

**UNIVERSITATEA "OVIDIUS" CONSTANȚA
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**STUDIUL DINAMIC AL IMPLICĂRII STRESULUI
OXIDATIV CA FACTOR DE RISC ȘI EVOLUȚIE ÎN
SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE FĂRĂ
SUPRADENIVELARE DE ST**

- REZUMAT -

**Conducător științific:
Prof. Univ. Dr. ELVIRA CRAIU**

**Doctorand:
Dr. VIOLETA ȘAPIRA**

**CONSTANȚA
2009**

CUPRINS

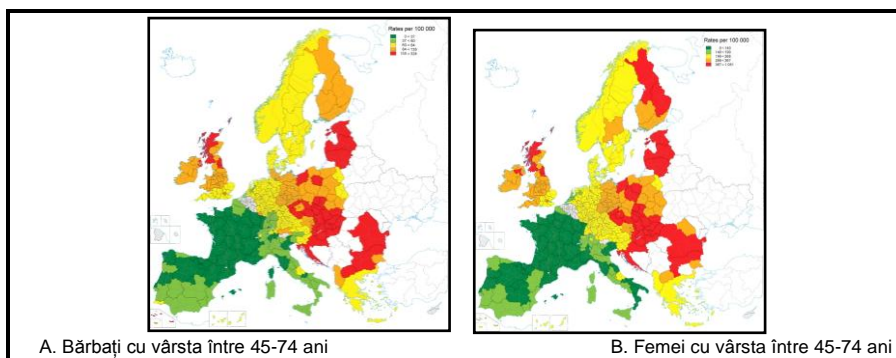
Introducere	7
PARTEA I	
DATE DIN LITERATURĂ PRIVIND SINDROMUL CORONARIAN ACUT FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE ST	
1. Ateroscleroza, un proces lung și progresiv al vieții	12
1.1 Noțiuni introductive	12
1.2 Mecanismele biochimice și celulare ale aterosclerozei	13
1.3 Procesul de aterogeneză – Rolul inflamației	15
1.4 De la placa vulnerabilă la sindromul coronarian acut (SCA)	19
1.4.1 Fiziopatologia sindroamelor coronariene acute	20
1.4.2 Angina instabilă – anatomopatologie	21
1.4.3 Infarctul miocardic non-Q – anatomopatologie	23
2. Evaluarea actuală a bolnavului cu durere toracică acută în departamentul de urgență	24
2.1 Evaluarea clinică	25
2.2 Examenul obiectiv	26
2.2.1 Electrocardiograma	26
2.2.2 Markerii biochimici	27
2.3 Evaluarea riscului la pacientul cu SCA	33
2.4 Explorarea imagistică	36
2.5 Testele de stres	36
3. Stresul oxidativ în bolile cardiovasculare	37
3.1 Amploarea subiectului	37
3.2 Noțiuni introductive despre stresul oxidativ	38
3.3 Radicalii liberi	39
3.3.1 Anionul superoxid	41
3.3.2 Peroxidul de hidrogen	42
3.3.3 Radicalul hidroxil	42
3.4 Mecanismele biochimice de producere a SRO	43
3.5 Efectele SRO asupra organismului	44
3.5.1 Efectele SRO la nivel celular și subcelular	45
3.5.2 Efectele SRO la nivel molecular	45
3.6 Sisteme antiradicalare (antioxidante)	48
3.6.1 Clasificarea sistemelor antiradicalare	48
3.6.2 Sisteme antioxidante specifice	50
3.6.2.1 Antioxidanții specifici	50
3.6.2.2 Antioxidanții ne-enzimatici	54
3.6.3 Sisteme oxidante nespecifice	56
3.7 Direcții viitoare	59
PARTEA a II CERCETĂRI PERSONALE	60
4. Material și metode	61
4.1 Selecția loturilor de studiu	61
4.1.1 Structura lotului test	62

4.1.1.1 Distribuția pacienților în funcție de valorile plasmatice a markerilor de necroză	62
4.1.1.2 Distribuția pacienților în funcție de evoluția ulterioară	63
4.1.1.3 Distribuția pe sexe, grupe de vârstă și durata spitalizării	64
4.1.1.4 Distribuția pacienților cu SCA fără supradenivelare de ST în funcție de antecedentele cardiovasculare aterotrombotice, profilul lipidic și pre existența diabetului zaharat	65
4.1.2 Criterii de excludere din studiu	66
4.1.3 Structura lotului martor	67
4.1.4 Recoltarea materialului biologic de studiu	67
4.2 Metode de determinare	68
4.2.1 Determinarea markerilor de necroză miocardică	68
4.2.1.1 Determinarea LDH serice	68
4.2.1.2 Determinarea CK	68
4.2.1.3 Determinarea CK-MB	68
4.2.1.4 Determinarea troponinei I	68
4.2.2 Determinări biochimice	69
4.2.2.1 Determinarea glicemiei	70
4.2.2.2 Determinarea profilului lipidic	70
4.2.2.3 Determinarea creatininei serice	71
4.2.2.4 Determinarea fibrinogenului	71
4.2.2.5 Determinarea VSH	71
4.2.3 Determinarea hemoleucogramei	71
4.2.4 Determinarea markerilor de instabilitate a plăcii și inflamației	73
4.2.4.1 Determinarea proteina C reactivă înalt senzitivă	73
4.2.4.2 Determinarea mieloperoxidazei serice	74
4.2.5 Determinarea markerilor stresului oxidativ	76
4.2.5.1 Determinarea serică a statusului antioxidant total	76
4.2.5.2 Determinarea glutation-reductazei	78
4.2.5.3 Determinarea glutation peroxidazei	79
4.2.5.4 Determinarea superoxid-dismutazei	80
4.3 Prelucrarea statistică a datelor	82
5. Rezultate și discuții	85
5.1 Rezultate privind markerii de necroză miocardică	86
5.2 Rezultatele analizelor generale la pacienții cu SCA fără supradenivelare de ST	93
5.3 Profilul glucidic și lipidic la pacienții cu SCA fără supradenivelare de ST	99
5.3.1 Profilul glucidic	99
5.3.2 Profilul lipidic	101
5.4 Rezultatele determinărilor hematologice și analiza lor	105
5.4.1 Rezultatele și discuția valorilor hemoglobinei, hematocritului și numărului de eritrocite	105
5.4.2 Rezultatele și discuția valorilor numărului de leucocite și ale formulei leucocitare	112
5.4.3 Rezultatele și discuția valorilor numărului de trombocite și a volumului trombocitar mediu	118
5.5 Rezultatele și interpretarea biomarkerilor de instabilitate a plăcii aterotrombotice	126
5.5.1 Dinamica hs-PCR la pacienții cu SCA fără supradenivelare de ST	126

5.5.2 Dinamica mieloperoxidazei	134
5.6 Rezultatele și interpretarea markerilor stresului oxidativ	145
5.6.1 Dinamica statusului antioxidant total	146
5.6.2 Dinamica glutation-reductazei	154
5.6.3 Dinamica antioxidantilor eritrocitari	164
5.6.3.1 Rezultatele și discuțiile nivelului glutation-peroxidazei	165
5.6.3.2 Rezultatele și dinamica superoxid-dismutazei	175
6. Concluzii generale	185
7. Importanța studiului	191
8. Bibliografie selectivă	192
9. Anexe	213

Dorința de cunoaștere a reprezentat și continuă să reprezinte condiția esențială a existenței umane. Lucrarea de față se înscrie printre preocupările moderne de cercetare medicală privind aspectele fiziopatologice ale sindroamelor coronariene acute, având în vedere complexitatea mecanismelor etiopatogenice ale acestora, incomplet elucidate încă. Complexitatea temei a impus o abordare interdisciplinară, fiziopatologică și clinică.

Se știe că, bolile cardiovasculare sunt cauza principală de morbiditate și mortalitate în lume. În România, mortalitatea prin boli cardiovasculare este în continuă creștere, în 2003 înregistrând-se aproape 8 decese la 1000 de locuitori. Această tendință nu a fost depășită decât de Bulgaria, Ucraina și mai ales de țările din fosta Uniune Sovietică. Date din anul 2008 indică România în grupul țărilor cu cea mai mare mortalitate prin boală cardiacă ischemică sau boli cerebrovasculare (271)(368).



Mortalitatea prin boală cardiacă ischemică în țările Europei (după Muller-NordHorn, 2008)

Bazându-se pe tendințele globale, Organizația Mondială a Sănătății estimează că până în 2020, aproximativ jumătate din totalul deceselor din țările dezvoltate și o treime din țările în curs de dezvoltare vor fi cauzate de bolilor cardiovasculare. De asemenea, măsurile de prevenție primară și secundară a bolilor cardiovasculare constituie priorități ale sănătății publice (380).

Este din ce în ce mai clar că, deși evaluarea clinică este **“cheia de boltă”** în gestionarea pacienților cu sindroame coronariene acute, ea prezintă anumite limite (200)(300)(310)(359). Clinicienii au nevoie de instrumente suplimentare pentru evaluarea clinică și pentru creșterea capacității de a identifica **“pacientul vulnerabil”**, cu risc crescut de boli cardiovasculare, astfel cum a sugerat recent Institutele Naționale de Sănătate (274)(275).

În cazul pacienților cu sindrom coronarian acut, cu sau fără supradenivelare de segment ST, biomarkerii stresului oxidativ constituie un astfel de instrument, necesar pentru a diagnostica condițiile de boală cu promptitudine și cu acuratețe, pentru a identifica mai bine persoanele cu risc ridicat, pentru a stabili pronosticul în mod eficient și a institui un tratament mai precoce și mai agresiv la pacienții cu risc ulterior de evenimente recurente, după episodul trombotic acut.

Scopul acestei lucrări este de a oferi o imagine de ansamblu asupra fiziopatologiei sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST și a prezenta studiul dinamic al evoluției unor biomarkeri ai stresului oxidativ care pot reprezenta un potențial clinic pentru identificarea pacienților cu risc pentru evenimente

cardiovasculare ulterioare. Acești biomarkeri constituie o promisiune și se cer să fie mai bine evaluați, înainte de punerea în aplicarea de rutină, în practica clinică.

Dacă actualmente există o unanimitate în ceea ce privește participarea stresului oxidativ la progresia aterosclerozei și la inițierea manifestărilor acute ale bolii cardiovasculare, nu este mai puțin important faptul că nu se cunoaște exact nivelul, dinamica și modul în care se produc aceste «toxice oxidative», dar nici modalitatea în care intervin antioxidanții endogeni ai organismului pentru a contracara efectul nociv al radicalilor liberi ai oxigenului, fapt ce justifică și efectuarea acestui studiu.

Lucrarea de față încearcă să aducă unele contribuții la stabilirea modului în care dinamica markerilor necrozei, a reactanților de faza acută, a oxidanților, dar și a antioxidanților stabilește prognosticul pacienților cu sindrom coronarian acut, datele din literatură fiind de cele mai multe ori contradictorii. În plus, am încercat să stabilesc dacă determinarea antioxidanților poate fi considerată biomarker de risc și evoluție a acestei categorii speciale de pacienți.

Cercetarea prezintă și-a propus evidențierea componentei oxidative ce intervine în sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, urmărind mecanismele de acțiune ale acestuia prin raportul dintre producerea speciilor reactive ale oxigenului și eficiența mecanismelor protective antioxidante. Aprecierea directă a intensității producerii speciilor reactive de oxigen fiind dificilă din punct de vedere tehnic am considerat că putem efectua un studiu indirect asupra acesteia prin cuantificarea modificărilor și eficacității de acțiune a sistemelor protective antiradicalare. Am urmărit și o serie de parametri biochimici care pot oglindi modificările survenite în desfășurarea proceselor metabolice, fie sub acțiunea speciilor reactive de oxigen, fie sub cea a intensificării acțiunii sistemelor protective antioxidante.

Dinamica mecanismelor implicate în sindroamele coronariene acute suscită deopotrivă, interesul atât al fiziopatologilor cât și al clinicienilor, iar investigațiile efectuate prezintă o relativă accesibilitate practică și au o valoare deosebită în diagnosticul, orientarea teraputicii și evaluarea prognostică a acestei categorii de pacienți.

Inițierea acestui studiu a fost posibilă prin bunăvoința domnului Prof. Univ. Dr. Gheorghe Badiu. Drumul anevoios, pe care l-am parcurs până la finalitate a fost netezit de profesionalismul și probitatea științifică a doamnei Prof. Dr. Elvira Craiu, căreia îi adresez mulțumirile mele.

DE LA PLACĂ VULNERABILĂ LA SINDROM CORONARIAN ACUT (SCA)

Este deja cunoscut faptul că bolile arteriale coronariene includ un spectru larg de condiții, pornind de la angina cronică stabilă până la infarctul miocardic acut (153).

Sindroamele coronariene acute se referă la o constelație de simptome clinice cauzate de ischemia miocardică acută (49)(32). Ca urmare angina instabilă, infarctul miocardic non-Q și infarctul miocardic cu undă Q constituie un diagnostic colectiv denumit "**sindrom coronarian acut**" (413). Toate aceste entități sunt legate din punct de vedere al patogenității, fiecare reprezentând diferite etape ale plăcii rupte și trombozei. În angina instabilă nu se produce necroză miocardică; distincția între infarctul non-Q și infarctul miocardic cu undă Q rezidă din înregistrarea electrocardiografică a undei Q (274)(275).

În practică, termenii de "**suspiciune sau posibil**" sindrom coronarian acut (SCA) sunt adesea folosiți de către personalul medical, precoce, în procesul de evaluare, pentru a descrie pacienții la care există un complex de simptome în concordanță cu SCA, dar diagnosticul nu a fost încă clar stabilit (49).

