

adverse selection of optimal conditions for surgical correction to be taken into account not only marked aortic dimensions, but an enlargement of  $< 60$ mm associated with other clinical and para-clinical risk factors.

### Резюме

В данном исследовании предоставлен анализ взаимосвязи между диаметром аорты в расширенном сегменте ( $< 60$  мм и  $\geq 60$  мм) и возможными осложнениями, такими как расслоение, разрыв, смерть, возникшие внезапно или на протяжении периода наблюдения. Было установлено, что для оценки риска возможных осложнений и при выборе оптимальных условий для хирургической коррекции должны быть приняты во внимание не только значительные размеры аорты, но и расширение  $< 60$  мм в совокупности с другими клиническими и параклиническими факторами риска.

## EVALUAREA MULTIMARKER A PACIENȚILOR CORONARIENI VULNERABILI

**Natalia Caproș**, dr. în medicină, conf. univ.  
USMF „Nicolae Testemițanu”,  
Catedra Medicină Internă nr. 5

**Actualitatea temei.** Alegerea deciziei adecvate de tratament la pacienții coronarieni se axează pe evaluarea prognosticului sau a unor markeri de risc. Identificarea pacienților cu risc de apariție a evenimentelor coronariene acute include considerarea instabilității miocardului și statutului procoagulant seric. Astfel, Naghavi și al.[18] au propus conceptul de pacient coronarian vulnerabil, ca fiind pacientul la care se întâlnesc placa vulnerabilă, „sângele vulnerabil” cu concentrații crescute de factori protrombotici, proinflamatori și „miocardul vulnerabil” susceptibil de a dezvolta aritmii fatale. Acești pacienți prezintă un risc de peste 5% la 1 an de dezvoltare a unui sindrom coronarian acut (SCA) sau a unei morți subite coronariene.

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

**Materiale și metode.** A fost selectată literatura din 2000 până în februarie 2009 în MEDLINE, folosind termenii: Evaluarea prognosticului pacienților cu sindrom coronarian acut. Au fost luate în calcul și studii adiționale, articole originale, care au ca scop aprecierea prognosticului pacienților cu sindrom coronarian acut.

**Rezultate și discuții.** După diagnosticarea sindromului coronarian acut, următorul pas este încadrarea într-o clasă de risc, cu scopul final de a alege strategia terapeutică optimă încă de la internarea pacientului, pe datele clinice, electrocardiografice și biochimice disponibile [5, 13, 14]. Este însă recomandată și reevaluarea pacienților în mai multe etape, în funcție de datele disponibile în momentele ulterioare. Formele mai severe de boală coronariană se asociază cu vârsta înaintată și sexul masculin, precum și cu o evoluție mai defavorabilă și alți factori de risc tradiționali, cum ar fi tabagismul, hipertensiunea arterială sau diabetul zaharat ce corelează cu o evoluție încărcată de evenimente cardiovasculare adverse. Un factor important care grevează riscul ulterior al pacientului cu sindrom coronarian acut este reprezentat chiar de evoluția lui clinică. Repetiția manifestărilor ischemice, prezența anginei de repaus sau durata episoadelor anginoase, prezența fenomenelor de insuficiență ventriculară stângă sunt toate elemente de prognostic nefavorabil. Pacienții cu subdenivelare de segment ST au un risc mai mare de evenimente cardiace ulterioare comparativ cu cei care prezintă inversarea undei T, care, la rândul lor, au un risc mai mare decât cei cu ECG normal la internare.

Un rol foarte important, conform rezultatelor studiilor ultimilor ani [20], îl au markerii biochimici care reflectă diverse procese fiziopatologice din cadrul sindroamelor coronariene acute, ca: markerii de leziune miocardică, inflamatori, de disfuncție endotelială sau markerii protrombotici. Ecocardiografia poate și ea aduce date prognostice importante, ținând cont că funcția ventriculului

stâng este un element important de pronostic la pacienții cu boală coronariană. După stabilizarea pacientului și înainte de externare, este utilă efectuarea unui test de efort, care aduce date suplimentare în evaluarea prognosticului pe termen mediu și lung. Cele mai directe informații asupra extensiei bolii coronariene le aduce însă coronarografia. Pacienții cu afectare multivasculară, la fel ca și cei cu stenoze multiple seriate sau stenoze ale trunchiului comun al arterei coronare stângi au un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiovasculare adverse. Evaluarea coronarografiei este cu atât mai importantă în contextul în care se preconizează un tratament prin revascularizare.

