

SCA-NSTE ŞI NSTEMI – LUPII ÎN BLANĂ DE OAIÉ

Ana PLUGARU – cercetător,
Victoria IVANOV – dr. hab. şt. med., profesor cercetător,
Mihail POPOVICI – dr. hab. şt. med., profesor universitar,
Mihaela IVANOV – medic-rezident.

Instituţia medico-sanitară publică Institutul de Cardiologie
departamentul Cardiologie Intervenţională
e-mail: anna.plugaru@gmail.com

Rezumat

Sindroamele coronariene acute fără elevarea segmentului ST reprezintă o bună parte din spitalizările urgente în secţiile specializate. Fiind fiziopatologic înrudite cu STEMI la un moment dat căile acestor două entităţi se separă în ceea ce ţine de abordarea lor în practica cotidiană. Şi dacă sindroamele coronariene acute cu elevarea segmentului ST beneficiază de un management agresiv, descris foarte clar în ghidurile contemporane, atunci cei cu SCA-NSTE nimeresc într-o capcană de stratificare a riscurilor, soarta lor fiind dependentă de o mulţime de factori, care includ judecata clinică şi aprecierea cost-eficienţei intervenţiilor urgente la pacienţii respectivi, abordarea rareori fiind una suficient de obiectivă. Subestimarea riscurilor şi temporizarea tratamentului intervenţional, dar şi prezenţa mai frecventă a comorbidităţilor la aceşti pacienţi le conferă un pronostic pe termen scurt şi lung deseori mai prost decât la cei cu STEMI. Mai mulţi autori au încercat să compare evoluţia post-eveniment acut la pacienţi cu STEMI şi NSTEMI, dar şi să elucideze cauzele pronosticului mai puţin favorabil la pacienţi cu SCA-NSTE, în special la cei cu NSTEMI. Încercările de a schimba situaţia creată sunt îndreptate către îmbunătăţirea selecţiei pacienţilor ce ar beneficia de tratament mai agresiv, posibil echivalent cu cel de care beneficiază pacienţii cu STEMI. La moment sunt cercetaţi mai mulţi biomarkeri care ar putea confirma diagnosticul precoce de SCA şi oferi informaţie pronostică pentru aceşti pacienţi, facilitând respectiv triajul persoanelor cu dureri toracice la scurt timp de la prezentare spre un management agresiv sau invaziv, dar şi spre externare precoce în siguranţă. Mai mulţi biomarkeri au demonstrat rezultate promiţătoare, care însă necesită mai multe studii bine structurate cu speranţa de fi validate pentru practica de zi cu zi.

Cuvinte-cheie: Sindrom coronarian acut, sindrom coronarian acut cu elevarea segmentului ST, angina instabilă, sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST, infarct miocardic, biomarkeri, pronostic, reviu, troponina, diagnostic.

Summary. NSTEMI-ACS and NSTEMI – wolves in sheep's clothing

Acute coronary syndrome without ST segment elevation represent a good part of all hospital admission to specialized care units. Despite their close physio-pathological relationship with STE-ACS at some point their management usually takes a turn into a different direction. While STE-ACS have a quite well-established management algorithm, NSTEMI-ACS and NSTEMI management depends on risk stratification, clinical judgement and appreciation of cost-efficiency of invasive treatment, all of which sometimes does not end up in a best possible way for the patient. Risk sub estimation often leads to delayed invasive treatment and that together with multiple comorbidities makes the short-term and long-term prognosis much worse for these patients compared to those who were diagnosed with STEMI. Many authors have been looking for causes of these interrelationships. Many efforts have been made to enhance the risk stratification of these patients in order to be able to quickly select those who would benefit from early invasive treatment similar to ones that are diagnosed with STEMI. Many biomarkers have been investigated as early diagnostic tools and as prognostic indicators that would be useful in the triage of chest pain

unit patients leading to early aggressive treatment of those with definite ACS and safe discharge of those who do not have the diagnosis. Most of these biomarkers have shown promising results but still larger well-structured studies are needed before any of these markers could be introduced into guidelines and therefore into our daily practice.

Key-words: Acute coronary syndrome, acute coronary syndrome with ST elevation, unstable angina, acute coronary syndrome without ST elevation, myocardial infarction, biomarkers, prognosis, review, troponin, diagnosis.

Резюме. Острые коронарные синдромы без подъема сегмента ST и инфаркт миокарда без подъема сегмента ST – волки в овечьей шкуре

Острые коронарные синдромы без подъема сегмента ST представляют значимую часть госпитализаций в профильные отделения. Несмотря на тесную физиопатологическую связь с таковыми с подъемом сегмента ST, в какой-то момент общепринятые подходы к их лечению расходятся. Острые коронарные синдромы с подъемом сегмента ST предполагают агрессивную инвазивную тактику, четко описанную в любых современных рекомендациях, тогда как синдромы без подъема сегмента ST становятся заложниками стратификации рисков, и их судьба и исходы зависят от множества факторов, среди которых не последнюю роль играют клиническое мышление и определение целесообразности срочного инвазивного лечения, что не всегда способствует объективному подходу к менеджменту данных пациентов. В свою очередь, недооценивание рисков, отложенное инвазивное лечение, наличие у данного типа пациентов многочисленной сопутствующей патологии ухудшает их краткосрочный и долгосрочный прогноз, особенно в сравнении с пациентами, которым был выставлен диагноз STEMI. Все больше авторов задается вопросом, в чем кроются причины таких исходов у этих категорий пациентов. Попытки изменить создавшуюся ситуацию направлены на улучшение селекции пациентов, которые нуждаются в более агрессивном лечении, возможно, наравне с теми, кто поступил со STEMI. С целью улучшения стратификации рисков проводятся исследования различных биомаркеров, которые помогли бы в ранней диагностике острых коронарных синдромов, а также имели бы прогностическую ценность, способствуя таким образом лучшему триажу и агрессивному лечению либо ранней выписке пациентов с торакалгиями, у которых острый коронарный синдром был исключен. Все больше таких биомаркеров продемонстрировали многообещающие результаты в достижении вышеперечисленных целей, однако все еще нуждаются в более обширных и хорошо структурированных исследованиях до того момента, как они смогут быть внесены в соответствующие рекомендации.

