Fox în care s-au urmărit 1810 de pacienți cu sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST. Strategia invazivă de rutină a fost aplicată la 895 de pacienți, ceilalți au fost supuși strategiei invazive selective. Mortalitatea din diferite cauze la 10 ani de evidență în ambele loturi a fost comparabilă (25,1% în lotul cu strategie de rutină vs. 25,4% - în cel abordat prin strategie invazivă selectivă;  $p>0,05$ ). De menționat că între pacienții încadrați în studiu rata celor raportați la grupul de risc înalt a fost de 57,8 vs. 58,1%, iar pacienții cu risc foarte înalt în general au fost excluși din cercetare. Acest moment poate influența echilibrul și în cazul pacienților cu risc înalt și foarte înalt, iar beneficiile strategiei invazive de rutină pot deveni mai clare [6].

Evidența de 15 ani a trialului FRISC-II din aceeași meta-analiză a echipei de cercetători conduse de Dr. Fox, care a inclus 2457 de pacienți cu suspjecție de NSTEMI-SCA și care au fost randomizați în funcție de strategia de management aplicată (invazivă vs. conservativă), a demonstrat că strategia invazivă amână decesul sau infarctul miocardic în medie cu 18 luni, iar respitalizarea ulterioară pentru cauze ischemice - în medie cu 37 de luni. Menținerea acestei tendințe pe parcursul evidenței de durată demonstrează avantajele strategiei invazive pentru managementul pacienților cu NSTEMI-SCA [71].

Al treilea studiu clinic randomizat din meta-analiza cu durata de evidență de 10 ani care a analizat evoluția pacienților cu NSTEMI în funcție de aplicarea de rutină sau selectivă a strategiei invazive, este studiul ICTUS desfășurat de echipa dr. Hoedemaker. Cercetarea a inclus 1200 de pacienți, 604 din care au fost supuși strategiei invazive precoce, iar ceilalți 596 - strategiei selective. S-a demonstrat că rata mortalității sau a infarctului miocardic spontan în ambele loturi este statistic similară (33,8 vs. 29%), deși rata de pacienți revascularizați în lotul cu strategie invazivă precoce a fost semnificativ mai mare (82,6 vs. 60,5%). S-a observat, însă, o rată mai mare de IM legate de intervenția în sine în grupul supus strategiei invazive precoce (6,5% vs. 2,4%,  $p<0,001$ ), la pacienți cu strategie invazivă precoce s-a consemnat și o rată mai mare de decese sau IM repetat, comparativ cu ratele apreciate în grupul cu strategie invazivă selectivă (37,6% vs. 30,5%,  $p<0,01$ ) [72].

Studiul AFTER Eighty – un studiu clinic randomizat - a comparat beneficiul strategiei invazive față de cea conservativă la pacienții vârstnici. În studiu au fost înrolați 457 de pacienți

cu vârste de peste 80 de ani, care sufereau de NSTEMI. Strategie invazivă de management s-a adoptat pentru 229 de asemenea pacienți, ceilalți 228 au urmat tratament conservativ. Evidența medie a studiului de 1,53 ani a arătat o rată sumară mult mai înaltă de mortalitate generală, ictus, infarct miocardic acut și de revascularizări de urgență în grupul pacienților supuși tratamentului medicamentos optim (61,4% vs. 40,6% ( $p < 0,001$ )). Trialul dat a demonstrat că inclusiv în acest grup restrâns de pacienți cu riscuri hemoragice mai mari, strategia invazivă este superioară față de tratamentul conservativ [73].

Putem admite că în practica reală beneficiul strategiei invazive de rutină este și mai mare decât în trialurile și meta-analizele citate din motivul ca la mulți pacienți tratamentul invaziv s-a aplicat când a eșuat tratamentul medical optim, iar trialurile nu au inclus pacienții cu risc foarte înalt. Timp de 10 ani metodele de revascularizare miocardică au evoluat odată cu implementarea mai largă a abordului radial, a strategiei de un singur stent în soluționarea leziunilor de bifurcație, cu utilizarea unor generații noi de stenturi farmacologice, terapie antiplachetară mai avansată și altele. Indiferent de limitări, a fost clar demonstrată superioritatea strategiei invazive de rutină față de cea selectivă.

Ghidul actualizat în 2020 de ESC recomandă în continuare aplicarea strategiei invazive de rutină la pacienții cu grad de risc înalt sau foarte înalt, iar la cei cu risc minor se acceptă abordarea selectivă. Aceste modificări au parvenit în urma publicării următoarelor meta-analize.

Un grup de cercetători ghidat de Dr. Elgendy și-a propus evaluarea impactului strategiei invazive selective și de rutină pe un termen de 10 ani. Aceștia au studiat 6657 de pacienți din opt trialuri clinice randomizate și au ajuns la concluzia, că pe termen lung abordarea selectivă și de rutină implică un risc comparabil de mortalitate generală (28.5% vs 28.5%;  $p > 0.05$ ) [74].

O meta-analiză raportată în 2016 de echipa Dr. Fanning, care a urmărit evoluția a cca 9 mii de pacienți cu infarct miocardic fără elevarea segmentului ST și angină instabilă timp de 12 luni, a relatat despre beneficiul strategiei invazive de rutină față de cea selectivă, ei relevând și creșterea ratei de infarct miocardic periprocedural și de hemoragii la pacienții care au fost supuși tratamentului invaziv. Autorii recomandă aplicarea strategiei invazive care să se întemeieze pe evoluția clinică și paraclinică a fiecărui caz în parte [75].

### **1.2.3 Intervalele de timp recomandate pentru reperfuzia optimală a miocardului la pacienții cu NSTEMI-SCA**

Ghidurile actuale ale Societății Europene de Cardiologie recomandă trei intervale de timp: strategia invazivă imediată - până la 2 ore de la debutul simptomelor; strategia invazivă precoce - până la 24 de ore de la debut și strategia invazivă în primele 72 de ore. Alegerea ferestrei de timp optime pentru obținerea unei revascularizări miocardice eficiente se bazează pe stratificarea riscului în baza unor criterii bine stabilite. În baza acestor criterii pacienții se împart în patru

grupe: cu risc foarte înalt, risc înalt și risc intermediar sau mic. Criteriile conform cărora se apreciază riscul și ferestrele optimale de timp recomandate fiecărui grup sunt prezentate în figura 1.3. [76].

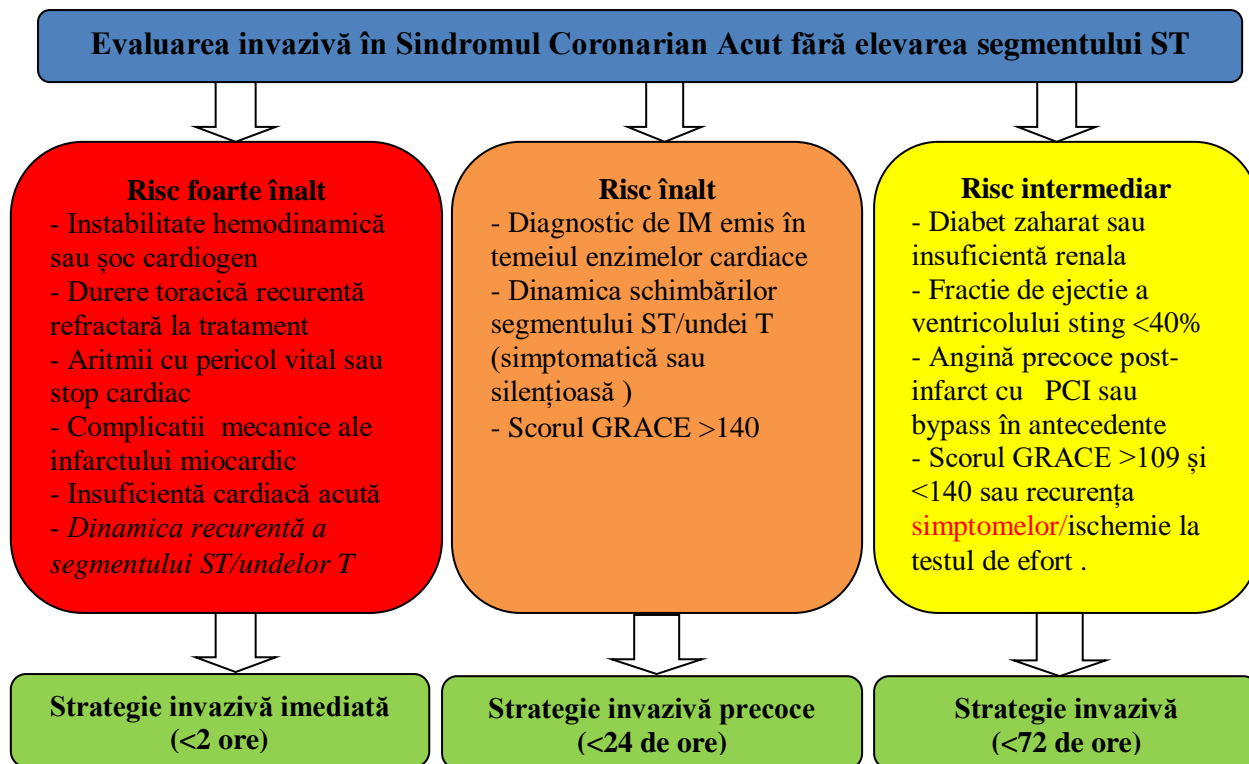


Figura 1.3. Algoritm de selectare a strategiei invazive optimale pentru pacienții cu NSTEMI-SCA.

*Strategia invazivă imediată (<2 ore).* Pacienții cu risc foarte înalt (cei care îndeplinesc cel puțin un criteriu de risc înalt specificat în figura 1.1) au fost excluși din toate studiile clinice randomizate care au cercetat această problemă. Luând în considerație evoluția nefavorabilă în absența tratamentului adecvat, este recomandată strategia invazivă imediată (exact ca și în cazul pacienților cu STEMI) cu intenția de a efectua revascularizarea indiferent de tabloul electrocardiografic și nivelul enzimelor de necroză cardiacă. Centrele care nu au posibilități de PCI trebuie imediat să transfere pacientul respectiv spre cel mai apropiat centru de PCI. Pacienții care au suportat stop cardiac în afara spitalului și la recuperare nu prezintă semne ischemice pe ECG trebuie supuși evaluării multidisciplinare, iar în absența cauzelor non-coronariene de stop cardiac se recomandă efectuarea coronarografiei de urgență. Această indicație este elaborată prin consens între Asociația Europeană de Intervenții Percutane și Grupul “Stent For Life” [7].

*Strategia invazivă precoce (<24 de ore).* Timpul optimal pentru efectuarea coronarografiei invazive urmate de revascularizare la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST a fost investigat în multiple studii clinice randomizate și meta-analize. O meta-

analiză pe patru studii clinice randomizate cu 4013 pacienți ce au produs sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST (NSTEMI-SCA) a comparat strategia precoce (1,16-14 ore) cu strategia amânată (20,8-86 de ore). S-a constatat lipsa unor diferențe semnificative statistice pentru indicii de mortalitate și incidența infarctului miocardic repetat, dar strategia invazivă precoce a definit scăderea ratei de angină recurentă ( $p < 0,05$ ) și scurtarea timpului de spitalizare ( $p < 0,001$ ) [8].

O altă meta-analiză largă, care inclus șapte studii clinice randomizate cu 5370 de pacienți cu NSTEMI-SCA și două cercetări observaționale cu 77499 de pacienți, a ajuns la concluzia că strategia invazivă precoce (<24 de ore) comparată cu cea amânată nu diminuează rata de mortalitate (3,9% vs. 4,7%,  $p > 0,05$ ), infarct miocardic (7,5% vs. 7,8%,  $p > 0,05$ ) și de hemoragii majore (2,8% vs. 3,7%,  $p > 0,05$ ). Rata de recrudescență a semnelor anginoase a fost mai mare printre pacienții supuși revascularizării amânate (3,8% vs. 7,3%,  $p < 0,01$ ) [9].

Trei studii din meta-analizele menționate au comparat strategia invazivă imediată (<2 ore) cu reperfuzia precoce și amânată la pacienții cu NSTEMI-SCA [65, 77, 78]. Ele nu au demonstrat diferențe nici pentru rezultatele imediate (elevarea enzimelor de necroză cardiacă după intervenție), nici pentru evoluția clinică ulterioară, cu excepția ratei mai mari de infarct miocardic la pacienții cu strategie invazivă imediată consemnată în una din cercetări (77). Aceste rezultate pot fi explicate prin faptul că la o parte din pacienții abordați prin strategie invazivă imediată nivelul de enzime cardiace era în creștere și înainte de intervenție și în aceste condiții este foarte dificil sau poate chiar imposibil de diferențiat cauza creșterii enzimelor – complicațiile intervenției de revascularizare sau evoluția bolii de bază.

Studiul RIDLLE a analizat eficacitatea aplicării imediate a strategiei invazive în comparație cu cea amânată la pacienții cu NSTEMI, indiferent de categoria de risc. Trialul a inclus 323 de pacienți cu NSTEMI cu debutul simptomelor până la 24 de ore, din care 162 au fost supuși intervenției imediate (în mediu după 1,4 ore de la internare) și 160 de pacienți tratați prin revascularizare amânată (în mediu după 61 de ore de la internare). Rata sumară a mortalității generale și a infarctului miocardic acut la 30 de zile de evidență a fost semnificativ mai mare la pacienții supuși revascularizării amânate: 13% vs 4,3% ( $p < 0,01$ ). Tendința respectiva se păstrează și la 12 luni de evidență: 18,8% vs. 6,8% ( $p < 0,01$ ). Diferența semnalată în mare parte se datorează infarctului miocardic repetat în perioada preintervenție care a fost înregistrat la 10 pacienți din grupul cu reperfuzia amânată. Scorul GRACE mediu pentru grupul de pacienți cu reperfuzie imediată a fost de 131, rata celor cu GRACE > 140 în lotul dat a constituit 34,6% vs. 41,6% în lotul de pacienți supuși intervenției amânate (GRACE mediu în acest grup = 129) ( $p > 0,05$ ). Important de menționat că în cercetarea dată revascularizarea prin by-pass aorto-coronarian s-a practicat mai des în lotul pacienților cu reperfuzie amânată, iar

acest moment poate influența datele obținute [79].

Trialul Transient-STEMI care a analizat 142 de pacienți ce s-au prezentat cu elevarea tranzitorie a segmentului ST în vederea aplicării strategiei invazive imediate sau amânate a demonstrat lipsa beneficiului strategiei invazive imediate - în medie la 0,3 ore de la internare - față de strategia amânată (22,7 de ore în mediu). În baza rezonanței magnetice nucleare s-a dovedit ca întârzierea reperfuziei nu duce la creșterea volumului de miocard afectat (1,3% din masa VS în cazul strategiei invazive imediate vs 1,5%) la pacienții la care s-a reușit revenirea completă a segmentului ST la izolinie și lipsa durerii retrosternale [80].

Se pot cita numeroase date care sugerează beneficiile abordării invazive precoce a pacienților cu risc înalt. Cel mai larg studiu sub acest aspect - Timing of Intervention in acute Coronary Syndromes (TI-MACS) - a selectat aleatoriu 3031 de pacienți cu NSTEMI-SCA abordați prin intervenție precoce (<24 de ore, în mediu 14 ore) și amânată (în mediu 50 de ore). Analizând la 6 luni subgrupul de pacienți cu risc înalt (o treime din care au avut un scor GRACE >140), s-a dedus că strategia invazivă precoce a diminuat riscul de mortalitate, infarct miocardic sau ictus (13,9% vs. 21,0%,  $p < 0,01$ ), în timp ce în grupul cu risc intermediar și mic (scor GRACE  $\leq 140$ ) aceste diferențe nu au fost distincte (7,6% vs. 6,7%,  $p > 0,05$ ) [64].

Din analiza postfactum a trialului ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) s-a dedus cum că revascularizările practicate la peste 24 de ore sunt un predictor independent de mortalitate la 30 de zile și la 1 an [81].

Creșterea evenimentelor ischemice asociate cu intervenția de revascularizare percutană efectuată în primele 24 de ore a fost mai pregnantă la pacienții cu risc moderat și înalt (stratificat prin scorul TIMI). Din aceste considerente strategia invazivă precoce se recomandă pacienților care îndeplinesc cel puțin un criteriu de risc înalt din cele menționate în figura 1.1. Iar în absența posibilităților de a efectua PCI în primele 24 de ore se recomandă transferul pacientului într-un centru cu abilități de PCI.

*Strategia invazivă în intervalul de 72 de ore.* Amânarea maximală a coronarografiei este recomandată la pacienții cu cel puțin un criteriu de risc intermediar, cu recurența simptomelor sau ischemie dovedită la testul de efort. Acest aspect a fost demonstrat în două meta-analize efectuate de echipele de cercetători ghidate de dr. Fox (meta-analiză în baza a trei studii clinice randomizate – 5467 de pacienți) și dr. Navarese (analiza a șapte studii clinice randomizate (5370 de pacienți) și patru studii observaționale - 77 499 de pacienți) [5, 9]. Chiar dacă este necesar transferul interspitalicesc, fereastra de timp pentru acest grup de pacienți trebuie să fie respectată.

Această recomandare este susținută și de trialul VERDICT care a analizat 2147 de pacienți cu suspjecție de NSTEMI-SCA, care au fost randomizați în două loturi funcție de timpul efectuării

coronarografiei și eventualei revascularizării: 1075 de pacienți cu strategie invazivă foarte precoce (în medie la 4,7 ore după spitalizare) și 1072 de pacienți cu strategie invazivă standard (în medie după 61,1 de ore). Evidența de 4,3 ani a demonstrat o rată cumulativă comparabilă de mortalitate generală, infarct miocardic repetat, respitalizare pentru angină pectorală refractară sau insuficiență cardiacă (27,5% vs. 29,5% ( $p>0,05$ )). Diferențe semnificative în favoarea strategiei invazive precoce s-au observat exclusiv la pacienți din grupul de risc înalt (scor GRACE $>140$ ) [82].

*Strategia invazivă selectivă.* Pacienții care nu acuză recurența simptomelor clinice de angină pectorală și nu îndeplinesc nici un criteriu de risc din cele menționate în figura 1.1 trebuie să fie considerați pacienți cu risc minor de evenimente ischemice. Pentru acest grup sunt recomandate teste neinvazive de provocare a ischemiei (preferabil imagistice) pentru aprecierea necesității de strategie invazivă [83].

Analizând datele existente în literatură, putem deduce că strategia invazivă precoce față de cea amânată este sigură și presupune un risc mai mic de ischemie refractară și o durată mai scurtă de spitalizare. Dar alegerea timpului optimal pentru efectuarea coronarografiei și revascularizării ulterioare trebuie să se întemeieze pe stratificarea individuală a riscului. Este recomandat ca pacienți cu risc foarte înalt să fie supuși strategiei invazive imediate ( $<2$  ore). Pacienți cu risc înalt trebuie supuși coronarografiei invazive în primele 24 de ore. La pacienții care îndeplinesc cel puțin un criteriu de risc intermediar strategia invazivă trebuie să fie aplicată în primele 72 de ore de la momentul spitalizării. În cazul pacienților cu risc redus este preferabilă efectuarea unui test neinvaziv imagistic de provocare a ischemiei înainte de a lua decizia unei eventuale strategii invazive.

Este important de menționat că în meta-analizele și în studiile clinice citate, pe care se bazează recomandarea pentru pacienții din grupul de risc intermediar, a fost demonstrată superioritatea strategiei invazive de rutină față de cea selectivă, concomitent fiind semnalată absența beneficiilor de la abordarea precoce a pacienților cu risc intermediar și mic. Nu am găsit în literatura de specialitate cercetări care să-și propună studierea țintită a acestui grup de pacienți în vederea timpului optimal de reperfuzie. Inclusiv și studiul VERDICT menționat anterior a demonstrat noninferioritatea aplicării strategiei invazive în mediu la 61,6 de ore după internare față de cea foarte precoce, preferată la pacienții cu scor GRACE  $<140$ , dar nu a evaluat eventuala reperfuzie mai tardivă - de la 72 de ore până la 30 de zile. La momentul de față nu au fost aduse dovezi care demonstrează direct beneficiul abordării acestui grup de pacienți în fereastra indicată de până la 72 de ore.

Toate studiile citate mai sus au investigat aplicabilitatea strategiei invazive care presupune efectuarea coronarografiei invazive cu o eventuală revascularizare ulterioară. În majoritatea



cazurilor rata de revascularizări miocardice percutane variază între 55,1% - în studiul TIMACS [64] și până la 88,4% - în studiul VERDICT [82]. Ceilalți pacienți rămân sau pe tratament medicamentos optim sau sunt revascularizați prin by-pass aorto-coronarian. Acest raport poate influența semnificativ evoluția pacienților atât pe termen scurt cât și pe termen lung.

Recent echipa de cercetători ghidată de dr. Oosterwerff a efectuat analiza datelor pacienților din studiul OPTOMA (Optimal Timing of Coronary Intervention in Unstable Angina), care au fost supuși angioplastiei miocardice. În acest studiu au fost încadrați doar pacienții din grupurile de risc intermediar și înalt. Din totalul de 142 de pacienți datele la 5 ani au putut fi estimate la 133(94%) de pacienți. Au fost excluși pacienții la care în urma coronarografiei nu au fost găsite leziuni aterosclerotice hemodinamic semnificative sau care au avut indicații de tratament chirurgical. La 73 de pacienți angioplastia coronariană a fost realizată în primele 24 de ore de la debutul simptomelor, iar la ceilalți 69 - în intervalul 24-48 de ore. Rata cumulativă de decese și infarct miocardic acut a fost comparabilă între grupurile studiate (17.8 vs 10.1%,  $p>0,05$ ). Rata separată a mortalității la fel nu a înregistrat diferențe (8.22% vs 8.70%,  $p>0,05$ ). O diferență semnificativă s-a găsit pentru rata infarctului miocardic spontan la 5 ani de urmărire. În total, 8 pacienți în grupul asistat imediat și 1 pacient din grupul operat amânat au dezvoltat IM spontan (11,0 și 1,4%,  $p<0,05$ ). Deoarece aceste evenimente au apărut după cel puțin 30 de zile de spitalizare, rezultă că nu au fost cauzate de procedura inițială. S-a constatat că majoritatea infarctelor spontane s-au dezvoltat pe vasul țintă. La 5 ani de urmărire nu au existat diferențe semnificative pentru revascularizarea repetată între grupurile cu revascularizate imediat sau în regim amânat (6,8% vs 11,6%;  $p>0,05$ ) [84].

Datele pacienților din studiului OPTIMA, realizat de către echipa dr. Riezebos, se limitează la o evidență de 30 de zile, unde se atestă o rată mult mai mare de infarct miocardic periprocedural în grupul de pacienți revascularizați în primele 24 de ore (60% vs 38%,  $p<0,01$ ) [77]. Concluzia cercetătorilor a fost că angioplastia efectuată în primele 24 de ore la pacienții cu NSTEMI din grupurile de risc intermediar sau înalt crește atât riscul de infarct miocardic periprocedural, cât și de IM spontan și nu asigură scăderea mortalității pe termen lung. Mecanismele exacte prin care se explică aceste diferențe nu au fost încă descifrate, dar acestea sunt cel mai probabil de origine multifactorială, fiind necesare studii clinice mari cu randomizarea subiecților după efectuarea coronarografiei și în funcție de strategia de tratament aplicată.

Este discutabil și unul din criteriile care atribuie pacienților un risc înalt – infarctul miocardic confirmat prin nivelul elevat de enzime cardiace. Prezenta enzimelor de necroză ca troponina și fracția MB a creatinkinazei anunță despre faptul ca necroza miocardică s-a produs, dar nu răspunde la întrebarea când s-a inițiat, dacă s-a finalizat ori este în curs. Mai informativă

poate fi dinamica acestor enzime. Creșterea enzimelor cardiace anunță o ischemie persistentă, care generează o necroză miocardică continuă. Acest parametru cu siguranță este alarmant și crește riscul pacientului. Dar în caz că enzimele cardiace scad în dinamic sau concentrația lor scade și nu mai crește, atunci putem aprecia că perfuzia miocardică este adecvata la momentul investigației și că necroza miocardică nu mai are loc. În aceste condiții riscurile pacientului sunt mai mici.

În recomandările actualizate recent (în august 2020) pacienții cu diagnostic de sindrom coronarian acut stabil se repartizează în trei grupuri: pacienți cu risc foarte înalt, înalt și redus, a fost exclus grupul de risc intermediar care a fost comasat cu pacienții cu risc scăzut. Pacienții cu risc foarte înalt trebuie să fie supuși strategiei invazive în maxim 2 ore de la stabilirea diagnosticului, cei cu risc înalt - în primele 24 de ore, iar ceilalți trebuie evaluați în vederea unei strategii invazive selective. Criteriile conform cărora se atribuie riscul corespunzător au rămas practic identice cu cele specificate în ghidul precedent [40].

Algoritmul de conduita a pacienților cu sindrom coronarian acut fără elevarea persistența de segment ST recomandat de ghidul ESC din 2020 este prezentat mai jos (40).

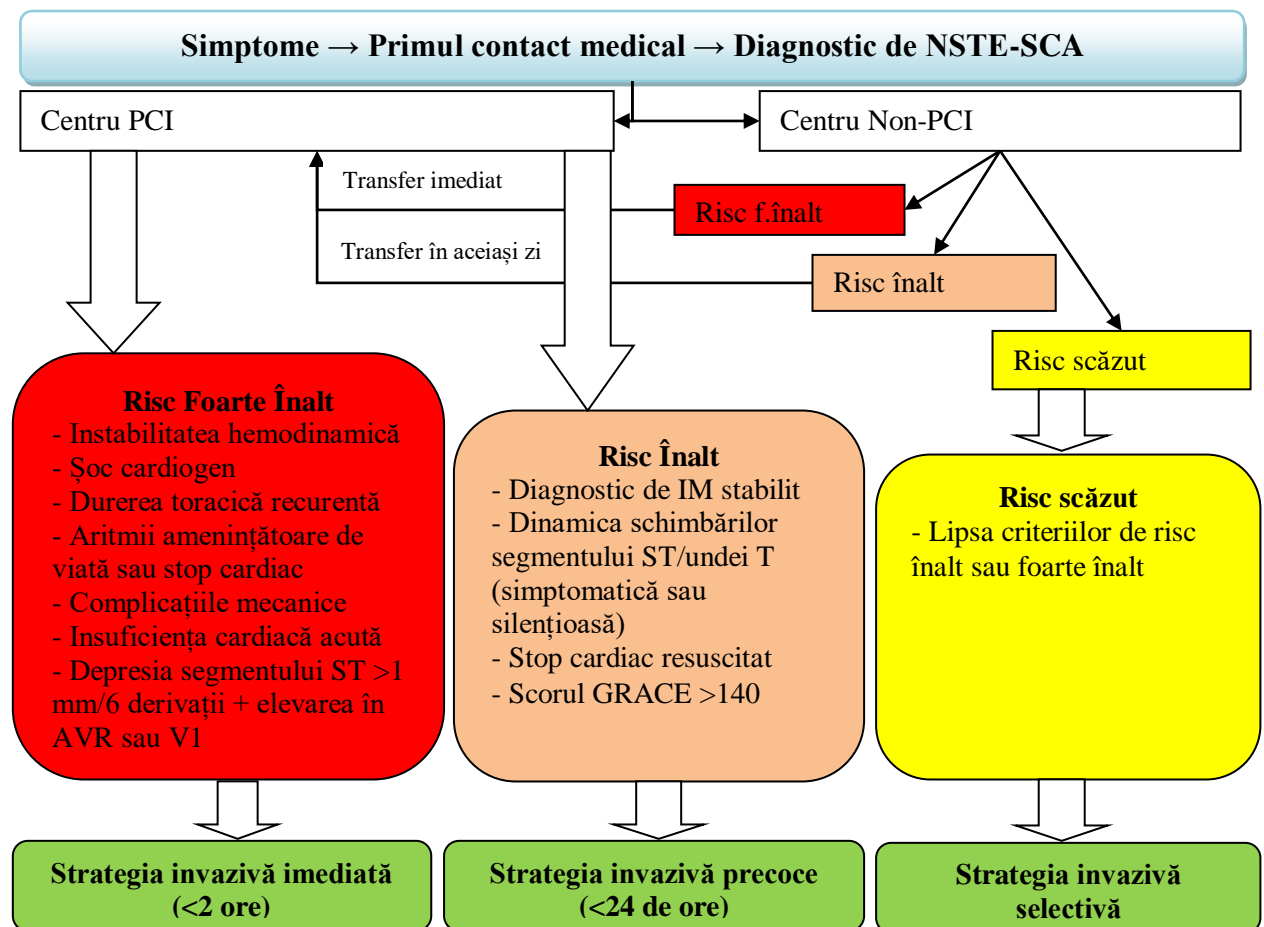


Figura 1.3. Algoritmul de selectare a strategiei invazive optime la pacienții cu NSTEMI-SCA, conform Ghidului ESC 2020.

Fereastra terapeutică de 72 de ore, recomandată în ghidul precedent pentru pacienții cu risc apreciat ca intermediar, nu mai figurează în ghidul elaborat în 2020, iar acești pacienți se recomandă a fi abordați ca pacienți cu risc mic prin strategie invazivă selectivă.

#### **1.2.4 Particularitățile tehnice de revascularizare miocardică percutană la pacienții cu infarct miocardic fără elevarea segmentului ST**

Recomandările actuale legate de aspectele tehnice în revascularizarea percutană la pacienții care se prezintă cu sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST sunt redată în ghidul Societății Europene de Cardiologie din 2018 [76].

În cadrul cercetării clinice randomizate COMFORTABLE AMI au fost evaluați 1161 de pacienți cu infarct miocardic acut care în perioada septembrie 2009 – ianuarie 2011 au fost tratați prin angioplastie în 11 orașe din Europa și Israel. Pacienții au fost evaluați la 1 lună și după 1 an de la PCI. La o parte din acești pacienți (n=575) li s-a fost implantat stent farmacologic de generație nouă îmbibat cu polimer biodegradabil biolimus, iar ceilalți 582 de pacienți au primit stenturi metalice. Punctul prim al cercetării a fost rata de evenimente cardiovasculare majore la 1 an de evidență și viza mortalitatea cardiacă, infarctul miocardic repetat cauzat de vasul țintă și revascularizarea repetată pentru ischemia reapărută pe vasul țintă. În lotul pacienților cu stent farmacologic 24 (4,3%) de pacienți au dezvoltat evenimente cardiovasculare majore în primul an de evaluare vs. 49 (8,7%) de pacienți din lotul cu stenturi metalice ( $p < 0,01$ ). Diferența statistic semnificativă s-a datorat ratei mai mici de infarct miocardic repetat - 3 (0,5%) vs. 15 (2,7%) cazuri în lotul cu stenturi metalice (BMS) ( $p < 0,01$ ) și cazurilor mai puține de revascularizare repetată a vasului țintă în grupul pacienților cu stent farmacologic (DES) față de cei cărora li s-au montat stenturi metalice - 9 (1,6%) vs. 32 (5,7%),  $p < 0,001$ . Rata de mortalitate cardiacă a fost comparabilă în ambele loturi: 16 (2,9%) vs. 20 (3,5%),  $p > 0,05$ . Diferențe la capitolul tromboză intrastent la fel nu s-au înregistrat la - la 5 (0,9%) pacienți cu DES vs. 12 (2,1%) cu BMS ( $p > 0,05$ ). În concluzie cercetătorii au ajuns să afirme că utilizarea stenturilor farmacologice acoperite cu biolimus (substanța antirestenotică biodegradabilă) este mai favorabilă în cazul pacienților cu infarct miocardic acut în comparație cu stenturile metalice [85].

O altă meta-analiză efectuată de echipa dr. Sabate M. în baza trialului COMFORTABLE AMI și a unei alte cercetări clinice randomizate EXAMINATION a ajuns la rezultate similare. Studiul EXAMINATION (Clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial Infarction) a inclus 751 de pacienți cu infarct miocardic acut, care au fost tratați prin implantarea stenturilor farmacologice îmbibate cu substanța antirestenotică biodegradabilă everolimus și 747 de pacienți care au beneficiat de stenturi metalice. În afară de scăderea riscului de infarct miocardic repetat și de revascularizare repetată a vasului țintă s-a demonstrat și scăderea ratei de tromboză intrastent la pacienții asistați cu implant de stent farmacologic [86].

Stenturile farmacologice de prima generație nu au fost recomandate pentru implantare la pacienții cu infarct miocardic acut dată fiind rata mai mare de tromboză intrastent, inclusiv și tardivă, în comparație cu stenturile metalice [87]. Acest aspect a fost studiat de echipa dr. Valgimigli M. prin analiza trialului PRODIGY (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study). Astfel, 2013 pacienți cu infarct miocardic acut au fost randomizați în patru loturi în funcție de tipul stentului implantat: stent metalic și stenturi farmacologice de prima generație (acoperite cu paclitaxel) și de generație nouă (cu zotarolimus și everolimus). Toți pacienții au administrat tratament antiplachetar cu clopidogrel pe o durată de la 6 până la 24 de luni. Rata evenimentelor cardiovasculare majore care a inclus mortalitatea, infarctul miocardic repetat, revascularizarea repetată a vasului țintă și rata cumulativă a trombozei intrastent a fost studiată la 24 de luni de evidență. Probe pentru toata durata planificată s-au obținut de la 99,7% din pacienți. Cea mai mică rată de evenimente cardiovasculare majore s-a înregistrat la pacienții cu stenturi farmacologice acoperite cu everolimus (19,2%), iar cea mai mare - la pacienții cu stenturi metalice (32,1%), la pacienții cu stenturi de prima generație (26,2%) și la cei cu stenturi impregnate cu zotarolimus - 27,8% ( $p < 0,001$ ). Evidența de 2 ani a consemnat că rata de tromboze intrastent a fost mai redusă în cazul pacienților tratați prin implantarea stenturilor farmacologice de generație nouă (1,0% în grupul cu everolimus; 1,4% - în cel cu zotarolimus) în comparație cu stenturile de prima generație (4,6% de cazuri) și cu stenturile metalice (3,6%) ( $p < 0,001$ ) [88].

Stenturile farmacologice de generație nouă și-au demonstrat noninferioritatea față de stenturile farmacologice de prima generație și de stenturile metalice la capitolul mortalității cardiace și superioritatea - prin scăderea ratei de infarct miocardic repetat și de revascularizare repetată pe vasul țintă. Rata de tromboze precoce și tardive intrastent s-a dovedit a fi semnificativ mai mică la pacienții tratați prin implantarea acestui tip de dispozitive. Pentru aceste condiții la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST este recomandată implantarea stenturilor farmacologice de generație nouă.

Folosirea DES de generație nouă pentru asistarea pacienților cu NSTEMI permite scurtarea terapiei antiplachetare duble până la 1 lună la pacienții cu risc hemoragic înalt. Siguranța aplicării terapiei de durată scurtă a fost demonstrată în cadrul analizei efectuate de echipa dr. Urban, care a evaluat pacienții cu risc hemoragic înalt, tratați prin implantarea stenturilor farmacologice îmbibate cu umirolimus vs stenturile metalice. Cercetătorii au ajuns la concluzia că până la 15% din totalul de pacienți care se supun revascularizării miocardice percutane au risc hemoragic înalt. Scurtarea duratei de terapie antiplachetară dublă până la 1 lună la pacienții cărora li s-au implantat stenturi farmacologice de generație nouă sau stenturi metalice se poate reuși fără a crește riscul de mortalitate, infarct miocardic acut repetat sau tromboză intrastent, dar poate

crește rata de restenoze intrastent și apare necesitatea de revascularizare repetată. Riscul legat de restenoza intrastent în mare parte se datorează stenturilor metalice [89].

Un studiu finalizat recent de echipa dr. Bruno Scheller a eficienta balonului farmacologic îmbibat cu paclitaxel cu cea a stenturilor montate pacienților cu NSTEMI. Au fost evaluați 210 pacienți cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST cu leziuni țintă care la estimarea angiografică nu aveau semne de mase trombotice. 104 pacienți au fost tratați prin aplicarea balonului farmacologic. În lotul de pacienți stentați 56% au fost tratați cu BMS, ceilalți 44% - cu DES. În cazul pacienților tratați inițial prin angioplastie cu balon 15% din ei au avut nevoie de implantarea unui stent pentru stabilizarea plăcii. Durata medie de evidență a constituit  $9.2 \pm 0.7$  luni. În condiții de sindrom coronarian acut angioplastia cu balon nu a fost inferioară comparativ cu revascularizarea prin implantare de stent. Rata de evenimente cardiovasculare majore (6,7% la pacienții cu balon farmacologic vs. 14,2% ( $p > 0,05$ ), în special de revascularizare repetată a leziunii țintă (3,8% vs. 6,6% ( $p > 0,05$ )) s-a dovedit a fi comparabilă [90]. Ipoteza enunțată necesită confirmare prin studii cu un număr mai mare de pacienți și cu o evidență mai de durată, luând aminte rata relativ mare de pacienți la care a fost necesară conversia spre implantarea unui stent și, desigur, responsabilitatea mare în caz de abordare a leziunilor coronariene proximale.

Indicația universală de terapie antiplachetară dublă la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST supuși revascularizării miocardice percutane se urmează pe durata de 12 luni. Aceasta se referă și la pacienții cu risc hemoragic înalt în caz dacă în prima lună de evidență pacientul nu a produs o hemoragie activă. Terapia antiplachetară dublă poate fi prelungită și peste 12 luni la pacienții cu risc trombotic mare [91].

În cazul pacienților cu NSTEMI pentru efectuarea intervențiilor de reperfuzie miocardică percutană este recomandat abordul radial, care se va prefera celorlalte căi de acces în toate situațiile posibile. Această recomandare este bazată pe un trial clinic randomizat mare care a investigat două loturi de pacienți cu infarct miocardic acut supuși strategiei invazive: la 4197 de pacienți s-a folosit abordul radial, iar la ceilalți 4202 de pacienți - abordul femural. La 30 de zile de evidență s-a demonstrat rata mai mică de evenimente cardiovasculare majore la pacienți tratați prin abord radial - 369 (8,8%) vs. 429 (10,3%),  $p < 0,05$ . S-a observat și scăderea ratei de evenimente clinice adverse în grupul de pacienți cu abord radial - 410 (9,8%) vs. 486 (11,7%),  $p < 0,01$ , preponderent din contul hemoragiilor majore care nu au necesitat intervenție chirurgicală (1,6% vs. 2,3%,  $p < 0,05$ ) și a ratei de mortalitate de diferite cauze (1,6% vs. 2,2%,  $p < 0,05$ ) [92].

Eficiența trombaspirației mecanice în cazul revascularizării pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST nu a fost dovedită. În cadrul trialului TATORT-NSTEMI (Thrombus Aspiration in Thrombus Containing Culprit Lesions in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) ce a încadrat 440 de pacienți cu NSTEMI la care în timpul coronarografiei au fost

depistate leziuni “culprit” cu conținut trombotic. Subiecții au fost randomizați în două loturi: 221 de pacienți la care s-a aplicat trombectomie adjuvantă vs 219 pacienți la care s-a recurs la angioplastia convențională. Rezultatul angiografic final a fost estimat prin aprecierea fluxului după scorul TIMI și gradul de blush miocardic. La a patra zi după revascularizare s-a efectuat rezonanța magnetică cu scop de a estima întinderea obstrucției microcirculatorii în raport cu masa musculară a ventriculului stâng. Diferențe statistice semnificative nu s-au atins nici pentru volumul obstrucției microvasculare, nici la parametrii angiografici. Reevaluarea clinică la 6 luni nu a atestat diferențe între loturi pentru rata de mortalitate, de infarct miocardic repetat, de revascularizare repetată a vasului țintă și cazuri noi de insuficiență cardiacă congestivă [93].

S-a specificat anterior cum că eficiența aplicării FFR pentru aprecierea severității leziunilor ce cauzează evenimentul coronarian acut este discutabilă. Placa ulcerată fiind labilă din punctual de vedere a importanței ei hemodinamice poate schimba valoarea rezervei fracționate de flux în diferite intervale de timp. FFR a arătată că poate fi aplicat efectiv și sigur la pacienții cu NSTEMI care sunt diagnosticați cu afectare multiconariană pentru aprecierea importanței hemodinamice a leziunilor non-culprit, dar valoarea acestei investigații pentru estimarea prognosticului rămâne incertă [94, 95, 96].

Abordarea pacienților cu NSTEMI la care în timpul coronografiei se depistează afectări coronariene multivasculare trebuie să fie personalizată. Studiile clinice prospective care să investigheze acest grup de pacienți sunt încă insuficiente, iar recomandările actuale sunt bazate pe extrapolarea datelor obținute în cadrul studiilor efectuate pe pacienții cu sindrom coronarian cronic sau STEMI. Este rezonabil ca strategia de revascularizare să fie bazată pe starea clinică a pacientului după abordarea leziunii culprit, pe existența comorbidităților și evaluarea severității și răspândirii procesului aterosclerotic. Pentru trasarea tacticii optime de tratament se poate apela la scorul SYNTAX, ca și în cazul sindromului coronarian cronic.

Revascularizarea completă a leziunilor non-culprit hemodinamic semnificative trebuie să fie asigurată, preferabil în aceeași cură de spitalizare. Multiple studii au demonstrat înrăutățirea prognosticului pe termen lung la pacienții cu revascularizarea incompletă [97].

Echipa de cercetători ghidată de dr. Farooq a analizat trialul clinic randomizat SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) cu scopu de a urmări impactul revascularizării incomplete la pacienții cu leziuni coronariene multivasculare și cu ocluzie cronică totală. Cu revascularizare percutană au fost 98 de pacienți iar cu by-pass aorto-coronarian - 649 de pacienți. Revascularizarea completă a fost atinsă la 52,8% de pacienți din lotul PCI și la 66,9% de pacienți cu by-pass aorto-coronarian. Ocluzia cronică totală s-a dovedit a fi un predictor puternic al revascularizării incomplete în lotul de pacienți tratați intervențional. Reevaluarea la 4 ani a atestat creșterea mortalității și a ratei de

evenimente cardiovasculare și cerebrovasculare majore printre pacienții la care nu s-a asigurat revascularizarea completă, diferența era validă atât în lotul celor tratați prin PCI cât și la pacienții post by-pass aorto-coronarian. Analiza pacienților cu leziuni aterosclerotice triconariene dar fără ocluzie cronică a relevat că și în acest grup clinic revascularizarea incompletă a însemnat adesea agravarea prognosticului pe termen lung [98].

Trialul SMILE (Impact of Different Treatment în Multivessel Non ST Elevation Myocardial Infarction Patients: One Stage Vs Multistaged Percutaneous Coronary Intervention) realizat de o echipă de savanți ghidată de dr. Sardella a avut drept scop să aprecieze impactul revascularizării complete în cadrul unei singure intervenții asupra prognosticului pacienților cu leziuni multiconariene diagnosticați cu NSTEMI. Au fost evaluate două loturi a câte 292 de pacienți care au fost revascularizați complet în cadrul unei singure intervenții și în intervenții etapizate. La 1 an de evidență s-a atestat o rată sumară mai mică de evenimente cardiovasculare și cerebrovasculare majore în lotul de pacienți cu revascularizare efectuată într-un singur timp intervențional (13,63% vs. 23,19% ( $p < 0,01$ )). În grupul de pacienți supuși intervențiilor etapizate s-a estimat o rată semnificativ mai mare de revascularizare repetată pe vasul țintă (8,33% vs. 15,2% ( $p < 0,01$ )). Pentru mortalitatea de cauză cardiacă și rata de infarct miocardic nu au fost estimate diferențe statistic semnificative [99]. Pornind de la evidențele acestei cercetări, la majoritatea pacienților revascularizarea completă efectuată într-o singură intervenție trebuie să fie preferată celei efectuate etapizat.

Ghidul publicat în 2020 de ESC susține această recomandare de a asigura pacienților cu leziuni coronariene multivasculare și sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST o revascularizare completă. În cazul când sunt întrunite condițiile ce țin de starea clinică a pacientului și structura anatomo-morfologică a patului coronarian revascularizarea completă într-o singură etapă poate fi luată în considerație. Aceste recomandări au fost inspirate din evidențele studiului efectuat de echipa Dr. Rathod care a analizat peste 21 de mii de pacienți cu sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST din registrul Societății Intervențiilor Cardiace din Marea Britanie. La evidența de 4.1 ani în grupul pacienților cu revascularizare completă într-o singură etapă s-a dedus o rată mai mică de mortalitate generală față de pacienții cu leziuni multivasculare la care a fost revascularizată doar leziunea culprît (22,5% vs. 25,9%  $p < 0,001$ ) [100].

Un grup aparte sunt pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST care se prezintă la camera de gardă în șoc cardiogen. În cazul acestui grup de pacienți ca și în cazul STEMI revascularizarea altor leziuni decât cea de culprît în cadrul angioplastiei primare este nocivă.

Acest aspect a fost abordat de cercetători ghidată de dr. Thiele H. în cadrul trialului

multicentric CULPRIT-SHOCK (Culprit Lesion Only PCI vs Multi vessel PCI in Cardiogenic Shock). A fost analizata evoluția a 706 pacienți cu infarct miocardic acut și soc cardiogen asociate cu leziuni aterosclerotice triconariene. Subiecții au fost randomizați în funcție de strategia de reperfuție aleasă: revascularizarea exclusivă a leziunii culprit cu eventuala revascularizare ulterioară completă sau revascularizarea completă într-o singură intervenție. La 30 de zile s-au înregistrat următoarele rezultate. Rata sumară de deces sau insuficiență renală care a necesitat hemodializă a fost mai mică în grupul de pacienți la care a fost abordată doar leziunea culprit: 45,9% vs. 55,4% ( $p < 0,01$ ). Revascularizarea completă într-o singură intervenție nu a influențat timpul stabilizării hemodinamice, durata tratamentului inotrop și vasopressor administrat, nivelul troponinei și al creatininei, nu s-au observat evoluții pozitive nici pentru rata de hemoragii și evenimente cerebrovasculare. S-a ajuns la concluzia că revascularizarea completă într-o singură intervenție la pacienții cu infarct miocardic acut complicat cu soc cardiogen nu aduce beneficii și poate agrava prognosticul acestora prin creșterea riscului de deces sau prin insuficiență renală acută care necesită tratament prin hemodializă [101].