În urma unui bilanț complet, care se efectuează în mai mulți timpi, individualizat, după internarea pacienților cu sindroame coronariene acute, Ghidul European de Management al sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de ST [14] a stabilit recomanările de evaluare a pacienților vulnerabili. Scorurile TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction, 2), GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events, 11) sunt din ce în ce mai utilizate pentru stratificarea riscului. Aceste scoruri de risc pot prezice riscul pe termen scurt și lung, putând, de asemenea, identifica pacienții cu beneficiu optim al unui tratament cu inhibitori de GPIIB/IIIa sau al unui tratament invaziv precoce.

Evoluția impresionantă a paradigmatelor legate de sindroamele coronariene acute, dar mai ales evoluțiile tehnice privind măsurarea markerilor cardiaci din ultimele decade, au condus nu numai la o redefinire a infarctului miocardic (IM) acut [1, 12], dar și la extinderea rolului markerilor cardiaci în stratificarea riscului și deciziile de tratament. Standardul de aur al diagnosticului IM a fost pentru mai mulți ani dozarea CK-MB, izoforma cardiospecifică a CK. Totuși, dozarea CK-MB nu detectează toate necrozele miocardice. Rolul CK-MB este în ultimii ani preluat de markeri biochimici cu specificitate și sensibilitate superioare pentru leziunea miocardică. Utilizarea troponinelor (T,I) poate identifica micronecrozele miocardice chiar atunci când diagnosticul de IM este exclus pe baza definiției clasice. Consecința firească a acestei evoluții a constituit-o adoptarea unei noi definiții a IM, prin consens, a Societăților Europene și Americane de Cardiologie, în septembrie 2000, definiție care subliniază utilitatea troponinelor cardiace ca marker preferat de necroză miocardică în contextul simptomelor de ischemie coronariană [1].

Recomandările actuale [26] includ o măsurare a troponinei la prezentarea pacientului, urmată de măsurări seriate la 8-12 ore după debutul simptomelor. Ambele forme de troponină prezintă nivele serice crescute câteva zile după evenimentul coronarian acut, cu observația că troponina I are un clearance mai rapid decât troponina T. Pe de altă parte, datorită timpului de înjumătățire relativ lung, nici unul dintre acești doi markeri nu sunt ideali pentru detectarea reinfarctizării. În cazul troponinelor, TnI nu este exprimată fetal în țesuturi extracardiace, în timp ce izoforma cardiacă a TnT este exprimată fetal și în mușchiul scheletic, ceea ce poate conduce la o scădere a specificității determinării. În această situație intervine importanța celorlalți markeri de injurie miocardică și a tabloului clinic.

Evidențele clinice legate de acest proces sunt reprezentate de creșterea nivelurilor circulante ale markerilor inflamatori în cadrul bolii vasculare aterosclerotice, cu precădere în condiții de instabilitate: fibrinogen, proteina C reactivă, amiloid seric A, interleukina-6, TNF- $\alpha$ , moleculele de adeziune leucocitară ca ICAM-1 și VCAM, selectine [17,22,23]. Rolul fiecăreia dintre aceste molecule este extrem de complex în cascada de evenimente de la nivelul plăcii de aterom.

Proteina C reactivă (CRP) a fost cea mai extensiv studiată dintre toți posibii markeri inflamatori. Produsă în ficat, ca răspuns la interleukina-6, CRP este un reactant de fază acută, inițial considerat mai degrabă un martor „pasiv” al inflamației vasculare. Studiile ultimilor ani au adus însă dovezi bogate în sprijinul ideii că CRP joacă, de fapt, un rol activ în aterogeneză. Astfel, CRP exercită asupra endoteliului o multitudine de efecte care favorizează fenotipul proinflamator și proaterogen. CRP scade expresia endotelială a NO sintetazei (eNOS) și destabilizează ARNm pentru eNOS, având astfel ca rezultat scăderea eliberării bazale și stimulate a NO la nivel endotelial [23,27].

Numeroase studii epidemiologice mari efectuate atât la indivizi sănătoși, cât și la pacienți cu sindroame coronariene acute au dovedit rolul CRP ca predictor independent puternic al evenimentelor cardiovasculare adverse.

