

91. Sântar IP, Akkol EK, Yilmazer D, et al. Investigations on the in vivo wound healing potential of Hypericum perforatum L. *J Ethnopharmacol.* 2010;127(2):468-477.
92. Tedeschi E, Menegazzi M, Margotto D, et al. Anti-inflammatory actions of St. John's wort: inhibition of human inducible nitric-oxide synthase expression by down-regulating signal transducer and activator of transcription- α (STAT-1 α) activation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;307(1):254-261.
93. Urdang G. Pharmacopoeia Londinensis of 1618. Madison: State Historical Society of Wisconsin, 1944. cited: Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of Hypericum perforatum L. *J Ethnopharmacol.* 2010;131(3):511-521.
94. Vacek J, Klejduš B, Kubán V. Hypericin and hyperforin: bioactive components of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). Their isolation, analysis and study of physiological effect. *Ceska Slov Farm.* 2007;56(2):62-66.
95. Volz HP, Murck H, Kasper S, et al. St. John's wort extract (LI 160) in somatoform disorders: results of a placebo-controlled trial. *Psychopharmacology.* 2002;164:294-300.
96. Voss A, Verweij P. Antibacterial activity of hyperforin from St. John's wort. *Lancet.* 1999;354:777.
97. Williams JW, Holsinger T. St John's for depression, worts and all. *BMJ.* 2005;330:E350-E351.
98. Zanolli P. Role of hyperforin in the pharmacological activities of St. John's Wort. *CNS. Drug Rev.* 2004;10(3):203-218.
99. Zhang ZJ. Therapeutic effects of herbal extracts and constituents in animal models of psychiatric disorders. *Life Sci.* 2004;75(14):1659-1699.

Myocardial ischaemia markers in cardiac surgery

I. Guzman

Department of Cardiac Surgery, Republican Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: iurieg@yahoo.com. Manuscript received December 26, 2013; accepted February 03, 2014

Abstract

Background: The variations of the recovery time, complications and survival rates among the cardiac patients who have had a heart surgery are vast. Many formulas and theories are used to predict clinical outcome and recovery time. The identification of biomarkers that provide concrete, evidence supporting clinical outcomes has greatly affected such field of medicine as cardiology, helping the clinicians to predict a clinical course in acute ischemia. Recent studies have discovered the biomarkers that may be used as predictors of cardiac patients' state after post-cardiothoracic surgery, besides, their applications are numerous. This study represents a review of widely recognized markers of myocardial ischaemia that are already included in guidelines and clinical protocols, as well as recently emerging markers for the diagnosis of acute coronary syndrome. A comparative analysis of the strength and weaknesses of the available markers, concerning to the detection of peri-operative ischaemia in cardiac surgery, has been made. Revealing of cardiac troponin (CTN), its isoforms CTN I and CTN T, being complemented by high-sensitivity CTN, have been accepted as a gold standard for detecting cardiac ischaemia.

Conclusions: Developing sensitive methods for CTN suggests taking into account the false positive cases. Troponin determination results should be interpreted in a clinical context and can not be used in isolation. Multimarker approach would be useful in case of such opportunities. BNP appears to be one of the markers suitable for this approach to cardiac surgery. But further studies are needed to implement the new markers that are emerging on the market.

Key words: markers, myocardium, cardiac ischemia, surgery.

Markerii ischemiei miocardice în chirurgia cardiacă

Evaluarea lezărilor miocardului în timpul operațiilor pe cord, atât din punct de vedere clinic, cât și științific, are o importanță majoră, spre exemplu, pentru evaluarea diverselor strategii de protecție a cordului. La pacienții care au suportat astfel de operații, mai ales *by-pass* coronarian (CABG), diagnosticarea precoce perioperatorie a infarctului miocardic (IM) este importantă, deoarece acesta rămâne a fi o complicație serioasă [1]. În acest scop, sunt utili parametrii hemodinamici, care caracterizează funcția inimii după intervenție, dobândiți prin metode invazive, cum ar fi măsurările în artera pulmonară/ventriculul drept (cateter Swan-Ganz, ventriculografie, micromanometrie). Aceste metode implică anumite riscuri, care constituie un impediment pentru utilizarea de rutină. Competitivă a devenit ecografia transesofagiană, care poate aprecia funcția ventriculului stâng și excursia segmentelor pereților inimii. Însă și aici apar limitări, când este vorba de schimbări mai subtile.