### **1.2.5 Valoarea by-pass-ului aorto-coronarian în tratamentul pacienților cu NSTEMI**

Aproximativ 5-10% din pacienți diagnosticați cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST sunt tratați prin by-pass aorto-coronarian [13]. În absența unor date suficiente, bazate pe studii clinice randomizate, pentru pacienții cu NSTEMI timpul optimal de efectuare a by-pass-ului non-urgent se decide reieșind din condițiile individuale ale fiecărui caz.

Se recomandă stoparea preoperatorie a terapiei antiplachetare cu scopul de a preveni complicațiile hemoragice ale tratamentului chirurgical. Până la operație riscul de evenimente ischemice eventual legate de terapia antiplachetară suboptimală este de  $< 0,1\%$ , în timp ce riscul de complicații hemoragice perioperatorii asociate cu inhibitorii de trombocite este de peste 10% [102]. Chiar și în caz de ischemie recurentă sau pe fond de instabilitate hemodinamică, dacă sunt prezente indicațiile de tratament cardiochirurgical, by-passul trebuie să fie efectuat și nu se permite amânarea motivată prin terapie antiplachetară.

Nu există încă date suficiente, bazate pe studii clinice randomizate, care să compare eficacitatea tratamentului cardiochirurgical cu cel intervențional în condițiile pacienților cu infarct miocardic fără elevarea segmentului ST. Informația accesibilă sugerează indirect cum că criteriile aplicate în cazul pacienților cu sindrom coronarian cronic pot fi valabile și la pacienții cu NSTEMI stabilizat în vederea alegerii tacticii optimale de revascularizare [103, 104, 105].

O meta-analiză recentă a studiat datele din trialurile BEST, PRECOMBAT și sYNTAX și a comparat evoluția a 1246 de pacienți cu NSTEMI-SCA și leziuni aterosclerotice multiconariene sau cu afectare de trunchi comun al arterei coronare stângi, pentru care au fost supuși



revascularizării prin PCI sau by-pass aorto-coronarian [105]. Evidența acestora la 5 ani a dedus o rată cumulativă mai redusă de decese de cauze diferite, de infarct miocardic și ictus în grupul de pacienți supuși tratamentului cardiochirurgical (13,4% vs. 18,0%,  $p < 0,05$ ). Rezultatele acestei meta-analize se corelează cu datele obținute în cercetările care susțin ideea aplicării tacticii indicate pentru asistarea sindromului coronarian cronic la pacienții cu NSTEMI stabilizat medicamentos.

Pentru situații dificile este recomandată abordarea pacientului în Heart Team cu aplicarea scorului SUNT AX pentru afectări coronariene multivasculare care permite calcularea riscului în funcție de metoda de revascularizare aleasă [106].

În cazul pacienților cu boală aterosclerotică multicononariană asociată cu diabet zaharat ultimele date arăta superioritatea tratamentului cardiochirurgical prin by-pass aorto-coronarian față de intervenția coronariană percutană, în special în cazul unui sindrom coronarian acut stabilizat prin aplicarea tratamentului medicamentos [107].

### **1.3 Evoluția și tratamentul infarctului miocardic acut fără elevarea segmentului ST la pacienții cu diabet zaharat tip 2**

Ghidul actual al Societății Europene de Cardiologie, destinat pentru managementul pacienților cu sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST, recomandă evaluarea tuturor pacienților cu NSTEMI referitor la prezența diabetului zaharat și de a monitoriza frecvent nivelul glicemiei la pacienții cu diabet zaharat cunoscut sau la cei cu hiperglicemie detectată la momentul spitalizării [10].

Conform datelor publicate de echipa de cercetători din Beijing, China, ghidată de Dr. Mengge Zhou, care a evaluat datele a peste 63 de mii de pacienți cu SCA în cadrul unui studiu dezvoltat împreună cu AHA, incidența diabetului zaharat de tip 2 la pacienții care au dezvoltat sindrom coronarian acut constituie 37,6% și este aproximativ egală printre pacienții care s-au prezentat cu sau fără elevarea segmentului ST (36,8% vs 39,0%). Prevalența s-a dovedit superioară la femei (45,0% vs 35,2%,  $p < 0.001$ ) [14].

Diabetul zaharat are un impact direct asupra mortalității pacienților cu sindrom coronarian acut. Conform datelor obținute de Dr. Sean M. Donahoe et al. în cadrul meta-analizei care a inclus datele a 11 studii desfășurate pe parcursul anilor 1997-2006 asupra a peste 62 de mii de pacienți, la diabetici cu sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST mortalitatea pe parcursul a 30 de zile a fost de 2,1% vs. 1,1% la subiecții non-diabetici ( $p < 0,001$ ). La 1 an după SCA mortalitatea pacienților cu diabet zaharat a ajuns la 7,2% [15].

Reperfuzia miocardică percutană ameliorează prognosticul acestor bolnavi și reduce considerabil rata mortalității. Cercetarea efectuată de Mayada Issa și coautorii care a inclus peste 13 mii de pacienți cu diabet zaharat tip 2 decompensat care au dezvoltat infarct miocardic acut

fără elevarea segmentului ST a ratat rata evident mai mică de mortalitatea intraspitalicească la pacienți care au fost supuși revascularizării miocardice (3.3% vs 12.2%,  $p < 0.001$ ) [108].

Paternalul anatomo-morfologic al leziunilor coronariene la pacienții cu diabet zaharat influențează prognosticul și impactul revascularizării miocardice. Arterele coronariene ale pacienților diabetici sunt mai puțin adaptate să reziste la leziuni stenozante, diabeticii având deficientă abilitatea de a dezvolta colaterale prin care se asigură compensarea aportului de oxigen către segmentele situate distal de plăcile aterosclerotice semnificative, adică incapacitatea de a se remodela ca răspuns la ateroscleroză. Plăcile aterosclerotice la pacienții cu diabet zaharat au o componentă preponderent lipidică, care le predispune spre fisurare. Aspectele morfoanatomice ale leziunilor aterosclerotice au fost descrise de Steven P. Marso et al., echipă care a analizat 119 pacienți cu diabet zaharat și 239 de pacienți cu sindrom metabolic, care au suportat infarct miocardic non Q. Pacienții au fost investigați prin coronarografie, angiotomografie computerizată și ultrasonografie intravasculară. Au fost analizate atât leziunile țintă cât și plăcile aterosclerotice neimplicate în evenimentul coronarian acut. Concluziile cercetătorilor au dedus cum că lungimea leziunii, severitatea leziunii, nucleul necrotic și impregnările de calciu au fost semnificativ mai mari în cazul leziunilor prezente la pacienții cu diabet zaharat și sindrom metabolic. Dar anume nucleul necrotic și calcifierea au fost cele exprimate în leziunile pacienților care au dezvoltat evenimente cardiovasculare majore pe durata medie de evaluare de 3,4 ani [109].

Studiile angiografice au arătat că pacienți diabetici mai des dezvoltă leziuni pe trunchiul comun al arterei coronare stângi și afectări multivasculare, lezarea fiind în multe cazuri difuză și implică și patul microvascular. Acest aspect a fost demonstrat de echipa dr. F. Ledru care a analizat coronarografiile a 466 de pacienți cu glicemie de peste 7,0 mmol/l sau care administrau terapie antiglicemică orală [110]. În multe cazuri pacienții au câteva comorbidități cum ar fi boala cronică renală, afecțiunile cerebrovasculare sau ateroscleroza obliterantă a membrelor inferioare, situații care compromit prognosticul acestor pacienți după revascularizarea miocardică.

Diabetul zaharat este un criteriu independent pentru stratificarea riscului, singura prezență a acestuia este deja apreciată ca și risc de grad intermediar la pacienții cu NSTEMI, el fiind indicație de strategie curativă invazivă în primele 72 de ore de la debutul durerilor. Meta-analiza realizată de echipa de cercetători condusă de O'Donoghue ML a urmărit timp de 12 luni evoluția a 9904 pacienți cu DZ și NSTEMI, apreciind un beneficiu comparabil în ceea ce ține de rata de mortalitate prin IM nonfatal sau de respitalizare din cauza unui sindrom coronarian acut repetat la pacienții supuși strategiei invazive precoce, atât la diabetici, cât și la cei non-diabetici. Dar pentru că riscurile inițiale ale pacienților cu DZ sunt mai accentuate, atunci și reducerea riscului în cifre absolute la aceștia a fost mai pregnantă [111].

Analiza subgrupului de pacienți cu DZ (166 de pacienți) din trialul ICTUS a determinat la

10 ani de evidență o rată comparabilă de mortalitate printre pacienții supuși strategiei invazive precoce (58,5%) și cei supuși strategiei invazive selective (44,4%) ( $p > 0,05$ ). În concluzie cercetătorii au recomandat estimarea adecvată a riscului și beneficiilor înainte de luarea deciziilor cu referire la strategia invazivă de management al pacienților cu NSTEMI și DZ. Pentru aprecierea timpului optim de reperfuzie la această categorie de pacienți nu există încă date suficiente, astfel că a fost sugerată continuarea cercetărilor în această direcție [112].

O altă meta-analiză recentă pe 5324 de pacienți cu NSTEMI supuși revascularizării miocardice a demonstrat rate mai reduse de mortalitate în cursul a 6 luni de supraveghere asupra pacienților cu nivelul inițial elevat al biomarkerilor, cu diabet zaharat, cu vârste de peste 75 de ani sau cu scorul GRACE de peste 140 și care au supuși revascularizării imediate față de cei revascularizați tardiv, dar nu a consemnat reducerea recurenței de infarct miocardic. În lotul general nu s-au observat diferențe statistic semnificative ale ratei de mortalitate și recurențe de IM între pacienți revascularizați imediat și în regim amânat [113].

Tehnicile aplicate pentru revascularizarea miocardică a pacienților cu sindrom coronarian acut asociat cu DZ sunt aceleași ca și la pacienții nondiabetici – abordul radial, implantarea stenturilor farmacologice de ultimele generații, iar la indicație de by-pass aorto-coronarian se recomandă folosirea grafturilor arteriale, în special a arterei mamare interne [76].

Un studiu prospectiv multicentric, randomizat, care a comparat stentul farmacologic acoperit cu substanța restenotică sirolimus cu stentul impregnat cu paclitaxel implantat la pacienți diabetici, a demonstrat superioritatea stenturilor cu sirolimus la 2 ani de evidență prin rata mai mică de evenimente cardiovasculare majore și de revascularizare repetată a vasului țintă, însă fără diferențe pentru rata de infarct miocardic și mortalitate. Această superioritate se nivelează la 4 ani de follow-up. Același studiu a arătat ca folosirea imagisticii intracoronariene și diametrul post PCI mai mare sunt un predictor independent de evoluție clinică favorabilă [114].

O altă cercetare a comparat 149 de pacienți diabetici care au beneficiat de stent farmacologic acoperit cu everolimus cu 151 de pacienți cu DZ la care s-au implantat stenturi acoperite cu sirolimus. Primul lot s-a prezentat cu o rată mai mică de restenoză (0% vs. 4,7%,  $P < 0,05$ ) la 12 luni de evidență, dar fără diferențe semnificative statistic pentru rata de deces, infarct miocardic sau de revascularizare repetată [115].

În literatură sunt puține date care compară eficiența revascularizării percutane și a by-pass-ului aorto-coronarian la pacienții cu NSTEMI asociat cu diabet zaharat. Acest tip de tratament deseori se aplică după stabilizarea medicamentoasă a leziunilor și a stării clinice la pacienți multivasculari sau la cei la care este afectat trunchiul comun al arterei coronariene stângi sau segmental proximal al arterei descendente anterioare. În aceste condiții tratamentul cardiocirurgical și-a demonstrat superioritatea față de angioplastia practică la pacienții

diabetici.

Studiul FREEDOM a comparat revascularizarea electivă prin by-pass sau PCI cu DES de primă generație (94%) la 1900 de pacienți cu diabet zaharat și boală multiconariană, dar fără stenoză de LM. Mortalitate de orice cauză, IM nonfatal sau accident vascular cerebral la 5 ani s-a fixat la 26,6% în grupul PCI, comparativ cu 18,7% - în grupul CABG ( $P < 0,01$ ). După 5 ani de observare pacienții cu diabet tratați pentru afectare multiconariană au avut rate mai mari de evenimente cardiovasculare majore față de cei tratați cu antidiabetice orale [116].

Analizând un registru de 2947 de pacienți cu DZ și sindrom coronarian acut stabilizat, s-au comparat rezultatele de PCI cu cele ale stenturilor farmacologice și ale by-pass-ului aorto-coronarian. La 30 de zile și la un follow-up de 3,3 ani pentru by-passul aorto-coronarian s-a demonstrat superioritate față de PCI, după care s-a înregistrat o rată mai mică de mortalitate, de infarct miocardic și ictus nonfatal [107].

Echipa profesorului Ben-Gal Y. a analizat un subgrup de 1772 de pacienți diabetici cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST din grupul de risc moderat și înalt. 1349 din ei au fost supuși revascularizării percutane, iar ceilalți 423 au fost tratați prin by-pass aorto-coronarian. Toți pacienții aveau leziuni aterosclerotice triconariene cu implicarea arterei descendente anterioare. La 30 de zile în grupul PCI s-a înregistrat o rată mai mică de hemoragii majore (15,3% vs. 55,6%,  $P < 0,0001$ ), de transfuzii de sânge (9,2% vs. 43,2%,  $p < 0,0001$ ) și de insuficiență renală acută (13,4% vs. 33,6%,  $P < 0,0001$ ), dar și o rată mai mare de revascularizări pe alte segmente (6,9% vs. 1,9%,  $p < 0,05$ ). La 1 an de evidență s-a înregistrat o rată mai mare de revascularizări repetate pe segmentele stentate (19,5% vs. 5,2%,  $p < 0,001$ ) precum și diferențe ne semnificative pentru rata de infarct miocardic, ictus și deces la 30 de zile și la 1 an [117].

Rezultatele acestor cercetări sunt în mare parte condiționate de implantarea stenturilor de generații mai vechi. Implementarea tehnologiilor noi în cardiologia intervențională vor putea influența rezultatele în favoarea metodei percutane de revascularizare la pacienți diabetici inclusiv și în cazul afectării coronariene avansate.

După revascularizarea reușită, rata de evenimente cardiovasculare majore pe durata următorilor ani rămâne oricum elevată la pacienții cu diabet, independent de modul de revascularizare. Cercetările viitoare ar trebui să fie axate pe identificarea unor noi tehnici de tratament al bolii pentru a influența evoluția nefavorabilă în cohorta cu risc elevat.

Monitorizarea funcției renale este recomandată la pacienții cu DZ care administrează metformina sistematic și au fost supuși coronarografiei și/sau revascularizării percutane, dar dacă este posibil se va evita administrarea acestui preparat înainte de intervenția percutană și substituind tratamentul antidiabetic oral cu insulină parenteral [118]. Administrarea substanței

de contrast concomitent cu metformina poate provoca dezvoltarea acidozei lactice la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență cardiacă preexistentă [119].

Tratamentul medical optim poate fi preferabil la pacienții cu DZ în caz de stabilizare a simptomelor anginoase în urma tratamentului conservativ, în caz de arie mică de ischemie și o altă localizare a leziunii țintă decât segmentul proximal al arterei descendente anterioare (LAD) sau trunchiul comun (LM). Aceasta recomandare se bazează pe studiul randomizat efectuat de echipa dr. Frye pe 2368 de pacienți cu sindrom coronarian cronic care au fost randomizați în două loturi: cei care au beneficiat de revascularizare concomitent cu tratamentul medicamentos optim și cei care au urmat doar tratamentul conservativ. Nu s-a atestat diferențe semnificative între loturi pentru rata de mortalitate sau alte evenimente cardiovasculare majore [120].

Statusul diabetic se caracterizează printr-o stare procoagulantă, la care contribuie nu doar anomaliile din cascada coagulării. Pacienții cu diabet zaharat prezintă și o hiperagregabilitate plachetară datorată următoarelor circumstanțe:

- Modificări ale permeabilității membranice;
- Modificări ale homeostazei Ca și Mg (crește mobilizarea intracelulară a Ca și scade concentrația intracelulară a Mg);
- Sporirea formării de acid arahidonic;
- Creșterea sintezei de tromboxan A2;
- Micșorarea formării prostaciclinei;
- Scăderea sintezei de NO;
- Creșterea formării factorului activator plachetar și a trombinei.

Pentru acest grup clinic de pacienți este caracteristică și alterarea proceselor de fibrinoliză. Aceste aspecte accentuează importanța terapiei antiagregante și antiplachetare indicate atât până la revascularizare, cât și pe termen lung după intervenție [121].

Tratamentul antiplachetar cu blocatori ai receptorilor P2Y<sub>12</sub> (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) este indicat la toți pacienți diabetici cu NSTEMI în combinație cu aspirina timp de 1 an, mai ales la cei care au fost supuși revascularizării mecanice prin PCI sau By-pass aorto-coronarian. Conform ultimilor studii prasugrelul și ticagrelolul au superioritate față de clopidogrel la pacienții care au suferit sindrom coronarian acut. În cazul ticagrelorului s-a observat scăderea mortalității de cauză cardiovasculară, a infarctului miocardic sau ictusului fără creșterea semnificativă a incidenței hemoragiilor majore [122]. În cazul prasugrelului s-a observat creșterea ratei de hemoragii majore concomitent cu reducerea evenimentelor ischemice, inclusiv a trombozelor intrastent [123].

Terapia antiplachetară dublă pe un termen de până la 3 ani poate fi luată în calcul la pacienții diabetici care suporta terapia fără complicații hemoragice majore [124, 125, 126].

Terapia hipoglicemiantă trebuie să fie administrată la pacienții cu NSTEMI care au valori ale glicemiei de peste 10 mmol/l. Ținta terapeutică este adaptată la condițiile fiecărui pacient în funcție de co-morbidități cu evitarea episoadelor de hipoglicemie [10].

Tratamentul antiischemic la pacienții cu diabet zaharat practic nu se diferă de tratamentul administrat la non-diabetici. Controlul lipidic se asigură prin intervenții ce vizează stilul de viață și de alimentație, prin medicamente hipolipemiante dintre care mai indicate sunt statinele și fibratii. În absența contraindicațiilor se administrează beta-blocantele, blocante ale canalelor de calciu, inhibitori ai enzimei de conversie și nitrați cu durată scurtă și prelungită de acțiune.

Datele literaturii indica faptul că strategia clinică care include o stratificare atentă a riscului, alegerea timpului optimal de aplicare a strategiei invazive, identificarea corectă a tipului preferabil de reperfuzie în funcție de gravitatea afectărilor aterosclerotice și intervenția cu terapia medicamentoasă optimă poate ameliora prognosticul imediat și de durată la pacienții diabetici care dezvoltă infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST.

Dezvoltarea cardiologiei intervenționale prin aplicarea mai largă a metodelor de diagnostic intracoronarian și de imagistică funcțională cu măsurarea rezervei fracționate de flux (FFR) prin tomografia de coerență optică (OCT) sau ultrasonografia intravasculară (IVUS), disponibilitatea stenturilor noi (modificările ce țin de carcasă, sistemele de livrare, substanțele antirestenotice, tehnologia de carcase biodegradabile) va extinde aria de aplicabilitate a revascularizării miocardice percutane, vor crește și rezultatele acestei metode aplicate la pacienții cu diabet zaharat.

### **Sinteza capitolului 1**

Incidența anuală a infarctului miocardic fără elevarea segmentului ST este mai înaltă decât STEMI. Numărul spitalizărilor pentru NSTEMI este unul foarte mare și în țările UE, iar în Statele Unite Americii se ridică la rata de 3/1000 de locuitori.

Mortalitatea intraspitalicească a pacienților cu NSTEMI este mai mică decât cea a pacienților cu STEMI, la 6 luni indicele devine practic egal (12% vs. 13%), dar pe termen lung chiar îl depășește de cel înregistrat în STEMI.

În structura etiopatogenică a infarctului miocardic fără elevarea segmentului ST infarctul de tip 1 (cauzat de ruperea plăcii aterosclerotice) este cel dominant.

Stratificarea riscului conform unor criterii bine stabilite și după valorile scorului GRACE rămân esențiale în alegerea conduitei optimale de tratament în NSTEMI.

Aplicarea de rutină a strategiei invazive la toți pacienții cu NSTEMI-SCA și-a dovedit superioritatea față de strategia invazivă selectivă.

Eficiența revascularizării miocardice de urgență, în primele 2 ore în cazul riscului foarte înalt și în primele 24 de ore - la pacienții cu risc înalt, a fost demonstrată de multiple studii

clinice randomizate.

Timpul optimal de reperfuzie miocardică în cazul pacienților cu NSTEMI din grupurile de risc intermediar și mic rămâne un moment discutabil. Recomandarea ghidurilor Societății Europene de Cardiologie din 2015 de intervenție în primele 72 de ore de la spitalizare se bazează pe meta-analize și studii care nu au avut scopul direct de a evalua acest grup de pacienți.

Vizualizarea patului coronarian pentru a estima afectarea aterosclerotică este esențială în aprecierea riscurilor la pacienții care dezvoltă infarct miocardic fără elevarea segmentului ST.

Tehnicile intervenționale aplicate în timpul abordării plăcii vulnerabile, cum este în cazul pacienților cu NSTEMI, se deosebesc de cele folosite în sindromul coronarian cronic și necesită multă vigilență pentru a se reduce riscul unei eventuale embolizări pe patul coronarian distal.

Evoluția pacienților cu NSTEMI încadrați în grupul de risc intermediar și mic (conform ghidului din 2015) și care în ghidul publicat în anul 2020 au fost comasați într-un singur grup de risc scăzut, permite amânarea intervenției de revascularizare în scopul de a stabiliza placa ulcerată prin aplicarea tratamentului medicamentos și de a preveni eventuale complicații embolice ce pot surveni în perioada imediată după intervenție de revascularizare.

Prezența diabetului zaharat influențează evoluția infarctului miocardic acut fără elevarea segmentului ST, fiind în relație directă cu prognosticul nefavorabil și cu rata de complicații survenite la distanță.

## 2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

### 2.1 Caracteristica studiului și calcularea loturilor

Pentru realizarea scopului propus a fost efectuat un studiu clinic experimental, prospectiv, care a fost desfășurat în perioada anilor 2016-2020 în conformitate cu Principiile Declarației de la Helsinki – WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Cercetarea a fost aprobată de Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, fiind examinat la ședința din 30 mai 2016, cu emiterea avizului favorabil nr. 58 din 03.06.2016.

A fost stabilit numărul necesar (volumul eșantionului) de participanți pentru includerea în studiu conform următoarei formule:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 P(1-P)}{(P0 - P1)^2}$$

Unde:  $P = (P0 + P1) / 2$

$Z\alpha$  – valoarea tabelară (pragul de semnificație /probabilitatea erorii de tip I) = 1.96.

$Z\beta$  – valoarea tabelară (probabilitatea erorii de tip II) = 1.65.

$P0$  – proporția complicațiilor la pacienți care administrează un tratament cunoscut (o valoarea din surse bibliografice) = 35% (0.35).

$P1$  – proporția complicațiilor la pacienți care administrează un tratament nou/modificat (se stabilește de către cercetător) = 14% (0.14).

$f$  – proporția subiecților din studiu care pot abandona studiu din motive diferite (factorul de ajustare a volumului eșantionului pentru non-răspuns) = 10% (0.1).

Dacă introducem datele existente în formula respectivă, obținem că mărimea lotului de cercetare trebuie să fie nu mai mică de 126 de respondenți ( $n=126$ ). Reieșind din regulă, că raportul dintre loturi trebuie să fie 1:1, atunci mărimea lotului de control tot este de 126 de respondenți.

### 2.2 Caracteristica materialului clinic

Criteriile de includere în studiu au fost:

- Infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST;
- Risc ischemic intermediar sau mic atribuit;
- Revascularizare miocardică percutană aplicată în intervalul terapeutic de 0-72 de ore, sau 73 de ore - 30 de zile de la debutul simptomelor.

În cercetare au fost incluși 252 de pacienți care au suportat în ultimele 30 de zile infarct miocardic acut fără supradenivelarea segmentului ST, pentru care au fost tratați prin angioplastie și care se încadrau conform scorului GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) și



criteriilor propuse de Societatea Europeană de Cardiologie în grupurile de risc intermediar și mic. Pacienții au fost internați la IMSP “Institutul de Cardiologie” și Spitalul Polivalent NOVAMED, în perioada ianuarie 2017 – decembrie 2018.

Diagnosticul de NSTEMI a fost emis în baza criteriilor clinice, electrocardiografice, ecocardiografice și enzimatic. Astfel diagnosticul de infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST a fost confirmat prin apariția acceselor de durere toracică sugestivă ischemiei acute de miocard cu durată de peste 20 min, însoțită de subdenivelarea segmentului ST cu peste 1,0 mm și/sau modificarea undelor T în mai mult de două derivații standarte la examenul ECG și/sau apariția unei zone noi de dereglare cinetică la examenul ecocardiographic și/sau creșterea enzimelor cardiace (fracția MB a creatinkinazei și troponina cardiacă) [127].

Pacienții din categoria cu risc cardiovascular foarte înalt, conform ghidului actual al Societății Europene de Cardiologie, au fost supuși strategiei invazive de tratament în cursul primelor 2 ore de la internare și nu au fost incluși în studiu. În grupul de risc foarte înalt se încadrau pacienții care întruneau cel puțin unul din următoarele criterii: instabilitate hemodinamică sau șoc cardiogen, recurența anginei pectorale refractară la tratament, aritmii cu pericol vital sau stop cardiac, complicații mecanice ale infarctului miocardic, insuficiență cardiacă acută, schimbări ale segmentului ST sau undei T, în special supradenivelarea intermitentă de segment ST.

Pacienții din grupul de risc înalt care corespundeau cel puțin unui criteriu din următoarele: creșterea semnificativă a enzimelor cardiace în dinamic (în ghidul actual al Societății Europene de Cardiologie pentru managementul sindromului coronarian acut fără elevarea segmentului ST acest criteriu este formulat ca “Diagnostic de IM stabilit în baza nivelului elevat de enzime de necroză miocardică” [10], schimbări dinamice de segment ST sau ale undei T (simptomatică sau silențioasă), scor GRACE de peste 140, erau supuși revascularizării în primele 24 de ore și la fel nu se luau în considerare de studiul actual.

Grupul țintă al cercetării au fost pacienții din grupul de risc intermediar și mic, plus pacienții care conform ghidului sunt stratificați în grupul de risc înalt - cu enzime cardiace pozitive, dar fără creșterea în dinamică a acestora. Criteriile care anunță un risc intermediar sunt: diabetul zaharat, insuficiența renală, fracția de ejeție (FE) a ventriculului stâng (VS) de sub 40% sau insuficiență cardiacă congestivă, angină periinfarctică precoce, intervenție coronariană percutană sau by-pass aorto-coronarian în antecedente, scor GRACE >109 și < 140. Pacienții din acest grup se abordau intervențional în primele 72 de ore de la debutul bolii, dacă au fost internați în această perioadă de timp, dacă nu se încadrau, se tratau intervențional în regim de program.

Pacienții care nu corespundeau nici unui criteriu din cele susmenționate au fost incluși în

grupul de risc mic și au fost evaluați pentru prezența anginei pectorale. Cei cu semne clinice și paraclinice de angină pectorală au fost supuși tratamentului prin angioplastie în regim de program, dacă în timpul coronarografiei li s-au depistat leziuni cu grad de stenoză severă sau leziuni moderate dar FFR pozitive [127].

**Criteriile de excludere din studiu:**

- Risc cardiovascular foarte înalt și înalt;
- Infarct miocardic suportat anterior;
- Cardiomiopatie dilatativă;
- Cardiomiopatie postinflamatorie;
- Cardiomiopatie hipertrofică;
- Stenoză coronariană ce a cauzat infarctul < 50% și FFR > 0.80;
- Prezența stenozelor de >75% pe alte vase decât cel incriminat de IMA;
- By-pass aorto-coronarian sau angioplastie coronariană în anamneză;
- Valvulopatii semnificative (insuficiență de gr. III-IV, stenoză de grad mediu și sever);
- Hipochinezie difuză a ventriculului stâng la ecocardiografie;
- Insuficiență renală avansată.

Au fost completate două loturi a câte 126 de pacienți în fiecare: lotul I (lotul de control) a inclus pacienți supuși revascularizării miocardice prin angioplastie în primele 72 de ore de la debutul simptomelor și lotul II (lotul de studiu) – pacienți care au fost tratați prin angioplastie în perioada 72 de ore – 30 de zile de la debutul afecțiunii. Această randomizare a fost efectuată cu scopul de a cerceta pe palierul primelor două obiective investigaționale.

În conformitate cu obiectivele doi și trei, loturile I și II au fost repartizate în subloturi în funcție de evoluția fracției de ejeție în primele zile după revascularizare și la șase luni după intervenție. Subloturile departajate în lotul I: sublotul I-1 cu 71 de pacienți, la care fracția de ejeție s-a majorat cu 2% sau mai puțin și sublotul I-2 - 55 de pacienți, la care fracția de ejeție timp de șase luni a crescut cu peste 2%. Subloturile din lotul II s-au repartizat precum urmează: sublotul II-1 cu 64 de pacienți care aveau creșterea fracției de ejeție cu 4% sau mai puțin și sublotul II-2 cu 62 de pacienți, la care creșterea FE a fost de peste 4%.

Pentru a exclude influența timpului de revascularizare, lotul general a fost subdivizat și el în funcție de evoluția fracției de ejeție a ventriculului stâng în două subloturi: sublotul G-1, care a inclus 129 pacienți, la care FE timp de șase luni a crescut cu 3% sau mai puțin și încă 2 pacienți decedați pe parcursul evaluării, și lotul G-2 cu 121 de pacienți la care FE a crescut cu peste 3%.

Diabetul zaharat (DZ) este un factor de risc potent, care influențează dezvoltarea și evoluția afecțiunilor cardiace, în special a cardiopatiei ischemice. Din acest motiv a fost separat

un grup din 59 de pacienți care concomitent cu infarctul miocardic acut fără elevarea segmentului ST sufereau și de diabet zaharat.

Evoluția acestor pacienți a fost comparată cu grupul de 193 de pacienți non-diabetici. În ambele grupuri au fost analizate următoarele aspecte: anatomia coronariană, gradul de afectare aterosclerotică, caracteristicile leziunilor care au cauzat evenimentul coronarian, particularitățile tehnice legate de intervenția de revascularizare miocardică percutană, rezultatul angiografic al intervenției, rata complicațiilor, starea clinică după reperfuzie, durata spitalizării și evoluția pacienților pe termen mediu.

Reevaluarea s-a efectuat în dinamic la 6 luni după intervenția de revascularizare și a vizat următoarele:

- constatarea evenimentelor cardiovasculare majore (MACE): deces, infarct miocardic repetat, revascularizare miocardică repetată.

- evaluarea clinică: gradul de insuficiență cardiacă, prezența semnelor de angină pectorală și severitatea acesteia, tensiunea arterială sistolică(TAS), tensiunea arterială diastolică (TAD) și frecvența cardiacă (FC).

- evaluarea paraclinică: înregistrare ECG, ecocardiografie și test de efort.

- evaluarea prin coronarografie s-a efectuat la 9 (3,6%) pacienți care prezentau semne clinice de angină pectorală și aveau testul de efort pozitiv.

- estimarea complianței pacienților la tratamentul recomandat.

Design-ul studiului inițiat de noi este redat schematic în figura 2.1:

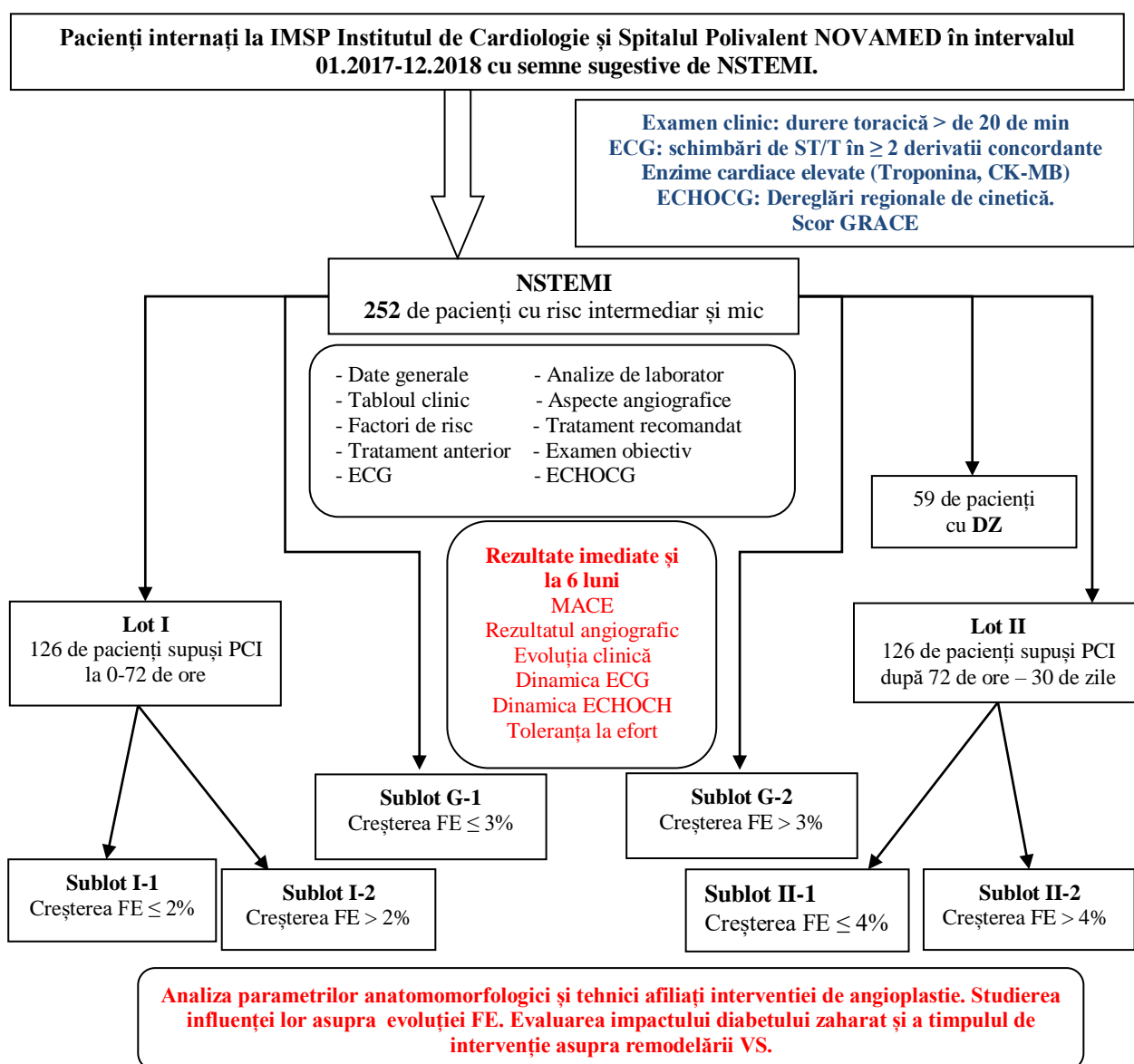


Figura 1.1. Design-ul cercetării

## 2.3 Metode de diagnostic

### 2.3.1 Examenul primar

Examenul primar la încadrarea în studiu a inclus analiza datelor demografice (vârsta, sexul, locul de trai, ocupația și starea civilă) și istoricul bolii: prezența sau lipsa semnelor de angor pectoral până la dezvoltarea sindromului coronarian acut, caracteristica semnelor anginoase prezente, durata și intensitatea crizelor, evidențierea factorilor declanșatori - efortul fizic, variațiile termice, stresul sau altele, răspunsul durerii la administrarea preparatelor vasodilatatoare, în special a nitroglicerinei.

Angina pectorală prezentă anterior a fost clasificată în instabilă și stabilă. La pacienții cu angină pectorală stabilă s-a estimat și clasa funcțională New York Heart Association (NYHA).

S-a studiat și tratamentul administrat de pacienți înainte de includerea în studiu. S-au luat

în considerație și circumstanțele în care s-a dezvoltat sindromul coronarian acut: dureri cu debut subit sau au progresat în amonte, durata celei mai lungi crize de angor. S-au luat în considerare și parametrii durerii: localizarea, caracterul, intensitatea, iradierea durerii.

la examinarea primară a pacienților încadrați în studiu cu atenție deosebită s-au precizat factorii de risc prezenți.

Hipertensiunea arterială a fost gradată în conformitate cu ghidul actual de hipertensiune arterială al Societății Europene de Cardiologie (ESC) din 2018. Aceste date sunt prezentate în tabelul 2.1 [129]:

Tabelul 2.1. Clasificarea hipertensiunii arteriale

Categoria	Tensiunea sistolică (mmHg)		Tensiunea diastolică (mmHg)
Optimă	<120	și	<80
Normală	120–129	și/sau	80–84
Normal înaltă	130–139	și/sau	85–89
Gradul 1	140–159	și/sau	90–99
Gradul 2	160–179	și/sau	100–109
Gradul 3	>180	și/sau	>110
Hipertensiune sistolică izolată	>140	si	<90

S-a cercetat stagiul hipertensiunii arteriale, dacă s-a administrat sau nu tratament antihipertensiv, cât timp s-a administrat tratamentul, a fost sau nu efectiv și dacă au fost atinse valorile țintă.

Obezitatea a fost apreciată prin calcularea indicelui masei corporale (IMC), s-a precizat vechimea obezității și tipul de distribuire a țesutului adipos: abdominal sau gluteo-femural.

La pacienții din studiu s-a cercetat complex diabetul zaharat, ca și factor de risc important, precizând istoricul de diabet zaharat, valorile maxime de glicemie, tratamentul specific administrat.

Dislipidemia s-a estimat după nivelul colesterolului total și al fracțiilor de HDL și LDL colesterol. A fost apreciată durata dislipidemie, tratamentul specific urmat, prezența semnelor cutanate: xantoame sau xantelasme.

Anamnestical erodolateral a fost cercetat pe punctul de factor de risc și prezență agravantă în afecțiunile cardiovasculare.

Tabagismul, stagiul de fumător al pacientului și durata consumului sistematic de tutun au fost înregistrate. Consumul de alcool și cafea la fel au fost luate în calcul la pacienții înrolați în cercetare.

A fost cercetată anamneza comorbidităților - accidentul vascular cerebral ischemic sau hemoragic suportat, aritmiile ventriculare și supraventriculare, afecțiunile pulmonare și

infecțioase.

### 2.3.2 Examenul obiectiv

Măsurători antropometrice: înălțimea (cm) și masa corporală (kg), în baza cărora a fost calculat IMC după formula (2.1):

$$\text{IMC} = m(\text{kg})/h(\text{m})^2 \quad (2.1)$$

Conform datelor Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și Asociației Americane a Inimii (AHA), parametrul limită pentru pacienții normoponderali este de 25.0 kg/m<sup>2</sup>. Creșterea acestui parametru este direct proporțională cu amplificarea riscurilor cardiovasculare (130). Gradele obezității în funcție de IMC sunt prezentate în tabelul 2.2:

Tabelul 2.2. Gradele obezității trasate în funcție de valorile IMC

Gradul obezității	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Supraponderal	25,0-29,9
Obezitate, grad 1	30,0-34,9
Obezitate, grad 2	35,0-39,9
Obezitate, grad 3	≥40,0

Sistemul cardiovascular a fost examinat prin măsurarea indicilor hemodinamicii centrale: tensiunea arterială sistolică (TAS), tensiunea arterială diastolică (TAD) și frecvența cardiacă (FC). Înregistrarea acestor indici a fost efectuată la internarea pacienților în staționar și în timpul controlului repetat la șase luni după intervenția de revascularizare.

### 2.3.3 Determinarea riscului ischemic prin Scorul GRACE

Scorul GRACE este destinat pentru estimarea riscului cardiovascular și ia în calcul factori ușor de evaluat cu o putere predictivă crescută, cum ar fi vârsta, frecvența contracțiilor cardiace, tensiunea arterială sistolică, nivelul creatininei serice, devierea de segment ST pe ECG, nivelul crescut al biomarkerilor cardiaci și istoric de stop cardiac. Fiecare din acești factori în funcție de valoare acumulează un număr de puncte (Tabelul 2.3) care în sumă constituie punctajul sumar al scorului GRACE (Formula 2.2) [128].

Tabelul 2.3. Punctajul utilizat pentru calcularea scorului GRACE

Parametri evaluați	Nr.puncte (p)	Parametru	Nr.puncte (p)
<b>Vârsta (ani)</b>		<b>Frecvența cardiacă</b>	
<29	0	(b/min)	0
30-39	0	≤49	3
40-49	18	50-69	9

50-59	36	70-89	14
60-69	55	90-109	23
70-79	73	110-149	35
80-89	91	150-199	43
≥90	100	≥200	
<b>IC (Killip)</b>		<b>Stop cardiac</b>	43
CF I	0		
CF II	21		
CF III	43		
CF IV	64		
<b>TAS (mmHG)</b>		<b>Creatinina (mg/dL)</b>	
≤79	24	0-0,39	1
80-99	22	0,4-0,79	3
100-119	18	0,8-1,19	5
120-139	14	1,2-1,59	7
140-159	10	1,6-1,99	9
160-199	4	2-3,99	15
≥200	0	≥4	20
<b>Devierea segmentului ST</b>	11	<b>Elevarea enzimelor cardiace</b>	15

(2.2)

$$\text{Scorul GRACE} = \text{Vârsta (p)} + \text{IC (Killip) (p)} + \text{TAS (p)} + \text{Deviere ST (p)} + \text{FC (p)} + \text{Stop cardiac (p)} + \text{Creatinina (p)} + \text{Enzime cardiace elevate (p)}$$

Pentru calcularea mai simplă a acestui scor au fost create calculatoare automate online.

Unul din acestea este disponibil accesând link-ul: <https://www.mdcalc.com/grace-acs-risk-mortality-calculator>.

### 2.3.4 Metode instrumentale de diagnostic

Pentru evaluarea pacienților incluși în cercetare s-au folosit următoarele metode instrumentale de diagnostic:

Examenul ECG de repaos în 12 derivații standard s-a efectuat la aparatul “CARDIOLINE AR1200adv” (Cardioline S.p.A, Italia) cu viteza de înregistrare de 25 mm/s, în poziția de decubit dorsal a examinatului, conform metodei standard. Investigația se efectua la internare, a doua zi după intervenția de revascularizare miocardică percutană și în timpul controlului la șase luni după intervenție.

S-au analizat: ritmul cardiac, prezența extrasistolelor ventriculare sau supraventriculare, conducerea intraventriculară, dar accentul principal a fost pus pe denivelarea segmentului ST și aspectul undei T, urmărind și prezența undelor Q ca principal indiciu al ischemiei miocardice.

Examenul ecocardiografic transtoracic (EcoCG) s-a efectuat în două centre, în funcție

de locul internării pacientului. La IMSP Institutul de Cardiologie investigația a fost efectuată în colaborare cu prof. dr. Ciobanu la aparatul "PHILIPS Hd11 Xe" (Koninklijke Philips N.V., Olanda) în regim M, B și Doppler cu transductor de 2,0-2,5 mHz. La Spitalul Polivalent NOVAMED în colaborare dr. M. Gorohova la aparatul "GE Vivid S6" (General Electric, USA) operând cu un transductor identic în aceleași regimuri.

Investigația s-a efectuat a doua zi după intervenția de revascularizare miocardică și apoi la evaluarea repetată după 6 luni de la intervenție.

EcoCG a permis aprecierea vizuală a următorilor parametri cardiaci: funcția aparatului valvular care evidențiază: stenoze valvulare sau diferite grade de insuficiență funcțională a acestora, prezența defectelor în peretele interventricular și cel interatrial, dimensiunile cavităților cordului (atriul stâng (AS), ventriculul stâng (VS), atriu drept (AD), ventriculul drept (VD); grosimea pereților VS (septul interventricular (SIV) și peretele posterior al VS (PPVS)); prezența dereglărilor de cinetică globală și regională (hipokinezia, akinezia); funcția sistolică a VS (fracția de ejeție (FE)); presiunea în artera pulmonară. S-a estimat gradul de indurație și calcifiere a diferitor structuri cardiace. S-au măsurat diametrele și volumele telesistolice (DTS, VTS) și telediastolice (DTD, VTD) ale VS. S-au diagnosticat complicațiile mecanice ale infarctului miocardic ca: aneurismul VS, trombii intracavitari, rupturile totale sau parțiale de cordaje ale valvei mitrale (VM), dilatarea inelului VM.

La șase luni după infarctul miocardic tratat intervențional investigația de acest gen a permis evaluarea gradului de remodelare a cordului ca și consecință a necrozei de diferit volum în miocard.

Testul de efort s-a efectuat la Spitalul Polivalent NOVAMED în parteneriat cu dr. O. Cenușă și se aplica pacienților care nu aveau contraindicații la momentul evaluării repetate la șase luni. În total au fost evaluați 244 de pacienți din ambele loturi. Investigația s-a efectuat prin cicloergometrie (CEM) la instalația "CARDIOLINE cube stres" (Cardioline S.p.A, Italia).

CEM s-a efectuat după metoda continuă, cu viteza de pedalare 60 de rotații pe minut, începând cu 25 Wt, fiecare treaptă a testului îndeplinindu-se curs de 2 minute. ECG, FC și tensiunea arterială (TA) se monitorizau continuu. La fiecare etapă sarcina se creștea cu 25 Wt. Criteriile de oprire a testului au fost:

- atingerea criteriilor țintă (85% din FC maximală). FC maximală se calcula după formula (2.3):

$$FC \text{ max.} = 220 - \text{vârsta (ani)}; \quad (2.3)$$

- criză acută de angină pectorală;
- dispnee severă;
- schimbări ischemice pe ECG: supradenivelarea segmentului  $ST \geq 1 \text{ mm}$  sau subdenivelarea



orizontală sau oblică descendentă a segmentului ST  $\geq 2$ mm la 0,08 secunde de la punctul J;

- apariția dereglărilor de ritm: extrasistolie frecventă, fibrilație atrială sau altele;
- dereglări de conductibilitate atrioventriculară și/sau intraventriculară;
- scăderea TA sub nivelul inițial;
- creșterea TA peste 230/130 mm Hg;
- claudicații – dureri ischemice în membrele inferioare;
- refuzul pacientului de a continua testul din alte motive.

Pe parcursul întregului test a fost urmărită electrocardiograma în 12 derivații. La finele testului parametrii hemodinamici se înregistrau continuu până la revenirea completă la statutul inițial și până la dispariția semnelor clinice apărute.