Legătura dintre CRP și patogenia sindroamelor coronariene acute este studiată deja de 2 decenii. Investigatorii studiului TIMI au arătat că creșterea riscului cardiovascular prezisă de valori ridicate ale CRP este prezentă încă de la 14 zile de la debutul sindromului coronarian acut. Același

studiu a adus informații despre valoarea predictivă însumată a CRP și a troponinei, fiind practic primul studiu care se înscrie în ideea unei strategii multimarker de predicție în sindroamele coronariene acute. Rezultatele studiului au arătat că, deși doar măsurarea troponinei are valoare pentru stabilirea prognosticului la 72 de ore, CRP este și el alături de troponină un factor de prognostic independent pentru evenimentele cardiovasculare la 6 luni.

Un studiu efectuat în clinica noastră a arătat o creștere a nivelului proteinei C reactive la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST. De asemenea, am putut dovedi utilitatea proteinei C reactive ca marker de prognostic în evoluția pacienților vulnerabili sub tratamentul cu statine timp de 6 luni [8]. Valoarea prognostică a creșterii CRP la pacienții cu sindroame coronariene acute se menține însă până la câțiva ani de urmărire.

Declarația AHA/CDC susține utilizarea testării hs-CRP în sindroamele coronariene acute sau după intervențiile percutane coronariene, atât pentru stratificarea riscului pacienților, cât și pentru stabilirea intervențiilor optime de prevenție secundară. Totuși, se precizează că rolul CRP în acest domeniu rămâne limitat, deoarece terapia de prevenție secundară a evenimentelor cardiovasculare este clar stabilită. Recomandarea de determinare a hs-CRP la pacienții cu SCA este de clasa II a, cu nivel de evidență B [14].

După descrierea impactului creșterii BNP (brain natriuretic peptide) la pacienții cu insuficiență cardiacă, mai multe studii s-au focalizat asupra implicațiilor clinice ale activării neurohormonale în sindroamele coronariene acute. Începând cu infarctul miocardic acut cu supradenivelare de ST, s-a observat că nivelul seric al BNP crește rapid în primele 24 de ore după infarct, pentru ca apoi să aibă tendința la stabilizare [23]. Pacienții cu infarcte mari pot prezenta un al doilea vârf al concentrației de BNP în a 5-a zi după IMA, reflectând probabil procesul de remodelare care are loc. Mai recent, aplicația ca marker de prognostic a BNP a fost extinsă și la sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de ST. În urma efectuării de analize multivariate, s-a arătat că asocierea BNP cu mortalitatea este independentă de vârstă, funcție renală, insuficiență cardiacă, subdenivelarea ST, troponina I și nivelul de CRP. Aceleași observații s-au făcut și în legătura cu NT-proBNP, ale cărui valori măsurate la internare se corelează puternic cu mortalitatea pe termen lung în mod independent față de aceiași factori.

Deși are sensibilitate și specificitate modeste pentru diagnosticul de infarct miocardic, testarea BNP poate orienta diagnosticul către originea cardiacă a durerii, putând și să prezică riscul de mortalitate cardiovasculară la această categorie de pacienți. Este însă suficient dovedită necesitatea unei măsurări de rutină a BNP la pacienții cu sindroame coronariene acute? Rămâne de studiat care sunt valorile limită optime pentru interpretare clinică, precum și care sunt implicațiile terapeutice la subgrupul de pacienți cu sindroame coronariene acute și creștere a BNP seric.

**Strategia multimarker.** Fiecare dintre acești 3 markeri de prognostic în sindroamele coronariene acute – troponina, CRP și BNP – oferă informație prognostică semnificativă la pacienții cu sindroame coronariene acute. Studii recente se concentrează pe găsirea unei strategii care să îmbine utilitatea acestor parametri. Folosind o strategie multimarker simplu de efectuat încă de la internare, prin care pacienții pot fi clasificați pe baza numărului de markeri crescuți, se poate stratifica riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare adverse atât pe termen scurt, cât și pe termen lung [6]. Alți markeri, cum ar fi sCD40L, metaloproteinazele, mieloperoxidazele, markerii de coagulare sau de disfuncție endotelială, ar putea fi adăugați biomarkerii existenți în această paradigmă, dacă se dovedește că aduc informații suplimentare independente. Trebuie însă amintite și limitele acestei strategii.