În cardiologie diagnosticul IM se bazează pe modificarea

ECG și eliberarea crescută de markeri biochimici. O serie din acești markeri și-au ocupat locul, devenind practici de rutină, alții sunt în proces de testare sau se folosesc în combinație cu cei aprobați. Chirurgia cardiacă impune un cadru puțin mai diferit de cel al sindromului coronarian acut (SCA), făcând interpretarea testelor prin markeri mai dificilă. Aceasta se datorează cardiectomiei și toracotomiei, condiții în care se impun cerințe înalte față de sensibilitatea markerilor pentru a exclude interferența cu mușchii scheletali.

Scopul acestui reviu este de a prezenta caracteristica markerilor ischemiei miocardice, aplicați sau aflați la faza testării pentru depistarea infarctului miocardic, și analiza posibilității utilizării lor în chirurgia cardiacă.

Markeri afirmați

Mioglobina

Mioglobina este o hemoproteină găsită în aproape toate tipurile de țesut muscular și este deosebit de ridicată în mușchiul

inimii și în mușchii scheletali. Pentru depistarea mioglobinei cardiace și scheletale în prezent sunt disponibile imunoteste cantitative. Importanța acestui marker este bazată pe sensibilitatea mare și precoce imediat după IM. În același timp, partea lui slabă este specificitatea scăzută datorită prezenței unor niveluri ridicate de mioglobină în mușchii scheletali [2].

Ghidurile ACCF/AHA dau o recomandare Clasa IIB de măsurare a mioglobinei, concomitent cu CK-MB sau cu troponină cardiacă (CTN) la pacienții, care se prezintă în termen de 6 ore de la debutul simptomelor de IM [3]. Cu toate acestea, în contextul noilor teste de sensibilitate înaltă a CTN măsurarea de rutină a mioglobinei în evaluarea pacienților cu IMA poate să se diminueze. Rolul mioglobinei va fi retrogradat de către creatinkinaza (CK) totală (fără MB), LDH și SGOT (AST). Prin urmare, se recomandă ca mioglobina să nu fie utilizată pe cont propriu, dar numai în contextul altor markeri, EKG, concomitent, cu evaluarea clinică.

Troponina cardiacă

Eliberarea de troponină cardiacă (CTN) se credea anterior că apare numai în prezența necrozei celulelor musculare cardiace. Dezvoltarea recentă a testelor de mare sensibilitate pentru CTN (Hs-CTN) a dus la diagnosticul precoce de infarct miocardic acut, dar și la costuri competitive [4].

În toate cazurile, eliberarea cinetică a CTN este de scurtă durată, cu revenirea după eveniment la valorile inițiale normale într-o fereastră de 24 de ore. Deși mecanismele nu au fost elucidate, teoriile apărute includ numeroase perturbări ale fiziologiei cardiomiocitelor, eliberarea de către celule a produselor de degradare proteolitică, modificarea permeabilității membranei plasmaticice și formarea de vezicule membranoase secretorii, care conțin derivate ale CTN intracelulare (fig. 1).

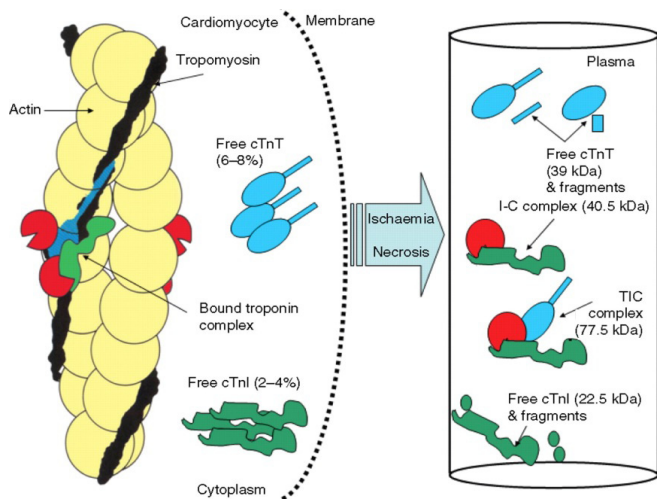


Fig. 1. Schema eliberării troponinelor în ser.

Au fost identificate anumite situații clinice și fiziologice care sugerează că CTN este eliberată în timpul ischemiei în lipsa necrozei deja formate [5]. Acestea includ pacienții care prezintă tahicardie supraventriculară [6] fără modificări electrocardiografice, la pacienții cu embolism pulmonar [7], unde CTN poate fi ca o versiune, ce indică o eliberare reversibilă în urma exercitării eforturilor fizice de durată [8].

În cadrul consensului experților Colegiului American de Cardiologie [9] s-a stabilit tactica de diferențiere a stărilor, care pot provoca o elevare de CTN, inclusiv cu utilizarea altor markeri, precum CK (<http://acb.rsmjournals.com/content/45/4/349.abstract>).