Ключевые слова: Острый коронарный синдром, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда, биомаркеры, прогноз, ревю, тропонин, диагноз.

Introducere

”Ați avut noroc?”- aude pacientul cu diagnostic de NSTEMI după un examen ecocardiografic, fiind deja fără dureri și sigur că, neavând posibilitatea de a intra în esența patologiei sale serioase, se bucură din toată inima, pentru că știe că la moment aceasta mai este întregă și pompează bine. De data aceasta îi pare că a scăpat. A scăpat posibil și de o coronaroangiografie, de care posibil a avut nevoie la a treia zi de internare. Se alege cu câteva tablete în plus la cele pe care le administra nu chiar regulat, cinci-șapte zile petrecute în spital, chiar în afara blocului de terapie intensivă. A mai făcut și un prieten în spital care a fost transferat din bloc de terapie intensivă cu un STEMI anterior, rezolvat cu succes prin PCI la mai puțin de 3 ore de la debut, care însă după o ecocardiografie repetată nu a auzit nimic despre norocul său și care mai tot timpul stă pe gânduri, oare cum o fi viața postinfarct? Se mai găsește în salon un pacient cu angină pectorală stabilă, care a fost și el supus unei angioplastii prin PCI pentru o stenoză severă a deja al doilea vas coronarian, care însă știe aproximativ ce îl așteaptă mai departe și că totalmente de angină pectorală nu mai scapă. Și iată ca ”norocosul”, din păcate probabil va fi primul din ei

care se va alege cu o reinternare în staționar cardiologic în primul an după NSTEMI. Cu ce diagnostic? Deja, într-adevăr, de noroc depinde.

Sindroamele coronariene acute fără elevarea segmentului ST sunt responsabile aproximativ de un milion de spitalizări în Statele Unite, cifra fiind aproape dublă în Europa. Așadar, ele se regăsesc printre cele mai frecvente patologii serioase la adulți și au o mortalitate intra-spitalicească în jur de 5%. Cauza cea mai frecventă a acestei patologii este ruptura unei plăci aterosclerotice coronariene rezultând în subocluzie coronariană. Clinic sindroamele coronariene acute fără elevarea segmentului ST includ NSTEMI și angina instabilă, diferența între ele fiind marcată de prezența necrozei miocardice în NSTEMI. [15] Odată cu trecerea în era troponinelor high-sensitivity a crescut rata de detecție a infarctului miocardic (4% creștere absolută și 20% relativă) și s-a denotat o descreștere reciprocă a ratei de stabilire a diagnosticului de angină instabilă. [99]

Patofiziologia SCA-NSTE

La baza patogeniei acestor stări au fost identificate câteva mecanisme [15].

1. Cel mai frecvent este vorba de o ruptură sau o eroziune a unei plăci ateromatoase vulnerabile cu suprapunerea unui trombus, însă fără ocluzia completă a vasului. Drept consecință se reduce perfuzia miocardului, apare ischemia și în final necroza cardiomiocitară. Instabilitatea plăcii este accelerată de către inflamația peretelui arterial și de către expresia mai multor enzime cu proveniență din celulele inflamatorii ce se acumulează și devin active la locul expunerii colagenului subendotelial. Tot aici se petrece adeziunea plachetelor, activarea lor cu ajutorul mai multor agoniști plachetari, printre care se regăsesc ADP-ul, tromboxanul, epinefrina – toate ducând la schimbare conformației glicoproteinei IIb/IIIa pe suprafața trombocitelor, legarea lor de fibrinogen și formarea dopului trombocitar [22]. Microembolizarea distală cu trombocite agregate și resturi de placă frecvent duce la necroza miocardică distal de evenimentul principal [15].

2. Spasmul coronarian este un alt mecanism care poate apărea atât la nivelul vaselor mari, cât și la nivelul vaselor mici, fiind o consecință a vasoconstricției α -adrenergice sau a abuzului de cocaină. Sindromul X-coronarian poate fi cauzat atunci când sunt implicate cele mai mici vase – microcirculația [22]. Angina Prinzmetal, în timpul căreia apare spasmul arterelor epicardice este o patologie în declin în America de Nord și Europa de Vest, însă prevalența ei nu se schimbă în Asia.

3. Al treilea mecanism patogenetic este reprezentat de către disbalanța între necesitățile miocardului în oxigen și aportul acestuia, necesitățile crescând în unele situații precum tahiaritmiile, febra, anemia, sepsisul, embolismul pulmonar, stenoza aortică, hipertensiunea și hipotensiunea – toate în prezența unei patologii coronariene aterosclerotice, de obicei importante [14, 50].

Evident că aceste procese nu se exclud în totalmente unul pe altul și uneori pot fi toate prezente în patogenia unui caz în parte [15]. Cauzele non-coronariene care pot produce NSTEMI sunt contuzia cardiacă, miocardita și acțiunea substanțelor cardiotoxice. [50]

Evoluția pacienților cu sindroame coronariene acute în era tratamentului intervențional