Au fost înregistrate următoarele indicii:

- durata totală a efortului fizic (în minute);
- TA și FC la începutul și la finele testului;
- prezența, tipul și gradul schimbărilor de pe segmentul ST;
- apariția semnelor clinice anginoase;
- asocierea între semnele clinice afișate și schimbările ECG;
- toleranța de efort;
- corelația între toleranța joasă la efort și apariția semnelor ECG de ischemie.

Nu au fost supuși testului de efort pacienții cu accese anginoase recurente asociate cu schimbări ischemice pe ECG de repaos, pacienții cu grad sever de insuficiență cardiacă (IC) (NYHA III-IV), cu stenoză severă de valvă aortică, tromboembolism pulmonar, miopericardite, sau când din alte motive non-cardiace testul nu a fost posibil de efectuat [3].

Testul a fost interpretat drept pozitiv în cazul apariției la efort a supra- și subdenivelării segmentului ST de  $>1$ mm la 0,08 secunde de la punctul J în comparație cu ECG de repaos.

Neconcludent s-a considerat testul care a fost stopat înainte de atingerea FC țintă (85% din FC maximă) în absența modificărilor susmenționate pe segmentul ST.

Negativ s-a considerat testul la care a fost atinsă FC țintă și nu s-au înregistrat modificări ischemice pe traseul electrocardiografic.

Coronarografia a fost realizată în cadrul laboratoarelor de cateterism cardiac de la IMSP Institutul de Cardiologie și Spitalul Polivalent NOVAMED în echipă cu medicii specialiști Artiom Surev, Ion Popovici, Marcel Abras, Andrei Grib și Eugeniu Calenici. Aparatajul folosit a fost de marca General Electric INNOVA și Siemens Artis One. Pentru investigație și intervenția ulterioară s-au folosit trei căi de abord: artera radială dreaptă, artera femurală comună dreaptă și artera brahială dreaptă. Puncția s-a efectuată după metoda Seldinger. În cazul abordului radial și brahial hemostaza s-a asigurat prin compresie manuală, în cazul abordului

femural s-a aplicat și stemul de închidere a locului de puncție Angio-Seal (Terumo, Japonia).

Investigația a permis vizualizarea arterelor coronariene și analiza următorilor parametri :

- anatomia coronariană, dominantă patului coronarian.
- tortuozitatea arterelor, severitatea căreia s-a clasificat de trei tipuri:

*Tipul I* presupune o tortuozitate de mare amplitudine - frecvență joasă, curbe sinuoase, în formă de C și S.

*Tipul II* este definit de curbe de amplitudine și frecvență medie.

*Tipul III* se caracterizează prin tortuozitate de joasă amplitudine - frecvență înaltă, care apar în formă de ghemuri compacte [132].

- extinderea leziunilor aterosclerotice (afectare mono-, bi- și triconariană )
- identificarea leziunii țintă și aprecierea gradului de stenoză.

În funcție de gradul de stenoză leziunile coronariene au fost repartizate precum este prezentat în tabelul 2.4:

Tabelul 2.4. Clasificarea leziunilor coronariene în funcție de severitatea stenozei

Leziunea estimată	Gradul de stenoză
Leziune neimportantă	<25%
Leziune moderată	25-50%
Leziune moderat-severă	51-75%
Leziune severă	76-90%
Leziune critică	91-99%
Ocluzie	100%

În cazul leziunilor severe, critice și în ocluzii a fost estimată și colateralizarea: intensitatea colateralizării, sursa ei extrasistemică sau intrasistemică.

- morfologia și prezența calciului, caracteristica plăcilor aterosclerotice (în măsura posibilităților metodei radiologice).

Pentru detectarea calcificării arterelor coronariene coronarografia are o sensibilitate scăzută spre moderată în comparație cu ecografia intravasculară (IVUS) și tomografia computerizată, dar este foarte specifică (valoare predictivă pozitivă elevată). Calcifierea arterelor coronariene evidentă angiografic este adesea clasificată în 3 grupuri: ușoară, moderată și severă. Calcifierea severă este definită cel mai frecvent ca și o radioopacitate văzută fără mișcare cardiacă înainte de injectarea substanței de contrast, leziunea afectând de obicei ambele părți ale lumenului arterial. Calcifierea moderată este o radioopacitate notată doar în timpul ciclului cardiac înainte de injecția de contrast [133].

*Implicarea în procesul aterosclerotic a unei bifurcații importante.* Când este implicată

bifurcația gradul de afectare se apreciază atât la originea ramului lateral, cât și pe segmentele pre- și post-bifurcație ale ramului principal. În funcție de redistribuirea plăcii aterosclerotice la bifurcații afectările respective se împart conform clasificății MEDINA, care este prezentată mai jos:

Leziunile de bifurcație sunt numerotate cu trei cifre. Prima cifră corespunde segmentului pre-bifurcație a ramului principal, a doua cifră descrie afectarea segmentului post-bifurcație a ramului principal și a treia cifră corespunde cu originea ramului lateral. Se iau în considerație stenozele cu severitate de peste 50%. Dacă stenoza este prezentă segmentului respectiv i se atribuie cifra 1. Dacă segmentul nu este afectat – cifra 0. De exemplu, bifurcația în care ramul principal este afectat și pre- și post -bifurcație, dar ramul lateral este intact, bifurcația va fi clasificata după MEDINA ca 1.1.0. [134].

A fost estimat și rezultatul angiografic după efectuarea intervenției de revascularizare a leziunii ce a definit sindromul coronarian acut. Rezultatul final s-a apreciat prin analiza fluxului sangvin la finalul intervenției. Pentru a aprecia fluxul final au fost aplicate două sisteme de gradație. Primul sistem de gradație este sistemul TIMI (Trombo lysis in myocardial Infarction). Acest sistem este prezentat în tabelul 2.5 [18]:

Tabelul 2.5. Sistem de apreciere a fluxului coronarian după TIMI

<b>Grad TIMI</b>	<b>Caracteristica fluxului</b>
Grad TIMI 0	Stagnarea completă a substanței de contrast în artera vinovată de infarct miocardic
Grad TIMI I	Penetrarea neînsemnată a substanței de contrast mai distal de leziunea inculpată de infarct dar fără perfuzia patului coronarian distal
Grad TIMI II	Penetrarea substanței de contrast în patul coronarian al vasului incriminat dar cu întârziere în comparație cu vasul sănătos
Grad TIMI III	Perfuzia completă a vasului inculpat de infarct cu flux egal cu cel al vaselor sănătoase

Al doilea sistem de gradație a fluxului coronaian folosit era gradația după “blush” miocardic (MBG - Myocardial Blush Grade), cu rezultatele prezentate în tabelul 2.6 [135]:

Tabelul 2.6. Sistem de apreciere a fluxului coronarian după “blush” miocardic

<b>MBG</b>	<b>Caracteristica fluxului</b>
Grad 0	Contrastul nu ajunge în patul microvascular. Lipsa sau prezența minimă a aspectului de sticlă mată sau opacifiere la nivelul miocardului afectat ce anunță absența perfuziei.
Grad 1	Substanța de contrast pătrunde în patul microvascular dar nu se spală și miocardul afectat rămâne cu aspect de sticlă mată sau opacifiat și în timpul următoarei achiziții la intervalul de 30 de secunde.
Grad 2	Pătrunderea și eludarea substanței de contrast din patul microvascular se

	produce lent. Contrastul rămâne la nivel de microcirculație curs de peste 3 cicluri cardiace.
Grad 3	Pătrunderea și eludarea normală a substanței de contrast din patul coronarian microvascular – egală cu cea din arterele neafectate.

În cadrul coronarografiei s-a analizat și volumul de substanță de contrast folosită (sumar pentru coronarografie și angioplastie), apoi și numărul de aplicații radiologice efectuate (sumar pentru coronarografie și angioplastie), rata complicațiilor la locul puncției în funcție de abordul folosit.

*Tomografia prin coerență optică (OCT – Optical Coherence Tomography)* este un sistem imagistic invaziv bazat pe lumină care oferă imagini cu rezoluție spațială foarte elevată ale arterelor coronare și stenturilor montate [136].

Angiografia coronariană oferă o „lumenogramă” în timp real a anatomiei coronariene și rămâne cea mai utilizată tehnică imagistică invazivă pentru diagnosticarea bolii coronariene și ghidarea intervenției coronariene percutane (PCI). Cu toate acestea, angiografia are o serie de limitări inerente, inclusiv cele care derivă din proiecția în 2 dimensiuni a arborelui coronarian tri-dimensional, precum și limitări pentru evaluarea peretelui vascular, compoziția plăcii și întinderea și distribuția placilor aterosclerotice. Angiografia presupune inerent și o mare variabilitate a estimării vizuale privind gradul de stenoză, erori fiind admise inclusiv de către operatorii cu experiență. Segmentele de arteră coronariană care apar normale pe angiografie pot avea o povară semnificativă de ateromatoză. Segmentele bolnave, angiografic apărând non-stenotice, suferă modificări compensatorii ca răspuns la acumularea plăcilor prin extinderea exterioară a lamelor elastice externe pentru a menține zona lumenului permisivă (adică, remodelarea pozitivă) [137].

Din acest motiv în cadrul studiului au fost realizate 5 investigații OCT cu scopul de a stabili o corelație între aspectul angiografic al leziunilor ce cauzează sindromul coronarian acut și morfologia leziunilor vizualizată prin metode imagistice intravasculare.

OCT s-a efectuat în laboratorul de cardiologie intervențională al IMSP “Institutul de Cardiologie” pe utilajul “Saint Jude Medical” modelul “ILUMIEN”. S-au folosit catetere de OCT “Dragonfly OPTIS”. Înregistrarea se efectua în regim “pull-back” automat cu viteza de 15mm/sec. O singură înregistrare permitea vizualizare unei porțiuni de artera cu lungimea de 50 de mm. La necesitate se proceda o înregistrare repetată pe altă porțiune a arterei coronariene.

*Rezerva fracționată de flux (FFR – fractional flow reserve)* este un instrument de diagnostic bazat pe dovezi de semnificație fiziologică a stenozei coronariene la pacienții cu boală coronariană stabilă și reprezintă determinarea raportului dintre fluxul de sânge maxim într-o arteră coronariană bolnavă și debitul teoretic maxim într-o arteră coronariană normală. Un FFR

de 1.0 este acceptat ca fiind unul normal. O FFR mai mică de 0,75-0,80 este considerată, în general, asociată cu ischemia miocardică [138].

Datorită disfuncției microvasculare în sindromul coronarian acut, informațiile obținute din evaluarea FFR ar putea fi mai puțin fiabile și, prin urmare, rolul lor clinic rămâne controversat, iar rezultatele studiilor publicate în prezent sunt discrepante. Doar câteva studii clinice randomizate arată eficacitatea intervenției coronariene percutane ghidate de FFR în sindromul coronarian acut. În consecință, rolul acestui indicator în scenariile acute rămâne subestimat [139].

În cercetarea efectuată au fost incluși o serie de pacienți care în timpul coronarografiei au fost diagnosticați cu leziune posibilă de infarct miocardic cu stenoză de severitate moderată sau moderat-severă. La acești pacienți semnificația hemodinamică a leziunilor a fost dovedită prin aprecierea rezervei fracționate de flux.

FFR s-a estimat în laboratorul de cardiologie intervențională al IMSP "Institutul de cardiologie" pe utilajul "Saint Jude Medical" modelul "ILUMIEN". S-au folosit ghidurile de tip "PressureWire X". Inițial pe sistemul hemodinamic al angiografului a fost echilibrată și ajustată presiunea arterială invazivă de la vârful cateterului cu cea de la capătul ghidului de FFR. Apoi ghidul a fost trecut mai distal de leziune și s-a administrat prin bolus intracoronarian soluție de adozin trifosfat în doza de 200 μg - în caz de investigație pe artera coronariană stângă și 100-150 μg - în caz de investigație la nivelul arterei coronariene drepte. În timpul hiperemiei obținute s-au înregistrat sincronice presiunile la nivelul aortei ascendente și mai distal de leziunea coronariană țintă. Comparând aceste două presiuni, utilajul este capabil să calculeze rezerva fracționată de flux.

### **2.3.5 Investigațiile de laborator**

Investigațiile de laborator au fost efectuate în laboratoarele clinice ale IMSP "Institutul de Cardiologie" și la Spitalul Polivalent NOVAMED. Pentru a confirma diagnosticul de infarct miocardic la spitalizare pacienților li se determina nivelul seric de enzime cardiace: fracțiunea MB a creatinkinazei (CK-MB) (norma fiind 0-24 U/l) și troponinele - test cantitativ (pozitiv, negativ) sau calitativ (comparat cu norma de 17-50 ng/l). Creatinkinaza s-a testat prin metoda cinetică Humalizer 2000 cu reactive Diasis. Troponinele ca nivel calitativ s-au determinat prin metoda imunocromatografică. Pentru aprecierea cantitativă a troponinei s-a apelat la metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență (ECLIA)<sup>2</sup>.

Hemoleucograma și testele biochimice de rutină au fost efectuate la etapa înrolării pacienților în studiu. Toate probele au fost prelevate a jeun. Din analizele biochimice au fost efectuate următoarele: indicele protrombinic (IP) (norma: 70-130%) și INR (International Normalized Ratio) (norma: 0,8-1,2), nivelul glucozei serice (norma: 3,9-6,4 mmol/l), ureea

(norma: 2,8-7,2 mmol/l) și creatinina serică (norma: 71-115 μmol/l), lipidograma completă, bilirubina (totală (norma: 3,0-17,1 mmol/l), fracțiunile conjugată și liberă), Alanin-aminotranferaza (ALAT) (norma: 0-45 U/L) și aspartat-aminotransferaza (ASAT) (N: 0-35 U/L).

Hemoleucograma s-a efectuat la analizatorul automat pe principiul citometriei de flux cu fluorescență, utilizând LASER semiconductor și focusare hidrodinamică, dar și metoda de numărare a celulelor. Hemoglobina sangvină s-a determinat prin metoda de spectrofotometrie și metoda cantitativă Drapkin cu aplicarea Hb-metrelor "Минигем 540".

IP s-a calculat conform formulei 2.4:

$$\text{IP} = \text{Timpul de protrombină a bolnavului (TP)} / \text{TP al plasmei de control} \times 100 \quad (2.4)$$

Reactivele folosite pot fi diferite, din acest motiv rezultatele obținute nu pot fi comparate între ele. Din aceste considerente rezultatele trebuie transformate într-o unitate de măsură standard, care să nu fie dependentă de reactivele folosite. Aceasta unitate standard este INR, care se calculează conform formulei 2.5 și la persoanele care nu administrează tratament cu anticoagulante orale acest parametru este aproximativ egal cu 1. Cu cât parametrul este mai mare, cu atât coagularea se produce mai greu și viceversa.

$$\text{INR} = \text{TP} \times \text{indicele internațional de sensibilitate} \quad (2.5)$$

Glicemia s-a determinat prin metoda de glicoxidare. Drept hiperglicemie bazală se considera indicele glicemic a jeun  $\geq 6,1$  mmol/l în plasma serică sau  $\geq 5,6$  mmol/l în sângele capilar și statut de diabet zaharat (DZ) tip 2 - glicemia a jeun  $\geq 7$  mmol/l [118].

Pentru detectarea dislipidemie s-a efectuat lipidograma completă. Spectrul lipidic s-a determinat pe o probă de sânge colectată dimineața la minim 12 ore după ultima alimentare. Colesterolul total (CT) și lipoproteinele de densitate înaltă (HDL colesterol) au fost estimate prin metoda de enzimofotometrie. Nivelul de trigliceride (TG) s-a determinat prin metoda colorimetrică enzimatică cu glicerol 3-fosfatoxidază. Lipoproteinele de densitate joasă (LDL colesterol) s-au calculat după formula 2.6 Friedewald [140]:

$$\text{LDL colesterol} = \text{CT} - \text{HDL colesterol} - (\text{TG}/2.2) \quad (2.6)$$

S-au considerat dislipidemie valorile de colesterol total de  $>5,2$  mmol/l, HDL colesterol de  $<0,9$  mmol/l pentru bărbați și  $<1,2$  mmol/l pentru femei, TG  $>1,85$  mmol/l, LDL colesterol  $>2,8$  mmol/l. Se considera dislipidemie și situația când pacientul deja administrează tratament hipolipemiant. Tratament cu hipolipemiant se indică la toți pacienții cu LDL colesterol  $\geq 1,4$  mmol/l, antecedentele de infarct miocardic referindu-i pe acești pacienți în grupul de risc cardiovascular foarte înalt [127, 140].

## 2.4 Abordările folosite în revascularizarea miocardică percutană

Scenariul pregătirii de procedură a pacienților a fost unul standard, în conformitate cu ghidurile europene actuale, care prevăd administrarea clopidogrelului și aspirinei în doze de încărcare (450 mg de Clopidogrel și 300 mg Aspirină) înainte de intervenție sau în doză zilnică de 75mg de clopidogrel și 75-100 mg de aspirină cu cel puțin 3 zile înainte de intervenție. Pe masa de operație la toți pacienții se administra bolus intravenos de soluție de heparină în doza de 5000-10000 U (în funcție de masa corporală, complexitatea și durata intervenției – 80-100 U/kg). La pacienții care dezvoltau complicații tromboembolice sau prezentau semne angiografice de flux distal inadecvat ori prolabarea maselor trombotice prin celulele stentului, se administra în bolus intracoronarian soluție de eptifibacid (180 μg/kg), urmată de perfuzie intravenoasă cu doza de 2μg/kg/min timp de minim 72 de ore, sau se continua cu perfuzie de heparină în doza de 1000 U/oră curs de cel puțin 24 de ore.

Angioplastia se efectua conform principiilor clasice acceptate. Se iniția cu traversarea leziunii-țintă cu un ghid de angioplastie de calibrul 0,014", după care urma trombaspirația mecanică, dacă s-au depistat semne angiografice de mase trombotice masive, când vasul s-a ocluzionat acut fără vizualizarea clară a segmentelor distale, sau se efectua predilatarea cu balon a unei leziuni severe rigide. Pentru predilatate s-au folosit baloane semicompliante de diferite diametre (1,2-3.0mm) și lungimi (8-30mm), care s-au înflat la 10-18 atm. timp de 15 sec. În cazul leziunilor calcificate se foloseau și baloane noncompliante gonflate la presiuni mari (20-24 atmosfere) sau așa-numitele baloane-cutting dotate cu lame metalice pentru fragmentarea plăcii rigide. Când aspectul angiografic a fost sugestiv pentru o leziune moale și compliantă, etapele respective de prelucrarea a plăcii erau omise și se recurgea la implantarea directă a stentului propriu-zis.

S-au folosit două tehnici de implantare a stentului: implantarea rapidă, când presiunea balonului pe care este premontat stentul se aducea rapid la presiunea nominală și implantarea lentă care presupunea creșterea presiunii cu 2 atmosfere la fiecare 5 secunde până se ajunge la presiunea nominală. Această tehnică de implantare lentă a fost recomandată de producătorii stenturilor bioresorbabile în baza de acid uric cu scopul de a preveni destrămarea stentului în timpul expandării rapide din cauza structurii fragile a carcasei. Rațiunile de folosire a acestei tehnici în cercetarea prezentă au mizat pe evitarea fragmentării masive a maselor trombotice sau aterosclerotice în timpul expandării lente a stentului.

În prezența semnelor angiografice de subexpandare a stentului se aplica postdilatarea cu baloane noncompliante de diametru nominal sau cu 0,25-0,5 mm mai mare și de lungime mai mică decât lungimea stentului gonflat la presiuni mari (20-24 de atmosfere).

În cadrul studiului a existat un singur caz în care intervenția de revascularizare s-a limitat

la tromboaspirația mecanică fără implantarea unei proteze intravasculare din motivul lipsei substratului aterosclerotic evident.

**Tipurile de endoproteze coronariene utilizate.** În studiul dat s-a apelat la stenturi folosite la scară largă în toata lumea, de calitate confirmată în multiple trialuri specializate, certificate de comisia europeană ISO și aprobate spre utilizare de către agenția de produse alimentare și medicamente din Statele Unite ale Americii.

Am folosit stenturi de trei tipuri: stenturi metalice (BMS – bare metal stent), stenturi farmacologice (DES – drug eluting stent) și la un pacient s-a implantat carcasă bioresorbabilă (BVS – biovascular scaffold) “Absorb II” (Abbot). Diametrul stenturilor varia de la 2.25 până la 5mm: de diametru mic – 2,25-2,75mm; diametru mediu – 3,0-3,75mm și de diametru mare – 4,0-5,0mm. Lungimea stenturilor varia de la 8 la 48mm: scurt – 8-15mm; de lungime medie – 16-25mm; lung – 26-48mm.

Grupul de BMS a inclus: stenturi “Vision” (Abbot), “Integrity” (Medtronic), “Liberte” (Boston Scientific), “Nextgen” (Merit Medical), “Kaname” (Terumo).

Stenturile farmacologice folosite: “Xience” (Abbot) – substanța activă everolimus, “Resolute Integrity” (Medtronic) - zotarolimus, “Promus” (Boston Scientific) - everolimus, “Biomime” (Merit Medical) - sirolimus, “Supraflex” SMT - sirolimus, “Nobory” (Terumo) – biolimus, “Orsiro” (Biotronic) - BIOLute.

Pentru aprecierea rezultatului imediat al intervenției au fost analizate parametrele de flux coronarian post PCI (fluxul TIMI și Blash-ul miocardic), rata complicațiilor la nivelul arterei coronariene (disecții sau stenoze reziduale marginale, rupturi de artere, tromboze intrastent), necesitatea unul al doilea sau al treilea stent, volumul substanței de contrast și rata nefropatiei de contrast, numărul de expuneri radiologice efectuate, prezența semnelor anginoase la transferul pacientului din sala de operație, dinamica schimbărilor ECG, complicații la nivelul accesului, durata spitalizării.

## **2.5 Metode de procesare statistică a rezultatelor**

Rezultatele obținute după acumularea materialului primar au fost introduse manual. Analiza statistică a rezultatelor s-a efectuat în cadrul subdiviziunii Asigurare Matematică a IMSP Institutul de Cardiologie, șef DI Constantin Jucovschi. Pentru procesarea statistică s-au utilizat: indicele t-Student, ANOVA, metoda de analiză variațională, corelațională, indicele  $\chi^2$  - Pearson, criteriul U- Fischer.

Variabilele categorice au fost prezentate ca procent sau număr. pentru analiza variabilelor categorice între grupe s-a folosit testul chi-patrat ( $\chi^2$ ). Testul exact Fisher s-a folosit în cazul frecvenței <5. Variabilele continue au fost exprimate ca medie  $\pm$  DS (devierea standard) și pentru compararea între grupe a variabilelor continue s-a aplicat testul t-Student, ANOVA. Statistic



semnificativă în cazul tuturor metodelor de analiză a fost considerată valoarea  $p < 0,05$ .

Pentru determinarea coeficientului de încredere t-Student s-au calculat valorile mediei aritmetice ( $M$ ), marja de eroare a mediei aritmetice ( $m$ ) și ale sumei devierilor în pătrat ( $\alpha$ ) conform formulelor 2.7; 2.8 și 2.9:

$$M = \frac{V_1 + V_2 + V_n}{n}, \quad (2.7)$$

unde  $V$  este valoarea absolută a variabilei din șirul variațional;  $n$  este numărul de variabile;

$$\alpha = (V_1 - M)^2 + (V_2 - M)^2 + (V_n - M)^2, \quad (2.8)$$

$$m = \sqrt{\frac{\alpha}{n \cdot (n-1)}}, \quad (2.9)$$

Valoarea coeficientului de încredere  $t$  s-a calculat după formula 2.10:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \quad (2.10)$$

când numărul de variabile din loturile comparate a fost egal;

sau după formula 2.11:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{S}, \quad (2.11)$$

când numărul de variabile din loturile comparate a fost diferit, unde  $S$  a fost eroarea sumară, care s-a calculat după formula 2.12:

$$S = \sqrt{\frac{\alpha_1 + \alpha_2}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}}, \quad (2.12)$$

Probabilitatea de eroare s-a calculat cu ajutorul tabelor speciale pentru valoarea  $p$  în funcție de valoarea coeficientului de încredere  $t$ . Devierea valorii medii a indicelui explorat față de valoarea de referință se considera statistic semnificativă, dacă probabilitatea erorii nu depășește 5%, deci  $p < 0,05$ .

Analiza corelațională a datelor s-a efectuat prin estimarea coeficientului de corelare  $r$  conform formulei 2.13:

$$r = \frac{\sigma}{\sqrt{\alpha_x \times \alpha_y}}, \quad (2.13)$$

unde  $\sigma$  este suma produselor devierilor centrale din rândurile variaționale ale loturilor, iar

$\alpha$  este suma patratelor devierilor centrale din aceste rânduri, calculate conform formulei 2.14:

$$\sigma = \sum [(x - M_x)] \times (y - M_y), \quad (2.14)$$

unde  $M_x$  și  $M_y$  reprezintă media aritmetică respectivă din loturile 1 și 2, iar  $x$  și  $y$  reprezintă valoarea variabilelor din aceste rânduri variaționale.

Semnificația corelației s-a apreciat prin formula 2.15:

$$t_r = Z\sqrt{n} - 3, \quad (2.15)$$

Unde  $n$  este numărul de variabile din rândul variațional, iar  $Z$  este variabila auxiliară, valoarea căreia este specificată în tabel, în corespundere cu valoarea  $r$  determinată anterior. Dacă  $t_r > 2,58$ , atunci  $p < 0,01$ . Dacă  $t_r > 1,56$ , atunci  $p < 0,05$ . În cazul valorii pozitive a coeficientului de corelație  $r$  s-a constatat o corelație directă, iar în cazul valorii negative a acestuia – o corelație indirectă. Corelația s-a considerat a fi slabă în cazul  $r < 0,3$ , medie –  $r = 0,3-0,7$  și puternică –  $r > 0,7$ .

## 2.6 Sinteza capitolului 2

A fost selectat un lot de pacienți cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST din grupurile cu risc intermediar și mic, pentru care aceștia au fost supuși revascularizării miocardice prin intervenție coronariană percutană. În funcție de intervalul de timp de la debutul bolii până la revascularizare pacienții au fost repartizați în două loturi.

Pacienții selectați au fost supuși unor investigații complexe (clinice, paraclinice și de laborator) inițial - la etapa imediat următoare intervenției și în timpul evaluării repetate - la șase luni după intervenție. Prin aceste investigații s-a apreciat impactul timpului de revascularizare asupra rezultatelor de scurtă durată și prognosticul pe termen mediu.

La cea de a doua etapă de cercetare atât lotul general, cât și loturile de cercetare și de control au fost divizate pe subloturi în funcție de dinamica fracției de ejeecție a ventriculului stâng pe parcursul celor 6 luni de evidență. Această separare a permis analiza unor altor factori care împreună cu timpul de revascularizare sau independent de acest indicator au putut influența rezultatele pe termen mediu.

În lotul general evoluția clinică, electrocardiografică, ecocardiografică și funcțională pe termen mediu a pacienților cu diabet zaharat a fost evaluată comparativ cu evoluția pacienților non-diabetici. Materialul acumulat a fost analizat statistic, ceea ce a permis sistematizarea datelor, analiza lor, formularea concluziilor și recomandărilor de aplicare în practica serviciilor specializate.

### **3. ANALIZA DATELOR CLINICE ȘI EVOLUTIVE ALE PACIENȚILOR SUPUȘI REVASCULARIZĂRI MIOCARDICE PERCUTANE PENTRU INFARCT MIOCARDIC ACUT FĂRĂ SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST**

#### **3.1 Caracteristica clinică și analiza factorilor de risc ai pacienților din cercetare supuși revascularizării miocardice percutane.**

În studiu au fost înrolate 2 loturi a câte 126 de pacienți cu diagnosticul stabilit de infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST, în total 252 de pacient. Toți aceștia au fost tratați prin intervenție percutană de revascularizare miocardică. În lotul I (lotul de control) timpul de revascularizare s-a încadrat în intervalul de 72 de ore, în lotul II (lotul de studiu) – între 72 de ore până la 30 de zile. A fost realizată o analiză comparativă a parametrilor demografici, anamnestici, hemodinamici și a factorilor de risc ai pacienților din aceste două grupuri. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 3.1.

Vârsta medie a lotului general a constituit  $59,94 \pm 0,639$  ani, în lotul I fiind  $59,675 \pm 0,919$  vs.  $60,206 \pm 0,891$  în lotul II. Cel mai tânăr pacient a fost de 28 de ani, revascularizat în primele 72 de ore, cel mai vârstnic avea 86 de ani și a fost inclus în lotul de studiu. Între loturi diferențe statistice semnificative de vârste nu s-au observat ( $p > 0,05$ ).

În lotul general au predominat bărbații 209 (82,9%) pacienți în comparație cu femeile – 43 (17,1%) de paciente. Structura de sex a loturilor este similară: în lotul I - 105 (83,3%) bărbați și 21 (16,7%) de femei, iar în lotul II - 104 (82,5%) vs 22 (17,5%) femei ( $p > 0,05$ ).

În lotul general 149 (59,1%) de pacienți erau din mediul urban, din mediul rural – 103 (40,9%). Repartizarea după criteriul de vârstă în loturi a fost comparabilă: 79 (62,7%) locuitori urbani și 47 (37,3%) locuitori rurali în lotul I vs 70 (55,6%) și, respectiv, 56 (44,4%) - în lotul II ( $p > 0,05$ )

Și conform ocupației pacienții s-au repartizat uniform ( $p > 0,05$ ): au anunțat că sunt șomeri în total 10 (4,0%) pacienți: 3 (2,4%) în lotul de control și 7 (5,6%) în lotul de studiu. La 90 (35,7%) de pacienți ocupația principală era munca fizică (44 (34,9%) vs. 46 (36,5)). Intelectuali au fost 26 (10,3%) pacienți: 14 (11,1%) în lotul I și 12 (9,5%) în lotul de studiu. Jumătate din pacienți - 126 (50,0%) erau pensionari - 65 (51,6%) și, respectiv, 61 (48,4%).

Și starea civilă a pacienților s-a prezentat uniformă ( $p > 0,05$ ). Per ansam numărul persoanelor celibatate a fost mic – 6 (2,4%) pacienți (5 (4,0%) în lotul de control vs 1 (0,8%) în lotul de studiu, căsătoriți erau 209 (103 (81,7%) vs. 106 (84,1)), divorțați 7 (3 (2,4%) vs. 4 (3,2%)) și văduvi erau 30 (15 (11,9%) vs. 15 (11,9)) de pacienți.

Marea majoritate a pacienților - 181 (71,8%) au fost internați prin intermediul asistenței medicale urgente. Acest tip de internare era cel mai frecvent în lotul I, unde numai 2 (1,6%) pacienți au fost spitalizați prin alt mod decât AMU. În lotul II raportul este invers: 57 (45,2%) de

internări prin AMU și 69 (54,8%) de internări programate ( $p < 0,001$ ). Acest decalaj se explică prin faptul că loturile au fost completate în funcție de timpul de revascularizare, care nu a fost condiționat de echipa de cercetare ci numai de precondiția care orienta cazul pacientului într-un lot sau altul. Pacientul a fost supus revascularizării miocardice în dependență de momentul internării în spital. Momentul internării depindea în mare parte de adresabilitatea și complianța pacienților. Cei mai complianți de regulă se adresau la serviciul de AMU imediat după apariția simptomelor, de vreme ce alții se adresau inițial la medicii de familie, astfel că erau internați mai târziu în regim de program.

Argumentele invocate explică și diferența statistică pentru caracteristicile simptomelor și intensitatea lor. Principalul simptom a fost durerea anginoasă, pe care o invocau 234 (92,9%) de subiecți din lotul general, ceilalți 17 (6,7%) pacienți s-au prezentat cu dispnee și 1 (0,4%) cu palpitații. Rata celor care acuzau durere este mai mare în lotul I - 121 (96%) vs. 113 (89,7%) - în lotul II, iar dispneea se invoca mai frecvent drept simptom în lotul II - 4 (3,2%) vs. 13 (10,3%). Pacientul care acuza ca principal simptom dispneea făcea parte din lotul de control ( $p < 0,05$ ).

Diferențe de semnificație statistică se atestă și pentru simptomele aparente la efort fizic. Pacienții din lotul I acuză mai frecvent simptome aparente la grade de efort mai mici sau în repaos în comparație cu cei din lotul II ( $p < 0,001$ ). Accese de angină pectorală în repaos au dezvoltat 77 (61,1%) pacienți în lotul I și 30 (23,8%) în lotul II (per total 107 (42,5%). Semne anginoase la efort minim invocau - 32 (25,4%) vs. 69 (54,8%) pacienți. Per total 101 (40,1%) în lotul general. Semne anginoase la efort moderat aveau 37 de pacienți (14,7%) din lotul general (12 (9,5%) și, respectiv, 25 (19,8%). Angor aparent la eforturi mari prezentau 7 (2,8%) pacienți din lotul general (5 (4,0%) și, respectiv, 2 (1,6%).

Debut simptomatic subit au semnalat în proporție egală pacienții din ambele loturi (88 (69,8%) vs. 80 (63,5%). Per total 168 (66,7%) de pacienți, inclusiv 38 (30,2%) din lotul I și 46 (36,5%) din lotul II au avut un debut clinic lent ( $p > 0,05$ ).

Până a dezvolta sindromul coronarian acut pacienții din ambele loturi în măsură egală sufereau de angină pectorală - 35 (27,8%) vs. 44 (34,9%) ( $p > 0,05$ ). Severitatea anginei pectorale stabile precum și rata de angină instabilă s-a dovedit a fi egală în ambele loturi ( $p > 0,05$ ). Angină instabilă s-a constatat la 14 (17,7%) pacienți (5 (14,3%) vs. 9 (20,5%), Angina pectorală stabilă se încadra în clasa funcțională II (total 14 (17,7%) - în lotul general; 6 (17,1%) - lot de control vs. 8 (18,2%) - lot de cercetare) și clasa III (total 51 (64,6%) - lot general; 24 (68,6%) - lot de control vs. 27 (61,4%) - lot de cercetare). Nitroglicerina administrau 22 (8,7%) de pacienți (12 (9,5%) vs. 10 (7,9%); ( $p > 0,05$ ).

Prezența **afecțiunilor concomitente** la subiecții încadrați în cercetare s-a prezentat uniformă în lotul de studiu și cel de control.

În total au fost înregistrate 12 (4,8%) cazuri cu antecedente de evenimente ischemice cerebrale: 3 (1,2%) pacienți (1 (0,8%) vs. 2 (1,6%)) cu atac ischemic tranzitor și 9 (3,6%) pacienți (4 (3,2%) vs. 5 (4,0%)) cu ictus cerebral. Cazuri de ictus hemoragic nu au fost înregistrate ( $p>0,05$ ).

Prezența aritmiilor supraventriculare (în majoritatea cazurilor fibrilație atrială) dedusă de pe ECG de la internare și din documentația medicală s-a înregistrat la 19 (7,5%) (9 (7,1%) vs. 10 (7,9%)) pacienți ca fiind de formă paroxistică și la 11 (4,4%) (2 (1,6%) vs. 9 (7,1%)) de formă permanentă ( $p>0,05$ ). Alura ventriculară măsurată la internare a fost nesemnificativ mai mare în lotul I –  $76,984\pm 1,109$  b./min vs.  $73,190\pm 1,158$  b./min ( $75,087\pm 0,809$  b./min în lotul general) ( $p<0,05$ ).

Analizând documentația medicală existentă a pacienților, s-a atestat 1 (0,4%) caz de aritmie ventriculară dovedită (tahicardie ventriculară nesuștinută), pacientul respectiv fiind revascularizat tardiv ( $p>0,05$ ).

Cu diverse afecțiuni pulmonare s-au prezentat 65 (25,8%) de pacienți în lotul general, repartiția acestora fiind omogenă în loturile de control și de cercetare: 32 (25,4%) vs 33 (26,2%). ( $p>0,05$ )

Cu reacții alergice de diferită origine au fost 2 (0,8%) pacienți și ambii au urmat să fie fost supuși revascularizării amânate ( $p>0,05$ ).

Conform documentației medicale și a datelor anamnestice, antecedente de insuficiență cardiacă aveau 248 din pacienții încadrați în studiu. Gravitatea insuficienței cardiace până la producerea infarctului miocardic a fost comparabilă în lotul de control și cel de cercetare. De IC c.f. I (NYHA) sufereau 9 (3,6%) pacienți (2 (1,6%) vs. 7 (5,6%)), de IC c.f. II – 188 (74,6%) de pacienți (96 (76,2%) vs. 93 (73,0%)), de IC c.f. III – 50 (19,8%) (26 (20,6%) vs. 24 (19,0%)) și IC c.f. IV a prezentat 1 (0,4%) pacient supus revascularizării imediate ( $p>0,05$ ).

Tabelul 3.1. Caracteristicile de ansamblu ale loturilor de cercetare

Indicatorii clinico-statutari	Lot genegal (n=252)	Lot I (n=126)	Lot II (n=126)	P
Vârsta, ani	$59,940\pm 0,639$	$59,675\pm 0,919$	$60,206\pm 0,891$	$>0.05$
Sex:				
Barbați	209 (82,9%)	105 (83,3%)	104 (82,5%)	$>0.05$
Femei	43 (17,1%)	21 (16,7%)	22 (17,5%)	
Locuitor:				
Urban	149 (59,1%)	79 (62,7%)	70 (55,6%)	$>0.05$
Rural	103 (40,9%)	47 (37,3%)	56 (44,4%)	
Ocupația:				
Șomer	10 (4,0%)	3 (2,4%)	7 (5,6%)	$>0.05$
Lucru fizic	90 (35,7%)	44 (34,9%)	46 (36,5%)	
Lucru intelectual	26 (10,3%)	14 (11,1%)	12 (9,5%)	
Pensionar	126 (50,0%)	65 (51,6%)	61 (48,4%)	
Starea civilă:				
Celibatar	6 (2,4%)	5 (4,0%)	1 (0,8%)	$>0.05$
Căsătorit	209 (82,9%)	103 (81,7%)	106 (84,1%)	

	Divorțat	7 (2,8%)	3 (2,4%)	4 (3,2%)	
	Văduv	30 (11,9%)	15 (11,9%)	15 (11,9%)	
Tipul internării:	Prin AMU	181 (71,8%)	124 (98,4%)	57 (45,2%)	<0.001
	Programată	71 (28,2%)	2 (1,6%)	69 (54,8%)	
Principala acuza:	Durere	234 (92,9%)	121 (96,0%)	113 (89,7%)	<0.05
	Dispnee	17 (6,7%)	4 (3,2%)	13 (10,3%)	
	Palpitații	1 (0,4%)	1 (0,8%)	0 (0%)	
Apariția simptomelor:	În repaos	107 (42,5%)	77 (61,1%)	30 (23,8%)	<0.001
	Efort fizic mic	101 (40,1%)	32 (25,4%)	69 (54,8%)	
	Efort fizic mediu	37 (14,7%)	12 (9,5%)	25 (19,8%)	
	Efort fizic mare	7 (2,8%)	5 (4,0%)	2 (1,6%)	
Debutul simptomelor:	Brusc	168 (66,7%)	88 (69,8%)	80 (63,5%)	>0.05
	Lent	84 (33,3%)	38 (30,2%)	46 (36,5%)	
Angină pectorală în anamneză:	Da	79 (31,3%)	35 (27,8%)	44 (34,9%)	>0.05
	Nu	173 (68,7%)	91 (72,2%)	82 (65,1%)	
CF a anginei:	I	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.05
	II	14 (17,7%)	6 (17,1%)	8 (18,2%)	
	III	51 (64,6%)	24 (68,6%)	27 (61,4%)	
	IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Angină instabilă	14 (17,7%)	5 (14,3%)	9 (20,5%)	
Administrarea NO:	Nu	230 (91,3%)	114 (90,5%)	116 (92,1%)	>0.05
	Da	22 (8,7%)	12 (9,5%)	10 (7,9%)	
<b>Factori de risc</b>					
HTA:	Absentă	76 (30,2%)	49 (38,9%)	27 (21,4%)	<0.05
	Gr. I	3 (1,2%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	
	Gr. II	87 (34,5%)	37 (29,4%)	50 (39,7%)	
	Gr. III	86 (34,1%)	38 (30,2%)	48 (38,1%)	
Obez sau supraponderal:	Nu	106 (42,1%)	46 (36,5%)	60 (47,6%)	>0.05
	Da	146 (57,9%)	80 (63,5%)	66 (52,4%)	
DZ:	Nu	193 (76,6%)	99 (78,6%)	94 (74,6%)	>0.05
	Da	59 (23,4%)	27 (21,4%)	32 (25,4%)	
Dislipidemie:	Nu	136 (54,0%)	73 (57,9%)	63 (50,0%)	>0.05
	Da	116 (46,0%)	53 (42,1%)	63 (50,0%)	
Anamneza eredocol-lă:	Neagravată	44 (17,5%)	26 (20,6%)	18 (14,3%)	>0.05
	Agravată	208 (82,5%)	100 (79,4%)	108 (85,7%)	
Activitate fizică:	Până la 30 min/zi	143 (56,7%)	75 (59,5%)	68 (54,0%)	>0.05
	Peste 30 min/zi	109 (43,3%)	51 (40,5%)	58 (46,0%)	
Fumat:	Nu	175 (69,4%)	84 (66,7%)	91 (72,2%)	>0.05
	Da	77 (30,6%)	42 (33,3%)	35 (27,8%)	
Consum de alcool:	Nu	214 (84,9%)	100 (79,4%)	114 (90,5%)	<0.05
	Sistematic	32 (12,7%)	20 (15,9%)	12 (9,5%)	
	Exagerat	6 (2,4%)	6 (4,8%)	0 (0%)	
Consum de cafea:	Nu	206 (81,7%)	100 (79,4%)	106 (84,1%)	>0.05
	Da	46 (18,3%)	26 (20,6%)	20 (15,9%)	
<b>Examen obiectiv</b>					
Statura, cm		170,806±0,281	170,810±0,412	170,802±0,385	>0.05
Greutatea, kg		77,579±0,618	78,786±0,895	76,373±0,843	>0.05
IMC, kg/m <sup>2</sup>		26,537±0,173	26,940±0,261	26,133±0,222	<0.05
TAS, mmHg		134,786±1,310	134,460±1,909	135,111±1,803	>0.05

TAD (mmHg)	81,710±0,751	80,952±1,069	82,468±1,056	>0.05
FCC (b/min)	75,087±0,809	76,984±1,109	73,190±1,158	<0.05

Repartiția **factorilor de risc** la pacienții încadrați în studiu a fost relativ uniformă, diferențe statistice fiind estimate numai pentru hipertensiunea arterială și consumul de alcool [141].

*Hipertensiunea arterială* ca și factor de risc fost prezentă și de grad mai avansat la pacienții din lotul II ( $p < 0,05$ ). Gradul I de HTA s-a diagnosticat la 3 (1,2%) pacienți (2 (1,6%) vs 1 (0,8%), gradul II - la 87 (34,5%) de pacienți (37 (29,4%) în lotul I vs. 50 (39,7%) în lotul II), HTA de gradul III au avut 86 (34,1%) de pacienți (38 (30,2%) vs. 48 (38,1%). Nu sufereau de hipertensiune arterială 76 (30,2%) de pacienți (49 (38,9%) vs 27 (21,4%)).

Valoarea medie a tensiunii arteriale sistolice măsurate la internare a constituit 134,786±1,310 mm Hg în lotul general și 134,460±1,909 vs. 135,11±1,803 în loturile de control și de cercetare. ( $p > 0,05$ ) Tensiunea arterială diastolică medie la fel a fost comparabilă: 81,710±0,751 mm Hg (80,952±1,069 vs. 82,468±1,056) ( $p > 0,05$ ).

La capitoul tratamentului administrat anterior pentru HTA (atât complianța ( $p > 0,05\%$ ), cât și rata de atingere a valorilor țintă) nu s-au atestat diferențe statistice semnificative între loturile studiate ( $p > 0,05$ ).

*Diabetul zaharat* a fost diagnosticat în total la 59 (23,4%) de pacienți din lotul general. Distribuirea statutului diabetic în loturile de cercetare a fost una similară: 27 (21,4%) în lotul de control și 32 (25,4%) de pacienți în lotul de studiu ( $p > 0,05$ ).

Durata medie a istoricului de diabet zaharat confirmat în lotul general a fost de 7,356±0,738 ani. În loturile de cercetare și de control: 7,000±0,938 și, respectiv, 7,656±1,119 ani ( $p > 0,05$ ).

Valorile maxime ale glicemiei au fost înregistrate în cazul a 248 de pacienți (125 din lotul I și 123 din lotul II). Indicele glicemiei maxime medii în lotul general era de 7,913±0,274 mmol/l (8,240±0,418 vs. 7,581±0,353 mmol/l) ( $p > 0,05$ ).

Complianța la tratament a pacienților cu diabet zaharat a fost comparabilă în ambele loturi. ( $p > 0,05$ ) Tratamente prin respectarea recomandărilor de alimentație au urmat 9 (15,3%) pacienți din lotul general (6 (22,2%) vs 3 (9,4%)). Tratament antidiabetic oral și/sau parenteral au administrat 38 (64,4%) de pacienți din lotul general (16 (59,3%) vs. 22 (68,8%)).

*Dislipidemia* a fost confirmată prin rezultatele investigațiilor de laborator prezente în documentația medicală a pacientului sau prin investigațiile efectuate la încadrarea în studiu. În total în lotul general au fost 116 (46,0%) pacienți cu dislipidemie (53 (42,1%) vs. 63 (50,0%)) ( $p > 0,05$ ).

Durata medie a dislipidemiei a constituit 5,569±0,292 ani în lotul general: 5,660±0,438 ani

în lotul de control și  $5,492 \pm 0,394$  ani - în lotul de studiu ( $p > 0,05$ ).

Tratament medicamentos cu statine urmau 51 (44,0%) de pacienți din lotul general (21 (39,6%) vs. 30 (47,6%)). Tratament combinat cu statine și fibrate administra 1 (1,6%) pacient din lotul de studiu. 64 (55,2%) pacienți (32 (60,4%) vs. 32 (50,8%)) nu administrau tratament medicamentos și țineau sub control valorile colesterolului prin restricții dietetice ( $p > 0,05$ ).