Riscul relativ conferit de fiecare biomarker diferă, de asemenea, și tipul de eveniment advers cu care se asociază. Pentru BNP sau NT-proBNP există dovezi solide care le asociază cu mortalitatea, dar mai puțin cu recurența evenimentelor ischemice. În al doilea rând, valoarea practică esențială a markerilor în această strategie constă în rolul lor în luarea unei decizii terapeutice. Nu există suficiente date în acest sens pentru a lega cu precizie fiecare dintre acești markeri de un anumit tip de tratament, cu excepția troponinelor. Această abordare a stratificării riscului va fi cu siguranță perfecționată de strategii de genomică [25] pentru stabilirea și validarea a noi markeri de risc.

În ultimul deceniu a fost descoperit un întreg lanț de mutații genetice, care duc la dezvoltarea precoce a infarctului miocardic. În prezent sunt selectate 75 de gene candidate de bază, care au roluri

diferite în biologia vasculară și apreciate a fi implicate în patogenia CPI, mai importante din care sunt genele ce codifică: apolipoproteinele A, B, C, E (apo A,B,C,E), enzima de conversie a angiotensinei (ACE), receptorii pentru angiotensina II tip1 (**AT1R**), sintaza endotelială a oxidului de azot și receptorii PLA1/PLA2 IIIa glicoproteinici (GPIIIa) a trombocitelor [21]. Ele au fost investigate în populația europeană separat sau asociate, grație implicării potențiale, frecvenței înalte, gradului de asociere cu leziunile aterosclerotice și evenimentele cardiovasculare majore ale pacienților. Însă până azi nu este precizat care dintre gene este cea mai frecvent asociată pacienților coronarieni vulnerabili.

Conform conceptelor de ultimă oră, la baza aterosclerozei se postează disfuncția endotelială, caracterizată prin scăderea biodisponibilității oxidului nitric, care nu numai că poate explica apariția aterosclerozei și a diverselor stări patologice emergente din aceasta, dar și trecerea lor ulterioară în stadii mai avansate [3]. Rolul patofiziologic al polimorfismului genetic al eNOS la pacienții cu sindrom coronarian acut a fost elucidat cel puțin în 31 de studii, efectuate pe 9925 de pacienți coronarieni și 9407 subiecți sănătoși [9]. Majoritatea autorilor (Agema WR, 2004, Dosenko V., 2005) acestor studii clinice, inclusiv cel efectuat în Moldova [16], afirmă că purtătorii homozigoți, în special fumătorii, cu alelele Asp298 și intron-4a se asociază cu risc crescut de boală coronariană, deși au fost editate și studii cu date neconcludente [25].

**Meta-analizele** acestora au evidențiat o mare eterogenitate a rezultatelor genetice, care se explică prin caracteristici etnice, rasiale, metode diferite de genotipare și numărul de pacienți investigați. Un grup de cercetători japonezi au arătat în studiu pe 96 de pacienți cu diabet zaharat tip II că alelele eNOS4a sunt un factor independent în reducerea dilatării flux-mediată la fumători.

Studii ale endoteliului vascular [15] au confirmat că sistemul renin-angiotensin-aldosteron este implicat în patogeneza aterosclerozei, unele studii fiind focalizate pe asocierea dintre polimorfismul genetic al acestui sistem și diferite aspecte ale boii arterelor coronare. Rolul enzimei de conversie a angiotensinei a fost și mai bine înțeles odată cu studiile legate de activitatea inhibitorilor enzimei de conversie în remodelarea vasculară și miocardică. Conceptul asocierii dintre gena ce codează componenta sistemului renină-angiotensină și boala arterelor coronare este în mod particular atractivă, având în vedere rezultatele studiilor care demonstrează că inhibitorii de ACE reduc morbiditatea și mortalitatea când sunt administrați la pacienții cu infarct miocardic. Inhibitorii de ACE sunt implicați nu numai în prevenirea remodelării ventriculului stâng ci și în reducerea evenimentelor ischemice miocardice. Polimorfismul genetic prin inserție/deleție (I/D) al enzimei de conversie a angiotensinei II se asociază cu nivelul plasmatic crescut al enzimei de conversie implicată în formele severe de hipertensiune arterială cu răsunet pe miocard, dar și în aterogeneză și evoluția rapidă a acesteia spre sindroame coronariene acute. Asocierea dintre polimorfismul genetic DD al ACE și severitatea bolii coronariene, apariția infarctului de miocard și restenoză intrastent [4], este susținută în meta-analiza lui E. Zintzaras și coautorii [15], care estimează rezultatele a 118 studii și 43733 de subiecți. Aceste date sunt afirmate în studii și în R. Moldova [16].