Pacienții cu SCA sunt divizați în 2 categorii majore în funcție de modificările electrocardiografice înregistrate în momentul prezentării pacientului în serviciul de urgență:

- ✓ primă categorie cu segment ST-supradenivelat pe ECG-ul inițial, denumită infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI);
- ✓ a doua categorie, SCA care prezintă subdenivelare de segment ST, modificări ale undei T sau EKG este fără anomalii - SCA fără supradenivelare de segment ST (NSTACS). Această ultimă categorie include angina instabilă (AI) și infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI).

Angina instabilă și NSTEMI sunt considerate a fi strâns legate în ceea ce privește condițiile, patogeniza comună și modalitate clinică de prezentare, dar diferă în ceea ce privește severitatea procesului ischemic (49)(225). În mod specific, NSTEMI se distinge de angina instabilă prin existența unei ischemii miocardice severe în intensitate și durată, suficientă pentru a provoca leziuni miocardice ireversibile (necroza miocitelor), evidențiată din punct de vedere clinic prin detecția biomarkerilor de injurie miocardică (357).

1.4.1 Fiziopatologia sindroamelor coronariene acute

Este important să se recunoască faptul că SCA este un complex de sindroame cu o etiologie heterogenă, anemie sau hipertensiune (48). Cu toate acestea, cea mai comună cauză este boala aterosclerotică coronariană cu eroziunea sau ruptura plăcii aterosclerotice, expunerea conținutului foarte procoagulant al miezului ateromatos la trombocitele circulante și proteinele coagulante, culminând cu formarea trombusului intracoronarian (126)(127)(215)(225). La majoritatea pacienților care prezintă SCA, trombusul este parțial obstructiv sau determină doar o ocluzie tranzitorie, rezultând ischemie coronariană acută fără supradenivelare de segment ST (angina instabilă sau NSTEMI). La restul de 30% din pacienții cu SCA (319), trombusul intracoronarian este complet ocluziv rezultând STEMI. Terapia antitrombotică și antiplachetară, cu scopul de a stopa răspândirea sau reapariția trombusului coronarian sunt esențiale pentru gestionarea majorității pacienților din întregul spectrul SCA (49)(32).

Sunt descrise, în etiologia SCA, 5 principale cauze, ce au fost mai mult studiate: 1. ruptura plăcii cu tromboză acută; 2. obstrucția mecanică progresivă; 3. inflamația; 4. angina instabilă secundară (de exemplu, cauzată de o anemie severă sau hipertiroidism); 5. obstrucția dinamică (vasoconstricție coronariană).

Toți acești factori au un rol important în dezvoltarea SCA: o stare inflamatorie sistemică, cu o schimbare a statusului coagulant, poate activa reacțiile locale hemodinamice, mecanice și imune care să conducă la activarea celulelor intraplachetare, liza capșonului fibros și formarea trombusului (37).

Extrem de rar există posibilitatea ca unul din acești factori etiologici să acționeze izolat. Pacienții cu SCA prezintă variații substanțiale în raport cu gradul de contribuție al fiecăruia din aceste mecanisme majore fiziopatologice. Ca urmare, pacienții pot beneficia de abordări terapeutice diferite, în funcție de factorul etiologic dominant, dar este necesar determinarea unor markeri care să poată preciza implicarea acestor factori.

Odată cu evoluția înțelegerii mecanismelor fiziopatologice ale plăcii vulnerabile au apărut noi biomarkeri a căror utilizare noninvasivă să permită evaluarea mai fidelă a riscului ulterior de deces și/sau evenimente ischemice recurente. Acești biomarkeri sunt încă în studiu (Blankenberg, 2009, investigator principal într-un studiu care s-a finalizat în iulie 2009, rezultatele urmând a fi comunicate; studiul urmărește rolul unor biomarkeri, incluzând și mieloperoxidaza în evaluarea pacienților cu suspiciune de SCA)(41), existând numeroase dovezi care să ateste rolul lor în anticiparea riscului ulterior de complicații cardiovasculare majore la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST.

Eficiența stratificării riscului cardiovascular și tratamentul țintă, corespunzător este un obiectiv al managementului clinic contemporan al acestei categorii de pacienți. În plus, la unii pacienți cu SCA definit, tratamentul precoce poate reduce gradul de injurie miocardică, și de aceea, diagnosticul rapid și inițierea precoce a terapiei corespunzătoare este de asemenea un obiectiv central al managementului pacienților cu NSTSCA (49).

Rezultă că obiectivele de evaluare inițială a pacienților cu dureri precordiale nontraumatice sunt:

- a. evaluarea probabilității ca simptomele pacientului să fie legate de ischemia miocardică acută;
- b. evaluarea riscului pacientului pentru evenimente recurente cardiace, inclusiv pentru deces de cauză cardiovasculară și ischemie miocardică recurentă (268).

Când sunt aplicați în coroborare cu antecedentele clinice, examinarea fizică și interpretarea EKG, biomarkerii cardiaci sunt valoroși în realizarea ambelor obiective.

2. EVALUAREA ACTUALĂ A BOLNAVALUI CU DURERE TORACICĂ ACUTĂ ÎN DEPARTAMENTUL DE URGENȚĂ

Durerea toracică acută reprezintă unul din cele mai frecvente simptome întâlnite în practica medicală și cel mai adesea are un substrat benign. De asemenea, ea constituie o provocare diagnostică imediată deoarece durerea toracică acută poate ascunde uneori situații cu risc vital, în care prognosticul pacientului este cu atât mai bun cu cât tratamentul este început mai devreme.

Obiectivele majore ale evaluării pacientului cu durere toracică acută în departamentul de urgență constau în stabilirea etiologiei și evaluarea riscului vital. Evaluarea durerii toracice acute trebuie să aibă ca finalitate încadrarea în una dintre următoarele categorii etiologice:

- ✓ ischemie miocardică, cu identificarea rapidă a SCA;

- ✓ boală cardiovasculară dar nonischemică cu identificarea celor cu risc vital (disecție de aortă, tromboembolism pulmonar);
- ✓ boală noncardiovasculară cu etiologie clară, de exemplu spasm esofagian, dar cu identificarea condițiilor potențial letale (pneumotorax);
- ✓ suferință noncardiovasculară cu etiologie nedefinită (durere toracică de etiologie neprecizată).

În cazul pacienților cu ischemie miocardică se urmărește stabilirea tipului ischemiei miocardice (acută sau cronică) apreciindu-se contribuția efortului, a echivalențelor de efort și a altor factori de dezechilibru între aportul și consumul miocardic de oxigen (hipertrofii de orice cauză, pusee hipertensive, aritmii, febră, anemii, acutizări ale bolilor pulmonare cronice).

La pacienții cu ischemie miocardică acută este necesar stabilirea tipului de sindrom coronarian acut: infarct miocardic acut cu sau fără supradenivelare de segment ST (STEMI sau NSTEMI) sau angină instabilă. Concomitant se realizează evaluarea riscului vital și a riscului de complicații majore.

Evaluarea pacientului cu durere toracică acută se bazează în primul rând pe metode clinice (anamneza, examenul obiectiv, electrocardiograma, radiografia pulmonară). În ultimii 10 – 15 ani au fost dezvoltate mijloace mai moderne (metode biochimice, imagistice, teste de efort) care ajută la un diagnostic mai precoce, mai precis și la o mai bună stratificare a pacienților.

Ghidurile de practică medicală apărute recent reunesc criteriile clasice și moderne de evaluare sub formă de scoruri, ce apreciază atât probabilitatea de ischemie miocardică acută cât și severitatea acesteia, adică riscul de complicații vitale (87)(99)(272).

4. MATERIAL ȘI METODE

4.1 SELECȚIA LOTURILOR DE STUDIU

Determinările care fac obiectul lucrării de față au fost realizate pe un lot test format din 55 de pacienți înrolați consecutiv în perioada ianuarie 2008 – decembrie 2008, cu vârsta cuprinsă între 39 și 75 de ani, internați în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență Constanța cu diagnosticul de sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (NSTSCA).

Toți pacienții (atât cei care au constituit lotul test cât și pacienții care s-au oferit voluntar, în vederea realizării lotului martor) au fost informați cu privire la înrolarea lor în acest studiu și și-au dat acordul în scris, semnând formularul pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză (Anexa 1).

Diagnosticul s-a bazat pe: istoric de durere precordială ischemică prelungită (cu debut de maxim 6 ore), schimbările caracteristice ale electrocardiogramei (așa cum au fost prezentate în partea generală) și modificări ale izoenzimei MB a creatinkinazei și a troponinei I.

Algoritmul de diagnostic al sindromului coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, din momentul prezentării pacientului în camera de gardă este reprezentat în figura 19.

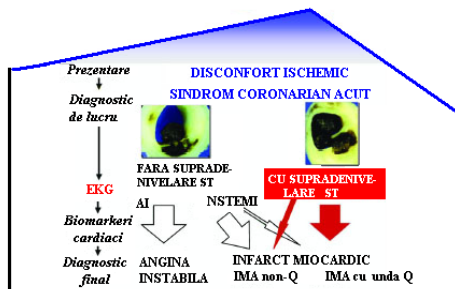


Figura 19 – Algoritm de diagnostic al sindromului coronarian acut fără supradenivelare de segment ST în camera de gardă (după Braunwald, 2002).

4.1.1 Structura lotului test

4.1.1.1 Distribuția pacienților în funcție de valorile plasmatice a markerilor de necroză

Pacienții cu NSTSCA au fost împărțiți, în funcție de modificarea markerilor de necroză cardiacă (troponină I și creatinkinaza-MB) în două loturi (fig.20):

Lot I – format din 37 de pacienții (67% din totalul pacienților cu NSTSCA) cu vârstă cuprinsă între 39 – 75 de ani, diagnosticați cu **angină instabilă** (ca urmare a modificărilor EKG + valorile troponinei I și creatinkinazei-MB, în limite normale sau crescute de 2 - 4 ori față de valorile de referință), grup de risc clasa III A sau IIIB Braunwald;

Lot II – constituit din 18 pacienți (33% din totalul pacienților înrolați în studiu) cu vârstă cuprinsă între 42 – 75 de ani, diagnosticați cu infarct miocardic non-Q (modificări EKG + creșteri marcate a biomarkerilor de necroză miocardică).

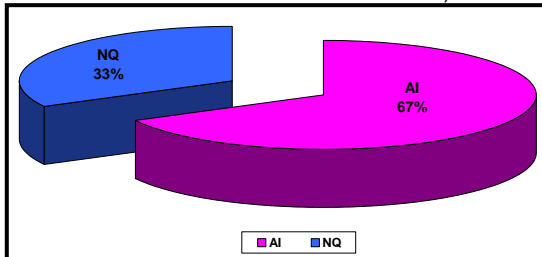


Figura 20 – Repartiția pacienților înrolați în studiu în cele două subgrupe: A – pacienții cu angină instabilă și B – pacienții diagnosticați cu infarct miocardic non-Q

4.1.1.2 Distribuția pacienților în funcție de evoluția ulterioară

Prognostic pe termen lung și scurt a pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST constituie o provocare clinică (36). În ciuda progreselor diagnostice și terapeutice, rata de reapariție a evenimentelor adverse este încă relativ ridicat, survinind cu o frecvență de 14% până la 16% la 6 luni după evenimentul acut (6)(36)(392).

Ca urmare a acestor rezultate, pacienții înrolați în acest studiu au fost urmăriți timp de 6 luni (majoritatea evenimentelor adverse majore survin în acest interval de timp), modalitățile de supraveghere fiind: monitorizare telefonică, reexaminare intermediară programată, reinternare sau orice combinație a acestor proceduri. S-a urmărit decesul de cauză cardiovasculară și prezența evenimentelor cardiovasculare majore, definite ca deces de cauză cardiovasculară, readmisie pentru sindrom coronarian acut sau necesitatea de revascularizare.

În funcție de evoluție, prezența sau absența evenimentelor cardiace majore în următoarele 6 luni după evenimentul acut, care a impus spitalizarea pacienților, fiecare lot test împărțit în două grupuri (fig. 21):

grup IA – 10 pacienți cu angină instabilă, cu vârsta cuprinsă între 51 – 75 de ani (7 de femei; 3 bărbați), care au avut evoluție nefavorabilă, prezentând evenimente cardiovasculare majore în cele 6 luni de supraveghere;

grup IB – 27 pacienți cu angină instabilă, cu vârsta între 39 – 75 de ani (12 femei; 15 bărbați) cu evoluție favorabilă după externare;

grup IIA – 6 pacienți cu infarct miocardic non-Q, cu vârstă cuprinsă între 54 – 73 de ani (6 femei; 1 bărbat), care au necesitat reinternări după externare, datorită prezenței unor complicații cardiovasculare majore;

grup IIB – 12 pacienți cu infarct miocardic non-Q, cu vârstă cuprinsă între 42 – 75 de ani (4 femei; 8 bărbați) cu evoluție favorabilă postexternare.

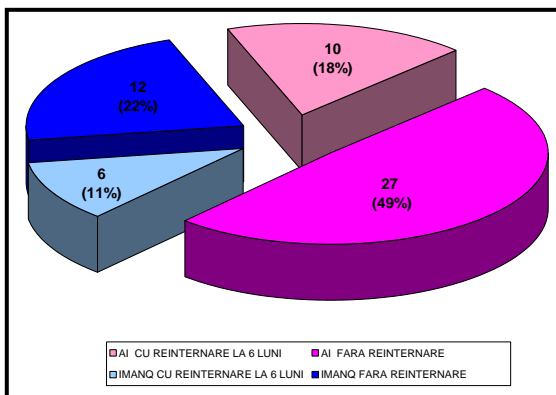


Figura 21 – Repartiția pacienților cu SCA fără supradenivelare de segment ST în funcție de evoluție în intervalul de 6 luni după externare

4.1.1.3 Distribuția pe sexe, grupe de vârstă și durata spitalizării

Din cei 55 de pacienți ai lotului test, 28 de pacienți au fost de sex feminin (ceea ce reprezintă 51%), iar 27 de sex masculin (adică 49% din totalul pacienților). Repartiția pe sexe, a lotului cu angină instabilă și infarct miocardic non-Q sunt redată în figura 22.