Deși pacientul descris mai sus a fost supus doar unei terapii medicamentoase, totuși revascularizarea prin PCI a devenit metoda de tratament de elecție a pacienților atât cu angina pectorală stabilă, cât și a subgrupurilor de pacienți cu sindroame coronariene acute [35]. În ultimele decenii mai multe studii randomizate au încercat să examineze eficacitatea tratamentului farmacologic și celui intervențional la aceste grupuri de pacienți [64, 121]. În pofida acestor încercări datele contemporane sunt destul de limitate în ceea ce ține de

mortalitatea și MACE atunci când se compară spectrul pacienților cu diferite indicații pentru PCI în viața de zi cu zi. De exemplu, mortalitatea intra-spitalicească la pacienții cu NSTEMI și STEMI pare a fi similară conform unor studii [95, 78], însă altele denotă rate mai mari de mortalitate în spital pentru pacienții cu STEMI. [87, 47] Pe termen lung unele studii dau un pronostic mai rău pentru STEMI în comparație cu NSTEMI [93] și iarăși altele indică contrariul [47]. Este important de menționat că studiile care au comparat urmările la STEMI și NSTEMI sunt greu de interpretat deoarece o mare parte a pacienților cu NSTEMI nu au fost supuși revascularizării în comparație cu majoritatea celor cu STEMI revascularizați [78, 93]. Mai mult ca atât, o bună parte a studiilor au inclus pacienți care au beneficiat și de BMS și DES, fapt care influențează mult MACE la pacienți stabili și la subgrupurile de sindroame coronariene acute [9, 61].

Prezintă interes rezultatele studiului Nobori 2, desfășurat în 125 de centre europene și asiatiche, cu scop de a testa sistemul DES Nobori la toți pacienții cărora le-a fost implantat acest stent, indiferent de circumstanțe clinice. Indicațiile pentru PCI la pacienți au fost angina stabilă, NSTEMI și STEMI. Pacienții ce prezentau angina instabilă au fost incluși în grupul cu NSTEMI. Supravegherea pacienților a durat până la 5 ani, cu chemări la 1, 6, 12, luni și anual ulterior. Au fost urmărite ratele decesului, infarctului miocardic, revascularizărilor repetate, trombozei intra-stent, hemoragiilor și clasa de angină pectorală. End-pointul primar a fost mortalitatea cardiacă. MACE au fost definite ca și compusul decesului cardiac, infarctului miocardic și revascularizării repetate a vasului țintă.

În studiu au fost incluși 1909 pacienți, dintre care 1332 (69,7%) supuși revascularizării prin PCI au fost diagnosticați cu angină stabilă și 577 (30,3%) pacienți cu sindroame coronariene acute. 248 pacienți din grupul cu SCA aveau STEMI (43%) și 329 pacienți s-au prezentat cu NSTEMI (57%). Pacienții cu STEMI au fost semnificativ statistic mai tineri decât cei cu NSTEMI și angină stabilă, cei cu NSTEMI aveau mai multe comorbidități chiar și după ajustarea datelor conform vârstei. Cei cu angină stabilă au avut cele mai puține co-morbidități. O creștere statistic semnificativă a mortalității prin cauze cardiace s-a observat în grupul cu NSTEMI comparativ cu angina stabilă (RH neajustată 3.17, 95% IC 1.54-6.54, $p=0.0017$), pe când supraviețuirea nu diferă statistic în grupul STEMI în comparație cu angina stabilă (RH neajustată 0.64 95 % IC 0.15-2.78, $p=0.55$). Similar o creștere statistic semnificativă a MACE s-a observat în grupul NSTEMI în comparație cu angina stabilă (RH neajustată (≤ 180 zile) 3.16, 95% IC 1.70-5.95, $P=0.00004$), pe când MACE nu diferă în STEMI comparat cu angina stabilă (RH neajustată)

justată (≤ 180 zile) 5.44 95 % IC 0.77-38.67; $P=0.09$). Mortalitatea cardiacă la 30 de zile a fost mai mare la NSTEMI și STEMI în comparație cu grupul de angină stabilă (0.91%, 0.40% și 0.08% respectiv, $P=0.021$), deși la 2 ani mortalitatea cardiacă a fost similară la STEMI și angina stabilă, însă s-a menținut crescută în grupul NSTEMI (1.13%, 0.81% și 3.95% respectiv, $P=0.0021$). MACE au demonstrat aceeași tendință la 30 de zile fiind mai mari la NSTEMI și STEMI (2.4%, 1.6% în comparație cu 0.8% la angină stabilă, $P=0.039$), la 2 ani rata însă a rămas ridicată doar la NSTEMI, fiind similară la angină stabilă și STEMI (6.5% pentru angina stabilă, 6.8% pentru STEMI și 10.3% respectiv pentru NSTEMI, $P=0.048$) [35].

Rezultate similare au raportat Hirsch et al. care au descris date de mortalitate cardiacă crescută la 6 ani la pacienții cu NSTEMI în comparație cu STEMI și angină stabilă [47]. Este important de menționat ca studiul lui Hirsch et al. s-a condus doar de utilizarea practică numai a BMS, DES-urile fiind utilizate într-un procent foarte mic de intervenții [6, 47].

Aceste date raportate de către autorii studiului Nobori prezintă interes și evident ne lasă cu întrebarea, care ar fi cauzele evoluției mai proaste la pacienții cu NSTEMI. În plus, aceste date nu pot fi aplicate la pacienții cu toate aceste patologii, care au fost tratați non-invaziv [6]. Mai multe surse totuși denotă că pacienții cu NSTEMI sunt frecvent mai în vârstă și cu mai multe co-morbidități, importante fiind fragilitatea și statutul socioeconomic [24].

Un alt studiu ce a comparat pronosticurile și tratamentul pacienților cu STEMI și NSTEMI pe termen mai lung a fost OPERA (Observatoire sur la Prise en charge hospitalière, l'Evolution a un an et les caractéristiques pressant un infarctus du myocarde avec ou sans onde Q), desfășurat în Franța, care a inclus 2151 de pacienți din 56 de centre, aceștia fiind observați la externare și ulterior la 1 an. Studiul prezintă interes deosebit deoarece această țară are protocoale agresive de reperfuție precum și acces mult mai larg la cateterism cardiac [11]. Obiectivele secundare ale acestui studiu au inclus descrierea managementului pacienților în primul an după internarea în cauză, aprecierea statutului fumătorilor și nivelul de activitate fizică la pacienții cu STEMI și NSTEMI. Scopul studiului a inclus și identificarea predictorilor independenți de mortalitate la acești pacienți [80]. Tratamentul pe parcursul spitalizării a inclus administrarea aspirinei la 86.8% de pacienți și a statinelor la 46.5%. 62.5% au primit beta-blocante și 28.7% – un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei. De fibrinoliză au beneficiat aproape exclusiv persoanele cu STEMI (28.9% vs. 0.7% la NSTEMI). Mai mult de jumătate de pacienți au primit tienopiridine (58.4%). Heparina non-fracționată s-a bucurat de