Rolul potențial al variabilității genetice a genei ACE poate deveni un factor de risc identificabil pentru măsurile de prevenție primară și secundară a sindroamelor coronariene acute, ca și pentru alegerea tipului de terapie. Unele studii restrânse sugerează că ACE, purtătoare de genotipul DD, poate crește riscul complicațiilor în infarctul de miocard, moarte subită sau restenoză intrastent, date neconfirmate prin studii mai mari.

Rămâne controversat rolul potențial al variantelor polimorfe ale genei AT1R ca factor patogenic în decesul cardiovascular după infarct miocardic și în vederea utilizării blocanților de receptori de AgII. Implicațiile clinice pentru asocierea genotipului AT1R cu decesul după IM sunt de mare importanță, deoarece el devine un factor de risc identificabil util în prevenția secundară.

**Polimorfismul genetic** al apolipoproteinelor A, B, E care transportă lipidele și au funcții enzimatică a fost elucidat în multe studii realizate pe eșantioane reprezentative de populație [10]. Autorii au raportat că deficiența Apo A-I și polimorfismul inserțional-delețional SpIns/Del al genei B100 poate duce la ateroscleroză prematură, în asociere cu factori cardiovasculari de risc adițional. Rezultatele studiilor recente (AMORIS, 2001) efectuate pe 175553 de indivizi cu IM și deces au evidențiat importanța predictivă pentru viitoarele evenimente coronariene a raportului concentrației plasmatice a ApoB/ApoA-I superioară celei obținute prin evaluarea profilului lipidic convențional.

Rezultatele a 48 de studii (Helsinki Sudden Death Study, Monica, ARIC, CARDIA, MRFI, Oklahoma Angiography Cohort și al.) au constatat o asociație între polimorfismul genei apolipoproteinei E, variația interindividuală a lipidelor plasmatică și prezența bolii coronare, grație evidențelor recente de implicare a apoE în transportul de colesterol macrofagal, agregarea plachetară și sistemele antioxidante [10].

Este bine cunoscut, că infarctul miocardic (IM) rezultă din agregarea plachetară la nivelul plăcii vulnerabile de aterom. Formarea trombului necesită legarea fibrinogenului și factorului Willenbrand pe receptorul glicoproteinic IIb/IIIa pe suprafața plachetară.

Studii mari [7, 24] au demonstrat, că frecvența înaltă a homozigoților pentru polimorfismul P1A2 GPIIIa între membrii familiei, se asociază cu o prevalență mare a evenimentelor coronare acute la pacienții tineri. Deși majoritatea celor 34 de studii, efectuate pe 9095 de cazuri cu IM, au publicat beneficiul din administrarea inhibitorilor GPIIIa, rezultate divergente, discrepante și inconsistente ale acestui polimorfism și riscul cardiovascular, la fel, au fost citate. Prezintă interes detecția asocierii între polimorfismul P1A2 GPIIIa și evoluția rapidă a CPI spre sindroame coronariene acute în respectul terapiei antiplachetare complexe.

**Concluzii.** Markerii cardiaci sunt un instrument util și neinvaziv de înțelegere a cauzelor și de predicție a evoluției sindroamelor coronariene acute. Deoarece există diferite tipuri de indici, fiecare dintre ei reflectând o cale patogenică diferită, se consideră binevenită stabilirea unei strategii multimarker în evaluarea riscului pacienților cu sindroame coronariene acute, precum și în ameliorarea deciziilor terapeutice la acești pacienți.