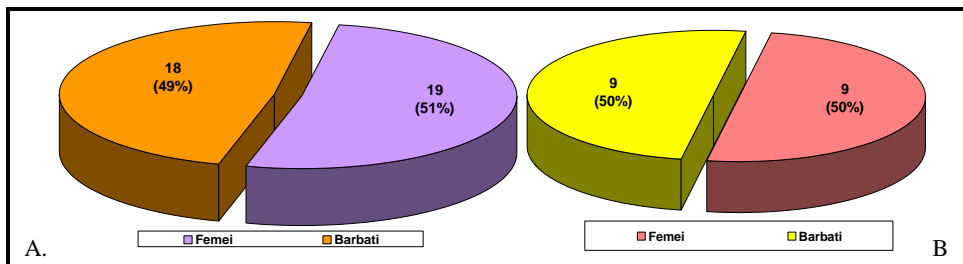


Figura 22 – Distribuția pe sexe:
A. – pacienții cu angină instabilă; B – pacienții cu infarct miocardic non-Q

Nu sunt diferențe semnificative în ceea ce privește vârsta pacienților cu angină instabilă și infarct miocardic non-Q. Nu apar diferențe semnificative nici între pacienții cu evoluție favorabilă și nefavorabilă în ambele loturi test. În figura 23 este redată distribuția pacienților cu AI sau IMA non-Q pe grupe de vârstă. Se observă că majoritatea pacienților incluși în acest studiu au vârsta cuprinsă între 50 - 75 ani.

În ceea ce privește durata de spitalizare (fig. 24) există un număr de zile de internare semnificativ mai mic la pacienții diagnosticați cu angină instabilă față de cei cu infarct miocardic non-Q (7.86 ± 2.82 vs 10.33 ± 2.22 , $pT=0.001$). De asemenea, se înregistrează o spitalizare mai lungă la pacienții cu angină instabilă și evoluție nefavorabilă față de pacienții cu angină instabilă și evoluție favorabilă (9.5 ± 3.06 vs. 7.15 ± 2.36 , $pT= 0.044$).

Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între pacienții cu infarct miocardic non-Q cu evoluție nefavorabilă și cei cu evoluție favorabilă ($pT=0.6$) în ceea ce privește durata spitalizării. Pacienții cu NQ-IMA și evoluție favorabilă beneficiază de o perioadă de spitalizare semnificativ mai lungă decât pacienții cu AI și evoluție favorabilă (7.15 ± 2.36 vs. 9.83 ± 1.75 , $pT=0.001$)

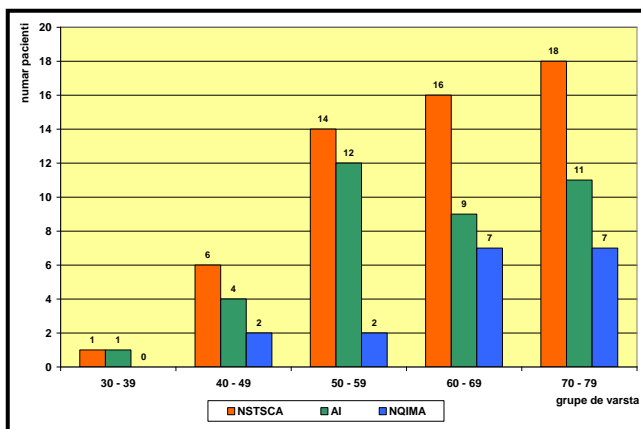


Figura 23 – Distribuția pacienților înrolați în studiu pe grupe de vârstă

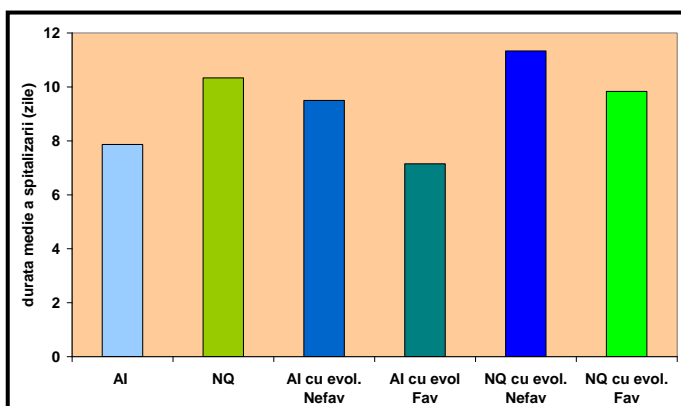


Figura 24 – Durata medie de spitalizare a pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST

Distribuția pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST în funcție de antecedentele cardiovasculare aterotrombotice, profilul lipidic și preexistența diabetului zaharat

Au fost identificați în grupul test pacienții cu antecedente de boală aterotrombotică (fig.25), și anume, pacienții cu antecedente de boală cardiacă ischemică (17% din totalul pacienților cu NSTSCA) și accident vascular cerebral ischemic (3% din pacienții lotului test).

Din totalul de 55 de pacienți incluși în studiu, 23 de pacienți, adică 42% din pacienții înrolați (16 pacienți diagnosticați cu angină instabilă și 7 pacienți cu infarct miocardic non-Q) au fost diagnosticați cu dislipidemie, prezentând un profil lipidic modificat. Profilul lipidic normal a fost definit astfel : LDL-colesterol < 160 mg/dl; HDL-colesterol \geq 35 mg/dl; colesterol total <250 mg/dl și trigliceride < 150 mg/dl.

Pacienții cu tratament dietetic și/sau medicamentos pentru diabet sau cu nivelul glicemiei peste 115 mg% au fost considerați ca având diabet.

Acești pacienți au fost analizați separat, comparativ cu pacienții diagnosticați cu angină instabilă și infarct miocardic non-Q care nu prezentau antecedente de boală cardiovasculară, profil lipidic modificat sau diabet zaharat.

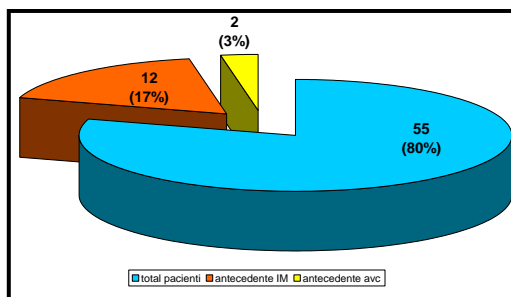


Figura 25 – Distribuția pacienților cu antecedente de boală aterotrombotică

Tabel nr. IX

Vârsta și durata spitalizării la pacienții cu antecedente aterotrombotice, modificări ale profilului lipidic și existența diabetului zaharat

		varsta	durata internării		
APP	med. art.	60.00	8.83	pT (vs. AI)	0.56 0.59
	dev. std.	10.72	2.66	pT (vs. NQ)	0.89 0.35
DZ	med. art.	58.17	9.00	pT (vs. AI)	0.35 0.28
	dev. std.	9.40	3.74	pT (vs. NQ)	0.06 0.38
DLP	med. art.	61.39	8.78	pT (vs. AI)	0.90 0.15
	dev. std.	9.51	2.15	pT (vs. NQ)	0.24 0.13

În ceea ce privește vârsta pacienților și durata spitalizării, nu apar modificări semnificative între pacienții cu dislipidemie, diabet zaharat sau antecedente de boală aterotrombotică (APP) și pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, dar fără această constelație prezentată (tab. IX).

4.1.2 Criterii de excludere din studiu

Criteriile de excludere din studiu a pacienților au fost:

- ✓ pacienți cu vârstă peste 75 de ani;

- ✓ diagnostic invalid al modificărilor de segment ST cauzat de: fibrilație atrială, bloc major de ramură stângă, hipertrofie ventriculară stângă, ritm de pacemaker – acestea sunt condiții care induc modificări secundare de fază terminală;
- ✓ boli inflamatorii intercurrente, intervenții chirurgicale sau trauma recente (sub trei luni), existența unui neoplasm, fiid condiții care pot modifica reactanții de fază acută sau balanța oxidant/antioxidant;
- ✓ terapia anticoagulantă orală în ultimele patru săptămâni, deoarece terapia anticoagulantă poate interfera cu determinarea cantitativă a superoxid dismutazei;
- ✓ terapia cu vitamine în ultimele trei luni;
- ✓ fumător curent;
- ✓ pacienții care nu au fost de acord să participe la acest studiu.

Determinările hematologice, ale mieloperoxidazei și studiul enzimelor antioxidante (superoxid-dismutază - SOD, glutat-ion-peroxidază – GPx, glutat-ion-reductază – GR, statusul total antioxidant - TAS) au fost efectuate pe lotul test în dinamică, astfel: la internare, la 48 de ore și la externare. Determinările biochimice ale markerilor de necroză cardiacă (creatinkinaza, creatinkinaza – MB, troponină I), ale glicemiei, reactanților de fază acută, profilul lipidic și creatinina au fost efectuate în primele 24 de ore de la internare.

Astfel a fost posibilă surprinderea modificărilor fiziopatologice ce caracterizează placa aterosclerotică vulnerabilă.

4.1.3 Structura lotului martor

Pentru constituirea unui sistem de referință cât mai valid în vederea interpretării rezultatelor obținute prin investigarea lotului test, măsurarea parametrilor analizați (de hematologie, biochimie, stres oxidativ) s-au efectuat și pe un lot martor, format din 18 pacienți clinic sănătoși (9 femei, 9 bărbați), cu vârstă cuprinsă între 40 – 55 de ani, care au participat voluntar la acest studiu.

4.1.4 Recoltarea materialului biologic de studiu

Toate determinările s-au efectuat din sângele recoltat prin puncție venoasă, în trei momente ale perioadei de internare:

T1 – în momentul internării, după confirmarea diagnosticului bazat pe simptomatologie, EKG și determinarea markerilor de necroză;

T2 – la 48 de ore de la internare;

T3 – în momentul externării.

Sângele (4.5 ml) necesar pentru determinarea superoxid-dismutazei, glutat-ion-peroxidazei a fost recoltat în tuburi heparinizate (0.5 ml heparina). Pentru determinarea profilului lipidic (colesterol total, HDL-colesterol, trigliceride) s-a utilizat sânge recoltat pe EDTA-K₃ (2 ml), care s-a centrifugat la 3000 rpm, folosindu-se plasma astfel rezultată. Celelalte determinări biochimice s-au efectuat din ser.

4.3 PRELUCRAREA STATISTICĂ A DATELOR

Datele obținute în urma fiecărei determinări au fost introduse în tabele, fiind prelucrate și analizate statistic, iar apoi reprezentate grafic.

Au fost determinați pentru fiecare parametru cuantificabil din punct de vedere matematic **indicatori statistici caracteristici**.

În lucrarea mea am utilizat testul Student, aspect impus pe de o parte de faptul că, caracteristicile analizate sunt măsurabile, cantitative, iar pe de altă parte de volumul mic al eșantioanelor de studiu.

5. REZULTATE ȘI DISCUȚII

Accentul în acest studiu s-a axat, în principal, pe componenta oxidativă, cu producerea în exces a speciilor reactive ale oxigenului (SRO) și evidențierea markerilor de instabilitate și inflamație a plăcii (mieloperoxidaza și proteina C reactivă înalt sensibilă). Deoarece evidențierea directă a SRO impune utilizarea unor tehnici greu accesibile, studiul acestora l-am efectuat indirect, prin măsurarea activității sistemelor protective antiradicalare (TAS, SOD, sistemul glutationului) precum și prin determinarea unor parametrii biochimici care să oglindească modificările apărute în desfășurarea proceselor metabolice, fie sub influența SRO, fie sub influența intensificării acțiunii sistemelor protective antiradicalare.

Datele obținute la internarea pacienților diagnosticați cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST (angină instabilă sau infarct miocardic non-Q), la 48 de ore de la internare și la externarea lor, după prelucrarea statistică sunt redată în continuare sub formă de tabele și grafice, rezultatele obținute fiind ulterior analizate comparativ cu datele furnizate de literatura de specialitate până în acest moment.

5.1 REZULATELE PRIVIND MARKERII DE NECROZĂ MIOCARDICĂ

Toate studiile arată că biomarkerii, precum creatinkinaza totală, CK-MB (creatinkinaza banda miocardică – creatine kinase myocardial band), troponina I, troponina T, mioglobina sunt utile în diagnosticul precoce al sindroamelor coronariene acute, permițând diagnosticul diferențial între AI și NSTEMI.

Troponinele cardiace sunt markerii preferați pentru diagnosticul injuriei miocardice, constituind la ora actuală „**standardul de aur**” în diagnosticul pacienților cu durere precordială.

Având în vedere că troponinele sunt markeri fiabili ai necrozei celulelor miocardice, aspect deja demonstrat, studiile recente se axează pe informațiile de prognostic pe care le poate furniza determinarea nivelului lor, acest aspect fiind analizat și în studiul de față, pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic non-Q fiind urmăriți timp de 6 luni după externare, notându-se apariția **evenimentelor cardiace majore** (s-au luat în considerare numai reinternările cauzate de ischemie miocardică recurentă, necesitatea de revascularizare sau decesul de cauză cardiovasculară) survenite în această perioadă.