o utilizare mai frecventă decât cea cu masa moleculară mică (50.9% vs. 44.9%), însă ultima a fost utilizată mai frecvent la NSTEMI. Două treimi din pacienți au fost supuși PCI în timpul spitalizării, 71.0% din pacienții cu STEMI beneficiind de această intervenție și doar 51.6% din cei cu NSTEMI ($P<0.0001$). By-pass-ul a fost efectuat mai frecvent la persoanele cu NSTEMI (4.9% vs. 3.1%, $P<0.05$). La externare indicarea IECA, aspirinei, beta-blocantelor, statinelor și tienopiridinelor a crescut relativ cu administrarea acestora la internare la ambele grupuri de pacienți. În comparație cu rata utilizării preparatelor la externare, la 1 an după – aceasta a scăzut, crescând doar rata utilizării a BRA și antagoniștilor vitaminei K. Atunci când s-a făcut comparația pe grupuri de SCA, pacienții cu STEMI aveau o rată de utilizare a IECA, aspirinei, beta-blocantelor și statinelor semnificativ mai mare decât cei cu NSTEMI. În schimb, ultimii administrau mai multe BCC, diuretice, antidiabetice orale și antagoniști ai vitaminei K. 97 dintre 2151 de pacienți (4.5%) cu un diagnostic confirmat de infarct miocardic au decedat în spital, 31 din ei – până a li se oferi informații despre protocolul studiului. 66 din 2090 de pacienți înrolați în studiu au decedat în timpul spitalizării (3.2%). Rata mortalității intra-spitalicești a fost la fel pentru ambele grupuri de STEMI și NSTEMI. Rata de mortalitate la un an a fost de 11.6% pentru NSTEMI și 9.0% pentru STEMI ($P=0.06$). Mortalitatea la un an a fost mult mai mare la pacienții cu FEVS sub 40% decât la cei cu FEVS mai mare de 40% (22.7% vs. 4.6%), fără diferențe importante pe grupuri. Rata respitalizării după externare a fost 36.7% pentru STEMI și 41.5% pentru grupul cu NSTEMI, rata revascularizării prin PCI sau CABG fiind aproximativ la fel măsurând 16%. Peste un an 61.5% din fumători s-au lăsat de fumat, 8.3% de persoane exersau mai frecvent decât până la primul eveniment și 13.2% au raportat o scădere a activității fizice. 13.1% din pacienți au adăugat cel puțin 5 kg la un an, 43.3% au pierdut din masa corporală și 16.6% au rămas la același nivel.

După analiza statistică predictorii independenți de mortalitate intra-spitalicească au fost dislipidemia netratată, vârsta avansată, diabetul și hipotensiunea arterială la internare. Tratamentul cu statine a fost asociat cu un risc mai scăzut. Predictorii independenți ce au corelat cu mortalitatea la 1 an au fost istoricul de insuficiență cardiacă, vârsta avansată, dislipidemia netratată, diabetul, frecvența contracțiilor cardiace înaltă la internare, hipotensiunea arterială la internare, pe când iarăși tratamentul cu statine a fost asociat cu un risc scăzut. Acești predictorii au fost similari pentru pacienții din ambele grupuri [80].

Autorii au conchuz că chiar și pacienții cu STEMI care beneficiază cel mai des de terapia de reperfuție (fibrinoliză sau PCI) imediat după apariția simptome-

lor, totuși se prezintă la internare cu 4 ore mai târziu decât ar trebui. A fost pusă în evidență o subutilizare a terapiei farmacologice bazate pe dovezi și recomandate pentru infarctul miocardic. Chiar și rata utilizării aspirinei a fost mai scăzută în comparație cu studiul GRACE, deși a crescut la 91% pentru STEMI și 86% pentru NSTEMI către externare. Statinele s-au bucurat de o subutilizare încă mai importantă deși eficacitatea acestora a fost demonstrată în trialuri randomizate mari [1, 101, 97, 67, 46, 107].

Așadar, întrebarea totuși a rămas – diferă oare pacienții cu STEMI de cei cu NSTEMI? Ambele patologii au la bază procese patofiziologice similare. Elevarea segmentului ST de obicei impune decizia de reperfuzie imediată; prescrierea la externare a tratamentului complet de asemenea a fost mai frecventă la pacienți cu STEMI în acest studiu. Pacienții cu NSTEMI au avut un risc mai mare de evenimente recurente ischemice și un risc mai mare de deces după externare, deși mortalitatea totală nu a fost diferită în aceste grupuri, ceea ce confirmă că definiția infarctului miocardic de către Comitetul ESC/ACC care descrie ambele tipuri de infarct este corectă [80].

Managementul și stratificările riscului la pacienți cu SCA

Încercările de a răspunde la întrebarea de ce acești pacienți fac mai rău pe termen lung ne îndreaptă spre ghidurile contemporane de management a sindroamelor coronariene acute fără elevarea segmentului ST. Și dacă managementul pacientului cu STEMI este clar descris și relativ puțin depinde de diferiți factori atât din partea pacientului, cât și din partea doctorului, atunci în conduita pacientului cu SCA-NSTE există o mulțime de particularități, soarta acestor pacienți fiind dependentă mult mai mult de judecata clinică a doctorului, care la rândul său are de luat decizii în baza stratificării riscurilor la indivizii dați, aprecierea cost-eficienței intervențiilor posibile și multe altele, care în final probabil influențează nemijlocit out-come-ul pacienților cu SCA-NSTE.