*Fumători activi* erau 77 (30,6%) de pacienți în lotul general (42 (33,3% vs. 35 (27,8%)) ( $p > 0,05$ ). Durata medie a fumatului activ a constituit  $17,915 \pm 0,627$  ani ( $18,913 \pm 0,872$  vs.  $16,639 \pm 0,862$  ani) ( $p > 0,05$ ). Numărul maxim de țigări consumate în zi de un fumător a fost de  $31,753 \pm 0,881$  în lotul general ( $31,786 \pm 1,128$  vs.  $31,714 \pm 1,404$ ;  $p > 0,05$ ).

*Obezitatea* a fost întâlnită în măsură egală la pacienții din ambele loturi (80 (63,5%) vs. 66 (52,4%)), în total 146 (57,9%) de pacienți supraponderali în lotul general ( $p > 0,05$ ). Distribuția țesutului adipos a fost preponderent abdominală în ambele loturi (68 (85,0%) vs. 60 (90,9%)), gluteo-femurală - la numai 18 (12,3%) pacienți din lotul general ( $p > 0,05$ ). Valorile indicatorilor staturo-ponderali au fost comparabile în ambele loturi: înălțimea medie -  $170,806 \pm 0,281$  cm ( $170,810 \pm 0,412$  vs.  $170,802 \pm 0,385$ ) ( $p > 0,05$ ); greutatea medie -  $77,579 \pm 0,618$ kg ( $78,786 \pm 0,895$  vs.  $76,373 \pm 0,853$ ) ( $p > 0,05$ ). Diferența ușor statistic semnificativă s-a observat în valoarea IMC ( $26,94 \pm 0,261$  vs.  $26,133 \pm 0,222$ ) ( $p < 0,05$ ) care a fost atinsă preponderent din contul pacienților normo- și supraponderali. În lotul general IMC mediu a atins  $26,537 \pm 0,173$ .

Vechimea medie a obezității în lotul general a constituit  $10,610 \pm 0,435$  ani ( $11,338 \pm 0,586$  vs  $9,727 \pm 0,637$  ani) ( $p > 0,05$ ).

*Hipodinamia (Modul sedentar de viață)*, apreciată în absența unei activități fizice de peste 30 min în zi a fost invocată de 143 (56,7%) de pacienți din lotul general (75 (59,5%) vs 68 (54,0%);  $p > 0,05$ ).

*Anamneza eredocolaterală* agravată prin afecțiuni cardiovasculare aveau 208 (82,5%) pacienți (100 (79,4%) vs. 108 (85,7%)) ( $p > 0,05$ ).

Rata *consumatorilor de alcool* a fost mai mare în lotul de control - 26 (20,6%) vs. 12 (9,5%) pacienți în lotul de studiu ( $p < 0,05$ ). Durata medie de consum a fost stabilită la 37 de pacienți (24 din lotul I și 13 din lotul II) și număra în mediu  $13,973 \pm 1,358$  ani ( $14,458 \pm 1,682$  vs.  $13,077 \pm 2,371$ ;  $p > 0,05$ ). Datele referitor la consumul de alcool au fost colectate exclusiv din spusele pacienților sau ale rudelor apropiate și pot fi de credibilitate minoră.

Prin anchetare s-a stabilit că 46 (18,3%) din pacienții lotului general (26 (20,6%) și, respectiv, 20 (15,9%) în cel de control) au *consumat regulat cafea* în ultimii ani ( $p > 0,05$ ). Durata medie de consum regulat în lotul general a fost de cca  $9,413 \pm 0,798$  ani ( $10,462 \pm 1,174$  vs.  $8,050 \pm 0,966$ ) ( $p > 0,05$ ).



La capitolul **tratamentul administrat anterior** a fost analizată rata de administrare a principalelor grupe de preparate: betablocante, inhibitori ai enzimei de conversie (IEC), inhibitori ai receptorilor de angiotenzină (IRA), nitrații de lungă durată, blocante ale canalelor de calciu, medicație antiagregantă și antiplachetară, diuretice, anticoagulante orale, statine. Medicamentele din aceste grupe s-au regăsit, în diferită măsură, în tratamentul pacienților încadrați în studiu. Medicamentul cel mai des folosit s-a dovedit a fi aspirina, administrată ocazional sau sistematic de 89 (35,4%) de pacienți din lotul general (38 (30,2%) vs. 51 (40,5%)) ( $p > 0,05$ ). Tratament antiplachetar cu clopidogrel sau alte medicamente din acest grup a primit un singur pacient (0,4%), care a fost supus tratamentului invaziv imediat.

Rata tratamentului cu hipolipemiante din grupul statinelor a fost la fel una considerabilă. Au urmat sistematic statine 39 (15,5%) de pacienți (16 (12,7%) și, respectiv, 23 (18,3%), nesistematic – 14 (5,6%) pacienți în ambele loturi (5 (4,0%) vs. 9 (7,1%)) ( $p > 0,05$ ). Doza medie administrată (echivalată la doza Atorvastatinei) în lotul general a fost de  $21,698 \pm 1,166$  mg. ( $22,857 \pm 1,565$  vs.  $20,938 \pm 1,641$ ) ( $p > 0,05$ ). Durata medie de tratament cu statine, până a produce IM, a fost de  $4,265 \pm 0,306$  ani ( $3,667 \pm 0,354$  vs.  $4,656 \pm 0,441$ ) ( $p > 0,05$ ).

Diferențe statistice s-au observat numai între pacienții care administrau betablocante. Tratament medicamentos cu acest grup de preparate au administrat mai des pacienții din lotul de studiu: 50 (39,7%) vs. 31 (24,6%) ( $p < 0,05$ ).

Durata totală a medicației antiischemice și antihipertensive administrate anterior (cel puțin un medicament din următoarele grupe: betablocante, IEC, IRA, antagoniști de calciu, nitrați de lungă durată, diuretice, antiagregante/antiplachetare, statine) s-a putut aprecia în total la 93 de pacienți. În mediu tratamentul era urmat o perioadă de  $6,946 \pm 0,399$  ani ( $6,289 \pm 0,514$  vs.  $7,400 \pm 0,579$ ) ( $p > 0,05$ ).

### **3.2 Rezultatele evaluărilor instrumentale și de laborator la pacienții supuși revascularizării miocardice pentru infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST.**

Din investigațiile instrumentale noninvazive la etapa aflării pacienților în staționar a fost efectuată ECG la internare și a două zi după intervenția de revascularizare miocardică percutană și EcoCG transtoracică efectuată a doua zi după intervenție.

**Electrocardiograma** la internare a înregistrat ritm sinusal la 235 (93,3%) de pacienți din lotul general (121 (96,0%) vs. 114 (90,5%)), fibrilație atrială s-a diagnosticat la 16 (6,3%) pacienți (4 (3,2%) vs. 12 (9,5%)). Un pacient (0,8%) din lotul de control prezenta bloc atrioventricular de gradul I ( $p > 0,05$ ).

Semne de ischemie miocardică pe ECG ca subdenivelarea segmentului ST sau negativarea undelor T au fost prezente la 244 (96,8%) de pacienți (120 (95,2%) vs. 124 (98,4%)) ( $p > 0,05$ ). Sediul dereglărilor ischemice s-a prezentat similar în ambele loturi ( $p > 0,05$ ).

Dereglări de conducere intraventriculară au avut 7 pacienți din lotul de control: 3 (2,4%) pacienți au fost diagnosticați cu bloc de ramură stânga a fascicolului His și 4 (3,2%) pacienți cu bloc de ramură dreaptă a fascicolului His ( $p<0,05$ ).

În lotul de control la 13 (10,3%) pacienți au fost înregistrate extrasistole ventriculare (1 (7,7%) prezenta extrasistole frecvente și la 12 (92,3%) - solitare), în lotul de studiu la 3 (2,4%) pacienți s-au observat extrasistole supraventriculare și la 7 (5,6%) - extrasistole ventriculare (la un pacient (10%) extrasistole multiple și la 9 (90,0%) - solitare) ( $p>0,05$ ).

Pe electrocardiograma efectuată a doua zi după revascularizare miocardică în ambele loturi s-a observat un dinamic pozitiv al semnelor de ischemie miocardică, dar rata de subiecți cu semne ischemice sau cicatriciale persistente a fost mai mare în lotul de control: 67 (53,2%) de pacienți în lotul I vs. 47 (37,3%) în lotul II ( $p<0,05$ ).

Analizând înregistrările ecocardiografice ale pacienților din lotul I comparativ cu cele din lotul II a doua zi după intervenția de revascularizare miocardică percutană, s-a constatat impactul egal al infarctului miocardic și al intervenției asupra parametrilor structurali și funcționali ai cordului. Datele acumulate sunt prezentate în tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Datele EcoCG efectuate a doua zi după angioplastie

Parametrul cercetat	Lot general (n=252), M±m	Lot I (n=126), M±m	Lot II (n=126), M±m	P
Ao asc., mm	34,151±0,244	34,198±0,359	34,103±0,331	>0.05
AS, mm	40,405±0,258	40,373±0,354	40,437±0,378	>0.05
DTD VS, mm	52,996±0,348	53,556±0,475	52,437±0,507	>0.05
VTD VS, ml	146,179±1,738	148,341±2,653	144,016±2,240	>0.05
DTS VS, mm	36,222±0,400	36,762±0,579	35,683±0,550	>0.05
VTS VS, ml	72,960±1,362	75,294±2,055	70,627±1,773	>0.05
SIV, mm	11,675±0,108	11,500±0,154	11,849±0,150	>0.05
PPVS, mm	10,331±0,078	10,274±0,090	10,389±0,128	>0.05
FE, %	47,909±0,543	47,063±0,785	48,754±0,748	>0.05
VD, mm	28,071±0,234	28,270±0,309	27,873±0,352	>0.05
AD, mm	40,234±0,300	40,206±0,437	40,262±0,412	>0.05
PS AP, mm Hg	32,671±0,493	33,040±0,732	32,302±0,661	>0.05
Normokinezie:	Nu 220 (87,3%) Da 32 (12,7%)	112 (88,9%) 14 (11,1%)	108 (85,7%) 18 (14,3%)	>0.05
Hipokinezie: (Nr. de zone afectate)	1,833±0,09	1,865±0,12	1,802±0,13	>0.05
Akinezie: (Nr. de zone afectate)	1,052±0,09	1,238±0,14	0,865±0,1	<0.05
Diskinezie: (Nr. de zone afectate)	0,131±0,04	0,198±0,07	0,063±0,03	>0.05
Anevriism VS: (Nr. de zone afectate)	0,048±0,02	0,079±0,04	0,016±0,01	>0.05
Tromb parietal:	Nu 244 (96,8%) Da 8 (3,2%)	120 (95,2%) 6 (4,8%)	124 (98,4) 2 (1,6%)	>0.05
Lichid în pericard, mm	6,294±0,969 (n=17)	5,818±0,913 (n=11)	7,167±2,286 (n=6)	>0.05

Afectarea relaxării:	Nu	14 (5,6%)	8 (6,3%)	6 (4,8%)	>0.05
	Da	238 (94,4%)	118 (93,7%)	120 (95,2%)	
Insuficiența VAO:	Absentă	119 (47,2%)	48 (38,1%)	71 (56,3%)	<0.05
	I	79 (31,3%)	49 (38,9%)	30 (23,8%)	
	I-II	32 (12,7%)	17 (13,5%)	15 (11,9%)	
	II	20 (7,9%)	10 (7,9%)	10 (7,9%)	
	II-III	2 (0,8%)	2 (1,6%)	0 (0%)	
Insuficiența VM:	Absentă	1 (0,4%)	0 (0%)	1 (0,8%)	<0.05
	I	17 (6,7%)	3 (2,4%)	14 (11,1%)	
	I-II	49 (19,4%)	31 (24,6%)	18 (14,3%)	
	II	144 (57,1%)	72 (57,1%)	72 (57,1%)	
	II-III	33 (13,1%)	18 (14,3%)	15 (11,9%)	
Insuficiența VTr:	Absentă	5 (2,0%)	1 (0,8%)	4 (3,2%)	>0.05
	I	18 (7,1%)	7 (5,6%)	11 (8,7%)	
	I-II	48 (19,0%)	23 (18,3%)	25 (19,8%)	
	II	164 (65,1%)	90 (71,4%)	74 (58,7%)	
	II-III	12 (4,8%)	4 (3,2%)	8 (6,3%)	
	III	4 (1,6%)	1 (0,8%)	3 (2,4%)	
Insuficiența VP:	Absentă	144 (57,1%)	71 (56,3%)	73 (57,9%)	>0.05
	I	101 (40,1%)	52 (41,3%)	49 (38,9%)	
	I-II	2 (0,8%)	2 (1,6%)	0 (0%)	
	II	5 (2,0%)	1 (0,8%)	4 (3,2%)	
Stenoza VAO:	Nu	242 (96,0%)	122 (96,8%)	120 (95,2%)	>0.05
	Ușoară	8 (3,2%)	4 (3,2%)	4 (3,2%)	
	Moderată	2 (0,8%)	0 (0%)	2 (1,6%)	
Gr max. VA, mm Hg		18,200±3,329 (n=10)	13,500±4,664 (n=4)	21,333±4,432 (n=6)	>0.05

Dimensiunile cavitațiilor cordului au fost comparabile în ambele loturi. Diametrul mediu al aortei ascendente în lotul general este 34,151±0,244 mm (34,198±0,359 vs. 34,103±0,331 mm) (p>0,05).

Parametrii AS în lotul general - 40,405±0,258 mm (40,373±0,354 vs. 40,437±0,378)), cei ai AD în lotul general - 40,234±0,300mm (40,206±0,437 vs. 40,262±0,412)) și cei ai VD în lotul general - 28,071±0,234mm (28,270±0,309 vs. 27,873±0,352)) nu au prezentat diferențe statistic semnificative (p>0,05).

Funcția globală a ventriculului stâng a fost apreciată prin măsurarea volumelor și diametrelor tele-diastolice și telesistolice cu calcularea fracției globale de ejeecție a ventriculului stâng prin metoda Simpson.

DTD al VS a constituit în medie 52,996±0,348 mm - în lotul general (53,556±0,475 vs. 52,437±0,507mm în lotul de studiu); VTD al VS era de 146,179±1,738ml în lotul general (148,341±2,653 vs. 144,016±2,240ml în lotul de studiu) (p>0,05). DTS al VS măsoara în mediu 36,222±0,400mm - în lotul general (36,762±0,579 vs. 35,683±0,550mm în cel de studiu); VTS

al VS în lotul general era de  $72,960 \pm 1,362$  ml ( $75,294 \pm 2,055$  vs.  $70,627 \pm 1,773$  ml) ( $p > 0,05$ ).

Fracția de ejeție a VS calculată în medie pe lotul general a fost ușor scăzută -  $47,909 \pm 543\%$  ml și nu denotă diferențe statistice semnificative între lotul de control și cel de cercetare ( $47,063 \pm 0,785\%$  vs.  $48,754 \pm 0,748\%$ ) ( $p > 0,05$ ).

Gradul de hipertrofie a miocardului VS a fost apreciat prin măsurarea grosimii septului interventricular care măsoară în mediu  $11,675 \pm 0,108$  mm în lotul general ( $11,500 \pm 0,154$  mm vs.  $11,849 \pm 0,150$  mm) și cea a peretelui posterior al VS -  $10,331 \pm 0,078$  mm în lotul general ( $10,274 \pm 0,090$  mm vs.  $10,389 \pm 0,128$  mm) ( $p > 0,05$ ).

Funcția contractilă regională s-a determinat prin estimarea contractilității tuturor segmentelor de VS: bazal antero-septal; bazal anterior; bazal antero-lateral; bazal infero-lateral; bazal inferior; bazal infero-septal; mediu antero-septal; mediu anterior; mediu antero-lateral; mediu infero-lateral; mediu inferior; mediu infero-septal; apical anterior; apical lateral; apical inferior; apical septal și pe apex.

Normokinezia – contractilitatea fiziologică a tuturor segmentelor de VS, a fost prezentă în total la 32 (12,7%) de pacienți (14 (11,1%) vs. 18 (14,3%)) ( $p > 0,05$ ).

Hipokinezia în lotul general implica în medie  $1,833 \pm 0,09$  segmente ( $1,865 \pm 0,12$  vs.  $1,802 \pm 0,13$ ) ( $p > 0,05$ ).

Akinezia implica o arie ușor mai largă la pacienții supuși revascularizării imediate -  $1,238 \pm 0,14$  segmente în comparație cu cei supuși revascularizării -  $0,865 \pm 0,1$  segmente. În mediu pe lotul general akinezia a fost prezentă la nivelul a  $0,052 \pm 0,09$  segmente ( $0 < 0,05$ ).

Numărul segmentelor diskinetice s-a prezentat uniform în ambele loturi ( $0,198 \pm 0,07$  vs.  $0,063 \pm 0,03$ ), în lotul general a implicat în mediu  $0,131 \pm 0,04$  segmente ( $p > 0,05$ ).

Semne ecografice de anevrism pe ventriculul stâng au prezentat 8 (3,2%) pacienți, la care în medie au fost implicate  $0,048 \pm 0,02$  segmente ( $0,079 \pm 0,04$  vs.  $0,016 \pm 0,01$ ) ( $p > 0,05$ ). Toți pacienții cu anevrism al VS au fost diagnosticați și cu tromb intracavitar de diferite dimensiuni.

La capitolul funcției valvulare diferențe statistice ușor semnificative au fost deduse pentru gradul de insuficiență a valvei aortice ( $p > 0,05$ ), care s-a manifestat prin grade ușoare de insuficiență, și pentru insuficiența valvei mitrale ( $p < 0,05$ ), unde la fel diferența se situa la nivelul gradelor incipiente.

Analizând rezultatele **investigațiilor de laborator** (rezultatele investigațiilor de laborator sunt prezentate în tabelul 3.3), s-au delimitat următoarele particularități: nivele crescute de enzime cardiace aveau mai des pacienții din lotul de control, ceea ce se explica prin timpul de persistentă a biomarkerilor în sânge de la momentul producerii necrozei, deoarece pacienții care se adresau tardiv aveau în mare parte nivele deja normalizate de enzime ale necrozei miocardice.

Troponina calitativă a fost apreciată pozitiv la 138 (54,8%) de pacienți din lotul general (93 (73,8%) vs. 45 (35,7%)), cea slab pozitivă - la 14 (5,6%) pacienți din lotul general (5 (4,0%) vs. 9 (7,1%)) ( $p < 0,001$ ). Troponina cantitativă a fost determinată la 44 de pacienți (36 din lotul de control și la 8 din lotul de studiu, constituind în medie  $15,107 \pm 2,345$  ng/l ( $16,246 \pm 2,667$  vs.  $9,980 \pm 4,609$ ) ( $p > 0,05$ ). Frația MB de creatinkinază la fel era de titre mai elevate în lotul pacienților cu revascularizare imediată, constituind în mediu  $60,847 \pm 5,980$  U/l ( $83,234 \pm 10,790$  vs.  $38,459 \pm 4,375$ ) ( $p < 0,001$ ) [142, 143].

Tabelul 3.3. Prezentarea comparată a datelor de laborator în loturile de cercetare

Parametri evaluați	Lot general (n=252), M±m	Lot I (n=126), M±m	Lot II (n=126), M±m	P
Hemoglobina, g/l	142,817±1,034	143,667±1,511	141,968±1,413	>0.05
Eritrocitele, ×10 <sup>12</sup> /L	4,648±0,037	4,657±0,054	4,640±0,050	>0.05
Indicele de culoare	0,923±0,007	0,907±0,013	0,939±0,004	<0.05
Hematocritul, %	42,287±0,318	42,371±0,469	42,203±0,431	>0.05
Leucocite, 10 <sup>9</sup> /L	10,605±0,221	11,603±0,321	9,608±0,276	<0.001
Nesegmentate, %	5,972±0,307	6,563±0,470	5,381±0,389	>0.05
Segmentate, %	64,575±0,415	64,643±0,626	64,508±0,548	>0.05
Eozinofile, %	1,492±0,147	1,341±0,122	1,643±0,267	>0.05
Limfocite, %	22,893±0,460	21,865±0,645	23,921±0,645	<0.05
Monocite, %	4,849±0,187	5,397±0,291	4,302±0,227	<0.01
VSH, mm/oră	22,083±0,868	20,905±1,269	23,262±1,180	>0.05
Trombocite, 10 <sup>9</sup> /L	278,599±3,693	279,198±5,512	278,000±4,938	>0.05
IP, %	89,417±0,860	89,961±1,278	88,873±1,155	>0.05
INR	1,129±0,012	1,120±0,017	1,137±0,018	>0.05
Glucosa, mmol/l	6,856±0,208	7,317±0,332	6,396±0,247	<0.05
Ureea, mmol/l	6,316±0,153	6,346±0,220	6,287±0,212	>0.05
Creatinina, μmol/l	92,160±1,487	91,439±2,271	92,881±1,927	>0.05
Colesterolul total, mmol/l	5,308±0,085	5,449±0,126	5,167±0,111	>0.05
Trigliceridele, mmol/l	2,009±0,080	1,915±0,122	2,102±0,102	>0.05
HDL-C, mmol/l	1,217±0,016	1,232±0,027	1,202±0,019	>0.05
LDL-C, mmol/l	3,061±0,072	3,230±0,108	2,891±0,094	<0.05
Bilirubina totală, μmol/l	14,799±0,374	14,899±0,583	14,700±0,471	>0.05
Bilirubina conjugată, μmol/l	6,378±0,307	7,101±0,496	5,655±0,353	<0.05
Bilirubina liberă, μmol/l	8,611±0,331	7,749±0,448	9,472±0,477	<0.05
ALAT, U/l	37,006±1,814	33,952±2,472	40,060±2,637	>0.05
ASAT, U/l	51,808±3,369	60,649±5,979	42,967±2,929	<0.01
Troponina:				
Negativă	100 (39,7%)	28 (22,2%)	72 (57,1%)	
Pozitivă	138 (54,8%)	93 (73,8%)	45 (35,7%)	<0.001
Slab pozitivă	14 (5,6%)	5 (4,0%)	9 (7,1%)	
Troponina Hs, ng/ml	15,107±2,345 (n=44)	16,246±2,667 (n=36)	9,980±4,609 (n=8)	>0.05
CK-MB, U/l	60,847±5,980	83,234±10,790	38,459±4,375	<0.001

Nivelul hemoglobinei și numărul eritrocitelor au avut valori comparabile în ambele loturi ( $p > 0,05$ ), diferențe statistic semnificative s-au constatat pentru valorile indicelui de culoare care era ușor mai elevat în lotul II, în lotul general fiind atins nivelul de  $0,923 \pm 0,007$  ( $0,907 \pm 0,013$  vs.  $0,939 \pm 0,004$ ) ( $p < 0,05$ ). Numărul leucocitar a fost mai elevat în lotul de control ( $11,603 \pm 0,321$  mii vs.  $9,608 \pm 0,276$  mii), în medie pe lotul general fiind determinată valoarea de  $10,605 \pm 0,221$  mii ( $p < 0,001$ ).

Majoritatea parametrilor de biochimic a sângelui au fost la un nivel comparabil în ambele loturi, cu ușoare devieri la unele poziții. Valorile medii ale glicemiei au fost ne semnificativ mai elevate la pacienții din lotul I. Nivelul acestui indicator în lotul general a constituit  $6,856 \pm 0,208$  mmol/l ( $7,317 \pm 0,332$  vs.  $6,393 \pm 0,247$ ) ( $p < 0,05$ ).

Lipidograma (CT, TG, HDL) în ambele loturi nu s-a prezentat cu diferențe statistic semnificative ( $p > 0,05$ ), exceptând nivelul colesterolului LDL care a fost mai elevat în lotul de control. În lotul general acesta a atins în medie  $3,061 \pm 0,072$  mmol/l ( $3,230 \pm 0,108$  vs.  $2,891 \pm 0,094$ ) ( $p < 0,05$ ).

Nivelul bilirubinei totale a fost unul comparabil în ambele loturi ( $p > 0,05$ ), devieri ușoare fiind observate pentru tipurilor bilirubinei (conjugată și liberă) ( $p < 0,05$ ).

Diferențe majore s-au constatat pentru ASAT, care asemenea enzimelor înalt senzitive (troponine și CK-MB) reacționează prin creștere la necroza miocardică și este natural ca acest parametru să fie mai mare în lotul pacienților care au fost internați în primele 72 de ore de la debutul sindromului coronarian acut. Nivelul mediu al ASAT în lotul general a fost de  $51,808 \pm 3,369$  U/l ( $60,649 \pm 5,979$  vs.  $42,967 \pm 2,929$ ) ( $p < 0,01$ ).

### **3.3. Anatomia coronariană și caracteristicile afectării aterosclerotice evaluate prin metode invazive de diagnostic la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST cu risc intermediar și mic.**

Coronarangiografia invazivă a fost metoda explorativă de suport care a permis vizualizarea și examinarea sistemului coronarian, a anatomiei arterelor coronariene și a gradului de afectare aterosclerotică. Investigația respectivă a fost efectuată la toți pacienții încadrați în studiu și a fost urmată în toate cazurile de intervenția de revascularizare miocardică. La 9 (3,6%) pacienți din lotul general (8 (6,5%) vs. 1 (0,8%)) coronarografia s-a efectuat repetat pe parcursul supravegherii. Datele obținute în urma investigației sunt prezentate în tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. **Rezultatele obținute în urma coronarografiei**

Parametrul cercetat	Lot general (n=252)	Lot I (n=126)	Lot II (n=126)	P
Abord:				
Radial	227 (90,1%)	108 (85,7%)	119 (94,4%)	>0.05
Femural	19 (7,5%)	13 (10,3%)	6 (4,8%)	
Brahial	6 (2,4%)	5 (4,0%)	1 (0,8%)	

Leziuni aterosclerotice:	Monocoronariene	62 (24,6%)	32 (25,4%)	30 (23,8%)	>0.05
	Bicoronariene	45 (17,9%)	22 (17,5%)	23 (18,3%)	
	Tricoronariene	145 (57,5%)	72 (57,1%)	73 (57,9%)	
Artera implicată:	LM	1 (0,4%)	1 (0,8%)	0 (0%)	>0.05
	LAD I	68 (27,0%)	43 (34,1%)	25 (19,8%)	
	LAD II	69 (27,4%)	30 (23,8%)	39 (31,0%)	
	LAD III	4 (1,6%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)	
	DIA	4 (1,6%)	1 (0,8%)	3 (2,4%)	
	aCX I	4 (1,6%)	4 (3,2%)	0 (0%)	
	aCX II	23 (9,1%)	8 (6,3%)	15 (11,9%)	
	aCX III	3 (1,2%)	3 (2,4%)	0 (0%)	
	OM	4 (1,6%)	1 (0,8%)	3 (2,4%)	
	RCA I	20 (7,9%)	10 (7,9%)	10 (7,9%)	
	RCA II	31 (12,3%)	15 (11,9%)	16 (12,7%)	
RCA III	21 (8,3%)	8 (6,3%)	13 (10,3%)		
Gradul de afectare a segmentului țintă:	25-50%	2 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	<0.01
	50-75%	4 (1,6%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)	
	75-90%	23 (9,1%)	7 (5,6%)	16 (12,7%)	
	90-99%	96 (38,1%)	38 (30,2%)	58 (46,0%)	
	ocluzie	127 (50,4%)	77 (61,1%)	50 (39,7%)	
Reîncărcarea distală:	Nu	71 (34,3%)	43 (39,8%)	28 (28,3%)	>0.05
	Da	136 (65,7%)	65 (60,2%)	71 (71,7%)	
Tipul de încărcare:	Colaterale intrasistemice	40 (24,8%)	19 (25,0%)	21 (24,7%)	>0.05
	Colaterale extrasistemice	36 (22,4%)	22 (28,9%)	14 (16,5%)	
	Colaterale intra-extrasist.	20 (12,4%)	9 (11,8%)	11 (12,9%)	
	Anterogradă prin tromb	80 (49,7%)	37 (48,7%)	43 (50,6%)	
Aspect angiografic de:	Placă aterosclerotică	147 (58,3%)	60 (47,6%)	87 (69,0%)	<0.01
	Mase trombotice	105 (41,7%)	66 (52,4%)	39 (31,0%)	
Lungimea leziunii:	0-15mm	72 (28,6%)	33 (26,2%)	39 (31,0%)	>0.05
	16-25mm	141 (56,0%)	71 (56,3%)	70 (55,6%)	
	26-40mm	32 (12,7%)	17 (13,5%)	15 (11,9%)	
	>40mm	7 (2,8%)	5 (4,0%)	2 (1,6%)	
Calcificare:	0	137 (54,4%)	72 (57,1%)	65 (51,6%)	>0.05
	1	87 (34,5%)	36 (28,6%)	51 (40,5%)	
	2	17 (6,7%)	12 (9,5%)	5 (4,0%)	
	3	11 (4,4%)	6 (4,8%)	5 (4,0%)	
Tortuozitate:	0	91 (36,1%)	48 (38,1%)	43 (34,1%)	>0.05
	1	113 (44,8%)	58 (46,0%)	55 (43,7%)	
	2	47 (18,7%)	19 (15,1%)	28 (22,2%)	
	3	1 (0,4%)	1 (0,8%)	0 (0%)	
Bifurcație:	Nu	203 (80,6%)	105 (83,3%)	98 (77,8%)	>0.05
	Da	49 (19,4%)	21 (16,7%)	28 (22,2%)	

Accesul de bază folosit pentru efectuarea coronarografiei și revascularizării ulterioare, atât în lotul de control cât și în lotul de studiu, a fost calea de abord prin artera radială dreaptă, aplicată la 227 (90,1%) de pacienți în lotul general (108 (85,7%) vs. 119 (94,4%)). Accesul prin artera femurală comună pe dreapta s-a folosit la 19 (7,5%) pacienți (13 (10,3%) vs. 6 (4,8%)). Artera brahială dreaptă a fost folosită ca acces în 6 (2,4%) cazuri (5 (4,0%) vs. 1 (0,8%)) ( $p>0,05$ ).

În toate cazurile de abordare prin acces femural hemostaza s-a efectuat cu sisteme de ocluzie “Angio-Seal” (Terumo, Japonia), în celelalte cazuri hemostaza s-a reușit prin compresie manuală.

Afectarea aterosclerotică în majoritatea cazurilor a fost triconariană : 145 (57,5%) de cazuri în lotul general (72 (57,1%) vs. 73 (57,9%)). Afectarea bicoronariană s-a întâlnit la 45 (17,9%) de pacienți din totalul celor încadrați în studiu (22 (17,5%) vs. 23 (18,3%) în lotul de studiu). Repartizarea pacienților cu afectare monovasculară la fel a fost uniformă (32 (25,4%) de pacienți în lotul I vs. 30 (23,8%) în lotul II), în total 62 (24,6%) de pacienți din lotul general ( $p>0,05$ ).

Precum rezidă din datele obținute, cel mai des așa-numita leziune “culprit” (placa aterosclerotică inculpată de producerea sindromului coronarian acut) s-a situat pe artera descendentă anterioară (LAD). Segmentul proximal al LAD a fost afectat la 68 (27%) de pacienți din lotul general (43 (34,1%) vs. 25 (19,8%)), segmentul mediu - la 69 (27,4%) din totalul de pacienți (30 (23,8%) vs. 39 (31,0%)). Un pacient (0,4%) a fost diagnosticat cu placă ulcerată pe trunchiul comun al arterei coronariene stângi (LM), leziune pentru care a fost supus revascularizării în primele 72 de ore de la debutul durerilor anginoase [144]. Afectarea celorlalte segmente ale arterelor coronariene a fost mai puțin prezentă. Diferențe statistice semnificative între loturile de cercetare sub acest aspect nu s-au constatat ( $p>0,05$ ).

În schimb diferențe statistice valide se înregistrează pentru severitatea stenozei provocate de leziunea “culprit”. În lotul de control a fost mai des remarcată ocluzia completă a vasului: 77 (61,1%) de pacienți vs. 50 (39,7%) din lotul de studiu. Această diferență se poate explica prin două momente: pacienții cu grade avansate de stenoză, mai ales cu ocluzie coronariană în multe cazuri au semne clinice mai pronunțate, care impun pacienții să solicite mai devreme asistență medicală, și cel de al doilea aspect constă în tratamentul antiplachetar și anticoagulant care se aplică pacienților de către asistența medicală primară până la internarea în staționar și care în unele cazuri determină recanalizarea ocluziilor coronariene. Stenoze critice (90-99%) s-au fost diagnosticate în total la 96 (38,1%) de pacienți (38 (30,2%) și, respectiv, 58 (46,0%)). La 23 (9,1%) de pacienți din lotul general gradul de stenoză s-a încadrat în intervalul a 75-90% - stenoză severă (7 (5,6%) vs. 16 (12,7%)). Șase pacienți (2,4%) din totalul celor încadrați în studiu aveau stenoze de gravitate moderată (25-50%) și moderat spre severă (50-75%) ( $p<0,01$ ).

Semnificația hemodinamică a leziunilor moderate și moderat-severe a fost confirmată nu doar prin metode neinvazive de diagnostic (test de efort), dar și prin indicele de **rezervă fracționată de flux**, care a fost determinat la 10 pacienți. La 4 din aceștia, indiferent de faptul că testul de efort efectuat preventiv a fost pozitiv, gradientul presiunilor pre- și poststenotice a fost de peste 0,80. Acești pacienți nu au fost supuși revascularizării miocardice și au fost



excluși din cercetare. La ceilalți 6 pacienți FFR s-a dovedit a fi pozitivă ( $FFR < 0,80$ ) și pacienții s-au prețat intervenției de angioplastie: 4 - în primele 72 de ore și 2 pacienți - după 72 de ore - 30 de zile.

A fost analizată și starea de reîncărcare a segmentelor distale, mai ales la pacienții cu stenoze coronariene severe, critice și cu ocluzii complete. Reîncărcarea a fost vizibilă angiografic la 136 (65,7%) de pacienți din lotul general (65 (60,2%) vs. 71 (71,7%) ( $p > 0,05$ ), dar sursa reîncărcării segmentelor distale a fost diferită. Colateralizare intrasistemică s-a produs la 40 (24,8%) de pacienți (19 (25,0%) vs. 21 (24,7%)), extrasistemică - la 36 (22,4%) în total (22 (28,9%) și, respectiv, 14 (16,5%)), colateralizare mixtă intra- și extrasistemică - la 9 (11,8%) și, respectiv, 11 (12,9%). La 80 (49,7%) de pacienți s-a observat reîncărcarea anterogradă a segmentelor distale prin ocluzie parțial recanalizată (37 (48,7%) vs. 43 (50,6%); ( $p > 0,05$ ).

Majoritatea leziunilor țintă aveau lungimea de 16-25 mm: în total la 141 (56%) de pacienți din lotul general (71 (56,3%) vs 70 (55,6%)). Leziuni scurte (0-15mm) au cauzat sindromul coronarian acut la 72 (26%) de pacienți (33 (26,2%) vs. 39 (31,0%)). Plăci aterosclerotice lungi (26-40 mm) au fost diagnosticate la 32 (12,7%) de pacienți (17 (13,5%) vs. 15 (11,9%)). Mai rar, numai la 7 (2,8%) din totalul de subiecți incluși în studiu au avut leziune vasculară pe un traiect foarte lung ( $> 40$  mm) ( $p > 0,05$ ).

Diferite grade de calcinoza vasculară s-au depistat la un total de 115 (45,6%) pacienți (54 (42,9%) vs. 61 (48,4%) ( $p > 0,05$ ).

În ambele loturi arterele țintă s-au prezentat în egală măsură cu tortuozități ( $p > 0,05$ ). Tortuozitate ușoară s-a apreciat la 113 (44,8%) pacienți (58 (46,0%) vs. 55 (43,7%)); medie - la 47 (18,7%) - 19 (15,1%) vs. 28 (22,2); severă la 1 (0,4%) subiect care a fost inclus în lotul I ( $p > 0,05$ ).

Bifurcația cu un ram lateral important ( $> 2$  mm) au fost implicate în procesul aterosclerotic care a cauzat infarctul miocardic acut la 49 (19,4%) de pacienți din lotul general (21 (16,7%) vs. 28 (22,2%)) ( $p > 0,05$ ). Bifurcațiile au fost de diferite variații conform principiului clasificăției Medina.

În cadrul acestei cercetări am încercat să analizăm structura morfologică a plăcilor aterosclerotice care au provocat evenimentul coronarian acut. Una din cele mai sensibile metode imagistice în acest aspect este **tomografia prin coerență optică**. Accesul la această investigație este limitat de costurile tehnice. În prezentul studiu OCT s-a aplicat la 10 pacienți: 5 din lotul de control și 5 din lotul de studiu. Scopul acestei investigații a fost cel de a stabili o corelație între imaginea angiografică a plăcii aterosclerotice, în multe cazuri asociate și cu mase trombotice, cu structura morfoafecțiunii vizualizată de OCT. Astfel am putut să presupunem cu o probabilitate înaltă prezența maselor trombotice intracoronariene în baza imaginilor

angiografice. Tablou angiografic de mase trombotice s-a profilat la 105 (41,7%) pacienți, preponderent în lotul de control (66 (52,4%) vs. 39 (31,0%); ( $p>0,05$ ). Acest fenomen se încadrează în evoluția clasică a aterosclerozei de la placăa stabilă până la tromboză cu organizare ulterioară și stabilizarea leziunii.

### 3.4. Condițiile tehnice de revascularizare miocardică percutană practică la diferite etape de evoluție infarctului miocardic acut fără elevarea segmentului ST.

La toți pacienții revascularizarea miocardică a fost efectuată în cadrul unei intervenții în succesiunea coronarografiei. În lotul de control 72 (57,1%) de pacienți au fost supuși revascularizării în primele 12 ore de la debutul durerilor acute, la 36 (14,3%) de pacienți timpul de reperfuzie a fost 12-24 de ore, la alți 11 (4,4%) după 25-48 de ore, iar 7 (2,8%) pacienți au fost revascularizați la 49-72 de ore după debut. În lotul de studiu majoritatea pacienților (90 (71,4%)) au fost supuși intervenției în intervalul de 72 de ore – 14 zile de la producerea infarctului, ceilalți 36 (28,6%) au beneficiat de revascularizare după 15-30 de zile.

Aspectele tehnice legate de intervenția de revascularizare sunt prezentate în tabelul 3.5

Tabelul 3.5. Condițiile tehnice de revascularizare miocardică percutană

Parametrul evaluat	Lot general (n=252)	Lot I (n=126)	Lot II (n=126)	p	
Intervalul post-debut:	0-12 h	72 (28,6%)	72 (57,1%)	<0.001	
	12-24 h	36 (14,3%)	36 (28,6%)		
	25-48 h	11 (4,4%)	11 (8,7%)		
	49-72 h	7 (2,8%)	7 (5,6%)		
	72 h -14 zile	90 (35,7%)	---		90 (71,4%)
	15-30 de zile	36 (14,3%)	---		36 (28,6%)
Trombaspirație:	Nu s-a aplicat	155 (61,5%)	62 (49,2%)	<0.001	
	Reușită	81 (32,1%)	54 (42,9%)		
	Nereușită	16 (6,3%)	10 (7,9%)		
Predilatate:	Nu	156 (61,9%)	86 (68,3%)	>0.05	
	0-12 atm	69 (27,4%)	29 (23,0%)		
	13-16 atm	26 (10,3%)	10 (7,9%)		
	17-22 atm	1 (0,4%)	1 (0,8%)		
Stent implantat:	Nu	1 (0,4%)	1 (0,8%)	<0.001	
	BMS	38 (15,1%)	32 (25,4%)		
	DES	212 (84,1%)	93 (73,8%)		
	BVS	1 (0,4%)	0 (0%)		
Producătorul stentului:	Abbot	21 (8,4%)	13 (10,4%)	<0.01	
	Medtronic	48 (19,1%)	27 (21,6%)		
	Merit Medical	77 (30,7%)	46 (36,8%)		
	Boston Scientific	79 (31,5%)	35 (28,0%)		
	Biotronic	7 (2,8%)	1 (0,8%)		
	Terumo	18 (7,2%)	2 (2,4%)		
	SMT	1 (0,4%)	0 (0%)		
Lungimea stentului:	8-15mm	43 (17,1%)	16 (12,8%)	>0.05	
	16-25mm	141 (56,2%)	73 (58,4%)		

	26-48mm	67 (26,7%)	36 (28,8%)	31 (24,6%)	
Diametrul stentului:	2.25-2.75mm	55 (21,9%)	23 (18,4%)	32 (25,4%)	>0.05
	3.0-3.75mm	172 (68,5%)	85 (68,0%)	87 (69,0%)	
	4.0-5.0mm	24 (9,6%)	17 (13,6%)	7 (5,6%)	
Presiunea de expandare:	10-14 atm	162 (64,5%)	91 (72,8%)	71 (56,3%)	<0.01
	15-18 atm	68 (27,1%)	29 (23,2%)	39 (31,0%)	
	18-22 atm	21 (8,4%)	5 (4,0%)	16 (12,7%)	
Postdilatare:	Nu	195 (77,4%)	106 (84,1%)	89 (70,6%)	<0.05
	Rapidă	41 (16,3%)	14 (11,1%)	27 (21,4%)	
	Lentă	16 (6,3%)	6 (4,8%)	10 (7,9%)	
Necesitatea altui stent:	Nu	218 (86,5%)	109 (86,5%)	109 (86,5%)	>0.05
	1 stent	31 (12,3%)	16 (12,7%)	15 (11,9%)	
	2 stenturi	3 (1,2%)	1 (0,8%)	2 (1,6%)	
Volumul contrastului folosit, ml		182,512±3,021	194,206±4,626	170,817±3,616	<0.001
Nr. de expuneri radiologice		17,587±0,368	18,413±0,587	16,762±0,435	<0.05

Trombaspirația mecanică mai des s-a folosit la pacienții din lotul de control. La 54 (42,9%) de pacienți din lotul I trombaspirația a avut efect pozitiv, la 10 (7,9%) pacienți procedura a fost inutilă. În lotul II au fost tentative de a folosi trombaspirația la pacienții revascularizați în primele 4-5 zile și la 27 (21,4%) de pacienți ea a fost reușită, iar la 6 (4,8%) pacienți - inutilă ( $p<0,001$ ).

Predilatarea s-a efectuat prin umflarea baloanelor semicompliante la presiuni de la 10 până la 18 atmosfere – cu o frecvență egală în ambele loturi: în total la 96 (38,1%) de pacienți din lotul general (40 (31,7%) vs. 56 (44,4%)) ( $p>0,05$ ). Baloane de lungime mică (0-15mm) s-au folosit la 27 (28,1%) de pacienți (7 (17,5) vs. 20 (35,7%)); de lungime medie (16-25mm) - la 57 (59,4%) de pacienți (27 (67,5%) vs. 30 (53,6%)) și baloane lungi (26-30mm)- la 12 (12,5%) pacienți din lotul general (6 (15,0%) vs. 6 (10,7%)) ( $p>0,05$ ).

Proporția de pacienți cărora li s-a implantat proteză metalică - BMS a fost mai mare în lotul I - 32 (25,4%) vs. 6 (4,8%) din lotul de studiu. Stenturi farmacologice – DES s-au montat la 212 (84,1%) pacienți din lotul general (93 (73,8%) și, respectiv, 119 (94,4%). La un pacient din lotul de control angioplastia s-a limitat la dilatare cu balon fiind absent substratul aterosclerotic, iar un pacient din lotul II a beneficiat de carcasă biodegradabilă ( $0<0,001$ ). Acest decalaj se explică prin faptul că majoritatea pacienților din lotul de control au fost supuși revascularizării și au fost încadrați în studiu în anul 2017, când accesul la stenturile farmacologice era limitat financiar, iar pacienții din lotul de studiu au fost tratați preponderent în anul 2018 când DES au devenit mai accesibile, au apărut pe piața farmaceutică a țării și carcusele biodegradabile.

În principal s-au implantat stenturi produse de patru companii: Boston Scientific (USA) – 79 (31,5%) de pacienți din lotul general (35 (28,0%) vs. 44 (34,9%)); Merit Medical (India) – 77 (30,7%) de pacienți (46 (36,8%) vs. 31 (24,6%)); Medtronic (USA) – 48 (19,1%) de subiecți

(27 (21,6%) vs. 21 (16,7%)) și Abbot (USA) – 21 (8,4%) de pacienți în total (13 (10,4%) vs. 8 (6,3%). Rata celorlalte trei companii este mai mică: Terumo (Japonia) – 18 (7,2%) pacienți din lotul general (3 (2,4%) vs. 15 (11,9%)); Biotronic (USA) – 7 (2,8%) pacienți (1 (0,8%) vs. 6 (4,8%). Un pacient din lotul II a fost tratat prin implantarea stentului “Supaflex” al companiei SMT (India) ( $p < 0,01$ ).

Stenturi scurte (8-15 mm) s-au implantat la 43 (17,1%) de pacienți (16 (12,8%) vs. 27 (21,4%)), de lungime medie (16-25 mm) - la 141 (56,2%) în lotul general (73 (58,4%) vs. 68 (54%)), iar stenturi lungi (26-48 mm) au fost plasate în 67 (26,7%) de cazuri (36 (28,8%) vs. 31 (24,6%)) ( $p > 0,05$ ).

Cele mai multe stenturi au fost de diametru mediu (3,0-3,75 mm), implantate la 172 (68,5%) de pacienți din lotul total (85 (68,0%) vs. 87 (69,0%)). Stenturi de calibru mic (2,25-2,75 mm) s-au implantat în 43 (17,1%) de cazuri (16 (12,8%) vs. 27 (21,4%)), iar de calibru mare (4,0-5,0 mm) s-au folosit în total la 24 (9,6%) de pacienți (17 (13,6%) vs. 7 (5,6%)) ( $p > 0,05$ ).

Presiuni mai mari de expansiune a stenturilor s-au folosit la pacienții din lotul II, dat fiind riscul mai mic de embolizare distală în cazul plăcilor stabilizate. Presiuni joase de 10-14 atmosfere s-au aplicat la 162 (64,5%) de pacienți (91 (72,8%) din lotul I vs. 71 (56,3%) din lotul II), cele medii (15-18 atm.) în total la 68 (27,1%) de pacienți (29 (23,2%) vs. 39 (31,0%)) și la presiuni mari (18-24 de atm.) au fost expandate stenturile la 21 (8,4%) de pacienți din lotul general (5 (4,0%) vs. 16 (12,7%)) ( $p < 0,01$ ).

Rata de expansiuni rapide și lente a fost aproximativ egală în ambele loturi. Expansiune lentă s-a aplicat la 149 (59,4%) de pacienți (70 (56,0%) vs. 79 (62,7%)) ( $p > 0,05$ ).