Tabel nr. X

Analiza comparativă a markerilor de necroza la pacienții cu angina instabilă și infarct miocardic fără undă Q

		LDH	CK-total	CK-MB	Tn-I
AI	med. art.	485.2973	152.4595	16.2811	0.7532
	dev. std	277.2767	97.1513	26.5924	0.6104
nonQ	med. art.	751.8889	717.4444	23.7500	22.0056
	dev. std	345.5379	575.7883	20.3610	17.1991
pT		0.0073	0.0032	0.3845	0.0009

Markerii de necroză miocardică sunt crescuți semnificativ statistic la pacienții cu NQMI față de pacienții diagnosticați cu AI, acesta fiind de fapt și criteriul biochimic de diferențiere a celor două entități ale sindromului coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (tab. X).

În momentul prezentării pacientului cu durere precordială, în serviciul de urgență, nivelul plasmatic al troponinelor cardiace poate fi considerat factor de

predicție a riscului la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST. În prezent, există un număr redus de studii care să demonstreze abilitatea troponinei de a selecta pacienții care să beneficieze de tratament conservator sau invaziv.

În SCA, unele studii prospective au demonstrat că troponina T și I prezintă o precizie de diagnosticare comparabilă cu, dacă nu chiar mai bine decât, creatinkinaza-MB și, de asemenea, prezic riscurile pentru evenimente cardiace adverse pe termen lung. Această evaluare prospectivă a „ipotezei troponinei” (266) demonstrează utilitatea determinării TnI sau TnT pentru identificarea pacienților cu AI sau infarct miocardic nonQ, care ar trebui să fie gestionați cu o strategie terapeutică invazivă precoce.

De asemenea, nivelurile crescute a troponinelor cardiace identifică pacienții diagnosticați cu AI/NSTEMI cu mai multe leziuni coronariene complicate, cu trombi intracoronarieni, și cu alterări ale fluxului sanguin la nivelul țesutului miocardic. Aceasta constatare anticipează că, TnI și TnT ar fi utile pentru selectarea pacienților, care pot beneficia, cel mai probabil, de terapie antiplachetară și antitrombotică potentă.

Datele rezultate din studiul prezent sunt în concordanță cu alte studii, care au arătat că nivelurile plasmatice crescute ale TnI poate ameliora stratificarea riscului la pacienții cu sindrom coronarian acut, identificând pacienții cu risc crescut de a dezvolta evenimente cardiace majore în următoarele 6 luni după externare. Antman et al. a raportat că cTnI furnizează informații prognostice utile și îmbunătățește predicția riscului de deces la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST (AI/NSTEMI).

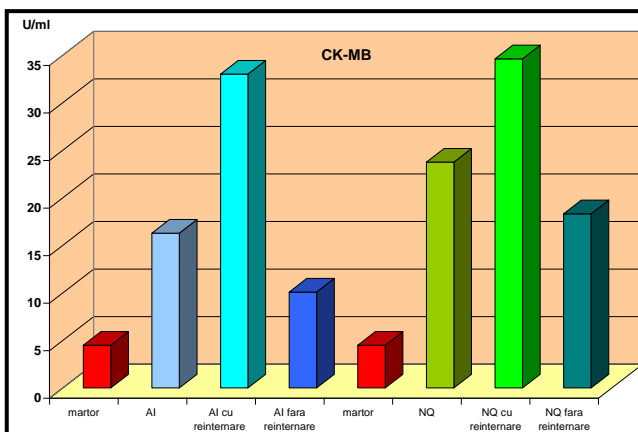


Figura 33 – Reprezentarea grafică a valorilor medii a izoenzimei CK-MB la pacienții cu NSTEMI, în momentul confirmării diagnosticului

Cu toate că, studiul meu indică faptul că testarea troponinei furnizează informații independente de prognostic, sunt necesare analize suplimentare pentru a confirma aceste constatări, la pacienți mai puțin selectați (așa cum sunt aleși pacienții din studiul de față), precum și pentru a stabili valoarea acestor informații în luarea deciziei clinice corespunzătoare. În plus, relevanța clinică a nivelurilor scăzute ale troponinei în rândul pacienților cu AI/NSTEMI rămâne neclar, încă.

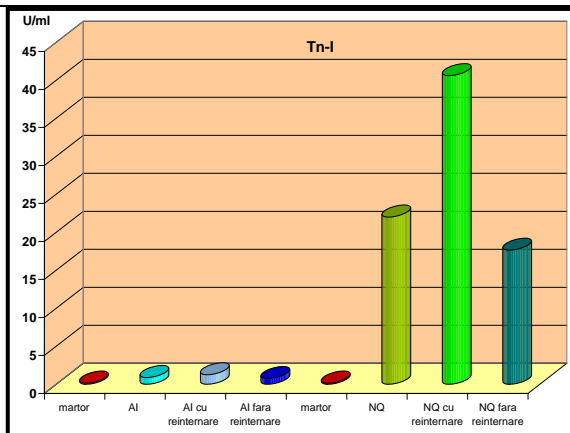


Figura 34 – Reprezentarea grafică a valorilor medii a Troponinei I la pacienții cu NSTEMI, în momentul înrolării în studiu

Studiul nostru demonstrează o creștere mai mare a nivelului CK-MB la pacienții cu AI/NSTEMI și evoluție nefavorabilă după externare față de pacienții cu evoluție bună, dar fără să atingă valoare semnificativ statistic.

5.2 REZULTATELE ANALIZELOR GENERALE A PACIENTILOR CU SINDROM CORONARIAN ACUT FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE ST

5.2.1 Rezultate și discuții legate de nivelul plasmatic al creatininei la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST

În tabelele XIX, XX, XXI și figura 35 sunt redate valorile creatininei obținute la înrolarea în studiu, a pacienților diagnosticați cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (vezi anexe).

Analiza comparativă a celor două subgrupe de pacienți cu NSTEMI evidențiază o creștere semnificativ statistic a valorilor creatininei serice la pacienții cu NSTEMI și reinternări ulterioare (datorită apariției unor evenimente cardiovasculare majore la acești pacienți, care au impus reinternarea) comparativ cu pacienții cu NSTEMI și evoluție favorabilă (tabel XX). Nu s-au înregistrat diferențe semnificative a nivelului creatininei serice între pacienții cu AI și cei cu NSTEMI (tab.XXI).

Datele din literatura de specialitate cu privire la variațiile nivelului plasmatic al creatininei serice sunt contradictorii. Studii mai vechi, menționează faptul că în cursul evoluției anginei instabile nivelul creatininei nu se modifică. Date recente din literatura de specialitate demonstrează că, la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST (angină instabilă sau infarct miocardic non-Q) alterarea funcției renale, este un factor predictiv independent al evoluției nefavorabile pe termen scurt (decesul intraspitalicesc, creșterea riscului de sângerare, nefropatia indusă) precum și pe termen mediu (decesul la 30 de zile și 6 luni, apariția accidentului vascular cerebral sau ischemiei recurente la mai puțin de 30 de zile de la evenimentul trombotic acut).

Creșterea creatininei serice, marker al funcției renale este asociată cu o creștere a riscului de deces.

Tabel nr. XIX
Nivelul plasmatic al creatininei la pacienții diagnosticați cu angină instabilă

CREATININA				
prelucrare statistica	Martor	AI	AI cu evoluție nefavorabilă	AI cu evoluție favorabilă
med. art.	0.8283	1.0535	1.2150	0.9937
dev. std	0.1253	0.2511	0.2489	0.2283
pT vs M		0.0002	0.0025	0.0064
pT (AI vs AI cu reinternare)				0.1396
pT (AI vs AI fara reinternare)				0.4198
pT (AI cu reinternare vs AI fara reinternare)				0.0588

Tabel nr. XX
Valoarea plasmatică a creatininei în momentul internării la pacienții cu infarct miocardic non-Q

CREATININA				
prelucrare statistica	Martor	NQ	NQ cu evoluție nefavorabilă	NQ cu evoluție favorabilă
med. art.	0.8283	1.0317	1.3000	0.8992
dev. std	0.1253	0.2682	0.2717	0.1364
pT vs M		0.0116	0.0314	0.2629
pT (NQ vs NQ cu reinternare)				0.1681
pT (NQ vs NQ fara reinternare)				0.0867
pT (NQ cu reinternare vs NQ fara reinternare)				0.0417

Rezultatele studiului prezent sunt în concordanță cu aceste ultime rezultate, nivelul creatininei serice fiind crescut la pacienții cu sindrom coronarian acut, care au necesitat internare pe durata supravegherii de 6 luni datorită unor evenimente cardiovasculare majore ce au survenit în această perioadă (deces de cauză cardiovasculară, revascularizare de urgență sau reinfarctizare).

Disfuncția renală este un marker al afectării vasculare; pacienții cu SCA fără supradenivelare de ST (angină instabilă și NSTEMI), având acest factor de risc comun și cu implicații grave, necesită o supraveghere mai atentă.

În ciuda creșterii frecvenței managementului invaziv al SCA fără supradenivelare de ST, pacienții cu disfuncție renală sunt actual, mai frecvent tratați în mod conservator, cu un rezultat mai slab. De aceea, sunt necesare studii clinice randomizate controlate, care să înroleze pacienți cu disfuncție renală, pentru a confirma dacă un tratament mai agresiv va îmbunătăți rezultatul precar, la această categorie de pacienți.

Tabel nr. XXI
Analiza comparativă a nivelului creatininei la pacienții cu SCA fără supradenivelare de ST

CREATININA

prelucrare statistica	Martor	AI	NQ
med. art.	0.8283	1.0535	1.032
dev. std	0.1253	0.2511	0.268
pT (AI vs NQ)			0.9451

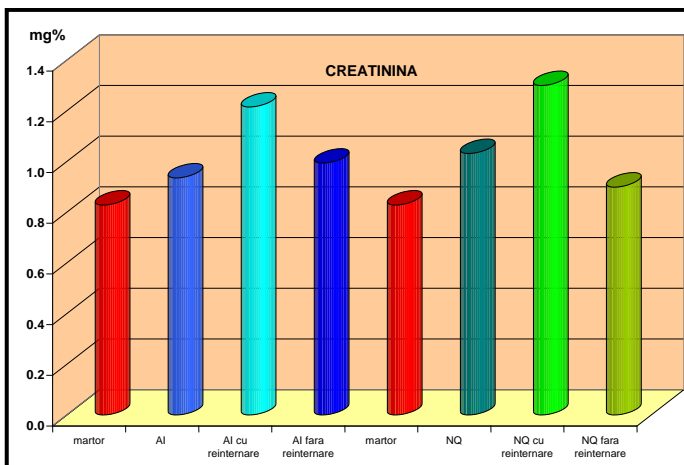


Figura 35 – Reprezentarea grafică a variațiilor concentrației plasmatice a creatininei la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic non-Q

În plus, determinarea creatininei, se impune a fi efectuată în momentul internării deoarece poate limita utilizarea heparinelor cu greutate moleculară mică (HGMM), clearance-ul renal reprezentând principalul mod de eliminare al HGMM și fondaparinei. Cu câteva excepții studiile farmacocinetice au demonstrat că clearance-ul pentru antifactorul Xa, efect al HGMM este puternic corelat cu clearance-ul la creatinină. La pacienții cu clearance al creatininei <30 ml/min, HGMM se acumulează în organism, ceea ce determină creșterea riscului de sângerare a această categorie de pacienți.

5.2.2 Rezultate și discuții legate de nivelul plasmatic al reactanților de fază acută (VSH, fibrinogen) la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST

Markerii inflamatori, ca fibrinogenul și proteina C reactivă pot servi doar ca o reflectare a proceselor biologice care stau la baza declanșării ruperii plăcii aterosclerotice. Cu toate acestea, un rol causal al lor nu poate fi exclus, și prin urmare, pot reflecta un status pro-inflamator, eventual cu efecte negative asupra proceselor de vindecare al plăcii instabile.

Fibrinogenul este un factor important în generarea de punți fibrină-trombocite și formarea trombusului, care sugerează o asociere causală cu tromboza coronariană. Mecanismul prin care fibrinogenul influențează debutul și evoluția bolilor

cardiovasculare aterosclerotice nu este încă pe deplin înțeles. Fibrinogenul este implicat în evoluția pacienților cu angină instabilă, independent de rolul său în hemostază.

Tabel nr. XXII

Variațiile vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) și a fibrinogenului la pacienții diagnosticați cu angină instabilă

prelucrare statistica	Martor		AI		AI cu evoluție nefavorabilă		AI cu evoluție favorabilă	
	VSH	Fib.	VSH	Fib.	VSH	Fib.	VSH	Fib.
med. art.	9.2222	320.3889	24.1351	475.6703	34.7000	555.1200	20.2222	446.2444
dev. std	2.4866	34.4061	13.2165	139.4859	10.8120	188.1015	11.9400	106.6061
pT vs M			<0.0001	<0.0001	0.0002	0.0065	0.0002	<0.0001
pT (AI vs AI cu reinternare)							0.0269	0.2347
pT (AI vs AI fara reinternare)							0.1994	0.3607
pT (AI cu reinternare vs AI fara reinternare)							0.0046	0.1197

Tabel nr. XXIII

Variațiile vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) și a fibrinogenului la pacienții diagnosticați cu infarct miocardic non-Q

Prelucrare statistica	Martor		AI		NQ cu evoluție nefavorabilă		NQ cu evoluție favorabilă	
	Fib.	VSH	Fib.	VSH	Fib.	VSH	Fib.	VSH
med. art.	9.2222	320.3889	28.7222	618.8944	30.3333	636.1000	27.9167	610.2917
dev. std	2.4866	34.4061	25.1859	220.2696	9.1579	300.6471	30.6608	183.4543
pT vs M			0.0058	0.0001	0.0106	0.1122	0.0709	0.0004
pT (AI vs AI cu reinternare)							0.9058	0.8917
pT (AI vs AI fara reinternare)							0.9677	0.8174
pT (AI cu reinternare vs AI fara reinternare)							0.8975	0.8107

În ceea ce privește variațiile VSH, studiile epidemiologice au demonstrat o asociere semnificativă între creșterea VSH-ul și riscul de boli coronariene, în cazul pacienților de sex masculin, aparent sănătoși. VSH reflectă în principal o relație reciprocă existentă între proteinele plasmatice, fiind un marker nespecific de inflamație. Fibrinogenul accelerează viteza de sedimentare a hematiilor prin intensificarea procesului de aglutinare.