Indiferent de situațiile care pot genera ridicarea CTN (fig. 2), valorile crescute ale markerului presupun o prognoză nefavorabilă. Nivelurile ridicate de hsCTN T în perioada prechirurgicală la pacienții cu *by-pass* aorto-coronarian posedă o valoare independentă de predicție pentru dezvoltarea fibrilației arteriale (FA) după intervenție [10].

Pentru pacienții cu SCA, fără elevarea segmentului ST, la baza formării pronosticului și tacticii terapeutice este de preferință includerea estimării riscului global, mai repede decât estimarea riscului printr-un singur marker. Merită atenție cazurile testelor fals-pozitive de determinare a Hs-CTN [11].

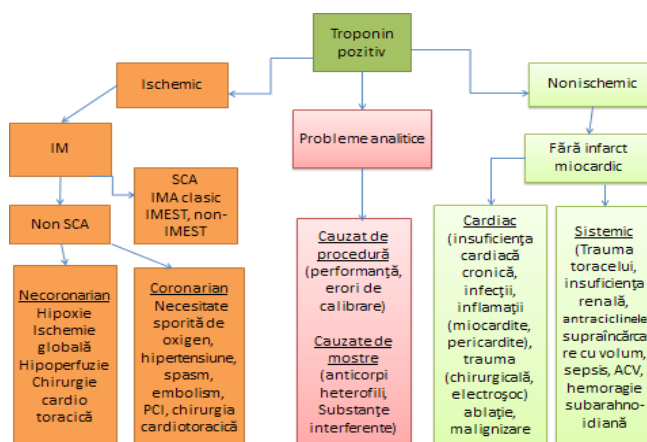


Fig. 2. Modelul conceptual de distribuție clinică a nivelului ridicat al Troponinei.

Creatinkinaza

Creatinkinaza (CK) este o enzimă care se găsește în cantități mari în țesutul muscular, datorită rolului său în contracția musculară [12]. CK are doua subunități, M și B, care sunt combinate pentru a forma trei izoenzime: CK-BB (CK-1), CK-MB (CK-2) și CK-MM (CK-3). CK-MB este specifică țesutului cardiac, în timp ce CK-BB se găsește în țesutul cerebral, iar CK-MM este în țesutul muscular cardiac și scheletal. În plus, eliberarea de CK-MB are loc numai după moartea celulelor miocardice și lipsește în procesul stabilirii ischemiei [13]. Prin urmare, CK-MB a fost considerată a fi cel mai util biomarker pentru detectarea afectării miocardice. Studiile cinetice au demonstrat ca CK-MB este detectabilă la 4-8 ore de la prima instalare de dureri în piept, atingând valori maxime la 18-24 ore după IM. Totuși, imunodiagnosticul Ck-MB este lipsită de specificitate absolută, este slab exprimată în IM minor și are o valoare pronostică joasă la pacienții cu SCA, ceea ce duce la neglijarea acestui marker de către ghidurile moderne [14]. În pofida acestor părți slabe, în prezent, poate fi un test de rutină în *follow-up* al pacienților cardiaci, inclusiv după CABG.

Lactat dehidrogenaza

Lactat dehidrogenaza (LD) este o enzimă implicată în

Tabelul 1

Valori comparative ale markerilor tradiționali pentru depistarea ischemiei și necrozei miocardului

Markerul	Izoforma	Gama de referință	Prima detectare (postinfarct)	Valori maxime (post infarct)	Sensibilitatea/specificitatea
Creatinkinază	CK-MB	< 6U/L	4-8h	18-24h	90%/80%
Lactat dehidrogenază	Rata LD1/LD2	<1,0	8-12h	24-72h	90%/90-99%
Mioglobină	Nu are	15-120 ug/L	2-4h	10-12h	99%/70%
Troponină	CTNI, CTNT	< 0,08 ug/L	2-8h	18-24h	99%/99%

metabolismul anaerob, care asigură conversia piruvatului în lactat [15].

LD este omniprezentă, însă una din cinci izoenzime, LD1, este mai mare în țesutul muscular cardiac. LD1 crește după IM, iar când rata LD1:LD2 este mai mare de 1,0, se stabilește diagnosticul de IM. Creșterea LD1 și modificarea raportului LD1:LD2 sunt detectabile la 8-12 ore postinfarct (tab. 1), și au valori maxime la 24-72 de ore [16].

Albumina modificată de ischemie (IMA)

Stabilirea diagnosticului stărilor ischemice este deseori dificil. Troponina cardiacă este sensibilă și specifică pentru detectarea distrucției miocardice, dar concentrația ei poate să nu crească în timpul ischemiei miocardice reversibile. IMA este primul biomarker util în evaluarea ischemiei miocardice precoce disponibil în rețelele comerciale. Concentrația IMA crește rapid, odată cu instalarea ischemiei și rămâne a fi ridicată timp de câteva ore după încetarea sindromului ischemic. Utilizată împreună cu EKG-ul și cu troponina, IMA permite corectarea sindromului coronarian acut mai devreme decât orice altă metodă disponibilă.