Postdilatarea mai des s-a folosit la pacienții cu revascularizare amânată (20 (15,9%) de cazuri în lotul I vs. 37 (29,4%) din lotul II) ( $p < 0,05$ ).

În toate cazurile pentru optimizarea finală a stenturilor s-au folosit baloane noncompliance. Baloane cu lungimea de sub 30% din lungimea stentului s-au aplicat la 8 (14,0%) pacienți (4 (20,0%) vs. 4 (10,8%)); sub 31-50% din lungimea stentului s-au folosit în 20 (35,1%) de cazuri (6 (30,0%) vs. 14 (37,8%)); sub 51-75% din lungimea stentului - în 14 (24,6%) cazuri (2 (10,0%) vs. 12 (32,4%)) și cele de 76-100% din lungimea stentului - la 15 (26,3%) subiecți (8 (40,0%) vs. 17 (91,9%)) ( $p > 0,05$ ).

Numai la un pacient din cei la care s-a aplicat postdilatarea diametrul balonului folosit a fost mai mic decât diametrul stentului implantat. Balon cu diametru egal cu cel al stentului s-a folosit la 28 (49,1%) de pacienți din lotul general (10 (50%) vs. 18 (48,6%)). Balon cu diametru mai mare decât stentul, de obicei cu 0,25-0,5 mm, s-a aplicat în lotul de control la 9 (45%) pacienți vs. 19 (51,4%) în lotul de studiu ( $p > 0,05$ ).

La majoritatea pacienților intervenția de revascularizare s-a limitat la implantarea unui singur stent (218 (86,5%) pacienți în lotul general (109 (86,5%) și, respectiv, 109 (86,5%). Dar în unele cazuri, din diferite motive, a fost nevoie de stenturi suplimentare. Câte încă un stent s-a montat la 31 (12,3%) de pacienți în lotul general (16 (12,7%) vs. 16 (11,9%)). Câte 2 stenturi suplimentare s-au implantat în 3 cazuri (1,2%) din totalul subiecților încadrați în studiu (1 (0,8%) vs. 2 (1,6%) ( $p>0,05$ )).

De cosemnat faptul că protruzia maselor trombotice prin celulele stentului, detectată angiografic, s-a atestat mai frecvent în lotul de control (59 (46,8%) vs. 11 (8,7%)) – în total la 70 (27,8%) de subiecți din lotul general ( $p<0,001$ ).

Aprecierea comparată a fluxului coronarian final după angioplastie s-a efectuat conform criteriilor TIMI, rezultatele fiind reflectate în figura 3.1

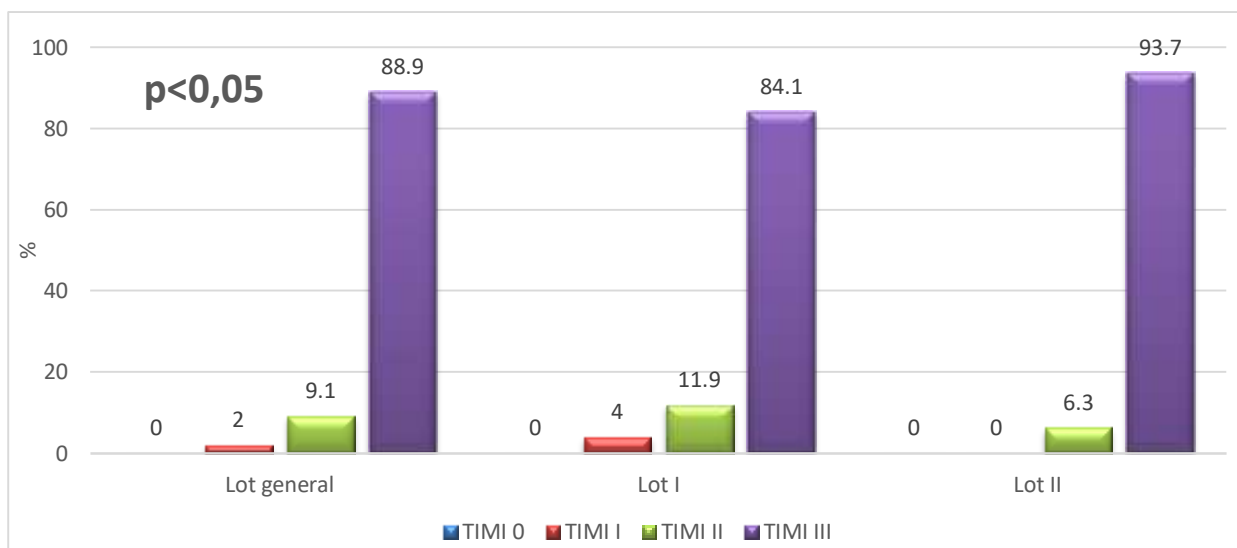


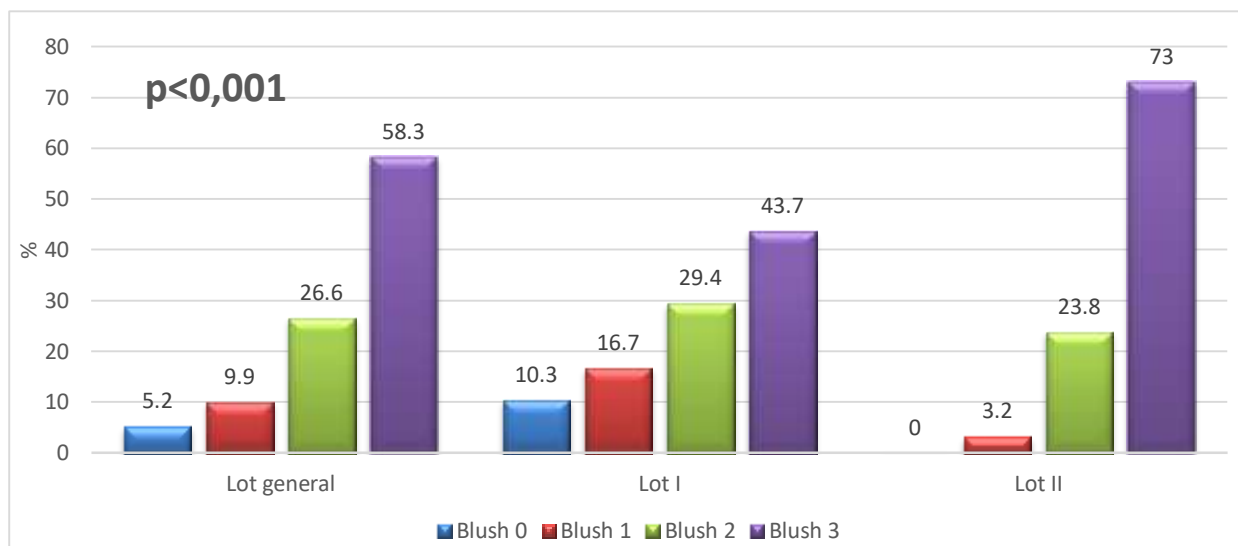
Figura 3.1. **Aprecierea fluxului coronarian postangioplastie după TIMI**

Se observă ca pacienții supuși revascularizării amânate aveau flux TIMI III mai des decât cei revascularizați imediat (106 (84,1%) de pacienți în lotul I vs. 118 (93,7%). Flux distal TIMI II s-a fixat în total la 23 (9,1%) de pacienți, 15 (11,9%) din care au fost pacienți din lotul I și doar 8 (6,3%) din lotul II. La pacienții cu reperfuzie efectuată după 72 de ore flux TIMI I și TIMI II nu a fost înregistrat, de vreme ce în lotul I flux final TIMI I aveau 5 (4,0%) pacienți ( $p<0,05$ ).

Gradele de “blush” miocardic obținut ca rezultat al revascularizării miocardice sunt prezentate în figura 3.2.

La parametrul dat diferența devine și mai evidentă. Blush miocardic 3 au avut un urma revascularizării în total la 147 (58,3%) de subiecți din care 92 (73%) de pacienți au fost revascularizați peste 72 de ore și doar 55 (43,7%) supuși revascularizării în primele 72 de ore. Scăderea blush-ului miocardic la gradul 2 s-a definit în total la 67 (26,6%) de pacienți (37

(29,4%) din lotul I vs. 30 (23,8%) din lotul II). Lipsa completă sau un blush miocardic de grad 1 s-au depistat la numai 4 (3,2%) pacienți (grad 1) din lotul II, de vreme ce în lotul I – 21 (16,7%) de pacienți aveau în urma angioplastiei blush miocardic de grad 1, iar alți 13 (10,3%) – de grad 0 ( $p < 0,001$ ) [145].



**Figura 3.2. Aprecierea fluxului coronarian postangioplastie conform “blush”-lui miocardic**

Complicații locale ca hematom la locul puncției au dezvoltat în total 8 (3,2%) pacienți și toți erau din lotul I. În lotul II complicații de acest gen nu au fost înregistrate ( $p < 0,05$ ).

La 1 pacient din lotul de control intervenția s-a complicat cu ruptură pe artera coronariană și extravazarea substanței de contrast, care a fost remediată prin aplicarea prelungită a unui balon. Pacientul a fost monitorizat ecografic în primele 24 de ore după intervenție și nu a necesitat măsuri suplimentare.

În timpul intervențiilor de urgență s-a folosit un volum mai mare de substanță de contrast în comparație cu intervențiile amânate. În lotul general volumul mediu de contrast a fost de  $182,512 \pm 3,021$  ml ( $194,206 \pm 4,626$  vs.  $170,817 \pm 3,616$  ml) ( $p < 0,001$ ). La 4 (3,2%) pacienți din lotul I s-a dezvoltat nefropatie indusă de contrast, care a fost menajată prin aplicarea diurezei forțate și nu a necesitat hemodializă ( $p < 0,05$ ).

Nivelul de iradiere s-a măsurat prin numărul de expoziții cumulative în timpul coronarografiei și angioplastiei. Și pentru acest parametru se observă diferențe statistice semnificative în defavoarea revascularizării imediate. Numărul mediu de expoziții radiologice în lotul general a fost  $17,587 \pm 0,368$  ( $18,413 \pm 0,587$  vs.  $16,762 \pm 0,435$ ) ( $p < 0,05$ ).

A fost apreciată și starea clinică a pacienților la finalul intervenției funcție de prezența acuzelor de caracter anginos. Pacienții supuși revascularizării de urgență (în primele 72 de ore) mai des acuzau simptomele respective: 59 (46,8%) din lotul I vs. 14 (11,1%) din lotul II

( $p < 0,001$ ).

Pacienții din lotul de control s-au aflat în medie mai mult timp în staționar ( $7,151 \pm 0,246$  zile vs.  $6,270 \pm 0,327$  zile) ( $p < 0,05$ ). Durata medie de spitalizare în lotul general a constituit  $6,710 \pm 0,206$  zile.

Tratamentul indicat spre administrare în condiții de ambulator în ambele loturi a inclus medicamente din toate grupurile recomandate de ghidurile actuale pentru tratamentul cardiopatiei ischemice. Diferențe statistice semnificative s-au observat numai pentru rata de indicare a inhibitorilor receptorilor de angiotenzină, care s-au prescris mai des pacienților din grupul de cercetare: 2 (1,6%) pacienți din lotul I vs. 15 (11,9%) din lotul II; ( $p < 0,01$ ). Terapie antiplachetară dublă (aspirină a câte 75-100mg + clopidogrel de 75mg) s-a indicat pe o durată de 12 luni la pacienții din ambele loturi.

### **3.5. Evoluția clinică și paraclinică pe termen mediu a pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST supuși revascularizării miocardice imediate sau amânate.**

Pacienții din ambele loturi au fost evaluați la intervalul de 6 luni după revascularizare miocardică. Punctele finale urmărite primar au fost: mortalitatea, infarctul miocardic repetat, reparația semnelor anginoase și necesitatea revascularizării repetate a vasului țintă [146].

Pe parcursul evaluării s-au înregistrat 2 decese în cadrul lotului de control ce a constituit 1,6%. Un pacient a decedat în timpul spitalizării prin aritmie ventriculară malignă, un al doilea a decedat subit la 3 luni de la momentul revascularizării. În lotul de studiu mortalitatea a fost 0% ( $p > 0,05$ ).

Infarct miocardic repetat au suportat în total 4 pacienți – 1,6% din lotul general. Toate aceste cazuri au fost înregistrate la pacienți supuși revascularizării imediate. Trei pacienți (2,4% din lotul I) au dezvoltat infarct miocardic repetat pe aceeași zonă ca și primul infarct, iar la 1 pacient (0,8% din lotul I) s-a diagnosticat IM pe o altă zonă decât cea inițială ( $p > 0,05$ ).

Reparația semnelor anginoase de diferită intensitate s-a atestat în ambele loturi, dar în lotul de studiu mai puțini pacienți au invocat acest simptom. În total semnele clinice de angină pectorală au fost înregistrate la 54 (21,6%) de pacienți din lotul general (46 (37,1%) vs. 8 (6,3%)) ( $p > 0,001$ ) [147].

Toți cei 7 (2,8%) pacienți din lotul general care au necesitat pe parcursul supravegherii revascularizare repetată fuseseră supuși intervenției imediate în timpul IMA. La 6 pacienți s-a efectuat PCI repetată, iar 1 pacient a avut nevoie de by-pass aorto-coronarian ( $p < 0,05$ ). Parțial acest lucru poate fi explicat prin rata mai mare de stenturi metalice implantate la pacienți din grupul de control. Incidența restenozei intrastent în BMS este net mai mare decât la stenturile farmacologice (14,84% vs. 4,68%) [148, 149].

Punctele finale secundare ale cercetării au fost: evaluarea clinică și paraclinică (prin

eCG, ecocardiografie și test de efort) în dinamic pe termen mediu al pacienților încadrați.

Gravitatea insuficienței cardiace la pacienții din ambele loturi estimată la șase luni după revascularizarea miocardică percutană este prezentată în figura 3.3

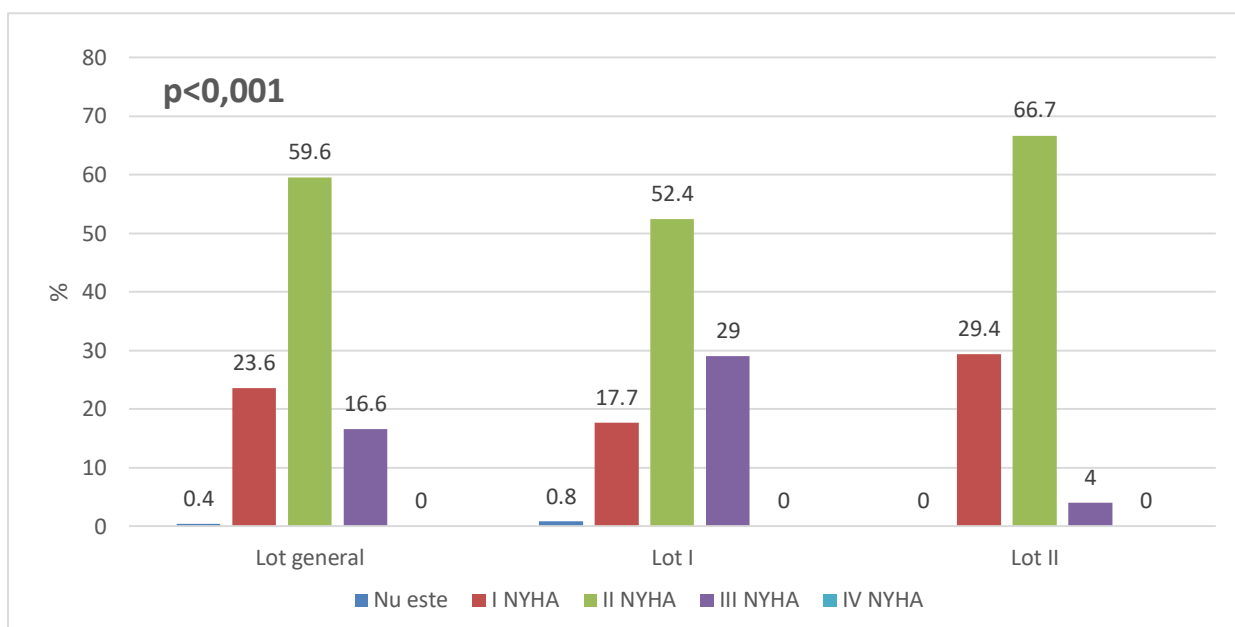


Figura 3.3. **Insuficiența cardiacă estimată la 6 luni după revascularizarea miocardică**

Se observă o rată mai mare de pacienți cu grade avansate de insuficiență cardiacă în lotul de control în comparație cu pacienții din lotul de studiu. În total IC de gradul III NYHA s-a diagnosticat la 41 (16,4%) de pacienți din lotul general (36 (29,0%) vs. 5 (4,0%)). De IC de gradul II NYHA sufereau 149 (59,6%) de pacienți în total, din care 65 (52,4%) erau din lotul I și 84 (66,7%) din lotul II. Gradul I NYHA de IC a fost diagnosticat la 59 (23,6%) din lotul general (22 (17,7%) vs. 37 (29,4%)). Un pacient (0,8%) din lotul de control) nu prezenta semne de insuficiență cardiacă ( $p < 0,001$ ).

La 6 luni de evidență parametrii hemodinamici nu prezentau diferențe statistic semnificative. TAS medie în lotul general a fost  $124,540 \pm 0,727$  mmHg ( $124,048 \pm 1,101$  vs.  $125,024 \pm 0,956$  mmHg) ( $p > 0,05$ ). TAD medie  $70,840 \pm 0,580$  mmHg la pacienții din lotul general ( $71,815 \pm 0,861$  vs.  $69,881 \pm 0,771$  mmHg) ( $p > 0,05$ ). FC a fost de parametri comparabili:  $68,274 \pm 0,625$  vs.  $66,984 \pm 0,517$  mmHg, iar în lotul general – în medie de  $67,624 \pm 0,406$  mmHg ( $p > 0,05$ ).

Pe electrocardiografele efectuate în timpul reevaluării la 6 luni sechelele necrozei miocardice suportate se păstrau mai des la pacienții care au suportat revascularizare imediată. În lotul general la 78 (31,2%) de pacienți pe ECG au fost vizibile devierile segmentului ST sau în unele cazuri unde Q (58 (46,8%) vs. 20 (15,9% din lotul II)) ( $p < 0,001$ ).

Dinamica ecocardiografică apreciată la 6 luni după revascularizare miocardică percutană este prezentată în tabelul 3.6 [150].



Tabelul 3.6. Dinamicul indicilor ecocardiografici la 6 luni post PCI

Parametru	Lot 1 (n=126)			Lot 2 (n=126)			P
	M	m	P	M	m	p	
Δ Ao asc., mm	+0,637	0,142	<0.001	+0,333	0,117	<0.01	>0.05
Δ AS, mm	+0,484	0,191	<0.05	-0,341	0,136	<0.05	<0.01
Δ DTD VS, mm	+1,097	0,210	<0.001	+1,103	0,434	<0.05	>0.05
Δ VTD VS, ml	+2,742	1,028	<0.01	+0,944	1,128	>0.05	>0.05
Δ DTS VS, mm	+0,508	0,302	>0.05	-1,960	0,243	<0.001	<0.001
Δ VTS VS, ml	+1,048	1,080	>0.05	-5,556	0,615	<0.001	<0.001
Δ SIV, mm	-0,121	0,090	>0.05	-0,159	0,050	<0.01	>0.05
Δ PPVS, mm	-0,085	0,060	>0.05	+0,071	0,050	>0.05	>0.05
Δ FE, %	+1,734	0,580	<0.01	+5,238	0,360	<0.001	<0.001
Δ VD, mm	-0,177	0,180	>0.05	-0,683	0,230	<0.01	>0.05
Δ AD, mm	+0,637	0,240	<0.01	-0,175	0,190	>0.05	<0.01
Δ PSAP, mm Hg	-7,113	0,650	<0.001	-9,873	0,480	<0.001	<0.01
Δ zone de hipokinezie	+1,135	0,120	<0.001	+1,397	0,120	<0.001	>0.05
Δ zone de akinezie	-0,095	0,100	>0.05	+0,159	0,070	<0.05	<0.05
Δ zone de diskinezie	-0,325	0,090	<0.001	-0,040	0,040	>0.05	<0.01
Δ zone implicate în anevrism	-0,294	0,080	<0.001	-0,048	0,05	>0.05	<0.01

**Notă:** Δ - diferențe între valoarea parametrului la 6 luni și valoarea lui inițială.

Se observă diferențe statistice pentru dinamicul diametrului AS. La pacienți din lotul II scăderea diametrului a fost de  $0,341 \pm 0,135$  mm în timp ce la pacienți din lotul I diametrul AS a crescut cu  $0,484 \pm 0,191$  mm ( $p < 0,01$ ).

Recuperarea fracției de ejeție a fost mai semnificativă în lotul de studiu, unde acest parametru a crescut cu  $5,238 \pm 0,360\%$ , de vreme ce recuperarea în lotul de control a fost una mai modestă - FE a crescut numai cu  $1,734 \pm 0,580\%$  ( $p < 0,001$ ). Important de remarcat că angioplastia a fost o manevră favorabilă și a generat remodelarea pozitivă a ventriculului stâng cu majorarea fracției de ejeție globale în ambele loturi. În lotul general acest parametru a crescut timp de 6 luni de supraveghere în medie cu  $3,5 \pm 0,360\%$ .

Creșterea FE s-a produs în mare parte din contul parametrilor telesistolici ai VS. Diametrul telesistolic s-a redus în lotul general în medie cu  $0,736 \pm 0,208$  mm. La pacienții din lotul de studiu DTS al VS s-a redus în medie cu  $1,960 \pm 0,243$  mm, în timp ce la pacienții revascularizați imediat acest indice a crescut cu  $0,508 \pm 0,303$  mm ( $p < 0,001$ ). Conformă a fost și evoluția volumului telesistolic, care în lotul general a scăzut în medie cu  $2,280 \pm 0,652$  ml. La pacienții din lotul I s-a observat creșterea VTS al VS în medie cu  $1,048 \pm 1,080$  ml, iar în lotul II invers - s-a observat o scădere considerabilă a indicatorului cu  $5,556 \pm 0,615$  ml ( $p < 0,001$ ).

Diferențe statistice semnificative s-au dedus și pentru parametrii inimii drepte. În ambele loturi s-a observat scăderea presiunii sistolice în artera pulmonară (în mediu cu  $8,504 \pm 0,410$  mm

Hg), dar dinamică aceasta a fost mai evidentă în lotul de studiu, unde PSAP a scăzut în medie cu  $9,873 \pm 0,480$  mmHg, în lotul I scăderea a fost de  $7,113 \pm 0,650$  mmHg ( $p < 0,01$ ). Ventriculul drept s-a redus ca diametru în medie cu  $0,432 \pm 0,150$  mm (cu  $0,177 \pm 0,180$  mm în lotul de control și cu  $0,683 \pm 0,230$  mm - în lotul de studiu;  $p > 0,05$ ). Diametrul atrului drept a evoluat diferit în ambele loturi, în lotul general s-a estimat o majorare medie de  $0,228 \pm 0,150$  mm (creștere cu  $0,637 \pm 0,240$  mm în lotul I vs. scădere cu  $0,175 \pm 0,190$  mm - în lotul de studiu;  $p < 0,01$ ).

Dacă analizăm cinetica regională, observăm că remodelarea pozitivă s-a produs atât din contul zonelor care inițial erau akinetice sau chiar cu diferite grade de dischinezie și care la evaluarea peste 6 luni s-au prezentat ca hipokinetice, cât și din contul zonelor de hipokinezie care au revenit la cinetica normală. Numărul pacienților la care nu se observau dereglări de cinetică regională la ecocardiografie a crescut după 6 luni. Dacă în prima zi după revascularizare numărul acestor pacienți era per total de 32 (14 (11,1% vs. 18 (14,3%)) ( $p > 0,05$ ), atunci la 6 luni post-revascularizare erau deja 79 (31 (25,0%) vs. 48 (38,1%)) ( $p < 0,05$ ).

Numărul zonelor de hipokinezie în lotul general a crescut în medie cu  $1,266 \pm 0,09$  ( $+1,135 \pm 0,120$  vs.  $+1,397 \pm 0,120$  zone în lotul de studiu) ( $p > 0,05$ ).

Ariile descrise ca și akinetice nu s-au modificat semnificativ în lotul general ( $+0,032 \pm 0,06$  zone) ( $p > 0,05$ ). În lotul de studiu aria akinetică s-a extins cu  $0,159 \pm 0,07$  zone ( $p < 0,05$ ), de vreme ce în lotul I nu s-a atestat modificarea volumului de miocardului akinetic ( $-0,095 \pm 0,1$  zone) ( $p < 0,05$ ).

Revascularizarea miocardică a contribuit și la restrângerea ariei de diskinezie cu reducerea ei în mediu cu  $0,183 \pm 0,05$  zone. În lotul de studiu această arie a rămas practic neschimbată ( $-0,04 \pm 0,04$  zone ( $p > 0,05$ )), de vreme ce în lotul de control aceasta s-a redus cu  $0,325 \pm 0,09$  zone ( $p < 0,01$ ).

Numărul zonelor implicate în constituirea anevrismului VS s-a micșorat la pacienții din lotul general în mediu cu  $0,171 \pm 0,05$  zone. Această evoluție s-a produs preponderent din contul pacienților revascularizați imediat și la care numărul zonelor implicate în anevrism s-a micșorat cu  $0,294 \pm 0,08$  zone, în timp ce la pacienții din lotul II la parametrul dat nu se observă schimbări ( $-0,048 \pm 0,05$  zone ( $p > 0,05$ )) ( $p < 0,01$ ).

Analizând aceste date, putem conchide că revascularizarea miocardică ameliorează cinetica regională în ambele loturi, dar de grad diferit funcție de timpul de reperfuzie. La pacienții supuși revascularizării amânate recuperarea funcției contractile se produce preponderent din contul zonelor hipochinetice, care devin normokinetice, în schimb zonele afectate sever rămân practic neschimbate. La pacienții supuși revascularizării imediate remodelarea pozitivă se produce preponderent din contul zonelor cu achinezie și dischinezie care trec la statut de hipochinezie, dar zonele hipochinetice mai rar se recuperează complet.

Rezultatele testului de efort efectuat la 6 luni după revascularizarea miocardică percutană sunt prezentate în tabelul 3.7.

Din diferite motive testul de efort nu a putut fi efectuat la 6 pacienți, 5 din care din lotul I (4,0%) și 1 din lotul II (0,8%) ( $p>0,05$ ).

Tabelul 3.7. **Rezultatele testului de efort efectuat la 6 luni după PCI**

Parametru	Lot general (n=244)	Lot I (n=119)	Lot II (n=125)	P	
TAS inițial, mmHg	124,627±0,735	124,202±1,120	125,032±0,962	>0.05	
TAD inițial, mmHg	70,656±0,591	71,639±0,889	69,720±0,777	>0.05	
FCC inițial, b/min	67,545±0,402	68,151±0,613	66,968±0,520	>0.05	
Intensitatea efortului Max, Wt	105,430±1,710	99,370±2,487	111,200±2,244	<0.001	
Timpul total al efortului fizic, min	8,898±0,159	8,319±0,234	9,448±0,205	<0.001	
TAS la Max efort, mmHg	187,705±1,120	186,261±1,708	189,080±1,457	>0.05	
TAD la Max efort, mmHg	101,631±0,771	100,504±1,073	102,704±1,100	>0.05	
FCC Max atins, b/min	134,377±1,379	131,773±2,187	136,856±1,686	>0.05	
A atins FCC țintă:	Nu Da	50 (20,5%) 82 (68,9%)	37 (31,1%) 112 (89,6%)	13 (10,4%) 112 (89,6%)	<0,001
Test CEM:	Pozitiv Negativ Neconcludent Dubios	8 (3,3%) 192 (78,7%) 43 (17,6%) 1 (0,4%)	7 (5,9%) 80 (67,2%) 31 (26,1%) 1 (0,8%)	1 (0,8%) 112 (89,6%) 12 (9,6%) 0 (0%)	<0.001
Toleranța la efort:	Joasă Medie Înaltă Foarte înaltă Foarte joasă	30 (12,3%) 119 (48,8%) 95 (38,9%) 0 (0%) 0 (0%)	23 (19,3%) 58 (48,7%) 38 (31,9%) 0 (0%) 0 (0%)	7 (5,6%) 61 (48,8%) 57 (45,6%) 0 (0%) 0 (0%)	<0.01

Parametrii hemodinamicii (TAS, TAD și FC) s-au prezentat de valori comparabile în loturile de studiu.

Intensitatea efortului maximal efectuat de pacienții din lotul general a constituit 105,430±1,710Wt și a fost mult mai semnificativă în lotul de studiu – 111,200±2,244Wt vs. 99,370±2,487 Wt - în lotul de control ( $p<0,001$ ).

Timpul total de efort la fel a fost mai prelung în lotul cu pacienți supuși revascularizării amânate – 9,448±0,205min vs. 8,319±0,234min - în lotul de control. Timpul mediu de efort în lotul general era de 8,898±0,159min ( $p<0,001$ ).

Parametrii hemodinamici la maxima timpului de efort la fel nu se deosebeau statistic între loturi. TAS medie în lotul general a fost de 187,705±1,120mm Hg, TAD medie – 101,631±0,771 mm Hg FC medie la pacienții din lotul general a atins 134,377±1,379 b/min

Nivelul submaximal al FC (85% din FC maximă caracteristică vârstei) a fost atins la 194 (79,5%) de pacienți din lotul general (82 (68,9%) vs. 112 (89,6%)) ( $p<0,001$ ).

Testul de efort a fost interpretat ca pozitiv la 8 (3,3%) pacienți din lotul general (7 (5,9%)

vs. 1 (0,8%) din lotul II); test negativ s-a estimat la 192 (78,7%) de pacienți din lotul general (80 (67,2%) vs. 112 (89,6%)); test inconcludent au avut 43 (17,6%) de pacienți în total (31 (26,1%) vs. 12 (9,6%)); la un pacient (0,8%) din lotul de control testul de efort a fost apreciat ca dubios ( $p < 0,001$ ).

Toleranța la efort a fost net mai înaltă la subiecții înrolați în lotul II. Toleranță joasă au prezentat 30 (12,3%) de pacienți din lotul general (23 (19,3%) vs. 7 (5,6%)); toleranță medie s-a apreciat la 119 (48,8%) pacienți din lotul general (58 (48,7%) vs. 61 (48,8%)) și toleranță înaltă s-a înregistrat la 38 (31,9%) de pacienți din lotul I și 57 (45,6%) din lotul II ( $p < 0,01$ ).

În cercetare s-a înregistrat o complianță înaltă la tratamentul indicat pacienților pe perioada supravegherii. 210 (84,0%) pacienți din lotul general (101 (81,5%) vs. 109 (86,5%)) au relatat o complianță completă la tratament ( $p > 0,05$ ).

### **3.6. Evidențierea altor factori decât timpul de reperfuzie importanți pentru prognosticul pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST**

Cu scopul de a evidenția și alți factori care au influențat evoluția pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST și supuși revascularizării miocardice percutane, atât lotul general, cât loturile de cercetare au fost divizate în subloturi în baza dinamicii fracției de ejecție a ventriculului stâng. În subloturile create s-au observat următoarele diferențe:

Pacienții care au evoluat mai puțin favorabil înainte de a dezvolta infarctul miocardic s-au prezentat mai des cu tablou clinic de angină pectorală instabilă. Semne clinice de angor în repaos prezentau 61 (46,6%) de pacienți din lotul G-1, în timp ce pacienții cu un dinamic pre-IMC mai favorabil au invocat acest fenomen mai puțin frecvent – 46 (38,0%) de pacienți ( $p < 0,05$ ). Această tendință va persista în lotul de pacienți supuși revascularizării amânate ( $p < 0,05$ ), iar la cei din lotul I practic nu se mai atestă ( $p > 0,05$ ).

Analizând *factorii de risc* prezenți la pacienți, s-au dedus o serie de particularități: Hipertensiunea arterială a fost prezentă în lotul general în egală măsură atât la pacienții cu dinamic mai favorabil, cât și la cei cu un dinamic ecocardiografic mai modest ( $p > 0,05$ ). Diferențe statistice semnificative se atestă în lotul de pacienți operați după 72 de ore, cei cu dinamica mai puțin favorabilă prezentând grade mai severe de HTA: în sublotul II-2 25% de pacienți erau normotensivi vs. 17,7% ( $p < 0,05$ ).

Tensiunea arterială măsurată la internare s-a găsit înaltă la pacienții cu un dinamic mai puțin favorabil. TAS medie în lotul G-2 a fost de  $132,115 \pm 1,703$  mm Hg vs.  $137,678 \pm 1,986$  mmHg în lotul G-1 ( $p < 0,05$ ). TAD medie la fel s-a înregistrat de valori mai mari în lotul cu dinamic mai puțin favorabil ( $80,229 \pm 0,934$  mm Hg vs.  $83,314 \pm 1,181$  mm Hg); ( $p < 0,05$ ). Această diferență între loturile de control și cel de cercetare se păstrează numai pentru pacienții supuși revascularizării amânate și se referă doar la capitolul TAD, care la fel este mai

elevată la pacienții care au urmat un dinamic mai puțin favorabil ( $80,234 \pm 1,053$  mm Hg vs.  $84,774 \pm 1,814$  mm Hg) ( $p < 0,05$ ).

Obezitatea s-a întâlnit cu aceeași frecvență în ambele subploturi. Printre pacienții cu dinamic mai favorabil s-au înregistrat 68 (56,2%) de pacienți supraponderali vs. 78 (59,5%) în subplotul G-1 ( $p > 0,05$ ). Influența acestui factor de risc nu se observă nici la analiza loturilor I și II în parte.

La nivelul lotului general nu a fost sesizată influența diabetului zaharat asupra evoluției fracției de ejeție a ventriculului stâng. Incidența DZ a fost comparabilă: 26 (19,8% din lotul G-1) de pacienți vs. 33 (27,3%) de pacienți din lotul G-2 ( $p > 0,05$ ). Analizând loturile I și II, la fel nu s-a dovedit influența acestui factor de risc asupra dinamicii FE. În schimb s-a înregistrat un istoric diabetic mai îndelungat la pacienții din grupul revascularizat tardiv care au evoluat mai puțin favorabil. Vechimea medie a istoricului diabetic în subplotul 2-1 a fost de  $9,556 \pm 1,692$  ani vs.  $5,214 \pm 1,090$  ani la cei din subplotul 2-2 ( $p < 0,05$ ). În lotul I valori mai mari de glicemie s-au înregistrat în cazul pacienților cu dinamic mai puțin favorabil ( $8,150 \pm 0,525$  mmol/l) decât la cei din subplotul I-2 ( $6,241 \pm 0,290$  mmol/l) ( $p < 0,01$ ).

Dislipidemia a fost diagnosticată la 56 (42,7%) de pacienți din subplotul G-1 vs. 60 (49,6%) din pacienți cu dinamica mai favorabilă ( $p > 0,05$ ). Nu se observă diferențe între subploturile și loturile I și II. În schimb pacienții cu dislipidemie din lotul I au o durată mai lungă a acestei afecțiuni și o evoluție ecocardiografică mai puțin favorabilă: vechimea medie a dislipidemiei la acest grup de pacienți a fost de  $6,625 \pm 0,627$  ani vs.  $4,190 \pm 0,394$  ani la cei din subplotul 2 ( $p < 0,01$ ).

Influența factorului eredocalateral asupra evoluției FE a VS nu a fost dovedită atât în lotul general, cât și la nivel de loturi I și II. Numărul subiecților cu anamneză eredocalaterală agravată în subplotul G-1 a fost de 105 (80,2%) vs. 103 (85,1%) pacienți în subplotul G-2 ( $p > 0,05$ ).

Fumători existau în măsură egală în ambele subploturi: 36 (27,5%) de consumatori tabagici în subplotul G-1 și 41 (33,9%) - în subplotul G-2 ( $p > 0,05$ ).

Analiza datelor a relevat influența consumului de alcool asupra funcției VS. Rata pacienților care consumau alcool mai des decât o dată în săptămâna a fost una mai mare în rândul pacienților care au evoluat mai puțin favorabil: 27 (20,7%) de pacienți în subplotul G-1 și 11 (9,1%) pacienți în lotul G-2 ( $p < 0,05$ ). Influența acestui factor de risc nu are afinități cu timpul de revascularizare.

Consumul abuziv de cafea nu a demonstrat că ar influența evoluția funcției contractile a ventriculului stâng - atât în lotul general, cât și în loturile I și II. Incidența consumatorilor de cafea a fost statistic comparabilă în ambele subploturi (26 (19,8%) vs. 20 (16,5%); ( $p > 0,05$ ).

Important de menționat că pacienții care înainte de a dezvolta sindromul coronarian acut administrău sistematic tratament cu preparate din grupul betablocantelor au avut o evoluție ecocardiografică mai favorabilă. În subplotul G-1 36 (27,4%) de pacienți au primit betablocante, de vreme ce în subplotul G-2 numărul acestora a fost de 45 (37,2%). Aceasta tendința se păstrează indiferent de timpul de revascularizare.

Numărul pacienților care s-au prezentat la secția de internare cu dereglări de conducere intraventriculară pe ECG a fost mai mare în grupul pacienților care au evoluat mai puțin favorabil sub aspectul dinamicii FE. 3 (2,3%) pacienți din subplotul G-1 au fost diagnosticați cu bloc de ram stâng al fascicolului His, iar 4 (3,1%) pacienți - cu bloc de ram drept al fascicolului His, în subplotul G-2 nu s-au înregistrați pacienți cu dereglări de conducere intraventriculară.

Analizând timpul de reperfuzie în contextul evoluției FE, s-au observat momente importante. La nivelul lotului general se reconfirmă importanța timpului de reperfuzie: rata celor revascularizați după 72 de ore de la debutul infarctului miocardic este mai mare în subplotul care a evoluat mai favorabil (66,8% din subplotul G-2), de vreme ce în subplotul G-1 o mai mare parte de pacienți au fost supuși revascularizării imediate (65,6%) ( $p < 0,001$ ). Reieșind din analiza lotului I, revascularizarea pacientului în primele 12 ore și în intervalele 12-24 de ore, 25-48 de ore sau 49-72 de ore nu are impact asupra evoluției fracției de ejeție a VS, în ambele subploturi (I-1 și I-2) rata pacienților reperfuzionați la diferite intervale de timp este statistic comparabilă ( $p > 0,05$ ). Doar în lotul II s-a observat evoluția mai bună a pacienților supuși revascularizării miocardice în intervalul 72 de ore - 14 zile decât a celor revascularizați după 15-30 de zile de la debutul infarctului miocardic. Reperfuzie în intervalul 72 de ore - 14 zile a fost efectuată la 40 (62,5%) de pacienți din subplotul II-1 vs. 50 (80,6%) din subplotul II-2, iar în intervalul de 15-30 de zile - la 24 (37,5%) vs. 12 (19,4%) pacienți ( $p < 0,05$ ).

Evoluția funcției contractile a VS, evaluată ecocardiografic prin măsurarea fracției de ejeție, a fost influențată în diferita măsură și de *aspectele tehnice și anatomo-morfologice legate de intervenția de revascularizare miocardică percutană*.

În cazul pacienților supuși revascularizării amânate s-a observat că cei cu sediul leziunii "culprit" pe LAD I au avut o evoluție mai favorabilă a FE. Rata de localizare a plăcii desecate pe LAD I a fost de 30,6% în subplotul II-2 (19 pacienți) vs. 9,4% (6 pacienți) în subplotul II-1. În schimb subiecții care au dezvoltat infarct miocardic prin ulcerarea leziunii pe RCA mai des urmau o evoluție mai puțin favorabilă. Rata de afectare a arterei coronariene drepte s-a estimat precum urmează: 27 de pacienți (42,2%) în subplotul II-1 vs. 12 pacienți (19,4%) în subplotul II-2. ( $p < 0,05$ ). În lotul I de cercetare acest fenomen nu s-a atestat ( $p > 0,05$ ).

Gradul de stenoză, prezența reîncărcării segmentului afectat, lungimea leziunii, severitatea calcinozei și a tortuozității implicarea bifurcației în afectarea aterosclerotică-țintă nu au

influențat dinamica FE nici la nivelul lotului general, nici la nivelul loturilor I și II .

La nivelul lotului general se distinge corelarea dinamicii FE a VS cu diametrul stentului folosit pentru revascularizare percutană. În subplotul G-2 s-au implantat mai des stenturi de calibru mic (2,25-2,75mm) - 20 (15,4%) de pacienți vs. 35 (28,9%), de vreme ce pentru pacienții cu evoluție mai puțin favorabilă s-au folosit stenturi de diametru mediu (3,0-3,75mm) - 97 (74,6%) de pacienți vs. 75 (62,0%) și mare (4,0-5,0mm) - la 13 (10%) pacienți vs. 11 (9,1%) pacienți în subplotul G-2) ( $p < 0,05$ ). Această regularitate nu se desprinde și din analiza loturilor I și II, dar se conturează o relație între rezultatul final și tipul gonflării stentului în lotul II: gonflarea lentă s-a practicat la 48 (75%) de pacienți din subplotul II-1 vs. la 31 (50%) de pacienți din subplotul II-2 ( $p < 0,01$ ). Se conturează astfel efectele negative ale gonflării lente a stenturilor la pacienții supuși revascularizării amânate.

Nu au fost înregistrate diferențe statistic semnificative între subploturi, dar și între loturile I și II, pentru următoarele premise: practicarea trombaspirației mecanice, predilatarea, lungimea și numărul de stenturi montate, optimizarea finală prin postdilatate și tipurile de baloane folosite pentru pre- și postdilatate .

Unu dintre factorii depistați în lotul general și care ar putea fi predictiv pentru evoluția nefavorabilă a fracției de ejeție este prezența semnelor angiografice de prolabare a maselor trombotice și ateromatoase prin celulele stentului. Acest fenomen s-a constatat la 46 (35,1%) de pacienți din subplotul G-1 și la 24 (19,5) din subplotul G-2 ( $< 0,01$ ).

Un alt predictor evidențiat la nivelul lotului general este gradația fluxului coronarian după revascularizarea după “blush” miocardic. Un blush de grad mai mare la finalul procedurii prezentau pacienții care ulterior au evoluat mai favorabil. Blush miocardic de gradul 3 s-a înregistrat la 80 (66,1%) de pacienți din subplotul G-2 vs. la 67 (51,1%) de subiecți din subplotul G-1 ( $p < 0,01$ ). La nivelul loturilor I și II dependența evoluției la 6 luni de gradul blush-ului miocardic nu s-a conturat. Aprecierea fluxul după TIMI nu a influențat direct asupra pronosticului nici la nivel de lot general, nici la nivelul loturilor I și II .

Prezența simptomelor de angină pectorală la finele intervenției de revascularizare la fel s-a dovedit a fi un predictor fidel pentru evoluția funcției contractile a VS pe termen mediu la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST, indiferent de timpul de reperfuzie. La finele intervenției de revascularizare percutană acuzau simptome de angina pectorală 47 (35,9%) de pacienți în subplotul G-1 vs. 26 (21,5%) de pacienți în subplotul G-2 ( $p < 0,05$ ). La nivelul loturilor I și II diferența devine și mai evidentă ( $p < 0,01$ ) atât în lotul de pacienți revascularizați imediat, cât și la cei care au fost supuși reperfuziei amânate.

Volumul mediu de substanță de contrast folosită pentru efectuarea intervenției de revascularizare miocardică în subplotul G-1 a fost de  $186,718 \pm 4,542$  ml, iar în subplotul G-2 s-a

utilizat un volum mai mic de substanța de contrast –  $177,959 \pm 3,904$  ml ( $p < 0,05$ ).

Analizând numărul de aplicații radiologice care au fost necesare, se observa aceeași tendință. Numărul mediu de achiziții în sublotul G-2 a fost de  $17,664 \pm 0,576$  vs.  $17,504 \pm 0,450$  în sublotul G1 ( $p < 0,05$ ). Aceste tendințe sunt distinse și la nivelul loturilor I și II .

### **3.7. Asocierea infarctului miocardic acut fără elevarea segmentului ST cu diabet zaharat tip 2**

Din lotul general 59 de pacienți cu infarct miocardic acut non-ST sufereau și de diabet zaharat. Evoluția acestor pacienți a fost comparată cu evoluția celor non-diabetici în număr de 193.

Nivelul mediu al glicemiei apreciate în lotul de pacienți cu DZ a fost de  $10,948 \pm 0,601$  mmol/l vs.  $5,606 \pm 0,077$  mmol/l în grupul de non-diabetici ( $p < 0,001$ ).

Analizând ECG acestor pacienți la internare, observăm că pacienții cu DZ mai des se prezentau cu fibrilație atrială (FA) – 8 (13,6%) vs. 8 (4,1%). Unicul caz de bloc atrioventricular gr. I a fost înregistrat la fel în grupul pacienților diabetici ( $p < 0,01$ ). Aceeași tendință se observă și pe ECG efectuate în timpul evaluării la 6 luni după revascularizare, unde la 7 (12,1%) pacienți diabetici vs. la 6 (3,1%) pacienți non-diabetici s-a înregistrat flutter atrial ( $p < 0,01$ ).

Dereglările de conducere intraventriculară erau de asemenea mai frecvente la pacienții diabetici, atât la internare cât și pe electrocardiogramele efectuate a doua zi după intervenție. La 2 (3,4%) pacienți diabetici față 1 (0,5%) pacient din grupul fără DZ pe ECG de la internare s-a înregistrat bloc de ram stângă al fascicolului His și la 1 (0,5%) pacient nondiabetic vs. 3 (5,1%) pacienți bloc de ram drept ( $p < 0,01$ ).

Pentru timpii de reperfuzie nu s-au înregistrat diferențe statistice semnificative între grupul de diabetici și non-diabetici ( $p > 0,05$ ). În măsură egală s-a apelat la abordul radial, femural și cel brahial ( $p > 0,05$ ). Între caracteristicile anatomomorfologice ale arterelor coronariene s-au observat diferențe pe subloturi pentru gradul calcinozei leziunilor, pacienții non-diabetici mai rar prezentau depuneri de calciu pe arterele coronariene (117 (60,6%) de pacienți non-diabetici fără calcinoza vasculară vs. 20 (33,9%) cu DZ), apoi și pentru gradul calcinozei: calcinoza ușoară a fost depistată la 59 (30,5%) de pacienți non-diabetici vs. 28 (47,5%) de pacienți diabetici; calcinoza moderată aveau 10 (5,2%) vs. 7 (11,9%) și calcinoza severă - 7 (3,6%) vs. 4 (6,8%) pacienți cu DZ ( $p < 0,01$ ).