Managementul pacienților cu diagnosticul de lucru SCA-NSTE neapărat include stratificarea riscurilor ce în final permite de a alege strategia de tratament în fiecare caz aparte. Adicional la factorii de risc înalt universali cum ar fi – vârsta înaintată, diabetul zaharat și insuficiența renală, tabloul clinic are o putere de predicție destul de importantă pentru pronosticul precoce [6]. Durerea toracică în repaus are un pronostic mai puțin favorabil decât simptomele care apar doar la solicitare fizică. Pacienții cu simptome crescendo înainte de evenimentul care i-a adus în spital la fel sunt cu un pronostic mai prost. Tahicardia, hipotensiunea, insufi-

iența cardiacă și regurgitarea mitrală nou apărută aduc un pronostic mai rezervat și impun atât un diagnostic, cât și un management prompt [6, 92, 42, 96].

ECG inițială este predictivă pentru riscul precoce [103]. Pacienții cu depresia segmentului ST au un pronostic mai rău decât cei cu un traseu ECG inițial normal [59, 82]. De asemenea, numărul de derivații cu depresia ST și magnitudinea ei indică ischemie extinsă și corelează cu un pronostic mai rău dintr-o parte și beneficiază de strategie invazivă pe de altă parte [49]. Există mai multe criterii ECG care ar trebui să pună doctorul în gardă și să urgenteze diagnosticul și tratamentul.

Biomarkerii și rolul lor în managementul pacienților cu SCA

Biomarkerii în afară de utilitatea diagnostică, ne aduc și informație pronostică în ceea ce ține de mortalitate precoce și pe termen lung. Troponina T high-sensitivity este considerată de o valoare pronostică mai înaltă [100,43]. Cu cât mai mare este nivelul troponinei înalt sensibile inițial cu atât mai mare este riscul de deces [114,83,36,37]. Există și alți biomarkeri asociați cu mortalitatea în SCA-NSTE, majoritatea oferind o valoare pronostică adițională troponinei [35, 77, 74, 8]. Pentru a ușura conduita pacienților a fost elaborat scorul GRACE 2.0, care la rândul său include și estimarea creatininei serice și RFG, ele fiind chiar elementele-cheie și afectând mult pronosticul pacienților. Acest scor permite estimarea mortalității intra-spitalicești, la 30 de zile, la 6 luni, la 1 an și la 3 ani. De asemenea, se poate obține și informație despre riscul combinat de infarct miocardic și deces la 1 an [2]. Un alt scor validat pentru utilizare în practica cotidiană este scorul TIMI, ce include 7 variabile: vârsta mai mare de 65 de ani, 3 sau mai mulți factori de risc pentru boala coronariană, boala coronariană constituită, administrarea aspirinei în ultimele 7 zile, angină severă (2 sau mai multe episoade de angină în ultimele 24 de ore), denivelări ale segmentului ST mai mult sau egal cu 0,5 mm și un biomarker cardiac pozitiv. Acest scor este simplu de utilizat însă valoarea discriminativă este inferioară scorului GRACE. Deși valoarea scorurilor în calitate de instrumente prognostice este incontestabilă, impactul implementării acestor scoruri asupra rezultatelor la pacienți nu a fost pe deplin investigat [2]. Printre alți biomarkeri se numără și peptidele natriu uretice, proteina C-reactivă, markeri mai noi – pro-adrenomedulina, copeptina și factorul de diferențiere a creșterii 15 [2]. Un biomarker nou în SCA-NSTE ar trebuie să aibă valoare diagnostică și pronostică incrementală și să fie cost-eficient. Rolul acestuia ar fi, probabil, îmbunătățirea sensibilității reduse a troponinelor în faza cea mai

precoce și stratificarea riscurilor la pacienți cu a doua troponină negativă [109]. În prezent, testarea biomarkerilor noi crește sensibilitatea scăzând din specificitate [15].

În căutarea markerilor diagnostici și pronostici este bineînțeles că ar trebui să începem cu indicatori mai simpli și mai accesibili în practica cotidiană. Leucocitele joacă un rol-cheie în patofiziologia SCA, datorită efectului asupra instabilității plăcilor aterosclerotice. Mai multe studii au raportat că leucocitoza este asociată cu o rată de mortalitate cardiovasculară crescută. Leucocitoza de asemenea s-a dovedit a fi o valoare pronostică în evaluarea evenimentelor adverse [116, 52, 3]. Sabatine et al. a demonstrat că leucocitoza a fost un factor de risc de mortalitate în primele 30 de zile și 6 luni după SCA. Mai mult ca atât, acest parametru a fost corelat cu o afectare coronariană mai avansată [71]. Un alt studiu leucocitoza mai mare de 10,000 s-a asociat cu o mortalitate crescută la pacienți cu angină instabilă și infarct miocardic [20].

Raportul neutrofile/limfocite este obținut foarte ușor prin divizarea numărului de neutrofile la numărul de limfocite dintr-o simplă hemoleucogramă. Este un marker hematologic bine studiat ce furnizează informație diagnostică și pronostică în SCA. Sezer et al. a demonstrat că numărul crescut de neutrofile și volumul mediu trombocitar la pacienții cu infarct anterior este independent legat de dezvoltarea leziunii de reperfuție după recanalizarea vasului în cauză [72]. Limfocitele însă, în special cele B2 și T-helperii, fiind elemente ale sistemului imun adaptiv, ar putea supresa și limita inflamația. Nivele mai joase de limfocite au fost asociate cu progresia aterosclerozei și evenimente adverse la pacienți cu insuficiență cardiacă și SCA [4, 73-32]. Kalay et al., Wang et al. au demonstrat că acest raport a fost un predictor important de mortalitate de orice cauză și evenimente cardiovasculare la pacienți supuși coronaroangiografiei sau revascularizării [124].