IMA este, așadar, o proteină nouă a cărei concentrație este dozată pentru măsurarea ischemiei cardiace. Testul realizat pentru dozarea IMA (Albumin Cobalt Binding Test) este bazat pe capacitatea scăzută a regiunilor N-terminale ale albuminei umane de a lega cobaltul în condiții de ischemie miocardică (probabil din cauza unui mecanism care include producerea de radicali liberi) [17, 18].

Pentru evaluarea eficienței testului de legare a cobaltului de albumină s-au făcut mai multe studii. Astfel, mai mulți pacienți suspecți cu SCA au fost supuși acestui test. Inițial s-a constatat un fenomen de reducere a legării cobaltului exogen cu regiunile N-terminale ale albuminei serice umane *in vitro* la pacienții cu dureri stenocardice acute, suspecți de angină instabilă sau infarct miocardic. Apoi s-a realizat un test colorimetric pentru a evidenția cantitatea de cobalt legată de albumină, a cărui rezultat se măsoară în unități de absorbantă [19].

Atunci când este realizat împreună cu dozarea altor markeri cardiaci, cum ar fi troponina, acest test reprezintă un avantaj diagnostic important în detecția unui atac de cord timpuriu [20]. Astfel, albumina modificată de ischemie este un biomarker foarte util în evaluarea cardiopatiei ischemice, iar dozarea ei împreună cu efectuarea unor teste complementare poate îmbunătăți în mod evident strategiile de diagnostic în durerile stenocardice acute. Acest lucru este valabil și pentru situațiile de hipoperfuzie din chirurgia cardiacă. La pacienții supuși operației de *by-pass* aorto-coronarian a fost stabilit un

paralelism net între nivelul IMA, apariția fibrilației atriale și necesitatea de inotropi în perioada postoperatorie [21].

Peptidul natriuretic de tip B

Peptidul natriuretic de tip B (BNP) sau peptidul natriuretic cerebral este sintetizat, în special, de ventriculii cardiaci, iar concentrațiile lor circulatorii sunt semnificativ crescute în insuficiența cardiacă congestivă (CHF). Concentrația plasmatică a BNP a fost utilizată pentru un diagnostic corect al insuficienței cardiace la pacienții internați cu simptome de insuficiență cardiacă decompensată [22].

La om, BNP este produs din proBNP, care conține 108 aminoacizi și, după o prelucrare proteolitică, eliberează în circulație o moleculă matură și un fragment N-terminal din 32 aminoacizi. BNP a fost inițial clonat din creier, dar actualmente este considerat un hormon de sânge produs preponderent în ventriculii cardiaci [23]. Este cunoscut faptul, că aceste peptide au efecte, cum ar fi diureza, natriureza, vasodilatația, și acționează ca un hormon circulant, care inhibă sinteza de aldosteron și secreția de renină. Astfel, BNP pare să joace un rol important în reglarea tensiunii arteriale și a volumului de sânge [24].

BNP este eliberat de inimi cu patologii în proporții foarte expresive. Drept rezultat apare interesul de măsurare a concentrațiilor plasmatică ale BNP pe rol de instrument de diagnosticare în cardiologie sau cardiocirurgie. De fapt, mai multe studii au arătat că măsurarea BNP circulant poate discrimina pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă decompensată și pacienții cu dispnee ca urmare a etiologiei noncardiace [25]. În SCA, BNP adaugă informații importante de prognostic pentru datele clinice și de laborator, cum ar fi ECG, rezultatele ecocardiografiei, precum și nivelurile troponinei și CK [26].

Evaluarea nivelului BNP nu ar trebui folosit ca un test independent, dar sensibilitatea ridicată și valoarea predictivă negativă poate fi utilă pentru a sugera informații suplimentare pentru un diagnostic de insuficiență cardiacă. Nivelurile de BNP sunt mai mici la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de eiecție păstrată, decât la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de eiecție a ventriculului stâng redusă, dar la un nivel al BNP dat, prognosticul la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de eiecție păstrată este la fel de slab ca și la cei cu fracția de eiecție a ventriculului stâng redusă [27]. Principalul punct forte al BNP este o valoare predictivă negativă excelentă cu privire la disfuncția ventriculară stângă și insuficiența cardiacă, dar mai sunt necesare și alte instrumente specifice de diagnostic pentru a defini aceste anomalități [28]. În afară de aceasta, BNP este o moleculă

mică, instabilă și poate fi subestimată de imunotestele bazate pe recunoașterea de anticorpi [29]. Cercetările curente sugerează un nou avantaj al BNP, care poate fi luat în considerație la aplicarea în cardiocirurgie. S-a adeverit, că cinetica de eliberare a biomarkerilor cardiaci după chirurgia valvulară este semnificativ diferită pentru biomarkerii, cum ar fi CK, TnI sau BNP. La pacienții supuși înlocuirilor de valvă doar nivelurile de BNP au corelat cu durata administrării post-operatorii de preparate inotrope, timpul de ventilație și timpul aflării în secția de terapie intensivă [30].