Aspect angiografic ce anunță prezența maselor trombotice intracoronariene s-a observat mai des la pacienții non diabetici (93 (48,2%) vs. 12 (20,3%)), de vreme ce la pacienții cu DZ leziunea țintă s-a constituit preponderent din mase aterosclerotice ( $p < 0,001$ ).

Alte aspecte anatomomorfologice (întinderea ateromului, gradul de stenoză a leziunii țintă, prezența reîncărcării segmentelor distale, lungimea leziunii, gradul de tortuozitate a segmentului



afectat și implicarea bifurcației în procesul aterosclerotic), reperate în timpul coronarografiei, nu s-au prezentat cu diferențe statistic semnificative între pacienți diabetici și cei non-diabetici ( $p>0,05$ ).

Din analiza particularităților legate de intervenția efectuată s-a dedus cum că în cazul a mai multor pacienți diabetici angioplastia nu s-a limitat la un singur stent. Câte un stent suplimentar a fost implantat la 6 (10,2%) pacienți diabetici vs. la 25 (13,0%) din cei fără DZ, iar câte două stenturi suplimentare s-au implantat la 3 (5,1%) pacienți cu DZ ( $p<0,01$ ).

Necesitatea de a implanta stenturi suplimentare a fost dictată de cauze diferite: stenoza restantă marginală a servit ca motiv la 14 (48,3%) pacienți non-diabetici vs. 5 (45,5%) pacienți diabetici; disecția marginală - la 6 (20,7%) vs. 4 (36,4%); abordarea ramului lateral în bifurcație prin implantarea stentului - la 2 (6,9%) pacienți non-diabetici; traseul leziunii mai lung decât lungimea stentului – accesat la 7 (24,1%) pacienți non-diabetici vs. 2 (18,2%) pacienți cu diabet zaharat ( $p>0,05$ ).

Pentru alte aspecte tehnice legate de intervenție (aplicarea trombaspirației mecanice, predilatarea, tipurile stenturilor implantate, rata folosirii tehnicii de optimizare distală) nu s-au înregistrat diferențe statistic semnificative ( $p>0,05$ ).

Fluxul distal la finalul intervenției, atât după TIMI cât și după gradația blush-ului miocardic, a fost comparabil în ambele subploturi ( $p>0,05$ ).

Volumul substanței de contrast administrat ( $181,31\pm 3,41$  ml vs.  $186,44\pm 6,5$  ml) și numărul de expoziții radiologice ( $17,373\pm 0,43$  vs.  $18,288\pm 0,73$ ) în ambele subploturi erau în mediu egale ( $p>0,05$ ). Nefropatie indusă de substanța de contrast au dezvoltat 4 (2,1%) pacienți non-diabetici, cazuri de asemenea nefropatie nu au fost înregistrate la pacienții diabetici ( $p>0,05$ ).

Durata medie de spitalizare în subplotul cu diabet zaharat a fost de  $6,559\pm 0,41$  zile vs.  $6,756\pm 0,24$  zile în subplotul celor fără diabet zaharat ( $p>0,05$ ).

Evoluția clinică a pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST asociat cu diabet zaharat este prezentată în tabelul 3.8 [151].

**Tabelul 3.8 Evoluția clinică a pacienților cu NSTEMI asociat cu DZ**

Parametru	Pacienți non-diabetici (n=193)	Pacienți diabetici (n=59)	p
Deces	Nu 192 (99,5%)	58 (98,3%)	>0.05
	Da 1 (0,5%)	1 (1,7%)	
Infarct miocardic repetat	Nu 190 (99,0%)	56 (96,6%)	>0.05
	Da 2 (1,0%)	2 (3,4%)	
Revascularizare repetată	Nu 186 (96,9%)	57 (98,3%)	>0.05
	PCI 5 (2,6%)	1 (1,7%)	
	By-pass 1 (0,5%)	0 (0%)	

Reapariția semnelor anginoase	Nu	155 (80,2%)	43 (72,4%)	>0.05
	Da	38 (19,8%)	16 (27,6%)	

La șase luni de evidență mortalitatea a fost comparabilă statistic. Din doi pacienți decedați unul a fost diagnosticat cu diabet zaharat ( $p>0,05$ ). Infarct miocardic repetat au suportat 2 (3,4%) pacienți diabetici și 2 (1,0%) din lotul de pacienți non-diabetici ( $p>0,05$ ). Reapariția în diferită măsură a semnelor anginoase a fost invocată de pacienții din ambele subloturi. Semne clinice de angină pectorală au fost înregistrate la 38 (19,8%) de pacienți non-diabetici vs. 16 (27,6%) în sublotul cu DZ ( $p>0,05$ ). Prezentarea clinică a anginei pectorale la pacienții cu diabet zaharat deseori este atipică și apare de obicei în stadiile avansate ale afecțiunii. Diferențe statistice pentru acest parametru nu au fost atinse, dar se observa tendința de reapariție mai frecventă a anginei pectorale la pacienți diabetici, confirmată ulterior și de datele testului de efort prezentate în continuare, din care se observă toleranța de efort redusă a acestui grup de pacienți. Revascularizarea repetată s-a impus la 6 (3,1%) pacienți non-diabetici vs. 1 pacient cu DZ ( $p>0,05$ ).

Diferențele din evoluția *ecocardiografică* pe parcursul supravegherii de 6 luni nu a fost relevante, ambele subloturi au evoluat în egală măsură pozitiv. Apreciată a doua zi după PCI, fracția de ejeție a fost în mediu de  $48,28\pm 0,63\%$  la pacienții non-diabetici și de  $46,695\pm 1,06\%$  - la cei cu DZ;  $52,016\pm 0,61\%$  vs.  $49,845\pm 1,16\%$ . ( $p>0,05$ ). Deși diferența a fost statistic inconcludentă, la pacienții fără DZ se profila tendința spre o evoluție mai favorabilă a fracției de ejeție - chiar din prima zi după intervenție și până spre a 6 lună de supraveghere.

Pentru unii parametri s-au înregistrat diferențe care au fost relevante atât în prima zi după intervenția de revascularizare miocardică cât și peste 6 luni de la aceasta. Diametrul atrului stâng la pacienți diabetici a fost în medie mai mare ( $41,356\pm 0,52\text{mm}$  vs.  $40,114\pm 0,3\text{mm}$  în prima zi după PCI;  $41,362\pm 0,48\text{mm}$  vs.  $40,198\pm 0,27\text{mm}$  - la 6 luni după PCI) ( $p<0,05$ ).

Hipertrofia miocardului peretelui posterior al VS, dar și a septului interventricular a fost mai des întâlnită la pacienți diabetici. Grosimea medie a SIV a fost de  $11,461\pm 0,12\text{mm}$  la pacienții non-diabetici vs.  $12,373\pm 0,23\text{mm}$  la diabetici - a doua zi după PCI; de  $11,375\pm 0,09\text{mm}$  vs.  $12,069\pm 0,21$  - la 6 luni post PCI ( $p<0,01$ ). PPVS a măsurat în medie:  $10,228\pm 0,09\text{mm}$  la non-diabetici și  $10,669\pm 0,15\text{mm}$  la diabetici - a doua zi după PCI și, respectiv,  $10,229\pm 0,09\text{mm}$  și  $10,655\pm 0,15\text{mm}$  - la 6 luni după PCI ( $p<0,05$ ).

La pacienți diabetici și presiunea sistolică în artera pulmonară s-a înregistrat mai mare decât la non-diabetici ( $31,658\pm 0,46\text{mm Hg}$  vs.  $35,983\pm 1,4\text{mm Hg}$  a doua zi după PCI;  $31,057\pm 0,38\text{mm Hg}$  și, respectiv,  $34,672\pm 1,17\text{mm Hg}$  - la 6 luni după PCI) ( $p<0,01$ ).

*Testul de efort* efectuat la 6 luni după intervenția de revascularizare miocardică percutană a relevat o toleranță de efort mai înaltă la pacienții fără diabet zaharat. Intensitatea medie a

efortului efectuat a fost mai pregnantă în lotul de pacienți non-diabetici:  $108,29 \pm 1,96 \text{ Wt}$  vs.  $96,053 \pm 3,24 \text{ Wt}$  ( $p < 0,01$ ). Timpul mediu total de efort efectuat a fost de asemenea mai important la pacienții non-diabetici:  $9,144 \pm 0,18 \text{ min}$  vs.  $8,088 \pm 0,31 \text{ min}$  ( $p < 0,01$ ). Rata de teste pozitive a fost egală în ambele loturi: 5 (2,7%) pacienți fără diabet *zaharat* vs. 3 (5,3) *pacienți diabetici* ( $p > 0,05$ ). *Toleranță înaltă la efort au prezentat 83* (44,4%) de pacienți non-diabetici vs. 12 (21,1) pacienți cu diabet zaharat; toleranță medie au avut 83 (44,4%) vs. 36 (63,2%) de pacienți și toleranță joasă - 21 (11,2%) vs. la 9 (15,8%) pacienți cu diabet ( $p < 0,01$ ).

### 3. 8. Algoritm de optimizare a abordării intervenționale a pacienților NSTEMI cu risc ischemic mic întemeiat pe reperele clinice și specificul anatomo-morfologic al leziunilor coronariene.

În urma analizei datelor obținute în cercetare a fost elaborat algoritmul de conduită al pacienților diagnosticați cu NSTEMI care corespund criteriilor de risc ischemic mic. Algoritmul este prezentat în Figura 3.4:

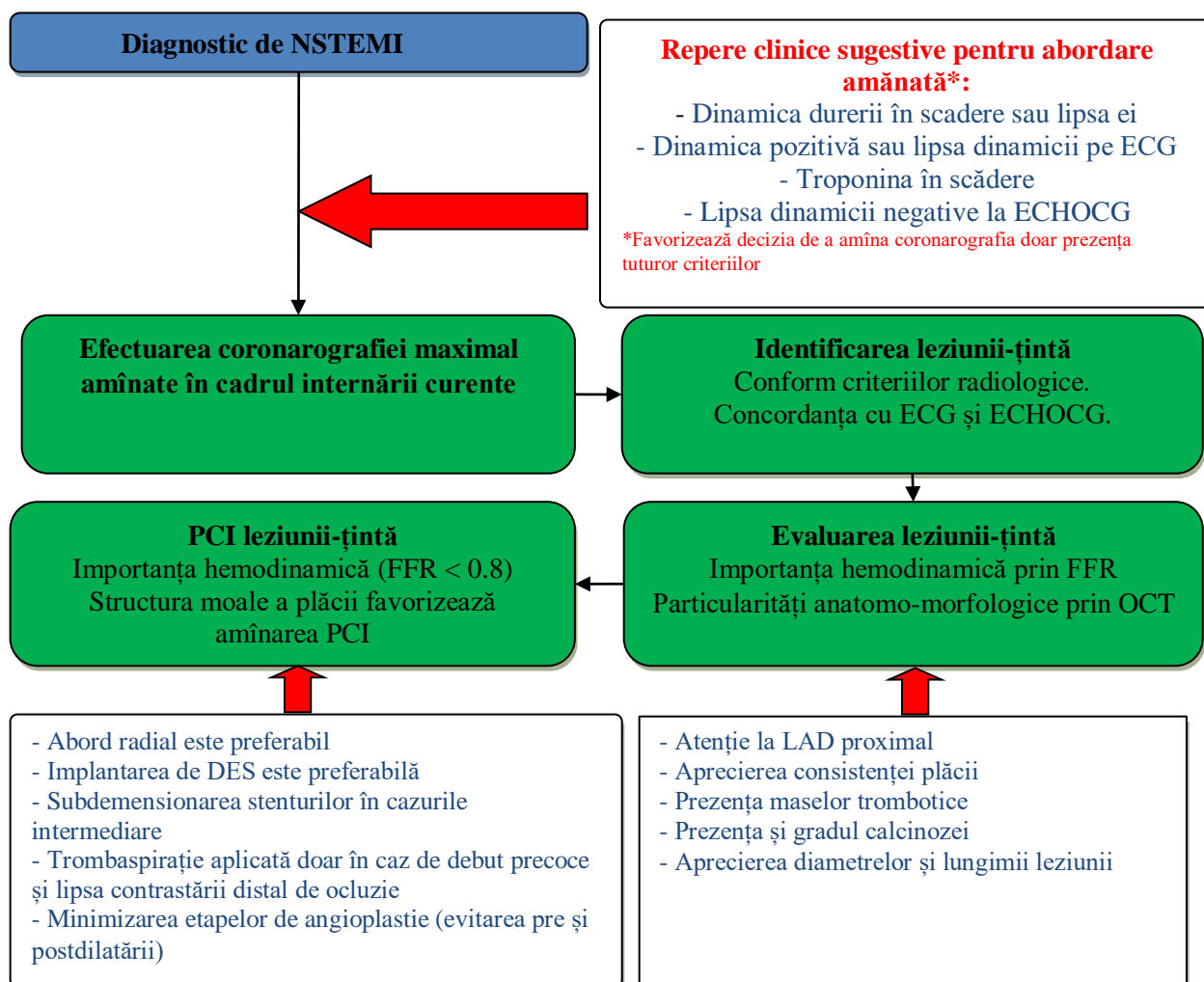


Figura 3.4. Algoritm de optimizare a abordării intervenționale a pacienților NSTEMI cu risc ischemic mic întemeiat pe reperele clinice și specificul anatomo-morfologic al leziunilor coronariene.

### 3. 9. Sinteza capitolului 3

Analiza fluxului coronarian post angioplastie după scorul TIMI ( $p < 0,05$ ) și aprecierea ‘blush-ului’ ( $p < 0,001$ ) miocardic a relevat superioritatea revascularizării miocardice amânate față de cea imediată la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST cu risc intermediar și mic.

Amânarea intervenției de revascularizare nu duce la creșterea mortalității ( $p > 0,05$ ) sau riscului de IM repetat ( $p > 0,05$ ) față de revascularizarea practică imediat la pacienții cu Non-STEMI din grupurile de risc intermediar și mic. S-a observat incidența mai mare a reapariției semnelor anginoase ( $p < 0,001$ ) și a revascularizărilor repetate ( $p < 0,05$ ) la pacienții cu reperfuzie efectuată în primele 72 de ore.

Evoluția ecocardiografică la 6 luni a fost mai favorabilă la pacienții supuși revascularizării miocardice amânate și s-a manifestat prin creșterea mai pregnantă a fracției de ejeecție ( $\Delta FE = +5,238 \pm 0,36$  vs.  $+1,734 \pm 0,58$  ( $p < 0,001$ ), preponderent pe seama reducerii VTS al ventriculului stâng.

Pacienții supuși revascularizării amânate cu leziune-țintă localizată pe segmentul proximal al arterei descendente anterioare după revascularizare au o evoluție ecocardiografică evident mai favorabilă decât cea a pacienților cu leziuni pe alte segmente ale patului coronarian ( $p < 0,05$ ).

Aspecte legate de PCI ca: trombaspirația mecanică, predilatarea, lungimea, tipul și numărul stenturilor montate, optimizarea finală prin postdilatare și tipurile de baloane folosite pentru pre- și postdilatare nu au influențat evoluția funcției contractile a VS pe termen mediu, indiferent de timpul de reperfuzie ( $p > 0,05$ ).

Revascularizarea miocardică percutană este la fel de benefică la pacienții cu diabet zaharat tip 2 ca și la pacienții non-diabetici. Asocierea diabetului zaharat nu crește rata evenimentelor cardiovasculare majore pe termen mediu ( $p > 0,05$ ) și nu diminuează recuperarea funcției contractile a ventriculului stâng ( $p > 0,05$ ), în schimb se atestă reducerea mai pronunțată a toleranței de efort la pacienți diabetici față de cei fără DZ ( $p < 0,01$ ).

#### 4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Infarctul miocardic acut fără elevarea segmentului ST este o afecțiune frecventă în practica cotidiană a serviciilor cardiologice. În majoritatea cazurilor (peste 70%) IM este cauzat de progresarea afecțiunilor aterosclerotice coronariene cu ulcerarea lor și formarea hematoamelor subintimale cu obturarea lumenului coronarian, evenimentul fiind clasificat drept infarct miocardic de tip I [152]. În cazul când artera coronariană nu se obturează complet sau există surse alternative de aprovizionare sangvină a porțiunii de miocard afectat prin colaterale sau grafturi, ori când miocardul este preconditionat de o ischemie cronică de durată, necroza miocardică nu se produce transmural, dar se limitează la nivel subendocardic, ceea ce nu induce supradenivelarea segmentului ST pe electrocardiogramă, iar infarctul miocardic rezultat se clasifică ca NSTEMI. Conform literaturii de domeniu, mortalitatea pe termen lung prin acest tip de infarct miocardic se aliniază [153], iar conform unor studii chiar depășește mortalitatea prin STEMI și poate atinge la 7 ani de evidență valoarea de 54% [154].

Aplicarea de rutină a strategiei invazive în managementul pacienților cu diagnostic stabilit de sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST și-a dovedit superioritatea față de strategia invazivă selectivă prin diminuarea riscului de deces (4,9% vs. 5,5%,  $p < 0,001$ ), de infarct miocardic (7,6% vs. 9,1%,  $p < 0,05$ ) și de spitalizări repetate din cauza unui sindrom coronarian acut repetat (19,9 vs. 28,7%,  $p < 0,001$ ) pe parcursul a 2 ani postintervenție (conform ultimilor meta-analize [71]).

Recomandările actuale referitor la momentul optim pentru aplicarea strategiei invazive se bazează pe stratificarea riscului prin aplicarea scorului GRACE și a criteriilor prestabilite de către Societatea Europeană de Cardiologie [10, 40].

Starea clinică gravă a pacienților cu risc foarte înalt face dificilă cercetarea acestui grup de pacienți cu referire la fereastra terapeutică optimală pentru efectuarea coronarografiei și revascularizării ulterioare. Acești pacienți au fost excluși din majoritatea studiilor din domeniu. Prin consensusul atins între Asociația Europeană de Intervenții Percutane și Grupul “Stent For Life” a fost adoptată recomandarea de a aplica strategia invazivă în primele 2 ore de la stabilirea diagnosticului de NSTEMI-SCA [7].

Impactul favorabil al strategiei invazive în primele 24 de ore la pacienți care, conform stratificării se încadrează în grupul de risc înalt, a fost demonstrat de multiple studii, cel mai larg dintre care fiind trialul TI-MACS. Aleatoriu 3031 de pacienți cu NSTEMI-SCA au fost abordați prin intervenție precoce (<24 de ore, în mediu curs de 14 ore) și amânată (în medie <50 de ore). S-a demonstrat cum că la 6 luni post-intervenție precoce riscul de mortalitate prin infarct miocardic sau ictus la pacienții cu risc înalt s-a diminuat cu 13,9% și, respectiv,

21,0%;  $p < 0,01$ ) [64].

Pacienții din grupurile cu risc intermediar și mic, care în ghidul din 2020 au fost comasați în grupul de risc scăzut, nu sunt în beneficiu după aplicarea strategiei invazive precoce (<24 de ore), fapt demonstrat de același studiu TI-MACS, în care acest grup de subiecți aveau rate de mortalitate, infarct miocardic și ictus comparabile, indiferent de timpul aplicării strategiei invazive (7,6% vs. 6,7%,  $p > 0,05$ ) [64]. Date de același profil s-au obținut și în trialul VERDICT, care la fel nu a demonstrat superioritatea strategiei invazive în primele 24 de ore (în mediu 4,7 ore de la internare) față de intervenția amânată (în mediu cu 61,1 de ore) [82]. Recomandarea ghidului ESC din 2015 de a purcede la strategia invazivă în cazul acestui grup de pacienți în primele 72 de ore se bazează pe datele obținute de două meta-analize mari, care de fapt au avut ca scop compararea strategiei invazive de rutină cu cea selectivă și nu identificarea timpului optim pentru efectuarea coronarografiei și a revascularizărilor ce e impun la pacienții cu risc mic și intermediar [5, 9].

Experiența bogată ce am acumulat-o în cadrul Laboratorului de Cardiologie Intervențională a IMSP “Institutului de Cardiologie” ne-a permis să evidențiem unele lacune în algoritmele și strategiile propuse pentru abordarea unui pacient cu NSTEMI.

Astfel, unul din criteriile de risc înalt propus de ESC este nivelul crescut de troponină cardiacă, dar în practica cotidiană s-a dovedit ca pacienții cu nivel înalt de troponină evoluează în două sensuri, funcție de dinamica enzimelor cardiace. Un risc mai mare comportă pacienții la care nivelul troponinei crește în dinamic, iar cei la care valorile enzimei sunt constante sau în descreștere urmează o evoluție mai favorabilă.

O alta deficiență a recomandărilor actuale este că stratificarea riscului condiționează necesitatea și timpul optim pentru strategia invazivă, care presupune coronarografie cu revascularizare miocardică succesivă, dar nu se delimitează investigația de intervenția curativă propriu-zisă. Datele obținute în timpul coronarografiei pot influența riscul pacienților cu NSTEMI atât spre un risc mai înalt, cât și spre un risc mai mic. Timpul de revascularizare are un impact mult mai ponderal decât timpul efectuării coronarografiei, deși încă nu există criterii bine stabilite, care să condiționeze efectuarea intervenției de angioplastie în cadrul coronarografiei sau amânarea revascularizării pentru alte perioade.

Studiile publicate care s-au axat pe eficiența strategiei invazive au prezentat diferite rate de aplicare a revascularizării prin angioplastie percutană. În trialul VERDICT [82] publicat recent acest indice nu depășește 41,2%. Chiar și în cercetările unde rata tratamentului intervențional este ponderală, precum cercetarea LIPSIA-NSTEMI [65] (acesta s-a practicat la 76%), by-passul aorto-coronarian sau doar tratamentul medicamentos optim sunt încă aplicate

la subiecții încadrați în studiu și se prezintă în stare să influențeze evoluția acestor pacienți. Doar în trialul OPTIMA [84] tratamentul medicamentos și cel chirurgical au fost excluse, fiind evaluați doar subiecții supuși revascularizării miocardice percutane.

Luând în considerare cele relatate pe parcursul acestei analize comparate, proiectul cercetării actuale a încadrat două loturi a câte 126 de pacienți cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST, care au fost supuși revascularizării miocardice percutane în primele 72 de ore și, respectiv, în intervalul 72 de ore – 30 de zile de la producerea infarctului miocardic. Au fost excluși pacienții cu risc foarte înalt și cei cu risc înalt, exceptând pacienții la care troponina cardiacă evaluată în dinamic a fost constantă sau în descreștere și care nu aveau alte criterii de risc înalt. Studiul a fost inițiat în anul 2015 și a continuat până în 2019, perioadă când au fost valabile recomandările ghidului din 2015 ale Societății Europene de Cardiologie referitor la conduita pacienților cu NSTEMI. Conform recomandărilor emise în 2015, pacienții încadrați de studiul actual se refereau la grupurile cu risc intermediar și mic, iar în ghidul din 2020 aceste grupe au fost comasate într-o singură grupă de risc scăzut.

Studiul nostru a inclus pacienți cu vârste cuprinse între 28 și 86 de ani (mediana de vârstă -  $59,94 \pm 0,639$  ani), prevalenți fiind bărbații față de femei: 208 (82,5%) vs 44 (17,5%).

Spre comparație, în trialurile analizate de echipa de cercetători ghidată de dr. Fox în cadrul meta-analizei care a inclus peste 5000 de pacienți cu NSTEMI-SCA vârsta medie varia între trialuri de la 61,9 până la 64,6 de ani, sexul masculin constituind rate de la 62,3 până la 73,3% [5].

În cele 7 studii clinice randomizate incluse în meta-analiza efectuată de dr. Navarese și colab. vârsta medie a celor cercetați varia de la 62,0 până la 70,0 de ani, iar rata sexului masculin în studii a fost între 27,6% până la 74,0% [9].

În studiul prezentat nu s-au fixat diferențe statistic semnificative pentru parametrii socio-demografici ai pacienților din lotul de cercetare și cel de control. Cu unele mici devieri, loturile s-au prezentat omogene și ca structură și prezență a factorilor de risc cardiovascular. Incidența și gravitatea hipertensiunii arteriale a fost ușor mai mare la pacienții supuși revascularizării amânate ( $p < 0,05$ ), iar consumul sistematic de alcool a fost întâlnit mai des la pacienții din lotul de control ( $p < 0,05$ ). Rata pacienților obezi a fost comparabilă între loturi, doar că indicele masei corporale a fost în medie mai mare în lotul pacienților supuși revascularizării în primele 72 de ore:  $26,940 \pm 0,261$  vs.  $26,133 \pm 0,222$  ( $p < 0,05$ ).

Investigațiile de laborator efectuate înainte de intervenție la fel au determinat omogenitatea loturilor și nu s-au evidențiat diferențe statistic semnificative între acestea. Rata pacienților cu troponina cardiacă elevată a fost evident mai mare în lotul de control (lotul I) 77,8% față de 42,8% în lotul II ( $p < 0,001$ ). Ca de altfel și nivelul creatinkinazei-MB, care în

medie în lotul I a atins  $83,234 \pm 10,790$  U/l, de vreme ce în lotul II numai  $38,459 \pm 4,375$  U/l ( $p < 0,001$ ). Această diferență se explică prin faptul ca pacienții supuși revascularizării miocardice amânate au fost investigați la cel puțin 72 de ore de la producerea infarctului miocardic, adică în faza de scădere a nivelului de enzime cardiospecifice. În trialul ABOARD (The Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin în Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention), care a comparat pacienții cu NSTEMI supuși revascularizării în primele 24 de ore de la debutul simptomelor cu cei abordați a doua zi, la fel se observa o rată mai mică de pacienți cu troponina cardiacă elevată în rândul celor supuși intervenției invazive amânate (75,4% vs 72,9%) [78].

Din evidențele testelor de laborator sunt de menționat diferențele ușoare pentru nivelul glicemiei. Nivelul mediu al glicemiei a fost de valori mai înalte la pacienții din lotul I:  $7,317 \pm 0,332$  mmol/l față de  $6,396 \pm 0,247$  mmol/l în lotul de studiu ( $p < 0,05$ ). Indiferent de această diferență, rata pacienților diagnosticați cu diabet zaharat a fost uniformă în ambele loturi (21,4% vs 25,4%,  $p > 0,05$ ). Rata atestată este comparabilă cu incidența diabetului zaharat înregistrată în alte studii care au urmărit evoluția pacienților NSTEMI. De exemplu, în studiul TIMACS, care a inclus peste 3000 de pacienți cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST, incidența DZ în lotul pacienților supuși revascularizării precoce a fost de 26,5% față de 27,4% în lotul subiecților revascularizați tardiv [64].

În peste 90% de cazuri pentru aplicarea strategiei invazive s-a folosit abordul radial. Iar în majoritatea studiilor care au studiat infarctul miocardic acut fără elevarea segmentului ST calea principală de abord a fost accesul femural. În unul din loturile trialului VERDICT rata abordului femural ajungea la 83,5% [82]. Indiferent de folosirea largă a accesului distal, în cercetarea noastră s-a observat o diferență statistic semnificativă între loturi la capitolul complicațiilor legate de locul puncției. În cazul intervențiilor urgente b 8 pacienți (6,4%) au produs hematom, inclusiv la 2 pe artera femurală și în cazul acestora a fost nevoie de implicarea chirurgului vascular. În lotul pacienților revascularizați după 72 de ore de la debutul bolii cazuri de complicații locale nu au fost înregistrate.

Din cercetarea noastră au fost excluși pacienții care la coronarografie prezentau alte stenoze cu obstrucție de peste 75% decât leziunea care a cauzat evenimentul coronarian. Acest pas ne-a permis să diminuăm influența altor leziuni asupra evoluției pacienților. În alte studii de caracterul dat rata pacienților cu stenoze severe pe alte segmente ale arterelor coronariene a variat. În trialul OPTIMA 26% din pacienții încadrați au avut indicație pentru revascularizarea altor segmente [84]. Oricum, mai mult de jumătate (57,5%) din pacienții evaluați în studiul nostru au avut afectări triconariene. Drept afectare triconariană s-a considerat prezența oricărei leziuni pe cele 3 segmente principale ale patului coronarian, astfel am ajuns ca rata



pacienților triconarieni să fie mai înaltă decât în cercetările de referință, unde leziunile nesemnificative hemodinamic nu se luau în considerație. În trialul RIDLLE-NSTEMI, în care s-au considerat drept leziuni importante stenozele de peste 50%, rata de pacienți triconarieni a ajuns la 40,6% [79].

Obiectul de interes al echipei noastre au fost pacienții cu risc intermediar și mic. Acest fapt explică un număr infim de pacienți cu afectarea trunchiului comun al arterei coronariene stângi. În cercetare s-a diagnosticat un singur pacient (0,4%) cu afectarea acestui segment. În unele studii rata acestui tip de afectare este una semnificativă, ca de exemplu în trialul TIMACS, unde până la 10% dintre pacienți aveau leziune de LM [64].

Cel mai des leziunea culprit în studiul analizat se poziționa pe artera descendentă anterioară, în special pe segmentul proximal (27,0%) sau mediu (27,4), detaliu relevat și de alte studii, care au raportat o incidență a leziunii țintă pe LAD ce variază de la 32% în trialul LIPSIA NSTEMI [65] până la 46,1% în cercetarea VERDICT [82].

Majoritatea pacienților s-au prezentat cu grade severe de stenoză, de 90% și peste. În lotul supus revascularizării în primele 72 de ore la 48,7% din subiecți sindromul coronarian acut a fost cauzat de ocluzia completă a arterei coronariene. În lotul de studiu rata ocluziilor a fost mai mică - 39,7%. În trialul VERDICT prezența ocluziilor pe mai mult de o arteră a fost diagnosticată la 26,6% de pacienți [82]. În cazul ocluziilor complete ale arterelor coronariene, de regulă la pacienții care se prezintă fără elevarea segmentului ST, se înregistrează colateralizarea de diferit grad a segmentelor distale de pe vasul ocluzionat. În studiul nostru reîncărcarea distală la coronarografie a fost prezentă în diferită măsură la 65,7% din pacienți.

În măsura abilităților metodei radiologice a fost analizată structura plăcii, care, în funcție de timpul efectuării coronarografiei, a relevat structura diferită ale leziunii de culprit. La pacienții din lotul de control mai des s-au înregistrat semne radiologice de prezență a maselor trombotice. Acest fenomen este logic. Tratamentul aplicat și mecanismele pro- și anticoagulante autonome duc la organizarea și stabilizarea leziunilor. Structura și consistența leziunii influențează direct rezultatele revascularizării percutane și riscurile embolizărilor distale.

În studiu nu au fost incluși pacienții cu istoric de PCI sau by-pass aorto-coronarian, astfel că s-a exclus influența acestor factori asupra rezultatelor. Cercetările vizate mai sus în mare parte nu au urmat aceste criterii de excludere. De exemplu, în trialul OPTIMA în unul din loturi rata de pacienți care aveau în antecedente evenimente de revascularizare ajunge la 38% [84].

În ceea ce e referă la alte aspecte cum ar cele anatomo-morfologice, nu au fost observate diferențe importante nici între loturile studiului dat, nici în comparație cu datele raportate în alte

studii din domeniu.

La toți pacienții încadrați în cercetarea noastră coronarografia a fost urmată de intervenția de revascularizare percutană. Acest fapt deosebește cercetarea dată de majoritatea trialurilor care au investigat strategia invazivă cu diferit procent de angioplastie. Timpul de reperfuzie în lotul I la 57,1% de pacienți se încadra în intervalul de până la 12 ore, 28,6% au fost reperfuzionați la 12-24 de ore de la debutul simptomelor, în lotul II marea majoritate de pacienți au fost revascularizați în perioada 72 de ore – 14 zile de la debut. Puține studii din cele raportate au abordat timpul de reperfuzie care să depășească 72 de ore la pacienții cu NSTEMI. Doar în trialul ISAR-COOL timpul mediu de aplicare a strategiei invazive amânate a constituit 86 de ore [155]. În trialul OPTIMA, unicul trial care a analizat doar revascularizarea, dar nu și strategia invazivă, timpul de reperfuzie prin intervenție amânată a constituit 24-48 de ore [84].

Caracteristica aspectelor tehnice legate de intervenția de revascularizare în studiul nostru a fost comparabilă cu studiile care au abordat tratamentul intervențional al pacienților cu NSTEMI publicate anterior. Reieșind din faptul ca la pacienții din lotul de control mai des înregistra aspect de mase trombotice în timpul coronarografiei, în acest grup mai des s-a practicat trombaspirația mecanică (la 50,8% de subiecți vs. 26,2% în lotul de studiu). În majoritatea cazurilor ea a fost eficientă și a permis extragerea maselor trombotice masive la 42,9% de pacienți din lotul I. Astfel se confirmă faptul specificat în ghidurile actuale că administrarea de rutină a trombaspirației mecanice nu este eficientă și dar în cazul unor mase trombotice vizibile recent constituite ea poate fi rezultativă.

Stenturile implantate la pacienții din studiu au fost în mare parte (la 84,1% de pacienți din lotul general) stenturi farmacologice și de generație nouă, dar repartizarea între loturi a fost neuniformă: în lotul de control rata de aplicare a stenturilor metalice a fost mai mare (25,4 vs 4,8%). Acest decalaj a apărut din motivul completării mai rapide a lotului de control pe parcursul anului 2017, când în instituțiile unde s-a desfășurat studiul era redusă disponibilitatea stenturilor farmacologice. Drept comparație, în unul din loturile studiului RIDLLE-NSTEMI rata de aplicare a stenturilor metalice ajunge la 68,5%. Rata mai mare de stenturi metalice implantate în grupul de control a putut influența rata de reparație a semnelor anginoase și necesitatea de revascularizări repetate. În total 7 pacienți din cei supuși revascularizării amânate au avut nevoie de revascularizare repetată, de vreme ce în lotul II nici un pacient nu a necesitat revascularizare repetată în primele 6 luni de evidență. Reparația semnelor anginoase a fost semnalată de 37,1% de pacienți în lotul de control față de 6,3% - în lotul de studiu. Dar pentru a identifica cauza exactă a recidivelor de angor este necesară cercetarea prin coronarografie a pacienților pentru depistarea restenozei, ceea ce nu s-a trasat printre obiectivele acestei cercetări.

Testul de efort efectuat la 6 luni după revascularizare a adus noi probe în favoarea acestei ipoteze. Un test de efort pozitiv mai des se înregistra în grupul de pacienți revascularizați imediat (5,9% vs 0,8%). Pentru a identifica eventuale corelații între rata de implante cu stenturi metalice și reparația semnelor anginoase sunt necesare investigații mai aprofundate în această direcție. În același trial RIDLLE-NSTEMI, indiferent de faptul că rata de stenturi metalice utilizate era similară în loturi, la 1 an de evidență se atestă creșterea ratei de ischemie recurentă în grupul celor supuși strategiei invazive amânate. Luând în considerație ca în studiul dat au fost incluși preponderent pacienți cu risc înalt, cu afectare coronariană mai avansată, inclusiv cu istoric de revascularizare, datele respective nu pot fi comparate cu rezultatele obținute de noi [72]. În trialul VERDICT, unde rata de implantare a stenturilor metalice a fost mai mică (4,3% vs. 5,6%), după 4 ani de evidență rata de recurență a anginei pectorale a fost comparabilă între grupurile de pacienți supuși strategiei invazive imediate (în mediu 4,7 ore) și celei amânate (în medie după 61,6 de ore) [82]. Prin urmare, implantarea de stenturi farmacologice pentru remedierea infarctului miocardic fără elevarea segmentului ST reduce recurența anginei pectorale la pacienții supuși revascularizării.

Analizând lotul de pacienți cu recuperarea mai favorabilă a fracției de ejeție, se observă că la aceștia s-a apelat mai frecvent la stenturi de calibru mai mic decât la cei cu o evoluție ecocardiografică mai rezervată, indiferent de timpul revascularizării aplicate. Acest fenomen poate fi interpretat prin două ipoteze. Diametrul stentului ales depinde direct de diametrul estimat al arterei afectate și, respectiv, artera de diametru mai mic alimentează o arie mai mică de miocard, detaliu important pentru integritatea funcției contractile a ventriculului stâng. Dar această ipoteză nu se poate confirma. Dacă studiem segmentele afectate în loturile randomizate funcție de evoluția FE a VS, observăm ca repartizarea este uniformă. Cea de a doua ipoteză care pare a fi și adevărată este că în cazul unui diametru mediu al vasului țintă operatorul poate alege următorul diametru mai mare al stentului sau poate implanta un stent cu diametru mai mic. (De exemplu: în caz de diametru estimat al vasului de 3,75mm la alegerea operatorului poate fi implantat un stent de 3,5mm sau de 4,0mm).

Un alt moment tehnic important și care influențează rezultatul și eficiența revascularizării miocardice percutane este aplicarea postdilatării cu baloane noncompliant gonflabile la presiuni mari. Această manevră permite expandarea mai bună a protezei care astfel previne apariția turbulențelor la nivelul stentului și asigură o revascularizare mai eficientă și durabilă, scăzând rata de tromboze și restenoze. Efectuarea ei deseori comportă un risc mai mare de embolizare distală și de obturare a patului coronarian periferic, mai ales când consistența leziunii abordate este moale. În studiul nostru această tehnică a fost aplicată la decizia operatorului care a efectuat intervenția. Mai des la aceasta s-a apelat în lotul cu revascularizarea amânată (29,3% vs 15,9% în

lotul I). De aceeași valoare și utilitate este și expandarea inițială a stentului la presiuni mai mari. În lotul de studiu presiuni de expandare a stentului de peste 14 atm. s-au aplicat la un număr mai mare de pacienți decât în lotul I (27,2% vs 43,7%). Opțiunea referitor la presiunile aplicate la fel este decisă de către operator.

Indiferent de abordarea mai agresivă în cazul revascularizării amânate cu aplicarea unor presiuni mai mari de expandare a stentului și cu postdilatare, de numărul mai mic de stentări directe, rezultatul angiografic, estimat prin aprecierea fluxului la finalul procedurii, a fost mai bun în acest grup. În lotul de studiu la 93,7% de pacienți la sfârșitul intervenției s-a înregistrat flux coronarian TIMI III, de vreme ce în lotul de control numai 84,1% de subiecți au atins acest rezultat. Diferența devine și mai evidentă, dacă analizăm blush-ul miocardic: 47,6% vs 73,0% cu "blush" miocardic 3. În trialul OPTIMA care analiza eficiența angioplastiei practicate în primele 24 de ore și a doua zi (24-48 de ore) după debutul sindromului coronarian acut, nu a sesizat diferențe între loturi pentru calitatea fluxului apreciată prin gradația TIMI, flux TIMI III s-a înregistrat în 95 și, respectiv, 93% de cazuri [84]. În același timp, nu se cunoaște anatomia morfologică a leziunilor diagnosticate la pacienții din trialul dat și nici rata celor cu component trombotic masiv. O parte din pacienții incluși în cercetare aveau angină instabilă și teoretic puteau să aibă un substrat pur aterosclerotic al leziunilor culprit.

În cadrul lotului general, la toți pacienții cu NSTEMI, indiferent de timpul de reperfuzie, blush-ul miocardic s-a dovedit a fi un predictor indicativ pentru evoluția funcției sistolice a ventriculului stâng. În grupul pacienților la care fracția de ejeție a ventriculului stâng a crescut cu peste 3% pe parcursul perioadei de evaluare, rata blush-ului de grad 3 apreciat la finalul angioplastiei a fost mai mare (66,1% vs 51,1%).

În majoritatea cazurilor din studiul nostru un blush miocardic compromis s-a asociat cu semne angiografice de protruzie a maselor aterotrombotice prin celulele stentului și cu prezența semnelor anginoase la sfârșitul intervenției. Aceste aspecte la fel au fost întâlnite mai des la pacienții care au produs o ameliorare mai modestă a fracției de ejeție, preponderent în cazul revascularizării sub 72 de ore post-debut.

Intervenția imediată din cercetarea dată a presupus și administrarea unui volum mai mare de substanță de contrast ( $194,206 \pm 4,626$  ml vs  $170,817 \pm 3,616$  ml), și un număr mai mare de manipulări radiologice aplicate ( $18,413 \pm 0,587$  vs  $16,762 \pm 0,435$ ). La 4 pacienți (3,2%) din lotul de control s-a dezvoltat nefropatie provocată de substanța de contrast, care din fericire nu a necesitat hemodializă și s-a prețat terapiei conservative; în lotul de studiu nici la un pacient nu s-au atestat creșteri semnificative ale creatininei serice. O cercetare care a evaluat 189 de pacienți cu infarct miocardic fără elevarea segmentului ST în vederea dezvoltării nefropatiei provocate de substanța de contrast a înregistrat o incidență a acesteia de 12,2% și a demonstrat că la

pacienții NSTEMI, în comparație cu STEMI, chiar și un volum mai mic al substanței de contrast poate provoca această complicație, care asociază și o rată mai înaltă de complicații și mortalitate în spital [156].

Durata spitalizării la fel a fost mai îndelungă la pacienții supuși tratamentului intervențional în primele 72 de ore ( $7,151 \pm 0,246$  zile vs  $6,270 \pm 0,327$ ). Aceste date pot fi explicate prin impactul psihologic al unui infarct miocardic suportat recent asupra deciziei de externare luată de medicul curant, dar și de necesitatea unei spitalizări de durată mai lungă în cazurile electivă pentru o evoluție mai puțin favorabilă.

Pentru alinierea efectelor de la tratamentul medicamentos, pacienții înrolați în cercetare pe toata durata supravegherii au urmat tratament standard pentru cardiopatie ischemică. Complanța la tratamentul recomandat a fost comparabilă în ambele loturi. Nu au fost identificate diferențe statistic semnificative nici pentru tratamentul medicamentos administrat anterior randomizării.

În studiul nostru revascularizarea amânată după 72 de ore de la debutul simptomelor la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST din grupurile de risc mediu și minor nu s-a prezentat de eficiență inferioară față de revascularizarea practică în primele 72 de ore, rata de deces în primele 6 luni de evidență fiind una comparabilă. Au decedat 2 (1,6%) pacienți și ambii din lotul de control, decese în rândul subiecților lotului de cercetare nu s-au înregistrat ( $p > 0,05$ ). În cercetările de referință rezultatele la acest parametru au fost similare.

Trialul OPTIMA nu a raportat la 30 de zile de evidență nici un caz de deces, indiferent de timpul de reperfuzie, la 5 ani de evidență se atestă o mortalitate de 8,2% în lotul revascularizat imediat și de 8,7% - printre pacienții supuși revascularizării a doua zi (la 24-48 de ore) [77, 84].

Cercetarea LIPSI-NSTEMI, care a avut un follow-up similar cu cercetarea realizată de echipa noastră, la fel nu a obținut o diferență statistic semnificativă pentru indicii de mortalitate, dar mortalitatea raportată a fost una mai importantă decât în cercetarea noastră: 4,5% printre pacienții supuși strategiei invazive imediate (până la 2 ore), 6,0% printre pacienți cu strategie invazivă precoce (10-48 de ore) și 6,5% - în cazul subiecților cu strategie invazivă selectivă. Această rată mai înaltă de mortalitate se explică prin faptul că cercetarea ar fi inclus și pacienți cu scor GRACE de peste 140, iar la peste 70% din ei strategia de intervenție a constat din PCI, o parte din ei fiind supuși tratamentului cardio-chirurgical sau doar unui tratament conservativ optimal [65].

Indiferent de faptul că la 6 luni de evidență în cercetarea noastră nu s-a atins o diferență statistic semnificativă pentru incidența infarctului miocardic repetat, s-a observat o tendință de

creștere a ratei de IM la pacienții supuși revascularizării în primele 72 de ore. Toți 4 (3,2%) pacienți care au suportat infarct miocardic repetat făceau parte din lotul de control. Un pacient a produs infarct miocardic pe o altă arie decât cea inițială, iar la alți 3 cauza infarctului repetat se regăsea pe artera anterior supusă angioplastiei.

În cercetările care au investigat influența timpilor de aplicare a strategiei invazive la pacienții cu NSTEMI-SCA, unde există o cotă mai mare din cei cu risc înalt, s-a constatat creșterea incidenței infarctului miocardic în grupul de pacienți cu strategia invazivă amânată. Studiul RIDLLE care a analizat 323 de pacienți cu NSTEMI-SCA a raportat o rată sumară de mortalitate generală și de infarct miocardic acut la 30 de zile de evidență semnificativ mai mare la pacienții supuși revascularizării amânate: 13% vs 4,3% ( $p < 0,01$ ). Tendința respectivă se păstrează și la 12 luni de evidență: 18,8% vs. 6,8% ( $p < 0,01$ ). Diferența semnalată în mare parte se datorează unui infarct miocardic recent, apărut în perioada pre-intervenție. În această cercetare rata de pacienți cu scor GRACE > 140 a fost de peste 35% [79].

O altă cercetare care a analizat subiecți cu NSTEMI-SCA cu o cotă parte de peste 45% de pacienți prezentând risc înalt (scor GRACE > 140) este studiul VERDICT. Evidența de 4,3 ani a înregistrat o rată cumulativă comparabilă de mortalitate generală, de infarct miocardic repetat, de reinternare pentru angină pectorală refractară sau insuficiență cardiacă (27,5% vs. 29,5%;  $p > 0,05$ ). Diferențe statistic semnificative s-au dedus exclusiv pentru infarctul miocardic nonfatal care era mai incident la pacienții supuși revascularizării precipitate (în medie la 4,7 ore): 8,4% vs 11,2% - la cei cu intervenție amânată (61,0 de ore - în mediu). Această diferență în mare parte se datorează pacienților cu risc înalt [82].

Studiul ICTUS care a urmărit evoluția de 10 ani a pacienților cu NSTEMI-SCA și cu troponină cardiacă pozitivă a demonstrat non-superioritatea strategiei precoce invazive față de strategia selectivă în ceea ce se referă la rata cumulativă de deces și de infarct miocardic. În același timp, s-a observat o rată mai mare de IM provocate de însăși intervenția (6,5% vs 2,4% la pacienții cu strategie invazivă selectivă) [72].