La pacienții cu NSTEMI și evoluție favorabilă se înregistrează o creștere semnificativ statistic doar a nivelului fibrinogenului (tab. XXIII) față de valorile înregistrate la lotul de control.

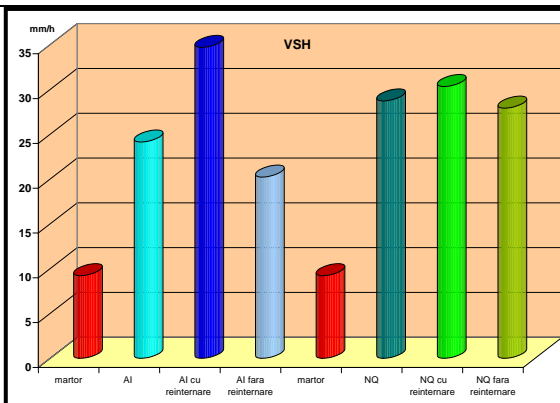


Figura 36 – Reprezentarea grafică a VSH la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Tabel nr. XXIV

Analiza comparativă a reacțiilor de fază acută (VSH și fibrinogen) la pacienții cu SCA fără supradenivelare de ST

		VSH	fibrinogen
AI	med. art.	24.1351	475.6703
	dev. std	13.2165	139.4859
nonQ	med. art.	28.7222	618.8944
	dev. std	25.1859	220.2696
pT		0.4074	0.0363

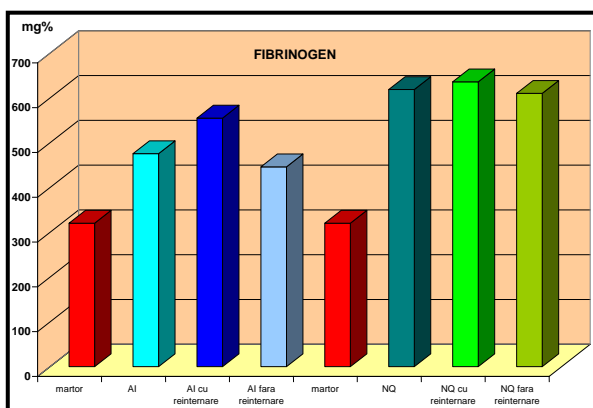


Figura 37 – Reprezentarea grafică a variațiilor concentrației plasmatice a fibrinogenului la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Nu se înregistrează modificări semnificative în subgrupul pacienților cu NSTEMI, în funcție de evoluția clinică a pacienților după externare (pacienți cu sau fără venimente cardiovasculare care să impună reinternarea pe parcursul celor 6 luni de supraveghere).

Analiza comparativă a pacienților diagnosticați cu AI și NSTEMI evidențiază o creștere semnificativă a concentrației plasmatică a fibrinogenului la pacienții diagnosticați cu infarct miocardic fără undă Q.

Studiul prezent demonstrează o creștere semnificativ statistică a nivelului plasmatic al fibrinogenului la pacienții diagnosticați cu infarct miocardic non-Q comparativ cu pacienții cu angină instabilă (tab. XXIV), putând explica procesul de tromboză mai întins existent la această categorie de pacienți. De asemenea, VSH este crescut la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST față de lotul de control.

În concluzie, putem afirma că, similar datelor din literatura de specialitate la pacienții cu angină instabilă, creșterea markerilor inflamatori nespecifici (VSH, fibrinogen) constituie un factor de risc independent pentru evenimente cardiovasculare recurente. Deci, activitatea inflamatorie crescută în momentul internării reflectă gradul de severitate al procesului de bază și poate fi corelată cu evoluția clinică, pe termen scurt sau mediu (6 luni după evenimentul acut).

5.5 REZULTATELE ȘI INTERPRETAREA BIOMARKERILOR DE INSTABILITATE AI PLĂCII ATEROTROMBOTICE

La pacienții cu SCA fără supradenivelare de ST, o provocare importantă și evazivă clinic este aceea de a identifica mai bine acea categorie de pacienți care au un risc crescut de recurență a instabilității plăcii aterotrombotice.

Recunoașterea inflamației, ca o contribuție critică la dezvoltarea aterotrombozei a condus la realizarea de noi abordări în vederea diagnosticului și tratamentului pacienților cu boli coronariene. Inflamația a fost legată de toate etapele de dezvoltare a plăcii vulnerabile, de la depunerea inițială de lipide, la placă ruptă și ulterior complicații trombotice. Este acceptată ipoteza "răspunsului la injurie" conform căreia leziunile aterosclerotice includ infiltrate cu monocite, macrofage și limfocite la nivelul celulelor musculare netede, infiltrate ce reprezintă caracteristica inflamației cronice. Aceste celule sunt autorități importante de reglementare a stabilității plăcii aterosclerotice pe de o parte, dar conduc probabil, și la eliberarea de markeri inflamatori care reflectă activitatea biologică în placa coronariană activă. Astfel, modificările în morfologia și funcția plăcii coronariene ar putea fi evidențiate printr-un nivel crescut al biomarkerilor inflamatori.

Prin urmare, fibrinogenul, proteina C reactivă, mieloperoxidaza pot servi doar pentru a reflecta procesele biologice declanșate de ruptura plăcii. De asemenea, nu este exclus faptul că ele pot reflecta un status pro-inflamator, cu efecte negative asupra proceselor de vindecare ale plăcii instabile care se traduce clinic printr-o evoluție nefavorabilă a pacienților cu SCA, cu risc crescut de evenimente cardiovasculare majore.

4.5.1 Dinamica proteinei C reactivă înalt sensibilă (hs-PCR) la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST

Proteina C reactivă înalt sensibilă (hs-PCR) este o pentraxin circulantă care joacă un rol major în răspunsul imun înnăscut și constituie un biomarker plasmatic stabil pentru un grad scăzut de inflamație. PCR este produsă în principal în ficat, ca parte a răspunsului inflamator de fază acută. Cu toate acestea, PCR este, de asemenea, exprimată în celulele musculare netede ale arterelor aterosclerotice și a fost implicată în multiple aspecte ale aterogenezei și plăcii vulnerabile, inclusiv în expresia moleculelor de adeziune, inducerea eliberării de oxid nitric, alterarea funcției complementului și inhibarea fibrinolizei intrinseci.

Analiza comparativă a valorilor plasmatice a hs-PCR la pacienții cu SCA fără supradenivelare de ST evidențiază valori mai mari, semnificativ statistic la pacienții diagnosticați cu NSTEMI (tab. LXVII, fig. 60) explicând astfel procesul inflamator mai intens care se desfășoară la această categorie de pacienți.

Tabel nr. LXVII

Compararea nivelului plasmatic a PCR (mg/l) între pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic non-Q

		T1	T2	T3
		Internare	48 ore	externare
pacienți cu AI	med. art.	7.1838	6.9270	5.0243
	dev. std	2.2523	3.3593	2.9776
pacienți cu nonQ	med. art.	9.9556	9.0444	7.5191
	dev. std	1.2477	1.4160	2.0128
pT		<0.0001	0.0018	0.0006

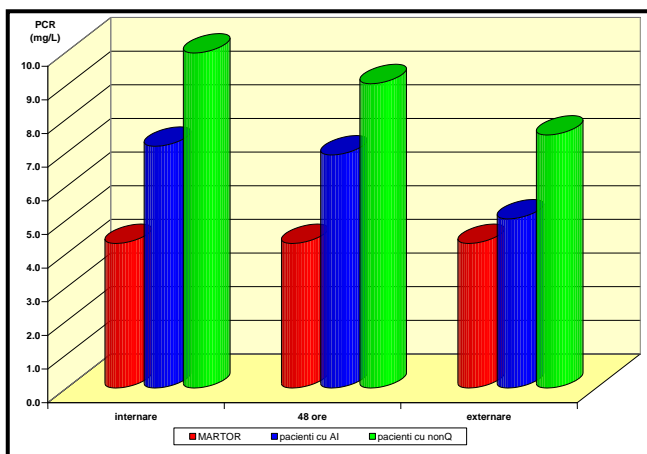


Figura 60 – Dinamica nivelului PCR la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST (angină instabilă, infarct miocardic non-Q)

Constatările noastre pot avea relevante implicațiile practice, deoarece concentrațiile serice scăzute a hs-PCR în momentul externării identifică un grup de pacienți cu SCA fără supradenivelare de ST cu risc scăzut de complicații cardiovasculare pe durata de urmărire de 6 luni. În schimb, valorile crescute ale PCR pe toată durata internării (deci, inclusiv în momentul externării) identifică pacienții cu risc ridicat, ce pot beneficia de o mai urmărire clinică mai atentă, de un tratament anti-trombotic potent și, eventual, terapie antiinflamatoare. Cunoașterea precisă a factorilor declanșatori ai inflamației precum și factorii determinanți a răspunsului individual poate deschide noi căi de abordare terapeutică.

5.5.2 Dinamica mieloperoxidazei (MPO) la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST

În prezent, la pacienții cu angină instabilă există dovezi ale activării și degranulării leucocitelor și o extinsă infiltrare cu monocite și neutrofile apare în fisură și placa trombozată a pacienților cu sindrom coronarian acut. In vitro, studiile sugerează numeroase mecanisme prin care leucocitele pot afecta stabilitatea plăcii în sindroamele coronariene acute.

Un participant potențial este o enzimă leucocitară – mieloperoxidaza. Mieloperoxidaza (MPO) este o proteină eliberată în timpul degranulării neutrofilelor și monocitelor ce pare a fi un biomarker de activare în sindroamele coronariene acute. Reprezintă 4% din totalul proteinelor celulare iar MPO eliberat de neutrofile reprezintă 95% din totalul MPO circulant.

Tabel nr. LXXXII

Varoarea medie și derivația standard a mieloperoxidazei la pacienții diagnosticați cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

		T1	T2	T3
		Internare	48 ore	externare
pacienți cu AI	med. art.	1.5622	2.2405	2.0568
	dev. std	0.8636	0.9906	0.9532
pacienți cu non-Q	med. art.	2.0944	1.7333	1.4056
	dev. std	0.6611	0.6334	0.5651
pT		0.0107	0.0466	0.0045

Tradițional, MPO a fost considerată a fi un agent bactericid, dar studii recente subliniază importanța MPO în progresia și evoluția bolilor coronariene acute. Mieloperoxidaza exercită efecte proaterogene, cum ar fi: oxidare LDL care devine aterogen precum și modificarea oxidativă a apolipoproteinei (apo) AI, cu atenuarea capacității sale de a promova efluxul de colesterol. De asemenea, mieloperoxidaza diminuează și biodisponibilitatea oxidului nitric ceea ce conduce la o disfuncție endotelială. Această combinație dăunătoare culminează cu conceptual că MPO poate fi un mediator activ al procesului aterogenic.

În 2005, un test pentru MPO a fost aprobat de către US Food and Drug Administration pentru evaluarea riscurilor în cazul pacienților care se prezintă în serviciul de urgență pentru durere toracică. Mocatta et al. raportează o asocierie între MPO, măsurată după un infarct miocardic acut și mortalitatea în perioada 5 ani de urmărire post-infarct. În plus, el examinează și propune anumiți mediatori de risc asociați cu MPO.

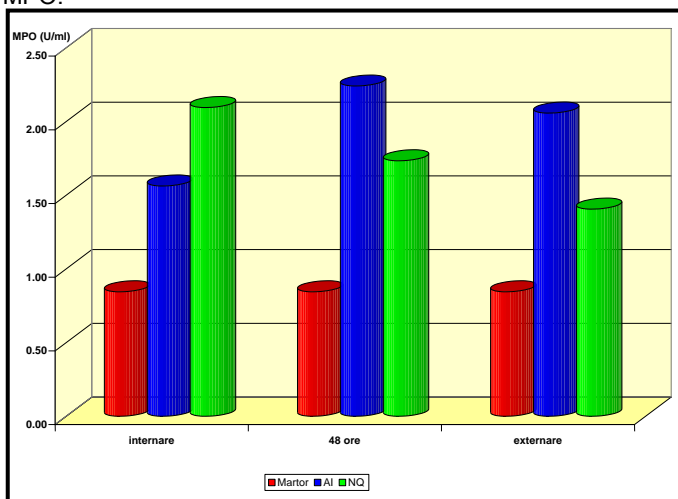


Figura 65 – Reprezentarea grafică a variațiilor nivelului MPO în cele trei momente ale spitalizării la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST

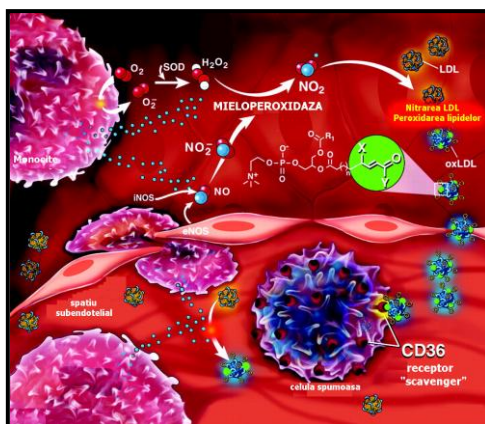


Figura 67 – Generarea speciilor reactive de oxigen și azot de către MPO cu generarea LDL-aterogenic (după Nicholls, 2005)

Este deja cunoscut faptul că nivelul MPO poate prezice evenimentele cardiovasculare viitoare la pacienții cu dureri precordiale după corecția factorilor de risc tradiționali. Dar, până în prezent nu este stabilit cu certitudine dacă MPO poate fi considerat factor de risc în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de ST. Pentru a putea introduce în practica curentă determinarea MPO la toți pacienții cu

NSTEMI în prezent, în Europa s-a încheiat un studiu pentru evaluarea pacienților cu suspiciune de sindrom coronarian acut. Studiul a inclus 1500 de pacienți, iar începerea procesării datelor v-a demara în iulie 2009.