Biomarkeri noi

În ultimii ani, au fost investigați numeroși biomarkeri, cu scopul de a stabili utilitatea lor ca mijloc diagnostic și de stratificare a riscului de ischemie acută, alături de markerii convenționali. Au fost studiați mai mulți biomarkeri noi. Printre aceștia se numără markerii stresului oxidativ (mieloperoxidaza), factorul de diferențiere creștere 15, markerii trombozei și inflamației sau markerii cascadei inflamației (de exemplu markeri specifici ai inflamației vasculare) etc.

Mieloperoxidaza

Mieloperoxidaza (MPO) este o hemoproteină, produsă de leucocitele neutrofile polimorfonucleare și macrofage. MPO convertește clorura și peroxidul de hidrogen în hipoclorit, ultimul fiind eliberat în timpul inflamației și fiind implicat în oxidarea lipidelor, care se conțin în particulele de lipoproteide de densitate joasă (LDL). Acest proces contribuie la formarea celulelor spumante în ateroscleroză. MPO este un marker de instabilitate a plăcii și, prin urmare, se prezintă ca un potențial marker cu valoare prognostică puternică de un IM în viitorul apropiat. Valorile MPO sunt cele mai mici la pacienții cu boală coronariană stabilă, mai mari la pacienții cu angină instabilă, iar cele mai mari – la pacienții cu IMA. Totuși, aplicabilitatea MPO în calitate de marker pentru evaluarea ischemiei acute rămâne discutabilă [31].

Copeptina

Copeptina este fragmentul C-terminal al precursorului hormonului vasopresină, care este eliberat ca răspuns la scăderea tensiunii arteriale. Testarea copeptinei a relevat faptul, că ea are o foarte puternică valoare predictivă negativă, împreună cu CTN, pentru IMA [32]. În plus, nivelurile de copeptină sunt crescute precoce după IMA și sunt detectabile la pacienții, care se prezintă la scurt timp după debutul simptomelor, în timp ce troponina este încă negativă [33].

Factorul de diferențiere creștere 15

Factorul de diferențiere creștere 15 (GDF-15, de asemenea, cunoscut sub numele de TGF-PL, MIC-1, PDF, PLAB, și PTGFB) este un factor de creștere prin transformare. Cardiomiocitele exprimă și secretă GDF-15 la instalarea ischemiei și reperfuziei, sugerând că acesta ar putea fi un factor de protecție. De asemenea, GDF a fost identificat în macrofagele activate. Un proces regulatoriu distinct a fost găsit în mai multe țesuturi după lezare, ischemie, și alte forme de stres [34]. De menționat apariția recentă a studiilor dedicate aplicării acestui marker în cardiocirurgie. S-a demonstrat, că nivelul preoperator al GDF-15 în plasmă este un predictor independent al mortalității și morbidității postoperatorii a

pacienților cardiocirurgicali. El poate adânci în continuare stratificarea după scorurile de risc și markerii cardiovasculari, aducând noi date pentru stratificarea de risc [35].

Proteina cardiacă, care leagă acizii grași (H-FAB)

Principalul avantaj al H-FAB este că aceasta este eliberată la scurt timp după leziunile cardiace și, astfel, poate duce la îmbunătățirea potențială a testului la mioglobină, cunoscută ca un biomarker precoce, dar al cărui principal dezavantaj este faptul, că aceasta nu este specifică numai pentru miocard, ci și pentru mușchii scheletali [36]. Și totuși, H-FAB este utilă în stabilirea riscului chiar și la pacienții fără elevări de BNP sau troponine [37].

Proteina C-reactivă înalt sensibilă (hsCRP)

Proteina C-reactivă este un marker al inflamației și poate fi parte a mecanismului de tromb-producție a plăcii aterosclerotice. Nivelurile elevate sunt predictive pentru deces și insuficiență cardiacă post-IM. HsCRP este nespecifică pentru inflamațiile cardiace, cu toate acestea, sunt în curs de elaborare instrumente de măsurare a formelor specifice de inflamație vasculară, care pot fi specifice pentru IMA și alte stări de ischemie [38].