#### Referințe bibliografice

1. Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-1513.
2. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ et al, The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835-842.
3. Agema WR, de Maat MP, Zwinderman AH, et al. An integrated evaluation of endothelial constitutive nitric oxide synthase polymorphisms and coronary artery disease in men. *Clin Sci* 2004;107:255–61.
4. Bonnici François, Bernard Keavney, Rory Collins. Angiotensin converting enzyme insertion or deletion polymorphism and coronary restenosis: meta-analysis of 16 studies. *BMJ* 2002;325:517-520.
5. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-1840.
6. Blake GJ, Ridker PM, C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:37S-42S.
7. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et al, Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban, *N Engl J Med* 2001; 344:1879-1887.
8. Caproș N., Matcovschi S., Dumitraș T., Pușcaș S., V. Ceaicișciuc. Mivastin în tratamentul complex al pacienților cu sindrom coronarian acut. Materialele conferinței științifice consacrate aniversării SCM Arhanghelul Mihail, Chișinău, 2005, p. 76-78.
9. Dosenko VIe, Zahorii VIu, Lutai IaM, et al. Allelic polymorphism of endothelial NO-synthase (T(-786)→C) promoter gene as risk factor of acute coronary syndrome. *Fiziol Zh* 2005; 51:72–6.
10. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: aHuGE review. *Am.J Epidemiol.*2002,155,487-95.
11. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141:190-199.
12. Gingină C., Marinescu M., Dragomir D. Infarctul miocardic acut. Editura InfoMedica, 2002.
13. Grosu A., David L., Căldare L. Infarctul miocardic acut. Protocol clinic național. Chișinău, 2009.
14. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of non ST segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non ST segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2007) 28, 1498-1660.

15. Zintzaras E., Raman G., Kitsios G., et al., Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Gene Polymorphic Variant as a Marker of Coronary Artery Disease: A Meta-analysis. *Arch Intern Med*, 26, 2008; 168(10): 1077 – 1089.
16. Istrati V, Manea D, Iachim A. și al. O variantă alelică a genei enzimei de conversie a angiotensinei (genotipul DD) în infarctul miocardic. *Anale științifice. Probleme clinico-terapeutice în Medicina Internă, Zi-lele Universității consacrate Anului Ștefan cel Mare și Sfânt*, 2, V:219-220, 2004.
17. Ikeda U, Ito T, Shimada K, Interleukin-6 and acute coronary syndrome, *Clin Cardiol* 2001, 24: 701-4.
18. Naghavi M, Libby P, Falk E et al, From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient. A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies, *Circulation* 2003; 108:1664-1672.
19. Newby KL, Goldmann BU, Ohman EM. Troponin: an important prognostic marker and risk stratification tool in non-ST elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:31S-36S.
20. Pearson TA, Mensah GA, Wayne Alexander R et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to Clinical Practice and Public Health Practice. A statement for Healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
21. Пчелина С.Н., Сироткина О.В., Шейдина А.М. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в северо-западном регионе России. *Кардиология*, 7, 2007, 29 – 34 с.
22. Schonbeck U, Lippy P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res*. 2001; 89: 1092-1103.
23. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD et al, New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation. *Circulation*, 2003; 108: 1917-1923.
24. Stig E. Bojesen, Klaus Juul, Peter Schnohr, et al, CLINICAL RESEARCH: ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. Platelet glycoprotein IIb/IIIa P1A2/P1A2 homozygosity associated with risk of ischemic cardiovascular disease and myocardial infarction in young men. The Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42:661-667.
25. Thomas M. Morgan, MD; Harlan M. Krumholz, MD, MS; Richard P. Lifton, MD, PhD; John A. Spertus, MD, MPH Nonvalidation of Reported Genetic Risk Factors for Acute Coronary Syndrome in a Large-Scale Replication Study. *JAMA*. 2007; 297: 1551-1561.
26. The Joint European Society/American College of Cardiology Committee. Myocardial Infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36:959-969.
27. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A selfful filling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*, 2002; 106: 913-919.
28. Walldius G, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-1, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *The Lancet*. December 15, 2001. 358: 2026-2033.

### **Rezumat**

A fost efectuată sinteza literară a tipurilor de markeri cardiaci la pacienții coronarieni vulnerabili. Se consideră logică stabilirea unei strategii multimarker în evaluarea riscului pacienților cu sindroame coronariene acute, precum și în ameliorarea deciziei terapeutice.

### **Summary**

Literature data on cardiac markers types in coronary vulnerable patients are reviewed. A multimarker strategy of risk evaluation of acute coronary syndrome patients is logical to establish because that reflect different pathogenetic mechanism and therapeutic decision.

### **Резюме**

Проведен обзор литературы сердечных маркеров различных типов у уязвимых коронарных больных. Считается логичным употребление мультимаркерной стратегии для определения риска, а также выбор тактики лечения у больных с острым коронарным синдромом.