Rezultatele studiului meu sunt în concordanță cu aceste date din literatura de specialitate, MPO putând fi utilizat în diagnosticul și stratificarea riscului la pacienții diagnosticați cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST.

Mai mult valoarea clinică a MPO poate fi deosebită la pacienții cu niveluri normale Tn-I, la care studiul prezent demonstrează o creștere semnificativ statistic precoce, din momentul internării, identificând astfel un grup de pacienți ce pot scăpa investigațiilor de rutină.

De aceea, putem afirma că, în contrast cu troponinele, creatinkinaza-MB, hs-PCR nivelul plasmatic al MPO poate identifica pacienții cu risc pentru evenimente cardiace, în absența necrozei miocardice, ceea ce face ca MPO să fie utilă în stratificarea riscului la pacienții cu durere toracică acută ce se prezintă în camera de urgență.

Dar, MPO este și un participant important, ce stă la baza proceselor fiziopatologice din cadrul SCA, intervenind în inițierea, dezvoltarea și apariția complicațiilor plăcii vulnerabile. De aceea, dezvoltarea unui inhibitor al MPO poate reprezenta o nouă strategie terapeutică pentru prevenirea și întreruperea dezvoltării plăcii vulnerabile.

De asemenea, prin intermediul căii catalizate de MPO sunt generate specii reactive de oxigen (ROS), (fig. 67) care pot avea un impact substanțial privind promovarea evenimentelor inflamatorii, contribuind astfel, la mai multe etape ale procesului aterosgenic. Simultan cu activarea ROS este stimulat și sistemul antiradicalar endogen (în principal superoxid-dismutaza).

Intervenția MPO în generarea ROS explică și motivul pentru care în lucrarea de față am dorit să studiez și modalitatea în care, antioxidanții endogeni participă la diminuarea efectului ROS și, dacă aceștia pot fi considerați factor de prognostic în evoluția pacienților cu SCA fără supradenivelare de ST.

5.6 REZULTATELE ȘI INTERPRETAREA MARKERILOR STRESULUI OXIDATIV

Dovezile sugerează că speciile reactive de oxigen (ROS), pot juca un rol important în patogenia sindroamelor coronariene acute. ROS sunt capabile să reacționeze cu lipidele nesaturate și să inițieze auto-perpetuarea în lanț a reacțiilor de peroxidare a lipidelor membranare (fig.67). Radicalii liberi pot provoca, oxidarea grupurilor sulfidril proteice și de asemenea, este posibilă scindarea componentelor acizilor nucleici. Antioxidanții miocardici inhibă sau întârzie deteriorarea oxidativă a proteinelor subcelulare, glucidelor, lipidelor și ADN-ului. Există dovezi că antioxidanții pot realiza o protecție împotriva radicalilor liberi, care sunt responsabili pentru daunele induse de reperfuție și peroxidarea lipidelor, și prin urmare, pot inhiba tromboza, afectarea miocardică și aritmiile ce pot apare în cursul evoluției SCA.

Sistemele protectoare antioxidante ale organismului acționează în anumite etape ale formării radicalilor liberi și sunt interconectate metabolic pentru a-și asigura regenerarea și capacitatea antioxidantă la un nivel ridicat și în toate celulele organismului:

➤ antioxidanții primari (superoxid-dismutaza, catalaza, glutation-peroxidaza) previn formarea de noi radicali liberi;

➤antioxidanții secundari (de exemplu, vitamina E, C, beta-caroten, acid uric, bilirubina, albumina) elimină noii radicali liberi formați, care pot iniția reacții în lant;

➤antioxidanți terțiari (cum ar fi, enzime de reparație a ADN-ului, metionin-sulfoxid-reductaza) care repară structurile celulare alterate de atacul radicalilor liberi.

Atunci când există un adaos excesiv de radicali liberi din surse exogene adăugat la producția endogenă, sistemul tisular de apărare devine copleșit, ceea ce conduce la deteriorarea oxidativă a țesuturilor.

În studiul meu, am evaluat gradul de implicare al stresului oxidativ la pacienții cu SCA fără supradenivelare de ST, reflectat prin modificarea activității sistemelor antioxidante (urmărite în dinamică, la momentele T₁, T₂ și T₃ ale perioadei de spitalizare), precum și aprecierea acestor valori comparativ cu valorile obținute la un lot martor (valorile obținute la pacienții incluși în studiu pot fi vizualizate în anexe).

Ceea ce doresc să precizez este faptul că, din analiza studiilor publicate până în prezent, am constatat că:

✓ loturile sunt formate dintr-un număr mic de participanți: studiul lui Horiuchi (169) a inclus 14 pacienți cu angină instabilă, în timp ce în studiul său, Dubois-Rand (102) a inclus 9 pacienți cu infarct miocardic non-Q. Cel mai mare studiu identificat a fost a lui Blankenberg care a inclus 636 de pacienți, dar acest studiu analiza pacienți din tot spectrul sindroamelor coronariene acute (cu angină instabilă au fost investigați doar 130 de pacienți, în timp ce pacienții cu NSTEMI au fost excluși din studiu);

✓ studiile nu au urmărit în dinamică variațiile sistemelor antioxidante;

✓ există un număr foarte mic de studii care să urmărească variația antioxidantilor la pacienții diagnosticați cu infarct miocardic non-Q;

✓ nu există o comparație directă a nivelului antioxidantilor cu urmărirea dinamică (pe durata spitalizării pentru evenimentul coronarian acut), la pacienții cu AI și NSTEMI.

5.6.1 Dinamica statusului antioxidant total (TAS) la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST

Statusul total antioxidant reprezintă modalitatea de apreciere a mecanismelor protective antioxidante globale din serul sanguin ca răspuns la producerea speciilor reactive ale oxigenului în condiții de instabilitate a plăcii aterosclerotice.

Studiul nostru demonstrează că ambele grupuri de pacienți (cei cu AI și NSTEMI) au prezentat variații ale TAS, în conformitate cu unele rezultate din studiile de specialitate. Dimpotrivă, studiul recent al lui Kerkeni, care a inclus 100 de pacienți cu boala coronariană a demonstrat că nu există diferențe semnificative a TAS comparativ cu lotul de control.

Care ar putea fi relevanța acestor date? Este cunoscut faptul că anomaliile de perete vascular pot persista zile până la săptămâni după evenimentul coronarian acut. Aparent, această disfuncție este cauzată de generarea radicalilor liberi și a oxidanților, putând determina apariția aritmiilor, complicații relativ frecvente la pacienții cu AI și a disfuncției miocardice. Pe de altă parte, lipidele peroxidate, produse de radicalii liberi ce alterează structura lipidelor, pot provoca leziuni ale celulelor endoteliale, cu scăderea generării de prostaciline vasculare, promovând astfel tromboza. Se constituie astfel, un cerc vicios de accentuare a trombozei.

Tabel nr. LXXXVIII

Compararea nivelului plasmatic al TAS la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic non-Q

		T1	T2	T3
		internare	48 ore	externare
pacienți cu AI	med. art.	1.5046	1.3997	0.8824
	dev. std	0.4342	0.4892	0.2468
pacienți cu nonQ	med. art.	1.3533	1.4395	1.7178
	dev. std	0.2649	0.4245	0.8300
pT		0.0641	0.9300	0.0014

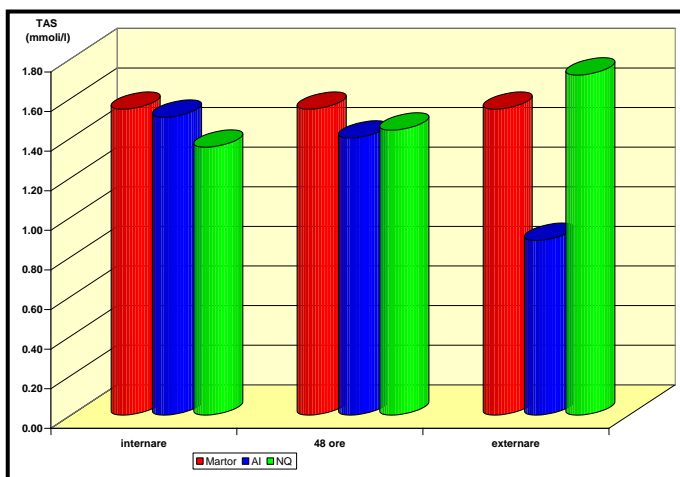


Figura 68 – Variația plasmatică a TAS la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Toate aceste efecte, cauzate de o ineficiență a sistemelor antiradicalare pot explica parțial riscul de complicații care se evidențiază îndeosebi la pacienții cu SCA, care la externare au avut un nivel scăzut al TAS plasmatic, precum și complexitatea modificărilor adaptative produse ca răspuns la creșterea producției de radicali liberi ai oxigenului.

5.6.2 Modificările dinamice ale glutatonei (GR) la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST

Se cunoaște că glutatonea (GSH) reprezintă un constituent central al sofisticatului sistem adaptativ de apărare antiradicalară fiind considerat cel mai răspândit tiol, cu greutate moleculară mică, la nivel intracelular. Spre deosebire de grupările SH ale unor enzime care sunt protejate de lanțul polipeptidic al structurii lor, grupările SH din alcătuirea GSH se oferă, ca primă țintă, în fața atacului radicalilor liberi, transformând glutatonea redusă în glutatone oxidată (GSSG). Glutatonea există în celule atât în formă redusă cât și în formă oxidată, forma redusă fiind însă predominantă (forma oxidată reprezintă mai puțin de 10% din glutatonea totală).

Glutation-reductaza (GR) reprezintă un factor antioxidant principal, esențial în desfășurarea ciclului redox al glutatationului (fig.72).

GR catalizează transformarea glutatationului oxidat în glutation redus menținând nivele adecvate de glutation celular, implicat într-un număr mare de reacții, prin care se realizează reducerea unor compuși biochimici ce intră în alcătuirea unor componente celulare esențiale sau participă la desfășurarea proceselor metabolice celulare .

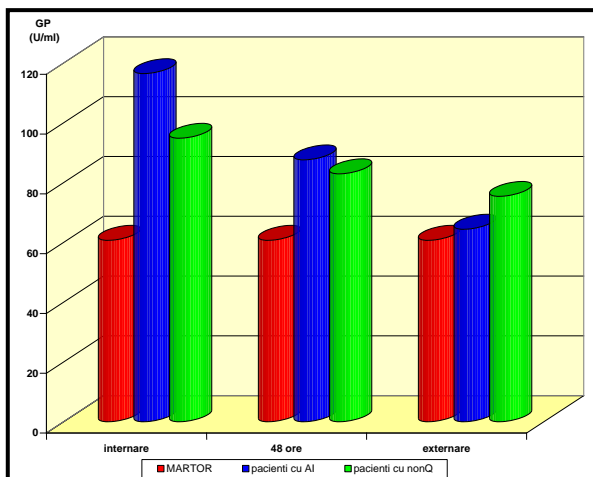


Figura 75 – Variațiile nivelului plasmatic al GR la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST

În ceea ce privește datele din literatura de specialitate acestea sunt contradictorii. Unele studii demonstrează că, în SCA fără supradenivelare de ST se înregistrează o creștere a nivelului glutatation-reductazei , altele evidențiază o scădere a GR, în timp ce alte studii au afirmat că glutatation-reductaza și glutatation-peroxidaza rămân nemodificate. Este de remarcat și faptul că, într-un singur studiu s-a făcut distincția între pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic non-Q (constituit doar din 9 pacienți). Pacienții au fost investigați separat și s-au făcut referiri cu privire la diferențele existente între cele două grupuri, cu privire la variațiile sistemului antioxidant: glutatation-reductază, glutatation-peroxidază și superoxid-dismutază (102).

Studiul nostru demonstrează că, la pacienții cu angină instabilă există o creștere semnificativă în activitatea enzimei ca urmare a necesităților de refacere a glutatationului redus prin transformarea glutatationului oxidat (GSSG) sub acțiunea GR, în timp ce, la pacienții cu infarct miocardic non-Q, unde probabil că există o intensificare și a stresului oxidativ, se observă o creștere moderată, mai mică decât la pacienții cu AI, probabil ca urmare a diminuării stimulării activității acesteia prin reducerea substratului (GSSG). O intensificare a producerii GSSG la nivel eritrocitar ar putea determina însă și efluxul activ al acestuia, consecința fiind depleția depozitelor eritrocitare de glutatation, a căror refacere se efectuează însă lent, prin sinteză de novo, ATP-dependență și deci consumatoare de energie, dar GR-independentă. O menținere motivată, crescută a acestui eflux în cazul unui stres oxidativ intens sau de durată compromite procesul GSH-dependent de prevenire și reparare a efectelor oxidative asupra diverselor componente celulare.