Lărgimea distribuției eritrocitare și creșterea ei cunoscută ca anizocitoză este măsura variațiilor volumului hematiilor. Patel et al. a raportat că valorile acestui parametru mai mari de 14.0% sunt asociate cu deformabilitate scăzută a eritrocitelor ce poate împiedica fluxul sangvin normal la nivelul microcirculației. Ca rezultat scăderea aportului de oxigen la nivel de țesut ar putea explica creșterea ratei evenimentelor cardiovasculare adverse la pacienți cu o lărgime de distribuție eritrocitară crescută [123]. Lippi et al. a demonstrat în studiul său că măsurarea a LDE împreună cu troponina au crescut sensibilitatea la 99% ce ar însemna că măsurarea acestor doi parametri a fost mai efectivă în diagnosticarea SCA decât evaluarea doar a troponinei [39].

Trombocitele au și ele un rol-cheie în SCA, formând împreună cu fibrina trombusul în artera coronară [31]. Volumul trombocitar mediu și lărgimea distribuției trombocitare sunt markeri simpli și importanți care cresc semnificativ în timpul activării trombocitelor [33]. Raportul trombocite/limfocite este un parametru ce corelează cu răspunsul inflamator sistemic [56]. Până acum a fost demonstrat corelația acestuia cu creșterea mortalității la pacienți cu NSTEMI [7]. Într-un studiu recent cu 5886 de pacienți aceeași interrelație a fost demonstrată și pentru STEMI [58]. Tot acest studiu a arătat că raportul trombocite/limfocite crescut corelează cu recurența infarctului miocardic, accidentele vasculare cerebrale și dezvoltarea insuficienței cardiace.

Lărgimea distribuției trombocitare indică dimensiuni diferite ale trombocitelor. Numărul crescut de trombocite imature mari la pacienți cu SCA este datorat activității sporite a măduvei osoase [19]. Evaluarea acestui parametru accesibil pe larg și ieftin ar putea prognoza dezvoltarea insuficienței cardiace la pacienți cu SCA post-PCI [69]. Beckler et al. a demonstrat că un nivel crescut al acestui parametru mai mult de 17% a corelat cu severitatea afectării coronariene la pacienți cu SCA [2]. LDT la fel servește drept un factor util de pronostic a mortalității pe termen lung post-IM [111, 108]. Volumul trombocitar mediu reprezintă și el un marker accesibil al activității trombocitare. Acesta a fost un predictor independent important al mortalității la 6 luni între pacienți atât cu STEMI, cât și NSTEMI supuși revascularizării prin PCI [19]. În ultimii ani raportul leucocitelor către VTM a fost testat la pacienți cu STEMI și NSTEMI, valoarea lui corelând mai strâns cu MACE decât fiecare componentă a acestui indicator în parte [70, 38].

Markerii tradiționali ai necrozei cardiomiocitare printre care se găsește și creatin kinaza MB (CK-MB) sunt cunoscuți de mai mult timp în calitate de standardul de aur pentru diagnosticarea infarctului miocardic. Izoenzima CK-MB se regăsește predominant în celulele miocardului, elevarea acesteia se produce peste 4-6 ore după apariția necrozei cardiomiocitare, rămânând elevată pentru 24-48 de ore. Acest marker este relativ sensibil însă specificitatea sa este afectată de prezența lui în mușchii striati. Pentru a crește specificitatea acestui test a fost propus indicele CK-MB/CK-totală, valorile mai mari de 2,5 sugerând afectare miocardică. (Pearson JP et. al.) [27]. În practica clinică valorile maxime ale acestui marker și dinamica lor se folosește pentru estimarea dimensiunilor infarctului [27].

Troponinele sunt markeri mai sensibili și specifici decât CK-MB în detectarea necrozei miocardice și au devenit markerii de elecție în diagnosticul infarctului

lui miocardic. Sunt de asemenea un marker de pronostic de valoare la pacienții cu SCA. Testările seriate ale troponinei cresc semnificativ rata de detecție a infarctului miocardic. De fapt, troponinele nu sunt considerate markeri precoce ale necrozei miocardice, vorbind de testele convenționale, au nevoie de 4-10 ore după apariția simptomelor pentru a fi detectabili în serul sanguin, atingând valorile maxime spre 12-48 ore și pot rămâne elevate de la câteva zile până la 2 săptămâni. În schimb, troponinele pot ajuta la identificarea pacienților cu risc sporit de infarct și deces, care ar putea beneficia de intervenții mai precoce și tratament mai agresiv [27]. Apariția troponinelor high-sensitivity a fost o avansare importantă în diagnosticul SCA [15]. Strategia clinică bazată pe testare a troponinei cu sensibilitate înaltă în UPU va crește rata detecției NSTEMI și respectiv utilizarea mai timpurie a intervențiilor bazate pe dovezi pentru a preveni complicațiile ischemice. Pe de altă parte, tot această strategie ar putea facilita testările non-invazive mai precoce la acești pacienți, precum și externarea mai rapidă din UPU [53,110]. Ghidul ESC vine cu următoarele recomandări în privința troponinei high-sensitivity: pacienții cu a troponină negativă inițială de acest fel sau cu rezultate aproape de valoarea superioară de referință, o creștere de 50% sau o creștere absolută de 7 ng/L la 3 ore poate fi utilizată pentru diagnosticarea infarctului miocardic. La pacienții cu o valoare deja anormală la prima testare, o creștere de 20% la 3 ore este suficientă [57]. Din păcate, creșterea sensibilității este la prețul scăderii specificității până la valori de 80-85% ce duce la creșterea ratei valorilor fals-pozitive [112]. Troponina cu sensibilitate înaltă este specifică pentru injurie miocardică nu și pentru SCA. Niveluri scăzute detectabile ale troponinei pot apărea în boala cronică renală, patologia coronariană stabilă și chiar post ischemie tranzitorie indusă de efort fizic. Eliberarea troponinei în circulație poate fi secundară emboliei pulmonare și a altor stări [94]. Aceste creșteri ale troponinei nu trebuie interpretate drept clinic nesemnificative. Un studiu de cohortă efectuat la pacienți internați în UPU timp de 1 lună a inclus și 564 de persoane la care a fost evaluată troponina high-sensitivity. Aceștia au reprezentat 50% din toate internările. Dintre ei 40% aveau o troponină peste 14 ng/L, însă doar 20% dintre aceștia au fost diagnosticați cu infarct miocardic. În pofida acestui fapt, mortalitatea între ei a ajuns la 31% la un an, cu o tendință de pronostic mai prost pentru cei cu un diagnostic final, altul decât infarctul miocardic [21].