Colina sângelui integral

Colina sângelui integral (WBCHO) include măsurarea colinei în eritrocite hemolizate. Colina se eliberează din țesuturile ischemizate în plasmă. Aici, colina este eventual preluată de celulele sanguine (de unde provine diferențierea între aceste două măsurători). Ambele niveluri – al colinei sângelui integral și al colinei plasmatice, sunt utilizate pentru estimarea ischemiei cardiace la pacienții cu troponină negativă [39].

N-oxidul de trimetilamină

N-oxidul de trimetilamină (TMAO) este un metabolit dietetic relativ comun la animale. El provine din degradarea colinei prezente în fosfatidilcolină (lecitină) din alimente, cum ar fi: ouă, lapte, ficat, carne roșie, pui, fructe de mare și pește. Colina și alte specii care conțin trimetilamină (de exemplu, betaina) sunt degradate de microbi intestinali, formând gazul trimetilamină (TMA). Această moleculă este apoi absorbită și metabolizată în ficat prin flavin monooxigenaze (FMO), formând TMAO [40].

Un studiu publicat în 2013 [41] a asociat nivelurile de TMAO în sânge cu bolile cardiace și a subliniat, că flora intestinală are un rol important în formarea acestei molecule la om. Interrelația demonstrată dintre nivelurile TMAO și viitoarele evenimente cardiace, cum ar fi infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, și moartea ar putea fi stabilită chiar și în cazurile, când nu există nici o dovadă prealabilă a bolilor cardiace, demonstrată prin metode tradiționale. TMAO modifică, de asemenea, depunerile și eliminarea colesterolului din celulele endoteliale. TMAO dietetic agravează dezvoltarea leziunilor aterosclerotice la șoarecii cu apolipoproteina E nulă (APOE-/-), fără modificări semnificative în colesterolul plasmatic, trigliceride, lipoproteine, nivelul de glucoză și conținutul trigliceridelor ficatului. Dar mecanismele moleculare exacte, în care TMAO mediază efectul său proaterosclerotic, sunt necunoscute până în prezent [42].

Având în vedere aceste dovezi, TMAO ar putea acționa ca un biomarker bun pentru prognozarea riscului cardiovascular, deși sunt necesare mai multe studii pentru a valida testarea TMAO pe rol de instrument clinic atât pentru prevenirea bolilor cardiovasculare, cât și ca indicator cu valoare de prognostic al ischemiei intraoperatorii.

Cu scopul de a dezvolta un test inovator de prognostic pentru sindromul coronarian acut, Proiectul Cardbio (Illinois, SUA) a inclus și studiul TMAO [43]. Acest biomarker, apărut în studiile recente bazate pe dovezi, de bună calitate, pare a fi un candidat bun pentru depistarea precoce a formării plăcii aterosclerotice. În contextul tentativei proiectului vizat mai sus de a reduce metabolizarea L-carnitinei în sistemul de digestie pentru a preveni bolile cardiovasculare, TMAO ar putea fi pe post de biomarker cu mecanism de prognozare [44].

Abordarea multimarker

Mulți dintre markerii enumerați mai sus s-au dovedit a fi superiori troponinelor în analizele retrospective, dar nu au fost testați în studii prospective și nu sunt disponibili încă pentru uzul de rutină. Este util de a diferenția markerii de risc acut de IM și cei de mortalitate pe termen lung. Folosirea combinată a markerilor de necroză miocardică, inflamație, disfuncție miocardică și renală, și activare neuroumorală contribuie semnificativ la îmbunătățirea identificării corecte a pacienților cu risc înalt pentru evenimente cardiovasculare ulterioare. Mai multe studii au demonstrat că abordarea multimarker îmbunătățește stratificarea riscului [45]. Pentru stratificarea riscului acut este recomandată folosirea troponinelor (CTNT sau CTNI). În același timp sau în zilele următoare, clearance-ul creatininei serice (CICr) și BNP sau NTproBNP permit estimarea oricărei disfuncții renale sau miocardice, ca și impactul inherent al acestora asupra tratamentului și prognosticului pe termen lung. În mod curent, doar proteina C-reactivă, măsurată prin determinări de înaltă sensibilitate (hsCRP), este disponibilă pentru evidențierea activității inflamatorii de rutină responsabile pentru mortalitatea pe termen lung [46, 47].