Trialul OPTIMA care a evaluat influența revascularizării miocardice percutane, dar nu a strategiei invazive asupra evoluției pacienților cu NSTEMI și risc mediu spre înalt pe termen de 30 de zile și pe intervalul a 5 ani, la fel a înregistrat o rată mai mică de infarct miocardic spontan la pacienții supuși revascularizării precoce. La 30 de zile 60% din pacienții cu revascularizare miocardică în primele 24 de ore au dezvoltat necroză miocardică periprocedurală, cauzată de embolizare distală cu fragmente ale leziunii culprit sau cu mase trombotice formate în timpul intervenției sau de ocluzia unui ram lateral. În lotul de pacienți revascularizați a doua zi rata infarctelor periprocedurale a atins 38%. Aria afectată în urma acestor infarcte de regulă este una restrânsă și nu interesează funcția sistolică globală. La 5 ani de

evidență s-a înregistrat și o rată crescută de infarcte miocardice spontane în grupul revascularizat imediat (11,0% vs 1,4% la cei revascularizați a doua zi). Unicul pacient cu infarct miocardic spontan din lotul cu revascularizare amânată a dezvoltat restenoză intrastent, de vreme ce cauza infarctelor survenite în lotul supus revascularizării în primele 24 de ore a fost diferită (tromboză de graft, progresarea altei leziuni pe vasul țintă, restenoză intrastent și mai frecvent pe alt vas decât cel stentat) [84].

Mecanismele exacte prin care se constituie această diferență pentru rata infarctului miocardic acut spontan sau a celui periprocedural în funcție de strategia invazivă aleasă nu sunt încă descifrate, dar ele sunt, cel mai probabil, de origine multifactorială. Pentru o elucidare mai exactă a acestor mecanisme sunt necesare mai multe date de evaluare pe termen lung cu analiza unor loturi mai omogene de pacienți și în condiții tehnice comparabile de revascularizare miocardică percutană.

Puține studii din cele centrate pe infarctul miocardic acut fără elevarea segmentului ST au investigat și au publicat date cu referire la volumul miocardului afectat și remodelarea lui ulterioară estimată prin metode imagistice de diagnostic [157, 158].

Unul din studiile care a analizat volumul miocardului afectat la pacienții cu NSTEMI este trialul TATORT-NSTEMI (Thrombus Aspiration in Thrombus Containing Culprit Lesions in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). În această cercetare au fost evaluați 440 de pacienți cu NSTEMI care au fost supuși revascularizării miocardice. Volumul miocardului lezat a fost evidențiat prin rezonanță magnetică cardiacă. La patru zile după revascularizare volumul de miocard afectat varia între 1,4 și 2,0% din masa ventriculului stâng în loturile randomizate în funcție de aplicarea trombaspirației mecanice. VTD VS a măsurat de la 140 până 136ml, VTS VS - de la 66 până la 65ml, iar fracția de ejeție evaluată prin rezonanță magnetică era de 50-52% [93].

Echipa de cercetători ghidată de dr. Thiele în trialul LIPSIA-NSTEMI a raportat la 600 de pacienți cu NSTEMI o fracție de ejeție a VS în medie de 55%. Indicele s-a estimat prin metoda ecocardiografică înainte de aplicarea strategiei invazive. Acest studiu nu a avut ca obiectiv studierea funcției ventriculului stâng în dinamic, astfel că parametrii respectivi nu au fost evaluați în timpul vizitelor de control [65].

În cercetarea noastră nu s-au dedus diferențe statistice semnificative ale parametrilor ecocardiografici înregistrați a doua zi după revascularizare în funcție de timpul de revascularizare. În lotul general VTD VS a măsurat în medie  $146,179 \pm 1,738$ ml, VTS VS –  $72,96 \pm 1,362$ ml, iar FE după Simpson a constituit  $47,909 \pm 0,543\%$ . Deviere ușor semnificativă statistic ( $p < 0,05$ ) s-a observat pentru numărul mai mare de zone akinetice la pacienții supuși revascularizării în primele 72 de ore.

O diferență evidentă între loturi s-a apreciat pentru dinamica parametrilor ecocardiografici pe parcursul evidentei de 6 luni. În ambele loturi s-a produs remodelarea pozitivă a miocardului VS cu ameliorarea funcției lui sistolice, dar în diferită măsură. La pacienții din lotul de studiu recuperarea tabloului ecocardiografic a fost mai deplină. FE VS în lotul respectiv a crescut în medie cu  $5,238 \pm 0,36\%$  comparativ  $1,734 \pm 0,58\%$  la pacienții revascularizați mai devreme ( $p < 0,001$ ). Important de menționat faptul că recuperarea funcției sistolice s-a produs preponderent pe seama reducerii mai pronunțate a volumului telesistolic, în medie cu  $5,556 \pm 0,615$  ml la cei din lotul de studiu vs lotul de control, unde VTS VS a crescut cu  $1,048 \pm 1,080$  ml. Volumele telediastolice au evoluat similar în ambele loturi.

Analiza contractilității regionale a relevat cum că revascularizarea miocardică ameliorează cinetica regională diferit, în funcție de timpul de reperfuzie. La pacienții supuși revascularizării amânate recuperarea funcției contractile pe termen mediu de 6 luni se produce preponderent din contul zonelor hipokinetice, care trec spre normokinezie, de vreme ce zonele afectate sever rămân practic neschimbate. La pacienții supuși revascularizării imediate remodelarea pozitivă se produce preponderent din contul zonelor cu dischinezie care trec în hipokinezie, doar că zonele hipokinetice mai rar se recuperează complet. Aceasta particularitate de evoluție a contractilității regionale poate anunța despre faptul că revascularizarea miocardică precoce la pacienți din grupurile cu risc intermediar și minor poate provoca atât necroză subendocardică, cât și hibernarea profundă a miocardului din stratul mediu și subpericardic, efecte care la rândul-le provoacă diminuarea practic completă a funcției contractile pe unele segmente. Aceste consecințe, în mare parte, se datorează embolizărilor distale după revascularizarea percutană, riscul apariției acestora fiind mai mare în cazul abordării invazive precoce.

Recuperarea mai proastă a funcției VS la pacienții supuși revascularizării în primele 72 de ore a avut o influență negativă și asupra parametrilor inimii drepte. La acești pacienți după 6 luni de monitorizare în artera pulmonară s-a înregistrat o presiune sistolică mai mare ( $33,250 \pm 0,637$  mm Hg vs  $30,563 \pm 0,487$  mm Hg), ceea ce probabil a cauzat dilatarea camerelor drepte ale AD, în medie cu  $0,637 \pm 0,24$  mm, de vreme ce la pacienții din lotul de studiu s-a observat o scădere a acestui parametru în medie cu  $0,175 \pm 0,19$  mmHg ( $p < 0,01$ ).

Diferența de evoluție ecocardiografică între loturile studiate s-a reflectat și asupra evoluției clinice pe termen mediu. Pacienții revascularizați în primele 72 de ore se prezentau cu grade mai avansate de insuficiență cardiacă comparativ cu cei din lotul de studiu. Grad III de insuficiență cardiacă s-a diagnosticat la 36 (29,0%) de subiecți din lotul I vs 5 (4,0%) în lotul II ( $p < 0,001$ ).

Pacienții din lotul de control au demonstrat în timpul evaluării prin testul de efort o



toleranță mai redusă la efort în comparație cu cei revascularizați tardiv. Intensitatea efortului efectuat în lotul I a fost de  $99,370 \pm 2,487$  WT vs  $111,200 \pm 2,244$  Wt în lotul II. Rata celor cu toleranță joasă de efort a fost în lotul I de 19,3% vs 5,6% - în lotul II, toleranță înaltă au prezentat 31,9% vs 45,6% ( $p < 0,01$ ).

Pentru realizarea obiectivului de a evalua pacienții cu NSTEMI asociat cu diabet zaharat pacienții din lotul general au fost randomizați în funcție de prezența diabetului zaharat de tip II. Asocierea respectivă a fost prezentă la 59 (23,4%) de pacienți. S-a demonstrat că pacienții diabetici aveau afectări aterosclerotice mai avansate și mai răspândite. Leziunea culprita de regulă este formată din mase ateromatoase și mai rar sunt prezente mase trombotice abundente. Calcificarea arterelor coronariene și în special a leziunii țintă este mai accentuată la pacienții diabetici. Calcinoza ușoară a prezentată la 59 (30,5%) de pacienți non-diabetici vs. 28 (47,5%) de pacienți diabetici; calcinoza moderată aveau 10 (5,2%) vs. 7 (11,9%) și calcinoza severă - 7 (3,6%) pacienți non-diabetici vs. 4 (6,8%) pacienți cu DZ ( $p < 0,01$ ).

S-a mai observat că pacienții cu diabet zaharat mai des au avut nevoie de mai mult de 1 stent, cel mai frecvent motiv fiind disecțiile marginale care au fost cauze de implantare a stenturilor suplimentare la 36,4% de pacienți în lotul cu DZ vs la 20,7% în lotul de non-diabetici.

În studiul nostru pacienții cu diabet zaharat nu au avut o evoluție mai puțin favorabilă decât pacienții non-diabetici în ceea ce ține de incidența evenimentelor cardiovasculare majore cum ar fi decesul, infarctul miocardic repetat, reparația anginei pectorale și nevoia de revascularizare repetată.

Revascularizarea miocardică percutană a fost favorabilă în măsură egală și pentru recuperarea funcției sistolice a VS, indiferent de prezența sau absența diabetului zaharat. Frația de ejeție a constituit în mediu  $48,28 \pm 0,63\%$  la pacienții non-diabetici și  $46,695 \pm 1,06\%$  la cei cu DZ a doua zi după PCI și  $52,016 \pm 0,61\%$  vs.  $49,845 \pm 1,16\%$  - la 6 luni după revascularizare ( $p > 0,05$ ).

Pacienții care nu aveau DZ au prezentat rezultate mai bune ale testului cu efort dozat. Intensitatea medie a efortului efectuat a fost însemnată în lotul de pacienți non-diabetici:  $108,29 \pm 1,96$  Wt vs.  $96,053 \pm 3,24$  Wt ( $p < 0,01$ ). Timpul total al efortului efectuat la fel a fost mai prelung la pacienții fără DZ:  $9,144 \pm 0,18$  min vs.  $8,088 \pm 0,31$  min ( $p < 0,01$ ). Toleranță bună la efort au avut 83 (44,4%) de pacienți non-diabetici vs. 12 (21,1) pacienți cu diabet zaharat; toleranță medie - 83 (44,4%) vs. 36 (63,2%) și toleranță joasă s-a apreciat la 21 (11,2%) de pacienți fără DZ vs. 9 (15,8%) pacienți diabetici ( $p < 0,01$ ).

Echipa de cercetători ghidată de dr. Talla A. Rousan a analizat 243 861 de pacienți din registrul național al bolilor cardiovasculare din Statele Unite ale Americii în perioada ianuarie

2007 – martie 2011, din care 53 094 (35%) de pacienți au avut infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST asociat și cu diabet zaharat. Cercetătorii au ajuns la concluzii că: pacienții cu diabet zaharat și infarct miocardic au pe termen lung o mortalitate mai mare decât pacienții fără diabet; în cazul asocieri DZ cu NSTEMI pacienții insulinodependenti au o mortalitate mai mare decât cei tratați cu antidiabetice orale sau prin dietă; la pacienții cu IM și diabet nou diagnosticat evoluția intraspitalicească este similară cu cea a pacienților non-diabetici [159].

În cercetarea noastră nu au fost atinse asemenea diferențe, deoarece diabetul zaharat diagnosticat la pacienții observați a fost preponderent de gravitate ușoară sau medie. Nivelul mediu de glicemie în lotul de pacienți cu DZ a fost de  $10,984 \pm 0,601$  mmol/l. În mare parte pacienții cu DZ dezvoltă leziuni aterosclerotice triconariene severe, dar în studiul dat prezența altor leziuni severe decât cea care a cauzat infarctul miocardic a fost un criteriu de excludere. Evidența de 6 luni a cercetării noastre nu a permis evaluarea prognosticului pe termen lung pentru rata de evenimente cardiovasculare majore la pacienții cu DZ și la cei non-diabetici.

Ipoteza care s-a admis ca a fi de suport în acest studiu a pornit de la presupunerea că pacienții cu sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST se diferă unii de alții. Ei toți se află la diferite etape de evoluție după destabilizarea plăcii aterosclerotice care ajunge până la necroza totală a zonei de miocard care este alimentată din vasul țintă. Aceasta evoluție nu este una uniformă, având etape de accelerare și de temperare. Intervențiile de revascularizare urgentă sunt de regulă de o calitate mai joasă și cu o rată mai mare de complicații decât cele programate. Cheia succesului în abordarea unui pacient cu NSTEMI rezidă în aprecierea exactă a poziției acestuia în evoluția procesului morbid și selectarea momentului cel mai potrivit pentru tratamentul invaziv cu scopul de a minimaliza complicațiile care pot surveni în urma intervenției și de a obține un beneficiu maxim. Un grup mare dintre pacienții care nu îndeplinesc criteriile de risc înalt și foarte înalt, prezintă o stare clinică care permite investigarea pacientului și planificarea mai riguroasă a intervenției pentru a reuși rezultate mai bune. Urgențarea tratamentului invaziv la acești pacienți poate fi nocivă.

Această ipoteză a fost probată sigur în urma cercetărilor efectuate, prin care am demonstrat că pe termen mediu (curs de 6 luni) pacienții care au fost revascularizați mai tardiv (> de 72 de ore de la debutul simptomelor) urmează o evoluție clinică și paraclinică mai favorabilă decât cei la care intervenția a fost efectuată precipitat (<72 de ore).

De altfel și noul ghid elaborat (august 2020) de Societatea Europeană de Cardiologie pentru tratamentul pacienților cu sindrom coronarian acut care se prezintă fără elevare persistentă de segment ST a confirmat în parte ipoteza dată. Noul ghid a clasat grupurile de risc intermediar și mic la grupul de risc minor, pentru care s-a recomandat abordarea invazivă

selectivă și a fost scoasă limita de 72 de ore pentru strategia invazivă.

Importanța unor aspecte tehnice legate de intervenția de revascularizare percutană în sine la pacienții cu sindrom coronarian acut a fost reiterată și în cadrul studiului pe care l-am efectuat. Unele dintre aceste evidențe nu au atins diferențe de concludență statistică, dar la fel par să influențeze evoluția acestor pacienți. O leziune pasibilă de sindrom coronarian acut și fiind de consistență și structură variabilă poate fi abordată diferit și comportă diferite riscuri pentru refacerea unui flux coronarian adecvat. Sperăm ca aceste aspecte să fie elucidate mai descifrat în ghidurile ulterioare pentru revascularizarea miocardică, pentru că de precizia acestor recomandări depinde în definitiv soarta a milioane de pacienți din toată lumea.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

### CONCLUZII GENERALE

1. Revascularizarea amânată (>72 de ore) a pacienților NSTEMI cu risc intermediar și scăzut a implicat evidente tendințe pentru reducerea deceselor pe perioada de 6 luni, comparativ cu revascularizarea practică <72 de ore (0 vs. 1,6%), apoi și o rată diminuată de reparație a anginei pectorale și de revascularizări repetate ale arterei coronariene țintă (0 vs. 2,4%).

2. În cazul pacienților NSTEMI cu risc intermediar și scăzut atât revascularizarea efectuată <72 de ore, cât și cea după 72 de ore a definit la distanța de 6 luni postintervenție o remodelare adaptivă a miocardului, care, potrivit dinamicii FE și VTS, a fost mai concludentă în cazul celei amânate: sporul FE ( $5,238 \pm 0,36$  vs.  $1,734 \pm 0,58\%$ ) și reculul VTS ( $5,556 \pm 0,615$  vs.  $1,048 \pm 1,080$  ml).

3. Impactul revascularizării miocardice percutane asupra recuperării miocardului ventriculului stâng afectat la pacienții cu NSTEMI este în corelație puternică cu localizarea leziunii “culprit” și, respectiv, cu suprafața ischemizată. Ceilalți factori anatomo-morfologici cum ar fi diametrul vasului, lungimea leziunii, gradul de stenoză, prezența calciului, tortuozitatea, implicarea bifurcației și altele nu au influențat evoluția pacienților operați.

4. Tehnicile intervenționale ca trombaspirația mecanică, stentarea directă, evitarea postdilatării, expandarea mai lentă a stenturilor nu au contribuit la o evoluție mai favorabilă a fracției de ejeție a ventriculului stâng la pacienții din studiu, indiferent de timpul de reperfuzie. Implantarea stenturilor farmacologice de ultimă generație scade din rata de reparație a anginei pectorale și de revascularizări miocardice repetate la pacienții cu NSTEMI din grupurile cu risc intermediar și scăzut.

5. Aspectul angiografic de prolabare a maselor atero-trombotice prin celulele stentului, fluxul coronarian și blush-ul miocardic compromis post procedural sunt predictorii negativi puternici pentru evoluția fracției de ejeție a ventriculului stâng. Riscul de a semna un asemenea tablou angiografic post-angioplastie s-a dovedit a fi mai mare în cazul revascularizării miocardice precoce.

6. Prezența diabetului zaharat de tip II la pacienții NSTEMI cu risc intermediar și scăzut nu a influențat rata MACE și dinamica ecocardiografică, dar s-a impus detrimental în vederea restabilirii toleranței la efort fizic, timpul efortului fiind depreciat cu 11,6% ( $8,088 \pm 0,31$  vs  $9,144 \pm 0,18$  min).

7. Pacienții NSTEMI cu risc intermediar și scăzut, inclusiv cu diabet zaharat de tip II, pot fi revascularizați la distanța de 72 de ore – 14 zile prin implantarea stenturilor farmacologice de ultimă generație, fără creșterea ratei MACE și fără remodelări miocardice post-infarct la distanța de 6 luni.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Este necesară estimarea criteriului de risc funcție de nivelul troponinei cardiace: elevarea acesteia în dinamic trebuie să fie considerată drept criteriu de risc înalt. Nivelul constant sau descreșterea enzimelor cardiace pot fi interpretate drept un criteriu de risc intermediar.

2. În caz că starea clinică și parametrii investigațiilor instrumentale și de laborator o permit este preferabilă revascularizarea prin angioplastie coronariană executată în intervalul de la 72 de ore până la 15 zile după debutul infarctului miocardic acut fără elevarea segmentului ST.

3. Aplicarea diferitor tehnici intervenționale în cazul pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST trebuie să fie condiționată de tabloul anatomo-morfologic, scopul principal fiind minimalizarea riscurilor de embolizare distală, mai ales când intervenția se efectuează în primele 72 de ore.

4. Se recomandă evitarea supradimensionării stenturilor și în caz de diametru intermediar al vasului se va alege pentru implantare un stent de diametru mai mic, mai ales la pacienții cu NSTEMI supuși revascularizării în primele ore după debut.

5. În cazul pacienților cu NSTEMI implantarea stenturilor farmacologice de ultimă generație este preferabilă față de stenturile farmacologice din prima generație și stenturile metalice, deoarece se reduce clar rata de reapariție a anginei pectorale și cea de revascularizări repetate.

6. Determinarea nivelului glicemiei este importantă la toți pacienții cu NSTEMI, iar corecția adecvată a statutului glicemic trebuie aplicată obligatoriu pentru ameliorarea evoluției la pacienții cu diabet zaharat.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cardiovascular diseases [Internet]. [citat 12 mai 2020]. Disponibil la: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/cardiovascular-diseases>
2. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2017;39(7):508–79.
3. Zhang Q, Zhao D, Xie W, Xie X, Guo M, Wang M, et al. Recent Trends in Hospitalization for Acute Myocardial Infarction in Beijing: Increasing Overall Burden and a Transition From ST-Segment Elevation to Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in a Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. februarie 2016;95(5):e2677.
4. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early Invasive vs Conservative Treatment Strategies in Women and Men With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(1):71–80.
5. Fox KAA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JGP, et al. Long-Term Outcome of a Routine Versus Selective Invasive Strategy in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2435–45.
6. Henderson RA, Jarvis C, Clayton T, Pocock SJ, Fox KAA. 10-Year Mortality Outcome of a Routine Invasive Strategy Versus a Selective Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(5):511.
7. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. mai 2014;10(1):31–7.
8. Katritsis DG, Siontis GCM, Kastrati A, van't Hof AWJ, Neumann F-J, Siontis KCM, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011;32(1):32–40.
9. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong Y-H, Kozinski M, et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):261.
10. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315.
11. Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, et al. Patterns of Presentation and Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndromes. *Cardiology*. 2009;113(3):198–206.
12. Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in-Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction: results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *ACC Curr J Rev*. 2002;11(5):17–17.
13. Ranasinghe I MBChB, MMed, Alprandi-Costa B RN, Chow V MBBS, Elliott JM MBBS, PhD, Waites J MBBS, Counsell JT MBBS, et al. Risk Stratification in the Setting of Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes 1999-2007. *Am J Cardiol*. 2011;108(5):617–24.
14. Zhou M, Liu J, Hao Y, Liu J, Huo Y, Smith SC, et al. Prevalence and in-hospital outcomes of

- diabetes among patients with acute coronary syndrome in China: findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome Project. *Cardiovasc Diabetol.* 1 noiembrie 2018;17(1):1–14.
15. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA.* 2007;298(7):765–75.
  16. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020;41(1):12–85.
  17. Reynolds K, Go AS, Leong TK, Boudreau DM, Cassidy-Bushrow AE, Fortmann SP, et al. Trends in Incidence of Hospitalized Acute Myocardial Infarction in the Cardiovascular Research Network (CVRN). *Am J Med.* 2016/10/14 ed 2017;130(3):317–27.
  18. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2018;40(3):237–69.
  19. Melnic T, Popovici I, Dumanschi C, Surev A, Calenici E. Infarctul miocardic acut–cauze, diagnostic și metode contemporane de tratament. *Bul Acad Științe Mold Științe Medicale.* 2016;51(2):126–9.
  20. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2017;39(2):119–77.
  21. Ginghină C. Mic tratat de cardiologie. Ed Acad Rom. 2010;401–68.
  22. Anantharaman V, Lim SH. Treatment of NSTEMI (Non-ST Elevation Myocardial Infarction). *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2013;1(1):18–28.
  23. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation.* 1976;54(3):522–3.
  24. Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, et al. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med.* 1 februarie 2014;174(2):241–9.
  25. Rojas-Velázquez JM, Giralt-Herrera A, Torre Fonseca LM de la, Machín-Legón M, Cordero Menéndez SS. Gender differences in acute coronary syndrome. „Comandante Manuel Fajardo” Hospital, 2016-2017. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler.* aprilie 2020;32(2):43–8.
  26. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1 august 2002;90(3):248–53.
  27. Gräni C, Senn O, Bischof M, Cippà PE, Hauffe T, Zimmerli L, et al. Diagnostic performance of reproducible chest wall tenderness to rule out acute coronary syndrome in acute chest pain: a prospective diagnostic study. *BMJ Open.* 2015;5(1):e007442–e007442.
  28. DeVon HA, Rosenfeld A, Steffen AD, Daya M. Sensitivity, Specificity, and Sex Differences in Symptoms Reported on the 13-Item Acute Coronary Syndrome Checklist. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000586-n/a.
  29. Zègre-Hemsey J, Sommargren CE, Drew BJ. Initial ECG Acquisition Within 10 Minutes of Arrival at the Emergency Department in Persons With Chest Pain: Time and Gender Differences. *J Emerg Nurs.* 2011;37(1):109–12.
  30. Tan NS MD, Goodman SG MD, MSc, Yan RT MD, Elbarouni B MD, Budaj A MD, Fox KAA MB,

- ChB, FRCP, et al. Comparative prognostic value of T-wave inversion and ST-segment depression on the admission electrocardiogram in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2013;166(2):290–7.
31. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. februarie 2015;4(1):3–5.
  32. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;41(3):407–77.
  33. Merchan Ortega G, Bonaque Gonzalez JC, Sanchez Espino AD, Aguado Martin MJ, Navarro Garcia F, Ruiz Lopez F, et al. Long-term prognostic value of peak exercise echocardiogram in patients hospitalized with acute chest pain. *Echocardiography*. 2017;34(6):869–75.
  34. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement-executive summary: european association of echocardiography (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009;30(3):278–89.
  35. Sukpraphrute B, Drafts BC, Rerkpattanapipat P, Morgan TM, Kirkman PM, Ntim WO, et al. Prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance upright maximal treadmill exercise testing. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):103.
  36. Saremi F. Cardiac MR Imaging in Acute Coronary Syndrome: Application and Image Interpretation. *Radiology*. ianuarie 2017;282(1):17–32.
  37. Lockie T, Nagel E, Redwood S, Plein S. Use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2009;119(12):1671–81.
  38. Lim SH, Anantharaman V, Sundram F, Chan ES-Y, Ang ES, Yo SL, et al. Stress myocardial perfusion imaging for the evaluation and triage of chest pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. decembrie 2013;20(6):1002–12.
  39. Nabi F, Chang SM, Xu J, Gigliotti E, Mahmarian JJ. Assessing risk in acute chest pain: The value of stress myocardial perfusion imaging in patients admitted through the emergency department. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. aprilie 2012;19(2):233–43.
  40. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet]. 2020 [citat 26 septembrie 2020];(ehaa575). Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
  41. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*. 2014;35(9):552–6.
  42. Jaffe AS. Improving the Specificity of Cardiac Biomarkers-The Early Development of Cardiac Troponin I (cTnI) Assays. *Clin Chem*. 2018;64(3):609–10.
  43. Lackner KJ. Cardiac biomarkers – 2019. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2019;57(5):565–6.
  44. Su Q, Guo Y, Liu H, Qin Y, Zhang J, Yuan X, et al. Diagnostic Role of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Acute Myocardial Infarction and Cardiac Noncoronary Artery Disease. *Arch Med Res*. aprilie 2015;46(3):193–8.



45. Haaf P, Drexler B, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Meissner J, et al. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation*. 2012;126(1):31–40.
46. Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO, Keller T, Bouvaist H, Folli C, et al. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013 2014;3(1):18–27.
47. Möckel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J*. 2015;36(6):369–76.
48. Kim J, Hashim IA. The clinical utility of CK-MB measurement in patients suspected of acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2016;456(Journal Article):89–92.
49. Wildi K, Nelles B, Twerenbold R, Rubini Giménez M, Reichlin T, Singeisen H, et al. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J*. 1 noiembrie 2016;181:16–25.
50. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, Gimenez MR, Bergsma N, Haaf P, et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ*. 19 mai 2015;187(8):E243–52.
51. Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, Seshadri A, Edmonds MJR, Briffa T, et al. A Randomized Trial of a 1-Hour Troponin T Protocol in Suspected Acute Coronary Syndromes: The Rapid Assessment of Possible Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department With High-Sensitivity Troponin T Study (RAPID-TnT). *Circulation*. 2019;140(19):1543–56.
52. Greenslade J, Cho E, Van Hise C, Hawkins T, Parsonage W, Ungerer J, et al. Evaluating Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay at Presentation. *Clin Chem*. 2018;64(5):820–9.
53. Mueller C, Giannitsis E, Möckel M, Huber K, Mair J, Plebani M, et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarker-based strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(3):218–22.
54. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Miro O, et al. P4696 One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using a novel high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Eur Heart J*. 2017;38(suppl\_1).
55. Veenu J, Srilakshmi MA, Santhosh MJ, Varghese K, Patil CB. Comparison of TIMI, PURSUIT, GRACE risk scores and SYNTAX scores in patients presenting with non-ST-elevation myocardial infarction in Indian population – a prospective cohort study. *Indian Heart J*. 2014;66(S2):S1–S1.
56. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KAA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*. 2009;4(11):e7947.
57. Fox KAA, FitzGerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004425.
58. Furnaz S, Karim M, Ashraf T, Ali S, Shahid I, Ali S, et al. Performance of the TIMI risk score in predicting mortality after primary percutaneous coronary intervention in elderly women: Results from a developing country. *PLoS ONE*. 2019;14(7):e0220289.
59. Shuvy M, Beeri G, Klein E, Cohen T, Shlomo N, Minha S, et al. Accuracy of the Global Registry of

- Acute Coronary Events (GRACE) Risk Score in Contemporary Treatment of Patients With Acute Coronary Syndrome. *Can J Cardiol.* 2018;34(12):1613–7.
60. Ellis CJ, Gamble GD, Williams MJA, Matsis P, Elliott JM, Devlin G, et al. All-Cause Mortality Following an Acute Coronary Syndrome: 12-Year Follow-Up of the Comprehensive 2002 New Zealand Acute Coronary Syndrome Audit. *Heart Lung Circ.* 2019;28(2):245–56.
  61. Steg PG, Huber K, Aneotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2011;32(15):1854–64.
  62. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation.* 2009;119(14):1873–82.
  63. Manzano-Fernández S PhD, Sánchez-Martínez M MD, Flores-Blanco PJ MD, López-Cuenca Á PhD, Gómez-Molina M MD, Pastor-Pérez FJ PhD, et al. Comparison of the Global Registry of Acute Coronary Events Risk Score Versus the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines Risk Score to Predict In-Hospital Mortality and Major Bleeding in Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol.* 2016;117(7):1047–54.
  64. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand J-P, Faxon DP, et al. Early versus Delayed Invasive Intervention in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2165–75.
  65. Thiele H, Rach J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, et al. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI Trial). *Eur Heart J.* 2012;33(16):2035–43.
  66. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(10):940.
  67. Shishehbor MH, Lauer MS, Singh IM, Chew DP, Karha J, Brener SJ, et al. In Unstable Angina or Non-ST-Segment Acute Coronary Syndrome, Should Patients With Multivessel Coronary Artery Disease Undergo Multivessel or Culprit-Only Stenting? *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(8):849–54.
  68. Kastrati A, Neumann F-J, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, et al. Abciximab and Heparin versus Bivalirudin for Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2011;365(21):1980–9.
  69. Pijls NHJ, Tanaka N, Fearon WF. Functional assessment of coronary stenoses: can we live without it? *Eur Heart J.* 2013;34(18):1335–44.
  70. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 3 octombrie 2006;48(7):1319–25.
  71. Wallentin L, Lindhagen L, Ärnström E, Husted S, Janzon M, Johnsen SP, et al. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet.* 15 octombrie 2016;388(10054):1903–11.
  72. Hoedemaker NPG, Damman P, Woudstra P, Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JGP, et al. Early Invasive Versus Selective Strategy for Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: The ICTUS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 10 aprilie 2017;69(15):1883–93.

73. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. 12 martie 2016;387(10023):1057–65.
74. Elgendy IY MD, Mahmoud AN MD, Wen X PhD, Bavry AA MD, MPH. Meta-analysis of Randomized Trials of Long-term All-cause Mortality in Patients with Non-ST-elevation Acute Coronary Syndrome Managed with a Routine Invasive versus Selective Invasive Strategies. *Am J Cardiol*. 2017 2016;119(4):560–4.
75. Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5).
76. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018;40(2):87–165.
77. Riezebos RK, Ronner E, ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, et al. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2009;95(10):807–12.
78. Montalescot G, Cayla G, Collet J-P, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, et al. Immediate vs Delayed Intervention for Acute Coronary Syndromes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2009;302(9):947–54.
79. Milosevic A, Vasiljevic-Pokrajcic Z, Milasinovic D, Marinkovic J, Vukcevic V, Stefanovic B, et al. Immediate Versus Delayed Invasive Intervention for Non-STEMI Patients: The RIDDLE-NSTEMI Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 28 martie 2016;9(6):541–9.
80. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, van de Ven PM, Marques KMJ, Nap A, et al. Timing of revascularization in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2018;40(3):283–91.
81. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(14):1416.
82. Kofoed Klaus F., Kelbæk Henning, Hansen Peter Riis, Torp-Pedersen Christian, Høfsten Dan, Kløvgaard Lene, et al. Early Versus Standard Care Invasive Examination and Treatment of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 11 decembrie 2018;138(24):2741–50.
83. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(17):1756–76.
84. Oosterwerff EFJ, Fagel ND, Slagboom T, Tijssen JGP, Herrman JP, Smits PC, et al. Impact of percutaneous coronary intervention timing on 5-year outcome in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The ‘wait a day’ approach might be safer. *Neth Heart J*. martie 2016;24(3):173–80.
85. Räber L, Kelbæk H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tüller D, et al. Effect of Biolimus-Eluting Stents With Biodegradable Polymer vs Bare-Metal Stents on Cardiovascular Events Among Patients With Acute Myocardial Infarction: The COMFORTABLE AMI Randomized Trial. *JAMA*. 2012;308(8):777–87.
86. Sabate M, Räber L, Heg D, Brugaletta S, Kelbaek H, Cequier A, et al. Comparison of Newer-

- Generation Drug-Eluting With Bare-Metal Stents in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction : A Pooled Analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial INfArcTION) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(1):55–63.
87. Melnic T, Popovici I, Dumanschi C, Surev A, Calenici E. Progrese în cardiologia intervențională: de la angioplastia cu balon la stentul bioresorbabil. *Bul Acad Științe Mold Științe Medicale.* 2016;51(2):122–5.
  88. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, Vranckx P, Campo G, Tumscitz C, et al. Two-year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (PROlonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading stent-induced Intimal hyperplasia studY). *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(1):20.
  89. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2038–47.
  90. Bruno Scheller, Marc-Alexander Ohlow, Sebastian Ewen, Stephan Kische, Tanja K. Rudolph, Yvonne P. Clever, et al. Bare metal or drug-eluting stent versus drug-coated balloon in non-ST-elevation myocardial infarction: the randomised PEPCAD NSTEMI trial. *EuroIntervention.* 17 aprilie 2020;15(17):1527–33.
  91. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 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). *Eur Heart J.* 2017;39(3):213–60.
  92. Valgimigli M Dr, Gagnor A MD, Calabró P MD, Frigoli E MD, Leonardi S MD, Zaro T MD, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet, The.* 2015;385(9986):2465–76.
  93. Thiele H, de Waha S, Zeymer U, Desch S, Scheller B, Lauer B, et al. Effect of aspiration thrombectomy on microvascular obstruction in NSTEMI patients: the TATORT-NSTEMI trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11):1117.
  94. Van Belle E, Baptista S-B, Raposo L, Henderson J, Rioufol G, Santos L, et al. Impact of Routine Fractional Flow Reserve on Management Decision and 1-Year Clinical Outcome of Patients With Acute Coronary Syndromes: PRIME-FFR (Insights From the POST-IT [Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease] and R3F [French FFR Registry] Integrated Multicenter Registries - Implementation of FFR [Fractional Flow Reserve] in Routine Practice). *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(6):e004296–e004296.
  95. Layland J, Curzen N, Sood A, Das R, Balachandran K, Junejo S, et al. TCT-82 Fractional Flow Reserve versus Angiography in Guiding Management to Optimize Outcomes in Non-ST Elevation Myocardial Infarction (FAMOUS - NSTEMI) Clinical Trial: Relationships Between FFR and Angiographic Stenosis Severity at Baseline. *JACC J Am Coll Cardiol.* 2013;62(18):B26–B26.
  96. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, Swahn E, et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *The Lancet.* 2000;356(9223):9–16.
  97. Surev A, Abraș M, Grib A. Revascularizarea miocardică completă prin angioplastie coronariană în afectarea aterosclerotică avansată. *Bul Acad Științe Mold Științe Medicale.* 2019;61(1):227–30.
  98. Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Zhang Y, Bourantas CV, Holmes DR, et al. The negative

- impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(3):282.
99. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, et al. Single-Staged Compared With Multi-Staged PCI in Multivessel NSTEMI Patients: The SMILE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(3):264.
  100. Rathod KS, Koganti S, Jain AK, Astroulakis Z, Lim P, Rakhit R, et al. Complete Versus Culprit-Only Lesion Intervention in Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(17):1989–99.
  101. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2419–32.
  102. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Br J Anaesth.* 01 2017;119(4):853.
  103. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, daCosta BR, Rutjes AW, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ.* 23 iunie 2014;348:g3859.
  104. Mohr FW Prof, Morice M-C MD, Kappetein AP Prof, Feldman TE Prof, Ståhle E Prof, Colombo A MD, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet, The.* 2013;381(9867):629–38.
  105. Chang M MD, Lee CW MD, Ahn J-M MD, Cavalcante R MD, Sotomi Y MD, Onuma Y MD, et al. Comparison of Outcome of Coronary Artery Bypass Grafting Versus Drug-Eluting Stent Implantation for Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2017;120(3):380–6.
  106. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage StrategY) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(24):2389.
  107. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, Fung A, Mathew V, Taylor CM, et al. Surgical Versus Percutaneous Coronary Revascularization in Patients With Diabetes and Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(24):2995–3006.
  108. Issa M, Alqahtani F, Ziada KM, Stanazai Q, Aljohani S, Berzingi C, et al. Incidence and Outcomes of Non-ST Elevation Myocardial Infarction in Patients Hospitalized with Decompensated Diabetes. *Am J Cardiol.* 2018;122(8):1297–302.
  109. Marso SP MD, Mercado N MD, PhD, Maehara A MD, Weisz G MD, Mintz GS MD, McPherson J MD, et al. Plaque Composition and Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndrome Patients With Metabolic Syndrome or Diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(3):S42–52.
  110. Ledru F, Ducimetière P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol.* mai 2001;37(6):1543–50.
  111. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfredsson J, Boden WE, Braunwald E, et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 10 iulie 2012;60(2):106–11.

112. Hoedemaker N, Damman P, Woudstra P, Hirsch A, Tijssen J, Winter R de. TCT-148 10-Year Clinical Outcomes of an Early Invasive Versus a Selective Strategy in Patients Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome With Diabetes Mellitus: A Subgroup Analysis of the ICTUS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1 februarie 2019;70(18 Supplement):B64.
113. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, Van't Hof AWJ, Badings EA, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 19 august 2017;390(10096):737–46.
114. Lee S-W, Park S-W, Kim Y-H, Yun S-C, Park D-W, Lee CW, et al. A randomized comparison of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus: 4-year clinical outcomes of DES-DIABETES (drug-eluting stent in patients with DIABETES mellitus) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(3):310.
115. Kim W-J, Lee S-W, Park S-W, Kim Y-H, Yun S-C, Lee J-Y, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting stent versus sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary artery disease in patients with diabetes mellitus (ESSENCE-DIABETES): results from the ESSENCE-DIABETES trial. *Circulation.* 2011;124(8):886–92.
116. Bansilal S MD, MS, Farkouh ME MD, MSc, Hueb W MD, Ogdie M, Dangas G MD, PhD, Lansky AJ MD, et al. The Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) trial: Clinical and angiographic profile at study entry. *Am Heart J.* 2012;164(4):591–9.
117. Ben-Gal Y, Mohr R, Feit F, Ohman EM, Kirtane A, Xu K, et al. Surgical Versus Percutaneous Coronary Revascularization for Multivessel Disease in Diabetic Patients With Non–ST-Segment–Elevation Acute Coronary Syndrome: Analysis From the Acute Catheterization and Early Intervention Triage Strategy Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(6).
118. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 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). *Eur Heart J.* 2019;41(2):255–323.
119. Shams M, Dehghan P, Hosseinpanah F. Metformin and Intravascular Contrast Media: What to do in Patients Receiving Both: a Narrative Review. *Nov Biomed.* 1 iunie 2017;5(3):138–45.
120. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2503–15.
121. Turcanu V. Prognosticul pacientilor cu sindrom coronarian acut fara supradenivelarea segmentului ST asociat cu diabet zaharat tip 2 la supravegherea de durata. [Chisinau]: IMSP Institutul de cardiologie; 2007.
122. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045–57.
123. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001–15.
124. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, et al. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2014;129(3):293–303.

125. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2155–66.
126. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1791–800.
127. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267–315.
128. Abu-Assi E, García-Acuña JM, Peña-Gil C, González-Juanatey JR. Validation of the GRACE Risk Score for Predicting Death Within 6 Months of Follow-Up in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Coronary Syndrome. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 1 iunie 2010;63(6):640–8.
129. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–104.
130. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Part B):2985.
131. Pescatello LS, Riebe D, Thompson PD. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription.* Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
132. Ciurică Simina, Lopez-Sublet Marilucy, Loeys Bart L., Radhouani Ibtissem, Natarajan Nalin, Vikkula Miikka, et al. Arterial Tortuosity. *Hypertension.* 1 mai 2019;73(5):951–60.
133. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, Maehara A, Stone GW, Généreux P. Coronary Artery Calcification: Pathogenesis and Prognostic Implications. *J Am Coll Cardiol.* 6 mai 2014;63(17):1703–14.
134. Louvard Y, Medina A. Definitions and classifications of bifurcation lesions and treatment [Internet]. *EuroIntervention.* [citat 31 martie 2020]. Disponibil la: <https://eurointervention.pconline.com/article/definitions-and-classifications-of-bifurcation-lesions-and-treatment>
135. Sobieraj DM, White CM, Kluger J, Tongbram V, Colby J, Chen WT, et al. Adjunctive Devices for Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 [citat 30 martie 2020]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Disponibil la: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83532/>
136. Zivelonghi C, Ghione M, Kilickesmez K, Estevez-Loureiro R, Foin N, Lindsay A, et al. Intracoronary optical coherence tomography: A review of clinical applications. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* 1 iulie 2014;15:543–53.
137. Ali ZA, Karimi Galougahi K, Maehara A, Shlofmitz RA, Ben-Yehuda O, Mintz GS, et al. Intracoronary Optical Coherence Tomography 2018: Current Status and Future Directions. *JACC Cardiovasc Interv.* 26 decembrie 2017;10(24):2473–87.
138. Mangiacapra F, Bressi E, Sticchi A, Morisco C, Barbato E. Fractional flow reserve (FFR) as a guide to treat coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(7):465–77.

139. Grzegorz Zuk AU - Dariusz Ciecwierz AU - Natalia Cwalina AU - Marcin Gruchala AU - Florim Cuculi. Fractional flow reserve (FFR)-based therapy in patients presenting with acute coronary syndrome: Current data and everyday practice. *Fract Flow Reserve FFR-Based Ther Patients Present Acute Coron Syndr Curr Data Everyday Pract. Cardiology* 2017;24(4):426–35.
140. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2019;41(1):111–88.
141. Abraş M, Grib L, Gheorghiu C, Grib A, Surev A. Factorii de risc și detectările angiografice la pacienții cu sindrom coronarian acut. *Bul Acad Științe Mold Științe Medicale.* 2016;51(2):107–11.
142. Dumanschi C, Ivanov V, Popovici M, Surev A, Simionov L, Toma B. P1659 Evolution of periprocedural modifications of oxidative stress and inflammation markers according to the length of implanted stent. *Eur Heart J.* 2018;39(suppl\_1):ehy565. P1659.
143. Simionov L, Ivanov V, Popovici M, Ciobanu L, Cobeț V, Popovici I, et al. Dinamica biomarkerilor în funcție de terapia pacienților supuși angioplastiei coronariene. *Bul Acad Științe Mold Științe Medicale.* 2016;51(2):116–22.
144. Surev A, Abras M, Grib A, Gheorghiu C, Popovici I. Six-month clinical follow-up of the self-apposing coronary stent system in patients with hemodynamically significant stenosis of unprotected left main. *Romanian J Cardiol Vol.* 2018;28(2).
145. Surev A, Abras M, Ciobanu L, Grib A, Moiseeva A, Diaconu N. Post PCI coronary flow evaluation in low and intermediate risk non-STEMI patients: immediate versus delayed reperfusion. *Atherosclerosis.* 1 decembrie 2020;315:e252.
146. Surev A, Abras M, Grib A, Moiseeva A. Intermediate and low risk NSTEMI patients: immediate versus delayed reperfusion. Reperfuție imediată versus amânată la pacienții cu NSTEMI, și risc intermediar sau mic [Internet]. 2020 [citată 3 aprilie 2021]; Disponibil la: <http://repository.usmf.md./handle/20.500.12710/14715>
147. Dumanschi C, Ivanov V, Fuior S, Surev A, Melnic T, Simionov L, et al. Rata evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții expuși angioplastiei coronariene. *Bul Acad Științe Mold Științe Medicale.* 2016;51(2):112–6.
148. Popovici I. Optimizarea diagnosticului și tratamentului invaziv prin evidențierea predictorilor morfofuncționali și biochimici ai restenozei coronariene. [Chisinau, Republica Moldova]: Institutul de cardiologie; 2011.
149. Ciobanu L. Patogenia și predictorii restenozei coronariene intra-stent. [Internet]. [Chisinau, Republica Moldova]: IMSP Institutul de cardiologie; 2015 [citată 24 martie 2020]. Disponibil la: <http://www.cnaa.md/thesis/24075/>
150. Surev A. Evoluția ecocardiografică la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST supuși revascularizării miocardice percutante [Internet]. [citată 3 aprilie 2021]. Disponibil la: [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/115073](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/115073)
151. Surev A. Evoluția clinică la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST asociat cu diabet zaharat tip II supuși revascularizării Miocardice percutane. [Internet]. [citată 3 aprilie 2021]. Disponibil la: [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/114782](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/114782)
152. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Pyndt Diederichsen AC, Hallas J, et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med.* septembrie 2013;126(9):789–97.



153. Huo Y, Lee SW-L, Sawhney JPS, Kim H-S, Krittayaphong R, Pocock SJ, et al. Two-year outcomes post-discharge in Asian patients with acute coronary syndrome: Findings from the EPICOR Asia study. *Int J Cardiol.* 7 mai 2020;
154. Fanaroff AC, Navar AM, Clare R, Lokhnygina Y, Roe M, Giugliano R, et al. Abstract 18895: Association of Type of Presentation, STEMI vs NSTEMI/UA, With the Relative Long-Term Incidence of Cardiovascular and Non-Cardiovascular Mortality. *Circulation.* 2016;134(Suppl\_1 Suppl 1):A18895–A18895.
155. ISAR-COOL: The Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen Cooling-Off Trial [Internet]. Medscape. [citat 21 mai 2020]. Disponibil la: <http://www.medscape.com/viewarticle/445526>
156. Wickenbrock I, Perings C, Maagh P, Quack I, van Bracht M, Prull MW, et al. Contrast medium induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: differences in STEMI and NSTEMI. *Clin Res Cardiol.* 1 decembrie 2009;98(12):765–72.
157. Grivenco A. Remodelarea cordului și evoluția insuficienței cardiace cronice după revascularizarea coronariană. [Internet]. [Chisinau, Republica Moldova]: Institutul de cardiologie; 2017 [citat 12 aprilie 2020]. Disponibil la: <http://www.cnaa.md/thesis/51693/>
158. Lazu M. Efectele de durată ale tratamentului conservativ al infarctului miocardic acut versus revascularizarea tardivă. [Internet]. [Chisinau, Republica Moldova]: IMSP Institutul de cardiologie; 2016 [citat 13 aprilie 2020]. Disponibil la: <http://www.cnaa.md/thesis/24638/>
159. Rousan TA MD, Pappy RM MD, Chen AY MS, Roe MT MD, Saucedo JF MD. Impact of Diabetes Mellitus on Clinical Characteristics, Management, and In-hospital Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction (from the NCDR). *Am J Cardiol.* 2014;114(8):1136–44.