BNP – peptidul natriu uretic tip B este sintetizat și eliberat în mod preferențial în ventriculul stâng. Stimulul principal pentru eliberarea BNP din atriei și ventricule este tensiunea parietală. Mai multe stări endocrine,

factori paracrini și autocrini, norepinefrina, angiotensina II, glucocorticoizii și citokinele proinflamatorii pot stimula expresia și eliberarea de BNP din cardiomiocite. În general concentrația plasmatică a acestor peptide crește în stări caracterizate prin expansiune volemică cum ar fi insuficiența renală, aldosteronismul primar și insuficiența cardiacă congestivă. Peptidele natriu uretice inhibă axa renin-angiotensin-aldosteronă, crescând diureza, reduc presarcina ventriculară și tensiunea arterială, inhibă stimularea simpatică centrală și eliberarea catecolaminelor din neuronii periferici. Deși anterior BNP și NT-proBNP (forma inactivă N-terminală a BNP, cu o perioadă de înjumătățire de 6 ori mai lungă – ceea ce explică de ce valorile serice NT-proBNP sunt de 6 ori mai mari decât cele ale BNP, deși sunt secretate în cantități echivalente) erau considerați drept markeri doar ai insuficienței cardiace, la moment servesc și drept markeri ai ischemiei miocardice [27]. Atât ischemia, cât și anormalitățile sistolice și diastolice duc la eliberarea BNP [102]. Testarea acestora în combinație cu troponina high-sensitivity îmbunătățește stratificarea riscului la pacienți cu NSTEMI [105]. BNP și NT-proBNP de asemenea pot servi drept indicatori de pronostic ai mortalității pe termen lung după un eveniment coronarian acut, valabil atât pentru STEMI, cât și pentru NSTEMI, dar și pentru angina instabilă, independent de prezența troponinelor pozitive sau la persoane fără manifestări clinice ale insuficienței cardiace [27]. Heeschen C et. al, Jernberg T et. al, Sabatine MS et. al. Și Lindahl B et. al. au evaluat valoarea pronostică a BNP și NT-proBNP la pacienți cu SCA-NSTE. În toate aceste studii valorile crescute ale acestor markeri au fost depistate. Abordarea multimarker în SCA-NSTE a fost investigată de către Sabatine et. al. la 450 de pacienți din studiul OPUS-TIMI 14 și la 1635 de pacienți din TACTICS-TIMI 18. BNP, proteina C-reactivă și troponina în aceste studii s-au dovedit a fi predictorii independenți ai rezultatelor negative. Datele recente sugerează că peptidele natriu uretice ar putea ajuta la identificarea atât a persoanelor cu risc foarte înalt, cât și a celor cu risc foarte scăzut între pacienții cu SCA cu troponine pozitive și negative [27]. Și totuși la moment testarea peptidelor natriu uretice este recomandată de către ESC pentru excluderea insuficienței cardiace. De asemenea în ghidul ESC pentru managementul pacienților cu SCA fără elevarea segmentului ST, evaluarea ambilor markeri este menționată pentru stratificarea riscului la acești pacienți și totuși fără recomandări pentru testarea lor de rutină [27].

Proteina C-reactivă făcând parte din răspunsul inflamator sistemic [91] este un marker bine cunoscut pentru detectarea diferitor tipuri de infecție, proceselor inflamatorii și necrotice. Această proteină a fost pe larg

studiată în ultimii 20 de ani în calitate de factor pronostic la pacienții cu sindroame coronariene acute [45]. La pacienți cu infarct miocardic PCR crește în primele 6 ore după apariția simptomelor și atinge valorile maxime peste 2-4 zile [26]. Ea crește ca răspuns la leziunea miocardică, valorile maxime corelând cu dimensiunile infarctului [106]. Primul studiu care a indicat că valorile crescute ale PCR au fost asociate cu risc de evenimente adverse cardiovasculare la pacienți cu SCA-NSTE a fost publicat în 1994 [68]. Ulterior au venit și altele care au demonstrat această asociere și pe termen lung [45]. O metaanaliză a 13 studii, care au inclus 9787 de pacienți și un total de 1364 de evenimente cardiovasculare adverse (deces sau infarct miocardic fatal), riscurile relative de efecte adverse pe termen lung au fost 1.40 (95% IC 1.18-1.67) pentru pacienții cu PCR între 3.1 și 10.0 mg/l și 2.18 (95% IC 1.77-2.68) pentru cei cu valori ale PCR mai mari de 10.0 mg/l în comparație cu pacienții cu PCR sub 3.0 mg/l [104]. Și totuși la moment nu este într-un totuși clar dacă aprecierea PCR ar aduce informație clinic relevantă adăugător la scorurile clinice și alți biomarkeri, multe studii demonstrând rezultate contradictorii [54, 81, 65, 12, 104]. Mai mult ca atât, nu a fost stabilit rolul PCR în alegerea conduitei pacienților cu SCA [9].