5.6.3 Dinamica antioxidantilor eritrocitari în sindromul coronarian acut fără supradenivelare de ST

Eritrocite fiind lipsite de sinteza proteinelor, trebuie să fie echipate cu o serie de mecanisme, care nu sunt încă complet clarificate, pentru a putea contracara modificările celulare induse de speciile reactive de oxigen și azot (RONS) sau, alternativ, pentru a semnaliza sistemul reticulo-endotelial în vederea eliminării celulelor deteriorate.

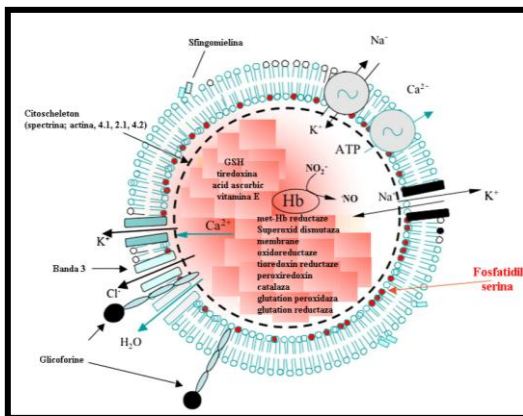


Figura 78 – A. Structura membranelor eritrocitare și mecanismele eritrocitare antioxidante; B. Reprezentarea schematică a modificărilor eritrocitelor circulante dintr-un vas cu leziuni aterosclerotice (după Lang, 2006)

Acest aspect aduce în joc cel puțin trei roluri diferite pentru eritrocite:

- ✓ rol de „dispozitive” scavenger pentru speciile reactive de oxigen și azot (RONS), ceea ce poate îmbunătăți apărarea antioxidantă a organismului;
- ✓ rol de ”gloanțe” pro-oxidante, acestea putând contribui la formarea unui micromediu oxidativ;
- ✓ ”mediatori de semnalizare”, eritrocitele putând furniza informații pe distanțe lungi.

Aceste modalități de intervenție a eritrocitelor au fost parțial explicate în studiile experimentale și ex vivo dar, mai recent, moduri noi de înțelegere, provin din studiile efectuate în sângele periferic, obținut în diferite condiții patologice, eritrocitele fiind considerate biomarkeri de afișare a stresului oxidativ, acest aspect fiind, de fapt, urmărit și în lucrarea de față. Unele lucrări recente au propus ca eritrocitul să fie considerat „celulă reporter” pentru statusul antioxidant al întregului organism.

În condiții fiziologice, eritrocitele sunt considerate a fi importanți „scavenger” circulatori. Eritrocitul este bine echipat cu antioxidanți non-enzimatici, cum ar fi glutationul, tioredoxin, acid ascorbic și vitamina E. În plus, în comparație cu alte tipuri de celule, eritrocitele expun activități ridicate a celor mai importante enzime antioxidante cum ar fi: superoxid-dismutaza, sistemul tioredoxin-reductaza/peroxidoredoxin, catalaza, glutation-peroxidaza, glutation-reductaza, oxido-reductazele membranelor plasmatică pentru a reduce oxidanții extracelulari și, în sfârșit, sistemul methemoglobin reductaza/NADH/glicoliză ce menține forma activă a Fe^{2+} în

hemoglobină [246]. În final, acest puternic aparat antioxidant face din globulele roșii unul din cele mai eficiente sisteme antioxidante dar, care nu sunt încă pe deplin elucidate (fig. 78).

De asemenea, s-a raportat că eritrocitele, prin intermediul RONS scavenger, promovează creșterea și supraviețuirea celulelor T și controlează proteinele citoprotectoare. Ca urmare, formarea leziunilor aterosclerotice este cuplată cu o alterare marcată a celulelor endoteliale, cu o producție considerabilă a radicalilor liberi toxici și a altor mediatori de inflamație, contrabalansată de efectul protector al eritrocitelor. În această situație, eritrocitele pot declanșa un proces de reparație, o funcție benefică dar, încă mult subestimată.

5.6.3.1 Dinamica glutation-peroxidazei eritrocitare (GPx)

Glutation-peroxidazele, conținând în centrul lor catalitic selenocisteina, catalizează reducerea peroxidului de hidrogen și a hidroperoxidilor organici constituind, de asemenea, un mecanism de protecție împotriva agresiunilor oxidative. Aceste enzime colaborează pentru a proteja moleculele biologice de stresul oxidativ atât în interiorul cât și în afara celulelor.

Tabel nr. CXXVI
Analiza statistică și dinamica GPx la pacienții cu SCA fără supradenivelare de ST

		T1 (la internare)		T2 (la 48 de ore)		T3 (la externare)	
		u/ml	u/gHb	u/ml	u/gHb	u/ml	u/gHb
pacienți cu AI	med. art.	199.8649	1.5165	273.8108	1.9771	199.8919	1.4884
	dev. std	59.0311	0.4805	72.5832	0.6103	47.8312	0.3649
pacienți cu nonQ	med. art.	201.1667	1.5100	198.0000	1.5019	200.4444	1.5242
	dev. std	102.1027	0.7604	30.8812	0.3038	32.0573	0.3769
pT		0.7444	0.8405	<0.0001	0.0004	0.9657	0.9336

Familia de enzime GPx deține rolurile de “scavenger” al ROS la nivel vascular și de a proteja biodisponibilitatea NO, menținând astfel funcția normală a celulelor endoteliale și un mediu vascular antitrombotic. Scăderea nivelului izoformei GPX-1 la om a fost recent asociată cu boala coronariană, într-un mod dependent de doză.

Studiul de față, prospectiv, ce a inclus pacienți cu SCA fără supradenivelare de ST (angină pectorală instabilă și infarct miocardic non-Q) a demonstrat o asociere directă existentă între valoarea inițială a GPx și riscul de evenimente cardiovasculare majore în grupul pacienților cu angină instabilă și o asociere inversă cu viitoarele evenimente cardiovasculare letale și non-letale în grupul pacienților cu NSTEMI.

Cu toate că, asocierea dintre stresul oxidativ și dezvoltarea disfuncției endoteliale și a aterosclerozei coronariene a fost bine studiată rolul de prognostic al markerilor oxidative a beneficiat de mai puțină atenție, iar rezultatele până în prezent nu sunt clare.

Într-adevăr, doar 3 studii au examinat asocierea nivelului GPx cu debutul evenimentelor cardiovasculare, iar rezultatele (care au evidențiat o asociere inversă între nivelul ridicat al GPx și a ratei de evenimente adverse în timpul perioadei de supraveghere) au fost parțial în dezacord cu cele ale studiului nostru. Desigur, pacienții din aceste studii au inclus îndeosebi pacienți cu boli cardiace ischemice stabile, în timp ce în studiul nostru toți pacienții au fost admiși cu sindrom coronarian acut. Un alt factor

care trebuie luat în considerare este faptul că metoda prin care am determinat GPx a fost diferită de cea folosită în studiile anterioare, care ar putea contribui, de asemenea, la prezența acestor rezultate diferite.

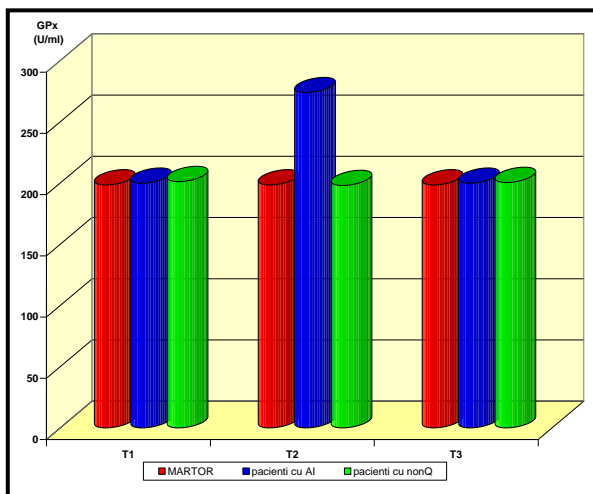


Figura 81 – Reprezentarea grafică a variațiilor GPx la pacienții cu SCA fără supradenivelare de ST, pe durata spitalizării

Studiul nostru arată că, în caz de angină pectorală instabilă, GPx reflectă, un puternic răspuns antioxidant și că acest răspuns, cel puțin în faza acută, nu este asociat cu un prognostic bun, ci cu unul rezervat (pacienții având un risc crescut de a prezenta angină recurentă, deces de cauză vasculară sau revascularizare de urgență pe durata celor 6 luni de supraveghere). În contrast, la pacienții cu NSTEMI, nivelul scăzut al GPx la externare s-a asociat cu creșterea riscului de complicații cardiovasculare viitoare.

5.6.3.2 Dinamica superoxid-dismutazei eritrocitare (SOD)

Superoxid-dismutaza (SOD) reprezintă prima linie de apărare a organismului în fața stresului oxidativ și principalul „scavenger” al superoxidului în toate celulele, cu metabolism predominant aerob. Enzima ce catalizează dismutarea a doi radicali superoxid care se unesc și formează peroxidul de hidrogen controlează astfel nivelul anionilor superoxid, împiedicând inițierea reacțiilor de formare a radicali hidroxil și peroxinitrit, nociv pentru organism.

Există trei subtipuri de SOD care au și localizări diferite. Astfel CuZn-SOD este localizată în citosol, Mn-SOD în mitocondrii și EC-SOD se află în matricea extracelulară asigurând, în corelație cu celelalte sisteme enzimatic, o protecție antioxidantă eficientă atât în citoplasmă cât și extracelulară.

Concentrația intracelulară a enzimei a fost corelată cu rezistența la efectele citotoxice ale oxigenului, observându-se o susceptibilitate crescută față de efectele intoxicației cu SRO la indivizi cu nivele reduse ale acestei enzime.

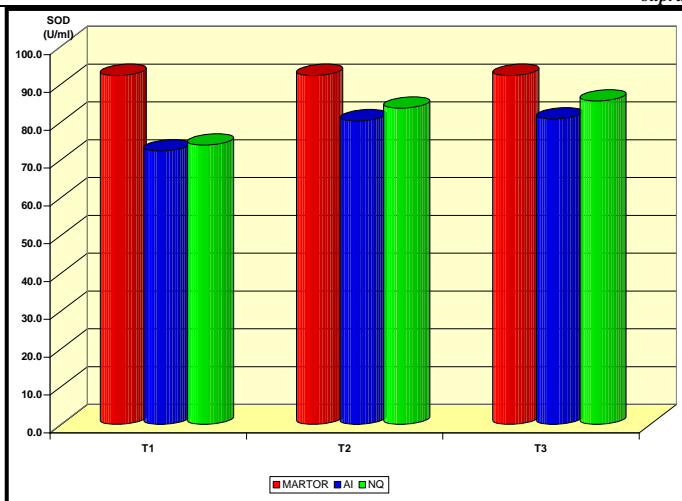


Figura 84 - Nivelurile SOD eritrocitar la pacienții din lotul martor și la pacienții diagnosticați cu SCA fără supradenivelare de segment ST

Tabel nr. CXXXIII

Comparația dinamică a nivelului SOD eritrocitar între pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic non-Q

		T1 (la internare)		T2 (la 48 de ore)		T3 (la externare)	
		u/ml	u/gHb	u/ml	u/gHb	u/ml	u/gHb
pacienți cu AI	med. art.	72.2122	547.5345	80.2000	575.9273	80.71135	602.3114
	dev. std	21.6422	175.965	11.12336	100.8668	15.48909	130.3909
pacienți cu nonQ	med. art.	73.7906	554.2746	83.5389	584.1241	85.43222	670.3709
	dev. std	15.66928	135.9972	8.973477	102.9369	9.983729	106.5873
pT		0.865179	0.910016	0.249029	0.893458	0.274241	0.113398

Există controverse în ceea ce privește dinamica evoluției activității SOD (102) precum și a corelațiilor dintre variațiile nivelului superoxid dismutazei și evoluția clinică ulterioară a pacienților cu angină instabilă. Se are în vedere și necesitatea identificării precoce a pacienților cu risc crescut pentru evenimente coronariene, pentru a putea beneficia de o terapie mai agresivă.

Studiul nostru demonstrează că, o activitate a SOD semnificativ scăzută la externare față de valorile înregistrate la grupul de control ($pT < 0.05$), atât în grupul pacienților cu AI cât și a celor cu NSTEMI se asociază cu risc crescut de evenimente cardiovasculare ce pot apare după externare. În plus, la pacienții cu SCA și evoluție favorabilă nivelul activității SOD crește pe durata spitalizării, la externare nivelul SOD revenind la valori comparative cu lotul de control ($pT > 0.05$).

6. CONCLUZII GENERALE

Cercetarea prezentă și-a propus evidențierea componentei oxidative ce intervine în sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, urmărind mecanismele de acțiune ale acestuia, prin modificarea raportului dintre producerea speciilor reactive ale oxigenului și eficiența mecanismelor protective antioxidante (glutacion-peroxidaza, superoxid-dismutaza, glutacion-reductaza și statusul total antioxidant).

Dar, pentru a putea reflecta mai bine, modificările induse de alterarea echilibrului oxidanți-antioxidanți, apărute ca urmare a destabilizării plăcii aterosclerotice, în lucrarea de față am determinat și o serie de biomarkeri, a căror valoare diagnostică, terapeutică și prognostică este deja bine cunoscută (markerii de necroză miocardică, reacții de fază acută etc.).