## ANEXE

### Anexa 1

### LISTA PUBLICAȚIILOR

**LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE**  
la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor  
la teza de doctor în științe medicale cu tema „Particularitățile tratamentului intervențional  
al infarctului miocardic acut fără supradenivilarea segmentului ST”,  
realizată în cadrul Laboratorului de Cardiologie Intervențională,  
a dlui **Surev Artiom**, IMSP Institutul de Cardiologie.

#### LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

• **Articole în reviste științifice peste hotare:**

✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale\***

1. **Surev A.**, Abras M., Grib A., Gheorghiu C., Popovici I. Six-month clinical follow-up of the self-apposing coronary stent system in patients with hemodynamically significant stenosis of unprotected left main. In: *Romanian Journal of Cardiology*. 2018; 2 (28): 171-173. ISSN 1220-658X, ISSN-L 1220-658X.
2. **Surev A.**, Grib A., Esanu A., Abras M., Calenici E., Damascan S., Popovici I. Short-term clinical follow-up of the treatment of aortic coarctation with a new generation of device. In: *Romanian Journal of Cardiology*. 2018; 2 (28): 160-167. ISSN 1220-658X, ISSN-L 1220-658X.

• **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

✓ **articole în reviste de categoria B**

3. **Surev A.** Evoluția clinică la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST asociat cu diabet zaharat tip II supuși revascularizării miocardice percutane. In: *Buletin of the academy of sciences of Moldova. Chișinău*, 2020; 2(66): 147-149. ISSN 1857-0011.
4. **Abrăș M., Surev A., Moscalu V., Grib A., Popovici I.** Transcatheter aortic valve implantation. First experience of minimally invasive treatment in the Republic of Moldova. In: *The Moldovan Medical Journal. Chișinău*, 2020; 63: 58-65. ISSN 2537-6373.
5. **Surev A., Ciobanu L., Ciobanu N., Abras M., Grib A.**, Evoluția ecocardiografică la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST supuși revascularizării miocardice percutane. In: *Buletin of the academy of sciences of Moldova. Chișinău*, 2020; 1(65): 242-246. ISSN 1857-0011.
6. **Surev A., Abras M., Grib A.**, Revascularizarea miocardică completă prin angioplastie coronariană în afectarea aterosclerotică avansată. In: *Buletin of the academy of sciences of Moldova. Chișinău*, 2019; 1(61): 227-230. ISSN 1857-0011.
7. **Grib A., Abrăș M., Surev A.** Măsurarea rezervei fracționale de flux pentru aprecierea funcțională a severității stenozelor coronariene. In: *The Moldovan Medical Journal. Chișinău*, 2018; 61: 86. ISSN 2537-6373.
8. **Abras M., Grib L., Gheorghiu C., Grib A., Surev A.** Risk factors and angiographic detections in patients with acute coronary syndrome. In: *Buletin of the academy of sciences of Moldova. Chișinău*, 2016; 2(51): 107-112. ISSN 1857-0011.

Autor: Surev Artiom

Secretar științific al Senatului, dr. filoz., Didina Nistreașanu



*[Signature]*  
\_\_\_\_\_

9. Dumanschi C., Ivanov V., Fuior S., **Surev A.**, Melnic T., Simionov L., Dirijovschi S. Evaluation of major cardiovascular events in patients undergoing coronary angioplasty. In: *Buletin of the academy of sciences of Moldova. Chişinău*, 2016; 2(51): 112-116. ISSN 1857-0011.
10. Semionov L., Ivanov V., Popovici M., Ciobanu L., Cobet V., Popovici I., **Surev A.**, Ciobanu N., Dumanschi C., Ochisor V., Bezer G. Dynamics of biomarkers in dependence on therapy applied in patients exposed to coronary angioplasty. In: *Buletin of the academy of sciences of Moldova. Chişinău*, 2016; 2(51): 116-122. ISSN 1857-0011.
11. Melnic T., Popovici I., Dumanschi C., **Surev A.**, Calenici E. Progress in Interventional Cardiology: from ballon angioplasty to bioresorbable scaffold. In: *Buletin of the academy of sciences of Moldova. Chişinău*, 2016; 2(51): 122-126. ISSN 1857-0011.
12. Melnic T., Popovici I., Dumanschi C., **Surev A.**, Calenici E. Acute myocardial infarction – causes, diagnostics and contemporary methods of treatment. In: *Buletin of the academy of sciences of Moldova. Chişinău*, 2016; 2(51): 126-129. ISSN 1857-0011.

• **Rezumate/abstracte în lucrările conferinţelor ştiinţifice naţionale şi internaţionale**

13. **Surev A.**, Grib A., Moiseev A., Abras M. Analysis of risc factors of NON ST segment elevation myocardial infarction in low and intermediate risk patients. In: *Abstract Book MedEspera 2020*; 217. ISBN 978-9975-151-11-5.
14. **Surev A.**, Abras M., Ciobanu L., Grib A., Moiseeva A., Diaconu N. Post PCI coronary flow evaluation in low and intermediate risk Non-STEMI patients: immediate versus delayed reperfusion. In: *Atherosclerosis. 2020*; Volume 315: e252. ISSN: 0021-9150.
15. Moiseeva A., Caraus A., Moscalu V., Calenici O., Ciobanu N., Sapojnic N., Bitca A., Durnea A., Popescu L., Abras M., **Surev A.**, Chiriliuc N., Calenici E., Nacu N., Caraus M. The influence of renal denervation treatment on blood pressure in patients with resistant hypertension. In: *European Journal of Preventive Cardiology. 2020*; Volume 27 Issue 1\_suppl: S26. ISSN: 2047-4873.
16. Abras M., Moiseeva A., Caraus A., Moscalu V., Calenici O., **Surev A.**, Calenici E., Grib A., Vascenco A., Caraus M. Renal denervation treatment in patients with resistant hypertension: one-year follow-up. In: *EuroIntervention. 2020*; Volume 16 Issue AC\_suppl: S929. ISSN: 1969-6213.
17. **Surev A.**, Ciobanu L., Abras M., Grib A. Left ventricular remodeling in low and intermediate risk Non-STEMI patients: immediate versus delayed reperfusion. In: *European Heart Journal - Acute Cardiovascular Care. 2020*; Volume 9, Suppl. S2: 31. doi:10.1177/2048872620937980; ISSN: 2048-8726.
18. Ivanov M., Ţurcan V., Plugaru A., **Surev A.**, Derejovscaia S., Ivanov V. AVC postprocedural: când cauza evidentă nu e cea justă. In: *Romanian Journal of Cardiology. 2019*; Vol. 29, Suppl.: 229. ISSN 2392-6910, ISSN-L 2392-6910.
19. Moiseeva A., Caraus A., Moscalu V., Ciobanu N., **Surev A.**, Caraus M., Chiriliuc N., Timbalari A., L.Untura. The impact of long-term treatment with sympathetic nervous system blockers on blood pressure values in patients with resistant hypertension. In: *Journal of Hypertension. 2019*; Volume 37, Suppl. 1: e107.
20. Moiseeva A., Caraus A., Ciobanu N., Moscalu V., **Surev A.**, Abras M., Chiriliuc N., Sapojnic N., Bitca A., Caraus M., Dabija V. The effects of renal artery denervation on blood pressure values and diastolic dysfunction in resistant hypertension. In: *European*

Autor: Surev Artiom

Secretar ştiinţific al Senatului, dr. filoz., Didina Nistoreanu



*Artiom Surev*  
 \_\_\_\_\_  
*Artiom Surev*



*Journal of Preventive Cardiology*. 2019; Volume 26 Issue 1\_suppl: S164. ISSN: 2047-4873.

21. Moiseeva A., Caraus A., Ciobanu N., Moscalu V., Sedaia E., **Surev A.**, Durnea A., Bitca A., Caraus M., Untura L. The effects of long-term treatment with sympathetic nervous system blockers on diastolic function in patients with resistant hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. In: *European Journal of Heart failure*. 2019; Volume 21, Suppl. S1: 511. ISSN:1879-0844.
22. Dumanschi C., Ivanov V., Popovici M., **Surev A.**, Simionov L., Toma B. Evolution of periprocedural modifications of oxidative stress and inflammation markers according to the length of implanted stent. In: *European Heart Journal*, 2018, Volume 39, (Supplement 1): 329-330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.P1659>.
23. Moiseeva A., Cărăuș A., **Surev A.**, Ciobanu N., Popovici I., Chiriliuc N., Abraș M., Calenici E., Cărăuș M. Efectele denervării arterelor renale asupra valorilor tensionale și disfuncției diastolice în hipertensiunea arterială rezistentă. In: *Romanian Journal of Cardiology*. 2018; Vol. 28, Suppl.:162-163. ISSN-L 2392-6910.
24. Abraș M., Moscalu V., Eșanu A., Grib A., **Surev A.**, Dodu S. Eficiența și fezabilitatea metodelor de hemostază a arterei radiale în urma intervențiilor coronariene percutane. In: *Romanian Journal of Cardiology*. 2018; Vol. 28, Suppl.:194-195. ISSN 2392-6910, ISSN-L 2392-6910.
25. Diaconu N., **Surev A.**, Lupusor A., Bejenari D., Caldare L. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death or ventricular arrhythmias in postinfarct patients. In: *European Heart Journal*, 2018, Volume 39, (Suppliment 1): 618. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.P2920>.
26. Ceban I., **Surev A.**, Gheorghiu C., Grib A. Risk prediction after primary percutaneous intervention in patients with NON-ST-segment elevation myocardial infarction according to left ventricular ejection fraction. In: *Abstract Book MedEspera 2018*: 42. ISBN: 978-9975-47-174-9.
27. Simionov L., Ivanov V., Ciobanu L., Popovici I., Cobeț V., Popovici M., **Surev A.**, Ciobanu N., Bezer G. Efectele tratamentului cu Nebivolol vs Nebivolol asociat cu Ramipril la pacienții cu angină pectorală stabilă și hipertensiune arterială, suptși angioplastiei coronariene. In: *Romanian Journal of Cardiology*. 2016; Suppl.: 240. ISSN 2392-6910, ISSN-L 2392-6910.
28. Gheorghiu C, Grib A., **Surev A.** Risk factors evaluation in patients with acute coronary syndrome. In: *Abstract Book MedEspera 2016*: 74-75. ISBN 978-9975-3028-3-8.
29. **Surev A.**, Melnic T., Calenici E. Dificultăți în angioplastia primară. Experiența din Republica Moldova. In: *Romanian Journal of Cardiology Supplement*, 2014: 72. ISSN 2392-6910, ISSN-L 2392-6910.
30. Popovici M., Popovici I., Ivanov V., Ciobanu L., Calenici E., **Surev A.**, Melnic T. Primele totalizări în realizarea programului național de tratament invaziv al infarctului miocardic acut în RM. In: *Romanian Journal of Cardiology Supplement*, 2014: 232. ISSN 2392-6910, ISSN-L 2392-6910.

• **Participări cu comunicări la foruri științifice:**

✓ **naționale**

31. **Surev A.** Angioplastia coronariană complexă în infarctul miocardic acut fără elevarea persistentă de segment ST. Caz clinic. *Congresul VII al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, Republica Moldova 9-10.10.2020.*

Autor: Surev Artiom

Secretar științific al Senatului, dr. filoz., Didina Nistreanu



*[Handwritten signature]*  
\_\_\_\_\_

32. **Surev A.** Tratatamentul intervențional al sindromului coronarian acut fără elevarea segmentului ST la pacienții din grupul de risc intermediar și mic. *Congresul VI al Societății Cardiologilor din Republica Moldova, Chișinău, Republica Moldova 7-8.10.2016.*
33. Popovici I., Calenici E., **Surev A.** Coronarografia – dincolo de stenozele limitate de flux. *“Actualități în cardiologie prin prisma medicinei practice”, Chișinău, Republica Moldova, 16 octombrie 2014.*

✓ **internationale**

34. **Surev A.** FFR- and OCT-guided complete revascularisation. Prezentare de caz clinic in cadrul sesiunii “Interactive Case Corner 7”. *GulfPCR-GIM 2019, Dubai,EAU, 18-19 December, 2019.*
35. **Surev A.,** Abras M., Grib A., Diaconu N. ACS with total occlusion of left main. Prezentare de caz clinic in cadrul sesiunii “Challenging cases”. *AICT-AsiaPCR 2019, Singapore, 4-6 July, 2019.*
36. **Surev A.** Severe ostial left anterior descending lesion associated with acute take-off of the circumflex artery. Prezentare de caz clinic in cadrul sesiunii “Uncommon PCIs in left main disease: insights from daily practice”. *EuroPCR 2019, Paris,Franța, 21-24 May, 2019.*
37. **Surev A.,** Abras M., Grib A. Complete revascularisation in complex multivessel coronary artery disease. Prezentare de caz clinic in cadrul sesiunii “Optimal revascularisation for multivessel disease”. *EuroPCR 2019, Paris,Franța, 21-24 May, 2019.*
38. **Surev A.,** Abras M., Popovici I., Grib A., Calenici E. Restenosis at 10-month after implantation of self-apposing coronary stent system in left main. Prezentare de caz clinic in cadrul sesiunii “Left main PCI in challenging situations”. *EuroPCR 2018, Paris,Franța, 22-25 May, 2018.*
39. **Surev A.,** Abras M. Рестеноз в самопозиционирующемся стенте “STENTYS” на 3 месяце после имплантации в стволе левой коронарной артерии у пациента 34 лет. *Мультидисциплинарные эндоваскулярные вмешательства. Kiev, Ucraina, 9-10 noiembrie 2017.*
40. **Surev A.** Sometimes good is better then perfect. Complication during a “simple” PCI. Prezentare de caz clinic in cadrul sesiunii “Moldova and Romania share their most educational cases: nightmares in cathlabs”. *EuroPCR 2017, Paris,Franța, 16-19 May, 2017.*
41. **Surev A.** Rupture of the left circumflex artery. Prezentare de caz clinic in cadrul sesiunii “Moldova and Ukraine share their most educational cases: periprocedural complications during PCI”. *EuroPCR 2016, Paris,Franța, 17-20 May, 2016.*
42. **Surev A.** STEMI in boala multivasculara. Prezentare de caz clinic in cadrul cursului “Revascularizare in STEMI/non-STEMI” organizat de grupul de lucru de cardiologie interventionala al Societatii Române de Cardiologie. *Bucuresti, Romania,7 noiembrie 2015.*

Autor: Surev Artiom

Secretar științific al Senatului, dr. filoz., Didina Nisteanu



*Artiom Surev*  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

• **Lucrări științifice cu caracter informativ**

43. Grosu A., David L., Caldare L., Raducanu A., Diaconu N., Gratii C., Popovici I., Surev A., Moscalu V. Protocol clinic național. Sindromul coronarian acut și Infarctul miocardic acut. 2017. Aprobata prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.567 din 30.06.2017.

Autor: Surev Artiom

Secretar științific al Senatului, dr. filos., Didina Nisteanu

  
\_\_\_\_\_  
  
\_\_\_\_\_











Republica Moldova  
Ministerul Sănătății,  
Muncii și Protecției Sociale

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5802

Pentru inovația cu titlul  
**METODA DE SELECTARE A TEHNICII OPTIMALE DE  
TRATAMENT INTERVENȚIONAL ÎN DEPENDENȚA DE  
CONDITIILE ANATOMO-MORFOLOGICE LA PACIENȚI CU  
INFARCT MIOCARDIC ACUT FĂRĂ ELEVAREA  
SEGMENTULUI ST**

Inovația a fost înregistrată pe data de 04 decembrie 2020  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**SUREV Artiom, CIOBANU Lucia,  
CIOCANU Mihai, POPOVICI Ion,  
IVANOV Victoria, CIOBANU Nicolae**



Data eliberării

04 decembrie 2020

  
(Semnătura autorizată)







Republica Moldova  
Ministerul Sănătății,  
Muncii și Protecției Sociale

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5805

Pentru inovația cu titlul  
**METODA DE OPTIMIZARE A STRATEGIEI INVAZIVE DE  
TRATAMENT LA PACIENTI CU INFARCT MIOCARDIC  
ACUT FARA ELEVAREA SEGMENTULUI ST ASOCIAT CU  
DIABET ZAHARAT DE TIP II**

Inovația a fost înregistrată pe data de 07 decembrie 2020  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)



**SUREV Artiom, CIOBANU Lucia,  
CIOCANU Mihai, POPOVICI Ion,  
IVANOV Victoria, CIOBANU Nicolae**



Data eliberării: 07 decembrie 2020

*[Signature]*  
(Semnătura autorizată)



	<p style="text-align: center;"><b>INSTITUȚIA PUBLICĂ</b>  <b>UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE</b>  <b>"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</b></p>				
<p style="text-align: center;"><b>APROB</b></p> <div style="text-align: center;">  <p><b>Prorector pentru activitate de cercetare,</b>  <b>USMF "Nicolae Testemițanu" din RM,</b>  <b>academician al AȘM,</b>  <b>prof. univ., dr. hab. șt. med.</b>  <b>Stanislav GROPPA</b></p> <p style="text-align: right;"><i>Stanislav Groppa</i> 2020</p> </div> <p style="text-align: center;"><b>ACTUL nr. 79</b></p> <p style="text-align: center;"><b>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b>  (in procesul științifico-practic)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE OPTIMIZARE A STRATEGIEI INVAZIVE DE TRATAMENT LA PACIENȚI CU INFARCT MIOCARDIC ACUT FĂRĂ ELEVAREA SEGMENTULUI ST ASOCIAT CU DIABET ZAHARAT DE TIP II"</b></li> <li><b>2. Autori:</b> SUREV Artiom, doctorand, asistent. univ., CIOBANU Lucia, dr.hab.șt.med., conf. cercet., CIOCANU Mihai, dr.hab.șt.med., prof. univ., POPOVICI Ion, dr.hab.șt.med., prof. cercet., IVANOV Victoria, dr.hab.șt.med., prof. cercet., CIOBANU Nicolae, dr.hab.șt.med., prof. cercet.</li> <li><b>3. Numărul inovației Nr. 5805 din 07 decembrie 2020.</b></li> <li><b>4. Unde și când a fost implementată:</b> Sectia Cateterism Cardiac IMSP Institutul de Cardiologie, Departament de Cardiologie Intervențională și Chirurgie Endovasculară IMSP SCM Sf. Treime, Spital Polivalent NOVAMED.</li> <li><b>5. Eficacitatea implementării:</b> Prezența diabetului zaharat de tip II la pacienții infarct miocardic acut fara elevarea segmentului ST care fac parte din grupurile de risc intermediar și scăzut nu a influențat rata evenimentelor cardiovasculare majore și dinamica ecocardiografică. Pacienții cu infarct miocardic subendocardic și risc intermediar sau scăzut, inclusiv cei cu diabet zaharat de tip II pot fi revascularizați la distanța de 72 ore – 14 zile prin implantarea stenturilor farmaceutice de ultima generație, fără hazardarea ratei evenimentelor cardiovasculare majore și remodelării post-infarct a miocardului la distanța de 6 luni.</li> <li><b>6. Rezultatele:</b> Metoda descrisa va ajuta personalului incadrat in realizarea programului national de tratament invaziv al infarctului miocardic acut (cum ar fi cardiologii clinicieni, cardiologi interventionisti si endocrinologi) in selectarea si adaptarea strategiei invazive optimale la pacienti cu asocierea sindromului coronarian acut fara elevarea segmentului ST si diabet zaharat de tip II. Aprecierea nivelului de glicemia cit si corejararea parametrilor prin aplicarea tratamentului medicamentos au un impact pozitiv asupra evolutiei clinice, ecocardiografice si functionale a pacientilor supusi revascularizarii miocardice percutane.</li> </ol> <p style="text-align: center;"><b>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</b></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 40%; vertical-align: top;"> <p><b>Director IMSP IC,</b>  <b>conf. cercet., dr. șt. med</b></p> <p><b>Șef Departament Cercetare,</b>  <b>prof. univ., dr. hab. șt. med.</b></p> <p><i>24/12/20</i></p> </td> <td style="width: 20%; vertical-align: top; text-align: center;"> <p><i>Vitalie Moscalu</i></p> <p><i>Elena RAEVSCHI</i></p> </td> <td style="width: 40%; vertical-align: top;"> <p><b>Vitalie MOSCALU</b></p> <p><b>Elena RAEVSCHI</b></p> </td> </tr> </table>			<p><b>Director IMSP IC,</b>  <b>conf. cercet., dr. șt. med</b></p> <p><b>Șef Departament Cercetare,</b>  <b>prof. univ., dr. hab. șt. med.</b></p> <p><i>24/12/20</i></p>	<p><i>Vitalie Moscalu</i></p> <p><i>Elena RAEVSCHI</i></p>	<p><b>Vitalie MOSCALU</b></p> <p><b>Elena RAEVSCHI</b></p>
<p><b>Director IMSP IC,</b>  <b>conf. cercet., dr. șt. med</b></p> <p><b>Șef Departament Cercetare,</b>  <b>prof. univ., dr. hab. șt. med.</b></p> <p><i>24/12/20</i></p>	<p><i>Vitalie Moscalu</i></p> <p><i>Elena RAEVSCHI</i></p>	<p><b>Vitalie MOSCALU</b></p> <p><b>Elena RAEVSCHI</b></p>			





APROB

Proector pentru activitate de cercetare,  
USMP "Nicolae Testemițanu" din RM,  
academician al AȘM,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

4 Decembrie 2020

ACTUL nr. 75

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "METODĂ DE APLICARE A REVASCULARIZĂRII AMÂNATE (>72 ORE) LA PACIENȚI CU INFARCT MIOCARDIC ACUT FĂRĂ ELEVAREA SEGMENTULUI ST DIN GRUPURILE DE RISC INTERMEDIAR ȘI SCĂZUT".

2. **Autori:** SUREV Artiom, doctorand, asistent. univ., CIOBANU Lucia, dr.hab.șt.med., conf. cercet., CIOCANU Mihai, dr.hab.șt.med., prof. univ., POPOVICI Ion, dr.hab.șt.med., prof. cercet., IVANOV Victoria, dr.hab.șt.med., prof. cercet., CIOBANU Nicolae, dr.hab.șt.med., prof. cercet.

3. **Numărul inovației Nr. 5801 din 04 decembrie 2020.**

4. **Unde și când a fost implementată:** Sectia Cateterism Cardiac IMSP Institutul de Cardiologie, Departament de Cardiologie Intervențională și Chirurgie Endovasculară IMSP SCM Sf. Treime, Spital Polivalent NOVAMED.

5. **Eficacitatea implementării:** Metoda de revascularizarea miocardica amanata la pacienti cu infarct miocardic acut fara elevarea segmentului ST care se incadreaza in grupurile de risc ischemic intermediar si scazut se prezintă drept una eficientă reieșind din simplitatea implementarii, unei modalitati de organizare mai simple cu costuri mai mici fata de interventiile efectuate in regim de urgenta. Numarul pacientilor care corespund criteriilor de risc ischemic intermediar si mic este unul mult mai mare fata de risc inalt si foarte inalt, stratificarea corecta a riscurilor si amanarea revascularizarii prin angioplascie la pacienti la care evolutia bolii este favorabila, permite pastrarea eficientei tratamentului aplicat in acelasi timp micșorind sarcina asupra componentelor sistemului medical implicat in programele de tratament invaziv al infarctului miocardic acut in Republica Moldova.

6. **Rezultatele:** Analiza fluxului coronarian post angioplastie dupa scorul TIMI ( $p < 0,05$ ) si aprecierea "blush-ului" ( $p < 0,001$ ) miocardic a aratat superioritatea revascularizarii miocardice aminate fata de cea imediata la pacienti cu infarct miocardic acut fara elevarea segmentului ST cu risc intermediar si mic. Revascularizarea amânată (>72 ore) a pacienților Non-STEMI cu risc intermediar și scăzut s-a impus printr-un risc cu tendința spre diminuare al decesului pe perioada de 6 luni față de revascularizarea <72 ore (0 vs. 1,6%) și printr-o rată diminuată a reapariției anginei pectorale si revascularizării repetate a arterei coronariene ținte (0 vs. 2,4).

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.*

Director IMSP IC,  
conf. cercet., dr. șt. med.

Vitalie MOSCALU

Șef Departament Cercetare,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Elena RAEVSCHI



APROB



Proector pentru activitate de cercetare,  
USMF "Nicolae Testemițanu" din RM,  
academician al AȘM,  
prof. univ. dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA  
" 4 " decembrie 2020

ACTUL nr. 76  
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI  
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODA DE SELECTARE A TEHNICII OPTIMALE DE TRATAMENT INTERVENȚIONAL ÎN DEPENDENȚĂ DE CONDIȚIILE ANATOMO-MORFOLOGICE LA PACIENȚI CU INFARCT MIOCARDIC ACUT FĂRĂ ELEVAREA SEGMENTULUI ST".

2. **Autori:** SUREV Artiom, doctorand, asistent. univ., CIOBANU Lucia, dr.hab.șt.med., conf. cercet., CIOCANU Mihai, dr.hab.șt.med., prof. univ., POPOVICI Ion, dr.hab.șt.med., prof. cercet., IVANOV Victoria, dr.hab.șt.med., prof. cercet., CIOBANU Nicolae, dr.hab.șt.med., prof. cercet.

3. **Numărul inovației Nr. 5802 din 04 decembrie 2020.**

4. **Unde și când a fost implementată:** Sectia Cateterism Cardiac IMSP Institutul de Cardiologie, Departament de Cardiologie Intervențională și Chirurgie Endovasculară IMSP SCM Sf. Treime, Spital Polivalent NOVAMED.

5. **Eficacitatea implementării:** Metodologia descrisa va ajuta personalului încadrat în realizarea programului național de tratament invaziv al infarctului miocardic acut în selectarea tehnicilor optime folosite în revascularizarea miocardică percutană în dependența de condițiile anatomico-morfologice și clinice întâlnite pentru obținerea unei reperfuzii eficiente. O reperfuzie eficientă realizată la timp la un pacient cu sindrom coronarian acut fără supradenivelarea de segment ST are o importanță majoră în recuperarea miocardului afectat, în remodelarea ventricolului stâng pe termen mediu și lung și ca consecință în evoluția clinică a acestui grup mare de pacienți.

**Rezultatele:** Impactul revascularizării miocardice percutane asupra recuperării miocardului ventricolului stâng afectat la pacienți cu Non-STEMI este în corelație puternică cu localizarea leziunii "culprit" și respectiv aria aflată în ischemie. Aspect angiografic de prolabarea maselor atero-trombotice prin celulele stentului, flux coronarian și blush miocardic compromise post-procedural sunt predictorii negativi puternici a evoluției fracției de ejecție de ventricol stâng. Riscul obținerii de asemenea tablou angiografic post-angioplastie sa dovedit a fi mai mare în cazul aplicării revascularizării miocardice precoce.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.*

Director IMSP IC,  
conf. cercet., dr. șt. med

Vitalie MOSCALU

Șef Departament Cercetare,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Elena RAEVSCHI



**ACTUL**  
**DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**  
(în procesul științifico-practic)

**1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE OPTIMIZARE A STRATEGIEI INVAZIVE DE TRATAMENT LA PACIENȚI CU INFARCT MIOCARDIC ACUT FĂRĂ ELEVAREA SEGMENTULUI ST ASOCIAT CU DIABET ZAHARAT DE TIP II".**

**2. Autori:** SUREV Artiom, doctorand, asistent. univ., CIOBANU Lucia, dr.hab.șt.med., conf. cercet., CIOCANU Mihai, dr.hab.șt.med., prof. univ., POPOVICI Ion, dr.hab.șt.med., prof. cercet., IVANOV Victoria, dr.hab.șt.med., prof. cercet., CIOBANU Nicolae, dr.hab.șt.med., prof. cercet.

**3. Unde și când a fost implementată:** Secția Cardiologie, Spital Polivalent NOVAMED.

**4. Eficacitatea implementării:** Prezența diabetului zaharat de tip II la pacienții infarct miocardic acut fara elevarea segmentului ST care fac parte din grupurile de risc intermediar și scăzut nu a influențat rata evenimentelor cardiovasculare majore și dinamica ecocardiografica. Pacienții cu infarct miocardic subendocardic și risc intermediar sau scăzut, inclusiv cei cu diabet zaharat de tip II pot fi revascularizați la distanța de 72 ore – 14 zile prin implantarea stenturilor farmaceutice de ultima generație, fără hazardarea ratei evenimentelor cardiovasculare majore și remodelării post-infarct a miocardului la distanța de 6 luni.

**5. Rezultatele:** Metoda descrisa va ajuta personalului încadrat în realizarea programului național de tratament invaziv al infarctului miocardic acut (cum ar fi cardiologii clinicieni, cardiologi intervenționiști și endocrinologi) în selectarea și adaptarea strategiei invazive optime la pacienți cu asocierea sindromului coronarian acut fara elevarea segmentului ST și diabet zaharat de tip II. Aprecierea nivelului de glicemie cit și corejarea parametrilor prin aplicarea tratamentului medicamentos au un impact pozitiv asupra evoluției clinice, ecocardiografice și funcționale a pacienților supuși revascularizării miocardice percutane.

**Director General SP NOVAMED,**  
prof. cercet., dr. hab. șt. med.



**Ion POPOVICI**

**ACTUL  
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**  
(în procesul științifico-practic)

**1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE SELECTARE A TEHNICII OPTIMALE DE TRATAMENT INTERVENȚIONAL ÎN DEPENDENȚĂ DE CONDIȚIILE ANATOMO-MORFOLOGICE LA PACIENȚI CU INFARCT MIOCARDIC ACUT FĂRĂ ELEVAREA SEGMENTULUI ST".**

**2. Autori:** SUREV Artiom, doctorand, asistent. univ., CIOBANU Lucia, dr.hab.șt.med., conf. cercet., CIOCANU Mihai, dr.hab.șt.med., prof. univ., POPOVICI Ion, dr.hab.șt.med., prof. cercet., IVANOV Victoria, dr.hab.șt.med., prof. cercet., CIOBANU Nicolae, dr.hab.șt.med., prof. cercet.

**3. Unde și când a fost implementată:** Sectia Cardiologie, Spital Polivalent NOVAMED.

**4. Eficacitatea implementării.** Metodologia descrisa va ajuta personalului încadrat în realizarea programului național de tratament invaziv al infarctului miocardic acut în selectarea tehnicilor optime folosite în revascularizarea miocardică percutană în dependență de condițiile anatomico-morfologice și clinice întâlnite pentru obținerea unei reperfuzii eficiente. O reperfuzie eficientă realizată la timp la un pacient cu sindrom coronarian acut fără supradenivelarea de segment ST are o importanță majoră în recuperarea miocardului afectat, în remodelarea ventricolului stâng pe termen mediu și lung și ca consecință în evoluția clinică a acestui grup mare de pacienți.

**5. Rezultatele:** Impactul revascularizării miocardice percutane asupra recuperării miocardului ventricolului stâng afectat la pacienți cu Non-STEMI este în corelație puternică cu localizarea leziunii "culprit" și respectiv aria aflată în ischemie. Aspect angiografic de prolabarea maselor atero-trombotice prin celulele stentului, flux coronarian și blush miocardic compromise post-procedural sunt predicatori negativi puternici a evoluției fracției de eiecție de ventricol stâng. Riscul obținerii de asemenea tablou angiografic post-angioplastie sa dovedit a fi mai mare în cazul aplicării revascularizării miocardice precoce.

**Director General SP NOVAMED,  
prof. cercet., dr. hab. șt. med.**



**Ion POPOVICI**

**ACTUL  
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**  
(în procesul științifico-practic)

**1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE APLICARE A REVASCULARIZĂRII AMÂNATE (>72 ORE) LA PACIENȚI CU INFARCT MIOCARDIC ACUT FĂRĂ ELEVARE SEGMENTULUI ST DIN GRUPURILE DE RISC INTERMEDIAR ȘI SCĂZUT".**

**2. Autori:** SUREV Artiom, doctorand, asistent. univ., CIOBANU Lucia, dr.hab.șt.med., conf. cercet., CIOCANU Mihai, dr.hab.șt.med., prof. univ., POPOVICI Ion, dr.hab.șt.med., prof. cercet., IVANOV Victoria, dr.hab.șt.med., prof. cercet., CIOBANU Nicolae, dr.hab.șt.med., prof. cercet.

**3. Unde și când a fost implementată:** Sect. Cardiologie Spitalul Polivalent NOVAMED.

**4. Eficacitatea implementării:** Metoda de revascularizarea miocardică amânata la pacienți cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST care se încadrează în grupurile de risc ischemic intermediar și scăzut se prezintă drept una eficientă reieșind din simplitatea implementării, unei modalități de organizare mai simple cu costuri mai mici față de intervențiile efectuate în regim de urgență. Numarul pacienților care corespund criteriilor de risc ischemic intermediar și mic este unul mult mai mare față de risc înalt și foarte înalt, stratificarea corectă a riscurilor și amânarea revascularizării prin angioplascie la pacienți la care evoluția bolii este favorabilă, permite păstrarea eficienței tratamentului aplicat în același timp micșorând sarcina asupra componentelor sistemului medical implicat în programele de tratament invaziv al infarctului miocardic acut în Republica Moldova.

**5. Rezultatele:** Analiza fluxului coronarian post angioplastie după scorul TIMI ( $p < 0,05$ ) și aprecierea "blush-ului" ( $p < 0,001$ ) miocardic a arătat superioritatea revascularizării miocardice amânate față de cea imediată la pacienți cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST cu risc intermediar și mic. Revascularizarea amânată (>72 ore) a pacienților Non-STEMI cu risc intermediar și scăzut s-a impus printr-un risc cu tendința spre diminuare al decesului pe perioada de 6 luni față de revascularizarea <72 ore (0 vs. 1,6%) și printr-o rată diminuată a reapariției anginei pectorale și revascularizării repetate a arterei coronariene (înte 0 vs. 2,4).

**Director General SP NOVAMED,  
prof. cercet., dr. hab. șt. med.**

 **Ion POPOVICI**





MSMPS al RM  
Direcția generală asistență socială și sănătate  
al Consiliului Municipal Chișinău  
**IMSP SCM "SFÂNTA TREIME"**

Str. A. Russo, 11/1, MD – 2068, mun. Chișinău, Tel/fax.: 0 22 44 11 85  
e-mail: [scm.sf.treime@gmail.com](mailto:scm.sf.treime@gmail.com) <http://spital.sf.treime.md/>

"APROB"

Directorul IMSP SCM „Sfânta Treime”  
conf. univ. dr. șt. med.

Oleg CRUDU

ACTUL nr. 75  
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: **METODA DE APLICARE A REVASCULARIZĂRII AMÂNATE (>72 ORE) LA PACIENȚI CU INFARCT MIocardic ACUT FARA ELEVARE SEGMENTULUI ST DIN GRUPURILE DE RISC INTERMEDIAR ȘI SCĂZUT."**

2. **Autori:** SUREV Artiom, doctorand, asistent. univ., CIOBANU Lucia, dr.hab.șt.med., conf. cercet., CIOCANU Mihai, dr.hab.șt.med., prof. univ., POPOVICI Ion, dr.hab.șt.med., prof. cercet., IVANOV Victoria, dr.hab.șt.med., prof. cercet., CIOBANU Nicolae, dr.hab.șt.med., prof. cercet.

3. Numărul inovației Nr. 5801 din 04 decembrie 2020.

4. **Unde și când a fost implementată:** Sectia Cateterism Cardiac IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul de Cardiologie Intervențională și Chirurgie Endovasculară IMSP SCM „Sf. Treime”, Spital Polivalent NOVAMED.

5. **Eficacitatea implementării:** Metoda de revascularizarea miocardica amanata la pacienti cu infarct miocardic acut fara elevarea segmentului ST care se incadreaza in grupurile de risc ischemic intermediar si scazut se prezinta drept una eficienta reiesind din simplitatea implementarii, unei modalitati de organizare mai simple cu costuri mai mici fata de interventiile efectuate in regim de urgenta. Numarul pacientilor care corespund criteriilor de risc ischemic intermediar si mic este unul mult mai mare fata de risc inalt si foarte inalt, stratificarea corecta a riscurilor si amanarea revascularizarii prin angioplascie la pacienti la care evolutia bolii este favorabila, permite pastrarea eficientei tratamentului aplicat in acelasi timp micșorind sarcina asupra componentelor sistemului medical implicat in programele de tratament invaziv al infarctului miocardic acut in Republica Moldova.

6. **Rezultatele:** Analiza fluxului coronarian post angioplastie dupa scorul TIMI ( $p < 0,05$ ) și aprecierea 'blush-ului' ( $p < 0,001$ ) miocardic a aratat superioritatea revascularizării miocardice aminate fata de cea imediata la pacienti cu infarct miocardic acut fara elevarea segmentului ST cu risc intermediar și mic. Revascularizarea amânata (>72 ore) a pacienților Non-STEMI cu risc intermediar și scăzut s-a impus printr-un risc cu tendința spre diminuare al decesului pe perioada de 6 luni față de revascularizarea <72 ore (0 vs. 1,6%) și printr-o rată diminuată a reapariției anginei pectorale și revascularizării repetate a arterei coronariene ținte (0 vs. 2,4).

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.*

Șef Departament de Cardiologie Intervențională  
și Chirurgie Endovasculară, dr. Andrei GRIB





MSMPS al RM  
Direcția generală asistență socială și sănătate  
al Consiliului Municipal Chișinău  
**IMSP SCM "SFÂNTA TREIME"**

Str. A. Russo, 11/1, MD – 2068, mun. Chișinău, Tel/fax.: 0 22 44 11 85  
e-mail: [scm.sf.treime@gmail.com](mailto:scm.sf.treime@gmail.com) <http://spital.sf.treime.md/>

"APROB"

**Directorul IMSP SCM „Sfânta Treime”**  
conf. univ., dr. șt. med.

Oleg CRUDU



ACTUL nr. 79

**DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**

(în procesul științifico-practic)

**1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODA DE OPTIMIZARE A STRATEGIEI INVAZIVE DE TRATAMENT LA PACIENTI CU INFARCT MIOCARDIC ACUT FARA ELEVAREA SEGMENTULUI ST ASOCIAT CU DIABET ZAHARAT DE TIP II"**

**2. Autori:** SUREV Artiom, doctorand, asistent. univ., CIOBANU Lucia, dr.hab.șt.med., conf. cercet., CIOCANU Mihai, dr.hab.șt.med., prof. univ., POPOVICI Ion, dr.hab.șt.med., prof. cercet., IVANOV Victoria, dr.hab.șt.med., prof. cercet., CIOBANU Nicolae, dr.hab.șt.med., prof. cercet.

**3. Numărul inovației Nr. 5805 din 07 decembrie 2020.**

**4. Unde și când a fost implementată:** Secția Cateterism Cardiac IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul de Cardiologie Intervențională și Chirurgie Endovasculară IMSP SCM „Sf. Treime”, Spital Polivalent NOVAMED.

**5. Eficacitatea implementării:** Prezența diabetului zaharat de tip II la pacienții infarct miocardic acut fara elevarea segmentului ST care fac parte din grupurile de risc intermediar și scăzut nu a influențat rata evenimentelor cardiovasculare majore și dinamica ecocardiografica. Pacienții cu infarct miocardic subendocardic și risc intermediar sau scăzut, inclusiv cei cu diabet zaharat de tip II pot fi revascularizați la distanța de 72 ore – 14 zile prin implantarea stenturilor farmaceutice de ultima generație, fără hazardarea ratei evenimentelor cardiovasculare majore și remodelării post-infarct a miocardului la distanța de 6 luni.

**6. Rezultatele:** Metoda descrisa va ajuta personalului incadrat in realizarea programului national de tratament invaziv al infarctului miocardic acut (cum ar fi cardiologii clinicieni, cardiologi interventioniști și endocrinologi) in selectarea și adaptarea strategiei invazive optimale la pacienți cu asocierea sindromului coronarian acut fara elevarea segmentului ST și diabet zaharat de tip II. Aprecierea nivelului de glicemia cit și corejarea parametrilor prin aplicarea tratamentului medicamentos au un impact pozitiv asupra evoluției clinice, ecocardiografice și functionale a pacienților supuși revascularizării miocardice percutane.

*Prezența inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Șef Departament de Cardiologie Intervențională  
și Chirurgie Endovasculară, dr. Andrei GRIB



MSMPS al RM  
Direcția generală asistență socială și sănătate  
al Consiliului Municipal Chișinău  
**IMSP SCM "SFÂNTA TREIME"**

Str. A. Russo, 11/1, MD – 2068, mun. Chișinău, Tel/fax.: 0 22 44 11 85  
e-mail: [scm.sf.treime@gmail.com](mailto:scm.sf.treime@gmail.com) <http://spital.sf.treime.md/>

"APROB"

Directorul IMSP SCM „Sfânta Treime”  
conf. univ., dr. șt. med.

Oleg CRUDU



**ACTUL nr. 76**  
**DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**  
(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "METODA DE SELECTARE A TEHNICII OPTIMALE DE TRATAMENT INTERVENȚIONAL ÎN DEPENDENȚA DE CONDIȚIILE ANATOMO-MORFOLOGICE LA PACIENȚI CU INFARCT MIOCARDIC ACUT FĂRĂ ELEVAREA SEGMENTULUI ST"

2. **Autori:** SUREV Artiom, doctorand, asistent. univ., CIOBANU Lucia, dr.hab.șt.med., conf. cercet., CIOCANU Mihai, dr.hab.șt.med., prof. univ., POPOVICI Ion, dr.hab.șt.med., prof. cercet., IVANOV Victoria, dr.hab.șt.med., prof. cercet., CIOBANU Nicolae, dr.hab.șt.med., prof. cercet.

3. **Numărul inovației Nr. 5802 din 04 decembrie 2020.**

4. **Unde și când a fost implementată:** Secția Cateterism Cardiac IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul de Cardiologie Intervențională și Chirurgie Endovasculară IMSP SCM „Sf. Treime”, Spital Polivalent NOVAMED.

5. **Eficacitatea implementării:** Metodologia descrisă va ajuta personalului încadrat în realizarea programului național de tratament invaziv al infarctului miocardic acut în selectarea tehnicilor optime folosite în revascularizarea miocardică percutană în dependența de condițiile anatomico-morfologice și clinice întâlnite pentru obținerea unei reperfuzii eficiente. O reperfuzie eficientă realizată la timp la un pacient cu sindrom coronarian acut fără supradenivelarea de segment ST are o importanță majoră în recuperarea miocardului afectat, în remodelarea ventricolului sting pe termen mediu și lung și ca consecință în evoluția clinică a acestui grup mare de pacienți.

**Rezultatele:** Impactul revascularizării miocardice percutane asupra recuperării miocardului ventricolului sting afectat la pacienți cu Non-STEMI este în corelație puternică cu localizarea leziunii "culprit" și respectiv area aflată în ischemie. Aspect angiografic de prolabarea maselor atero-trombotice prin celulele stentului, flux coronarian și blush miocardic compromise post procedural sînt predictorii negativi puternici a evoluției fracției de ejecția de ventricol sting. Riscul obținerii de asemenea tablou angiografic post-angioplastie sa dovedit a fi mai mare în cazul aplicării revascularizării miocardice precoce.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Șef Departament de Cardiologie Intervențională  
și Chirurgie Endovasculară, dr. Andrei GRIB

## **Declarația privind asumarea răspunderii**

Subsemnatul, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Surev Artiom

Semnătura

Data

## CURRICULUM VITAE



**Nume / Prenume** – Surev Artiom

**Data și locul nașterii** –02.07.1986, or. Bender, RM

**Cetățenia** –Republica Moldova

### **Educație și formare:**

2015–2020 – Studii de doctorat, specialitatea Cardiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, RM

2013-2015 – Studii în secundariat clinic, specialitatea Cardiologie interventionala, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, RM

2009–2012 – Studii în rezidențiat, specialitatea Imagistica, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, RM

2003–2009 – Studii universitare, facultatea Medicină generală

### **Activitatea profesională:**

2012- în prezent – Medic cardiolog/radiolog interventionalist, IMSP “Institutul de cardiologie”.

2013- în prezent – Medic cardiolog interventionalist, Spitalul Polivalent NOVAMED.

01.2020- în prezent – Asistent universitar, Disciplina Cardiologie, Departamentul Medicina Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”.

### **Participări la conferințe științifice naționale și internaționale:**

- GulfPCR-GIM 2019, Dubai,EAU, 18–19 December, 2019.
- TOBI 2019, Milano, Italia, septembrie 2019
- AICT-AsiaPCR 2019, Singapore, 4–6 July, 2019.
- Salzburg Weill Cornell Seminar on Cardiology, Salzburg, Austria, octombrie 2017
- EuroPCR 2019, Paris,Franța, 21–24 May, 2019.
- ESC Congress, Munchen, Germania, 2018.
- EuroPCR 2018, Paris,Franța, 22–25 May, 2018.
- ESC Acute CardioVascular Care, Milano, Italia, martie 2018
- Мультидисциплинарные эндоваскулярные вмешательства. Kiev, Ucraina, 9-10 noembrie 2017.
- ESC Congress, Barselona, Spania, 2017.
- EuroPCR 2017, Paris,Franța, 16–19 May, 2017.
- Congresul VI si VII al Societății Cardiologilor din Republica Moldova. Chișinău, Republica Moldova 7-8.10.2016; 9-10.10.2020.

- The 6-th 7-th and 9-th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”. Chișinău, Republica Moldova, 2016, 2018, 2020.
- Congresul Anual al Societatii Române de Cardiologie, Sinaia, Romania, septembrie 2016, 2017, 2018
- EuroPCR 2016, Paris, Franța, 17–20 May, 2016.

**Lucrări științifice:** Au fost publicate 43 de lucrări științifice la tema tezei (inclusiv 2 articole, 1 ca primul autor).

**Burse:**

Burse pentru participare la ESC Acute CardioVascular Care, Milano, Italia 2018 și Athena, Grecia 2020.

Bursă pentru participare Salzburg Weill Cornell Seminar on Cardiology, Salzburg, Austria, 2017 Bursă pentru participare la ESC Congress, Barselona, Spania, 2017.

**Limbi cunoscute:** româna – C2, rusa – C2, bulgara – B2, engleza – B2

**Date de contact:** Republica Moldova, MD 2025, Chișinău, IMSP Institutul de Cardiologie, str. Testemițanu 29/1. Telefon GSM (+373) 69284807.

E-mail: [surev@inbox.ru](mailto:surev@inbox.ru)