Concluzii

Deși există o serie de biomarkeri candidați pentru detectarea ischemiei cardiace în cardiochirurgie, incluși în domeniul de cercetare și dezvoltare, biomarkerilor cardiaci ai necrozei celulelor le lipsește specificitatea. Totuși, ca standard de aur a fost acceptată determinarea troponinei cardiace, a izoformelor CTN I și CTN T, fiind completată de CTN de înaltă sensibilitate. Alți markeri sunt, prin urmare, ca un bun aditiv pentru utilitatea diagnostică și de prognostic al CTN în investigarea precoce a pacienților, care prezintă simptome de tip ischemic. Utilitatea clinică a biomarkerilor de ischemie constă în valoarea lor predictivă negativă, mai degrabă, decât capacitatea lor de a dicta conduita în ischemia acută a miocardului. Având în vedere dezvoltarea metodelor de CTN sensibile, sunt necesare eforturi suplimentare pentru a caracteriza mecanismele de eliberare de CTN din cardiomiocite, ținând cont, în același timp, și de cazurile fals-pozitive. Rezultatele determinării troponinei ar trebui să fie interpretate într-un context clinic și nu pot fi utilizate în mod izolat. Ar fi utilă abordarea mul-

timarker în cazul existenței unei asemenea oportunități. BNP pare să fie unul din markerii adecvați pentru această abordare în chirurgia cardiacă. În plus, există încă loc pentru noi markeri: cercetarea actuală pare să sugereze mai mulți markeri gata să vină în clinică, care vor îmbunătăți diagnosticarea, prognozarea și predictivitatea în cazurile ischemiei acute, hipoperfuziei miocardului, evaluării metodelor novatoare de protecție a inimii în cardiochirurgie.

References

- Landsberg G, Bittie WS, Mosseri M, et al. Perioperative Myocardial Infarction. *Circulation*. 2009;119:2936-2944.
- Rajappa M, Sharma A. Biomarkers of cardiac injury: an update. *Ang*. 2005;56(6):67791.
- Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:e215-367.
- Gaze DC. High-sensitive cardiac troponin assays: application for prime-time use. *Biomark Med*. 2010;4:341-343.
- White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2406-2408.
- Redfearn DP, Ratib K, Marshall HJ, et al. Supraventricular tachycardia promotes release of troponin I in patients with normal coronary arteries. *Int J Cardiol*. 2005;102:521-522.
- Muller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E, et al. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem*. 2002;48:673-675.
- Shave R, Baggish A, George K, et al. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms and implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:169-176.
- ACCF 2012 Expert Consensus Document on practical clinical considerations in the interpretation of Troponin elevations. a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *JACC*. 2012;62(21):2429-2461.
- Hernandez-Romero D, Lahoza J, Romero-Aniorte A, et al. High-sensitivity troponin T as a biomarker for the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013. doi: 10.1093/ejcts/ezt488
- Vafaie M, Biener M, Mueller M, et al. Analytically false or true positive elevations of high sensitivity cardiac troponin: a systematic approach. *Heart*. 2013;0:1-7.
- Bloomberg DJ, Kimber WD, Burke MD. Creatine kinase isoenzymes. Predictive value in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Med*. 1975;59:464-469.
- Ishikawa Y, Saffitz J, Mealman T. Reversible myocardial ischemic injury is not associated with increased creatine kinase activity in plasma. *Clin Chem*. 1997;43:467-75.
- ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2011;32:2999-3054.
- Wu AHB. *Cardiac Markers*. 2nd ed. Alan H.B. Wu, editor. Totowa: Humana Press, 2003;484.
- Leung F, Handerson A. Thin-layer agarose electrophoresis of lactate dehydrogenase isozymes in serum: a note on the method of reporting and on the lactate dehydrogenase isoenzyme1/isoenzyme2 ratio in acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1979;25:2092-11.
- Oh BJ, Seo MH, Kim HS. Insignificant role of the N-terminal cobalt-binding site of albumin in the assessment of acute coronary syndrome: discrepancy between the albumin cobalt-binding assay and N-terminal-targeted immunoassay. *Biomarkers*. 2012;17(5):394-401.