Determinările efectuate în acest studiu au condus la evidențierea următoarelor concluzii, importante în practica medicală:

1. **Markerii de necroză miocardică** (LDH, CK-total și Tn-I) sunt crescuți semnificativ statistic ($pT < 0.05$) la pacienții cu NQ față de pacienții diagnosticați cu AI, acesta fiind de fapt și criteriul biochimic bine cunoscut, de diferențiere a celor două entități ale sindromului coronarian acut fără supradenivelare de ST. Dar, creșterea troponinelor nu se întâlnește la toți pacienții cu SCA, de aceea sunt necesari noi biomarkeri pentru a identifica și această categorie de pacienți.

2. Studiul demonstrează că, în **momentul prezentării** pacientului cu durere precordială în serviciul de urgență, **nivelul plasmatic al troponinelor cardiace** poate fi considerat factor de prognostic al riscului cardiovascular la pacienții cu SCA fără supradenivelare de ST. S-a evidențiat o creștere semnificativ statistic ($pT < 0.05$) a nivelului Tn-I la pacienții care au dezvoltat evenimente cardiace majore în următoarele 6 luni după externare, indiferent de diagnosticul stabilit inițial;

3. La pacienții cu SCA fără supradenivelare de ST se înregistrează o **creștere** înalt semnificativ statistică ($pT < 0.0001$) a **hs-PCR**, în momentul internării;

4. Analiza comparativă a valorilor plasmatice a hs-PCR la pacienții cu SCA fără supradenivelare de ST evidențiază valori mai mari, semnificativ statistic în cazul pacienților diagnosticați cu NSTEMI față de cei diagnosticați cu AI, explicând astfel procesul inflamator mai intens care se desfășoară la această categorie de pacienți.

5. **Concentrațiile serice scăzute a hs-PCR în momentul externării identifică un subgrup de pacienți cu SCA fără supradenivelare de ST cu risc scăzut de complicații cardiovasculare pe durata de urmărire de 6 luni.**

6. Determinarea **mieloperoxidazei** evidențiază creșteri înalt semnificativ statistic ($pT < 0.001$), pe toată perioada internării, la toți pacienții diagnosticați cu SCA fără supradenivelare de ST;

7. **Analiza comparativă a pacienților cu evoluție nefavorabilă și a celor cu evoluție favorabilă evidențiază valori crescute, la pacienții cu evoluție nefavorabilă, pe toată durata spitalizării ($pT < 0.05$), indiferent dacă pacienții au fost diagnosticați cu AI sau NSTEMI.**

8. MPO poate fi utilizată în diagnosticul și stratificarea riscului la pacienții diagnosticați cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST;

9. MPO crește precoce, din momentul internării chiar și la pacienții cu niveluri normale ale Tn-I, ceea ce permite utilizarea sa, ca **biomarker de diagnostic în SCA fără supradenivelare de ST**, cu valori normale a markerilor de necroză miocardică;

10. Nivelul plasmatic al MPO, în contrast cu troponinele, creatinkinaza-MB, hs-PCR identifică pacienții cu risc pentru evenimente cardiace, în absența necrozei miocardice, ceea ce face ca MPO să fie utilă în stratificarea riscului la pacienții cu durere toracică acută ;

11. Pacienții cu SCA fără supradenivelare de ST, care la externare au avut un nivel **scăzut al TAS plasmatic, prezintă un risc crescut de a dezvolta complicații cardiovasculare pe parcursul următoarelor 6 luni (ischemie recurentă, deces de cauză cardiovasculară sau revascularizare de urgență);**

12. Nivelul plasmatic al GR, la pacienții cu SCA și evoluție nefavorabilă este semnificativ crescut ($pT < 0.05$) față de valorile înregistrate la pacienții cu evoluție favorabilă, în momentul internării;

13. Studiul nostru demonstrează că, la pacienții cu angină instabilă există o creștere semnificativă în activitatea GR ($pT = 0.0054$), ca urmare a necesităților de refacere a glutatoniului redus comparativ cu pacienții cu infarct miocardic non-Q, la care, în momentul internării, probabil că există o intensificare a stresului oxidativ.

14. Nivelul GPx eritrocitar este semnificativ scăzut la pacienții cu AI și evoluție favorabilă față de cei cu evoluție nefavorabilă, ceea ce demonstrează o mobilizare rapidă a mecanismelor de protecție antiradicalară.

15. La internare, nivelul GPx este semnificativ mai mic la pacienții cu NSTEMI și evoluție favorabilă, în timp ce determinările efectuate la momentul T₂ și T₃ al internării demonstrează valori semnificativ mai mari la această categorie de pacienți comparativ cu cei cu evoluție nefavorabilă;

16. Studiul de față a demonstrat o asociere directă existentă între valoarea inițială a GPx și riscul de evenimente cardiovasculare majore în grupul pacienților cu angină instabilă și o asociere inversă, cu viitoarele evenimente cardiovasculare letale și non-letale, în grupul pacienților cu NSTEMI.

17. **Superoxid-dismutaza eritrocitară** reprezintă prima linie de apărare a organismului în fața stresului oxidativ și principalul „scavenger” al superoxidului în toate celulele cu metabolism predominant aerob.

18. Nivelul SOD scade continuu, până la externare la pacienții cu angină instabilă și evoluție nefavorabilă;

19. La pacienții cu angină instabilă și fără evenimente cardiovasculare majore, în perioada de urmărire de 6 luni, s-a constatat o scădere marcată și semnificativă a nivelului SOD doar la internare, la externare pacienții având valori comparabile cu lotul de control;

20. La internare, la toți pacienții cu infarct miocardic non-Q se constată o scădere semnificativ statistic ($pT < 0.05$) a SOD eritrocitar față de lotul de control.

21. Nivelul SOD eritrocitar scăzut semnificativ ($pT < 0.05$), pe toată durata spitalizării poate selecta pacienții cu infarct miocardic non-Q și evoluție nefavorabilă ulterioară.

22. Scăderea marcată a nivelului SOD eritrocitar la debutul unui infarct miocardic non-Q poate reprezenta un **indicator de prognostic nefavorabil** al acestor pacienți care pot dezvolta ulterior evenimente cardiovasculare majore. La acești

pacienți se impune o terapie antioxidantă asociată tratamentului de urgență care să reducă riscul complicațiilor cardiovasculare.

23. Studiul prezent a demonstrat că în stresul oxidativ, indus de tromboza acută a plăcii instabile se produc **importante modificări adaptative în sistemele oxidative antiradicalare** și care reușesc să împiedice sau să diminueze, foarte mult, efectele citotoxice ale SRO;

24. Identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de evenimente coronariene ar permite instituirea unei terapii mai agresive precum și a unei terapii antioxidante eficiente.

Determinarea mieloperoxidazei la pacienții cu sindrom coronarian acut aduce o notă de originalitate lucrării, conlucrend alături de evaluarea markerilor stresului oxidativ (TAS, GR, GPx, SOD) și a modificărilor hematologice și biochimice induse de radicalii liberi de oxigen la întregirea tabloului perturbărilor fiziopatologice care apar în cazul sindroamelor coronariene acute.

7. IMPORTANȚA STUDIULUI

Studiile epidemiologice arată că angină pectorală nedagnosticată este costisitoare în termeni de mortalitate, morbiditate sau frecvența spitalizării. De asemenea, în comparație cu oamenii aparent sănătoși, cei cu angină pectorală nedagnosticată sau diagnosticată au un risc mai mare de 2.4 și 3.2 ori de afectare a funcționalității fizice.

Aceste constatări subliniază importanța mare acordată în identificarea precoce a pacienților cu sindrom coronarian acut precum și a celor cu risc cardiovascular crescut, în vederea instituirii precoce a unei terapii mai agresive și a unei monitorizări mai atente, a acestei categorii de pacienți.

De asemenea, după ce diagnosticul inițial de angină pectorală instabilă sau NSTEMI este stabilit, se impune utilizarea unor biomarkeri pentru evaluarea inițială a riscurilor, evaluare calitativă a dimensiunii infarctului, și detectarea riscului de un nou sau recurent prejudiciu miocardic.

În plus, dovezile prezentate de literatura de specialitate sugerează că speciile reactive de oxigen joacă un rol important atât în patogenia sindroamelor coronariene acute cât și în determinarea riscului de evenimente cardiovasculare majore.

Am considerat că, în acest context se impunea o cercetare științifică riguroasă asupra unor biomarkeri care să permită identificarea pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST cu risc înalt de evenimente adverse, care să contribuie la realizarea unei stratificări mai precise și să selecteze pacienții ce pot beneficia de o terapie mai agresivă sau de proceduri de revascularizare precoce.

Acest studiu se justifică, cu atât mai mult cu cât, pe de o parte, în literatura de specialitate, rezultatele cu privire la markerii stresului oxidativ sunt contradictorii iar, pe de altă parte, există pacienți cu dureri precordiale cu valori normale a markerilor de necroză care „scapă” diagnosticului clinicianului.

În aceste condiții, mieloperoxidaza poate constitui un nou **test de diagnostic și prognostic** al pacienților cu dureri precordiale, dar cu valori normale a troponinelor, în momentul prezentării în camera de gardă.

Apreciez că, rezultatele studiului constituie un punct de referință pentru îmbunătățirea gestionării pacienților cu durere precordială, ce pot fi aplicate în practica clinică curentă.

8. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Anantharaman R, Heatley M, Weston CFM. *Hyperglycaemia in acute coronary syndromes: risk-marker or therapeutic target?* Heart; 95:697-703; 2009.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE et al. *Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*; Ed. American College of Cardiology Foundation and American Heart Association; 2007
- Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Torzewski MI, Hafner C, Tiret L, Smieja M, Cambien F, Meyer J, Lackner K, for the AtheroGene Investigators. *Glutathione Peroxidase-1 Activity and Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease*, New Eng. J. Med.; 17(349):1605-1613; 2003.
- Blankenberg S. *An observational prospective multimarker study of biomarkers in patients presenting with chest pain*. Clinical trials gov. Studiu in curs de publicare, finalizat in iulie 2009
- Ben Assayag E, Bova I, Berliner S, Peretz H, Usher S, Shapira I et al. *Gender differences in the expression of erythrocyte aggregation in relation to B beta-fibrinogen gene polymorphisms in apparently healthy individuals*. Thromb Haemost; 95:428-33; 2006
- Fialkow L, Wang Y, Downey GP. *Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function*. Free Radic Biol Med;42:153-64; 2007.
- García-Pinilla JM, Gálvez J, Cabrera-Bueno F, Jiménez-Navarro M, Gómez-Doblas JJ, Galisteo M et al. *Baseline glutathione peroxidase activity affects prognosis after acute coronary syndromes*. Tex Heart Inst J; 35(3): 262-267; 2008
- Gelfand VE, Cannon CP. *Management of Acute Coronary Syndromes*. Ed. John Wiley & Sons Ltd.; 2-40; 2009
- Gemma FM, Carrillo-Santistevé P, Elosua R, Guallar E, Marrugat J, Bleyes J, Covas MI. *Antioxidant Enzyme Activity and Coronary Heart Disease: Meta-analyses of Observational Studies*. American Journal of Epidemiology; 170(2):135-147;2009
- Hirsh J. *Fondaparinux*. Ed. BC Decker Inc, Hamilton; 34-43; 2007
- Hirsh J. *Low molecular weight heparins, fourth edition*. Ed. BC Decker Inc, Hamilton; 1-15; 2007
- Kaur G, Misra MK, Sanwal GG, Shanker K, Chandra M. *Levels of glutathione reductase and glutathione peroxidase of human platelets in unstable angina and myocardial infarction*. Boll Chim Farm;138(8):437-9; 1999.
- Kerkeni M, Added F, Farhat MB, Miled A, Trivin F, Maaroufi K. *Hyperhomocysteinaemia and parameters of antioxidative defence in Tunisian patients with coronary heart disease*. Ann Clin Biochem; 45: 193-8; 2008
- Huoya Mde O, Penalva RA, Alves SR, Feitosa GS, Gadelha S, Ladeia AM. *Comparison of inflammatory biomarkers between diabetic and non-diabetic patients with unstable angina*. ARG. Bras. Cardiol; 92 (4): 283-9; 2009
- Koh KK, Oh PC, Quon MJ. *Does reversal of oxidative stress and inflammation provide vascular protection*. Cardiovasc. Research. 81, 649-659; 2009
- Lushchak V.I. *Free radical oxidation of proteins and its relationship with functional state of organisms*. Biochemistry (Moscow) J.; 72 (8):809-827; 2007
- Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. *Oxidative Stress and Vascular Disease*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.;25:29-38; 2005.
- Mueller C, Neumann FJ, Perruchoud AP, Buettner HJ. *White blood cell count and long term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early revascularization*. Heart; 89;389-392; 2003
- Muller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. *An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe*. Eur Heart J; 29(10):1316-1326; 2008
- Nicholls SJ, Hazen SL. *Myeloperoxidase and cardiovascular disease*. Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biol.;25:1102-1111; 2005.
- Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS. *Lipid levels after acute coronary syndromes*. J. Am. Coll. Cardiol;51;1440-1445; 2008
- Shao B, Oda MN, Bergt C, et al. *Myeloperoxidase impairs ABCA1- dependent cholesterol efflux through methionine oxidation and site specific tyrosine chlorination of apolipoprotein A-I*. J Biol Chem;281:9001-4; 2006.
- Zawadzka-Bartozak E. *Activities of red blood cell antioxidative enzymes (SOD) and total antioxidative capacity of serum (TAS) in men with coronary atherosclerosis and in healthy pilots*. Med Sci Monit; 11(9): CR440-4; 2005