18. Lu J, Stewart AJ, Sadler PJ, et al. Allosteric inhibition of cobalt binding to albumin by fatty acids: implications for the detection of myocardial ischemia. *J Med Chem.* 2012;55(9):4425-30.
19. Bar-Or D, Lau E, Rao N, et al. Characterization of the Co²⁺ and Ni²⁺ binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. *Eur J Biochem.* 2001;268:42-7.
20. Breitling LP, Rothenbacher D, Grandi NC, et al. Prognostic usefulness of free fatty acids in patients with stable coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;108:508-513.
21. Kanko M, Yavuz S, Duman C, et al. Ischemia-modified albumin use as a prognostic factor in coronary bypass surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7:3.
22. Abassi Z, Karram T, Ellaham S, et al. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Elsevier Pharmacology & Therapeutics.* 2004;102:223-241.
23. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, et al. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res.* 1991;69:491-500.
24. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Elsevier Cardiovascular Research.* 2006;69:318-328.
25. de Lemos J, Morrow D. Brain Natriuretic Peptide Measurement in Acute Coronary Syndromes. Ready for Clinical Application? *Circulation.* 2002;106:2868-70.
26. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, et al. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2002;89:463-465.
27. Van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(14):1498-506.
28. Vuolteenaho O, Ala-Kopsala M, Ruskoaho H. BNP as a biomarker in heart disease. *Adv Clin Chem.* 2005;40:1-36.
29. Tamm N, Seferian Karina R, Semenov Alexander G, et al. Novel Immunoassay for Quantification of Brain Natriuretic Peptide and Its Precursor in Human Blood. *Clinical Chemistry.* 2008;54:9:1511-1518.
30. Agarwal SK, Singh S, Kapoor A, et al. Release kinetics of cardiac biomarkers in patients undergoing valve replacement surgery for rheumatic heart disease. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2013;8(Suppl 1):P145.
31. Eggers KM, Dellborg M, Johnston N, et al. Myeloperoxidase is not useful for the early assessment of patients with chest pain. *Clin Biochem.* 2009;43(3):2405.
32. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, et al. C-terminal proavopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J.* 2009;30:1187-1194.
33. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1):60-8.
34. Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell.* 2003;113:685-700.
35. Heringlake M, Charitos E, Gatz N, et al. Growth differentiation factor 15: a novel risk marker adjunct to the EuroSCORE for risk stratification in cardiac surgery patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(6):672-81.
36. Morrow DA. Biomarkers of myocardial necrosis: past, present and future. *Humana Press.* 2006;325.
37. Wood FO, de Lemos JA. Sorting through new biomarkers. *Curr Cardiol Rep.* 2008;10(4):31926.
38. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med.* 2010;8(1):34.
39. Danne O, Lueders C, Storm C, et al. Whole blood choline and plasma choline in acute coronary syndromes: prognostic and pathophysiological implications. *Clin Chim Acta.* 2007;383(1-2):103.
40. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472(7341):57-63.
41. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1575-84.
42. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013;19(5):576-85.
43. Proiectul CardBio http://2013.igem.org/Team:UIUC_Illinois
44. Mayr M. Recent Highlights of Metabolomics in Cardiovascular Research. *Circulation: Cardiovascular Genetics.* 2011;4:463-464.
45. Möckel M, Danne O, Müller R, et al. Development of an optimized multimarker strategy for early risk assessment of patients with acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta.* 2008;393(2):103.
46. Ghidul de management al infarctului miocardic al Ministerului Sănătății din România. [Guide for management of myocardial infarction from the Ministry of Health, Romania]. *Monitorul Oficial [Official Monitor].* 2009. Partea I [part 1], nr. 608bis.
47. Infarctul miocardic acut. Protocol clinic național [Acute myocardial infarction. National clinical protocol]. Chișinău, 2011;125. http://old.ms.md/_files/11061-protocol%2520clinic%2520na%25C5%25A3io%2520Infarctul%2520miocardic%2520acut%252C%2520actualizat%25202011.pdf

Functional mitral insufficiency management in aortic valve replacement

S. Barnaciuc

Department of Cardiac Surgery, Republican Hospital, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: barnaciuc@yahoo.com. Manuscript received December 26, 2013; accepted February 03, 2014

Abstract

Background: The article describes the literature about functional mitral insufficiency associated with surgical approach in aortic valve pathology – which is an actual problem regarding incidence of this pathology simultaneously to aortic valve pathology. This work includes etiologic and physiopathologic aspect, contemporary principles of diagnosis and treatment, surgical technique depending upon mechanism of functional mitral insufficiency origin and elucidation of predictors' factors screening criteria in progression or regression of mitral insufficiency. In the course of study predictors of mitral insufficiency evolution, gradient pressure of aortic valve, mitral valve ring diameter, presence of arrhythmias, ejection fraction of left ventricle and ventricular mass were determined. The proof of the effect of mitral valve failure after the replacement of aortic valve is the symptom of profound left ventricle pathology. Therefore echocardiological parameters of the left ventricle dysfunction, especially of diastolic one, may be predictor of mitral failure effect in case of surgical approach to the aortic valve.

Conclusions: Decrease of functional mitral insufficiency is expected in the majority of cases after aortic valve replacement, but decrease grade depends upon all predictors' factors that were studied. At present there is no evidence that coexistent postoperative mitral insufficiency can affect survival, but the impact upon the symptoms is still unclear. A complete evaluation of long term functional state is still an important field of study.

Key words: mitral insufficiency, aortic valve pathology, predictors' factor.