Biomarkerii funcției renale

Pacienții cu SCA și boala cronică renală deja fac parte dintr-un grup mai vulnerabil. Estimarea ratei filtrației glomerulare în practica clinică de obicei se face prin ecuații ce se bazează pe nivelul creatininei serice, fiind date surogat. Majoritatea studiilor la pacienți cu SCA nu au inclus persoane cu BCR severă și cei dializați și puține dintre ele au investigat valoarea pronostică suplimentară a RFGe la nivelul troponinei. Magnitudinea valorii pronostice a RFGe către troponină pare a fi moderată. De asemenea, nu trebuie să uităm de faptul că pacienții cu boală cronică renală deja pot avea valori elevate ale troponinelor chiar dacă nu fac SCA. Aceasta se datorează ischemiei miocardice cronice, tensiunii parietale crescute în urma supraîncărcării cu volum, cardiotoxicității ca rezultat al schimbării în osmolaritate și în fluxul ionilor. Așadar, cele expuse mai sus duc la o interrelație non-lineară a riscului relativ asociat cu nivelul troponinei la pacienți cu RFGe scăzută, în pofida numărului absolut crescut de evenimente și nivel de troponină elevat [34].

Un alt marker al disfuncției renale este cistatina C, o proteină de 13-kDa produsă constant în toate celulele și filtrată de către glomerulii renali fără a fi secretată sau reabsorbită ulterior în fluxul sangvin [86]. Ea este considerată a fi mai sensibilă decât creatinina serică și cel puțin la fel de sensibilă ca ecuațiile pentru

estimare RFG în aprecierea disfuncției renale [62]. A fost demonstrat că cistatina C este un predictor independent de mortalitate în SCA. În unele studii ea a fost un predictor mai puternic de evenimente adverse decât creatinina serică și RFGe. Și totuși valoarea acesteia nu a avut putere incrementală de pronostic atunci când a fost adăugător la troponina PCR înalt sensibilă și NT-pro BNP. [34]

Markerii noi cu rol potențial de diagnostic și pronostic în SCA

Copeptina este un fragment C-terminal al precursorului pre-provasopresinei (pre-proAVP) și constă din 39 de aminoacizi. Copeptina apare în sângele circulant din partea posterioară a glandei pituitare ca răspuns la stres și poate fi utilizată drept marker-surogat al secreției de vasopresină. Această substanță este secretată independent de necroza cardiomiocitară [29]. Stimularea baroreceptorilor cardiaci în urma umplerii neadevate a ventriculului stâng duce la eliberarea vasopresinii și copeptinei din hipofiză [90]. După apariția durerilor toracice, nivelul copeptinei crește în 3-4 ore, atingând valoarea maximă timp de o zi [25]. Conform unui studiu prospectiv strategia de a testa ambii markeri a crescut ușor rata de detecție a SCA la internare – comparativ cu testarea doar a troponinei cantitative – atingând rata detecției SCA cu ajutorul testării repetate a troponinei high-sensitivity [75]. Unele studii ne sugerează că această asociere a doi biomarkeri la prima testare posedă o valoare predictivă negativă pentru a exclude SCA la pacienți. Interpretarea acurateții acestor rezultate totuși nu este evidentă deoarece majoritatea protocoalelor acestor studii au inclus și pacienți cu troponina high-sensitivity peste a 99 percentilă, la care testarea copeptinei nu aduce beneficii de diagnostic, și la care revascularizarea urgentă și testările seriate ale troponinei rămânând necesare [30]. Testarea concomitentă a troponinelor și a copeptinei ar putea teoretic reduce spitalizările inutile [41]. Testarea combinată a troponinei high-sensitivity și a copeptinei într-un studiu observațional prospectiv care a inclus 478 de pacienți a demonstrat o sensibilitate semnificativ mai mare pentru identificarea SCA-NSTE decât repetarea troponinei [51]. La moment sunt necesare mai multe studii ce ar aprecia potențialele avantaje aduse pacienților prin testarea copeptinei cu scop de excludere precoce a SCA la persoane cu dureri toracice.

ST2 este un reprezentant al familiei receptorilor solubili ai interleukinei-1 și este secretat ca urmare a stresului mecanic [117]. Există dovezi că acesta este un marker al inflamației, fibrozei și remodelării patologice a miocardului [55, 60]. El a fost studiat în special la pacienți cu insuficiență cardiacă, având o asociere im-

portantă și independentă cu mortalitate [55]. FDA a aprobat aprecierea ST2 cu scop pronostic la pacienți cu insuficiență cardiacă [34]. Fiind mai puțin studiat la pacienți SCA, acesta nu are un rol în diagnosticul infarctului miocardic [5]. Însă la pacienții cu STEMI și SCA-NSTE acesta a demonstrat valoare pronostică independentă de mortalitate și de mortalitate/insuficiență cardiacă cu RH între 1.3 și 2.6 [98]. ST2 a demonstrat valoare pronostică independentă chiar și atunci când alți biomarkeri ca troponina cantitativă sau NT-proBNP au fost introduse în modele cu mai multe variabile. Într-un studiu recent care a inclus mai mult de 1200 pacienți cu STEMI, o combinație de biomarkeri printre care ST2, troponina T și mieloperoxidaza au adus informație pronostică adăugătoare la scorul STEMI TIMI pentru predicția riscului de moarte cardiovasculară pe termen scurt sau de insuficiență cardiacă [88]. Nu este cunoscut dacă ST2 ar putea ghida conduita pacienților cu SCA [34]. În această direcție există doar un studiu care sugerează că pacienții cu valori crescute ale ST2 în infarct miocardic ar putea beneficia de tratament cu antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi [118].

GDF-15 – factorul de creștere/diferențiere 15 – membru al familiei TGF-beta, este prezent în practic toate țesuturile sugerând un rol important în activitatea celulară, deși funcțiile sale biologice exacte nu sunt încă elucidate [115]. Nivelurile crescute de GDF-15 s-au dovedit a fi predictorii importanți și independenți ai mortalității și progresiei a bolii la pacienți cu SCA. O metaanaliză ce a inclus 8903 de pacienți din 8 studii cu SCA e demonstrat o RH de 1.66 (95% IC 1.47-1.87) în ceea ce ține de deces și infarct miocardic pentru persoane cu elevarea acestui marker [126]. Valorile GDF-15 mai mari de 1200 ng/L au indicat un risc scăzut, iar valorile peste 1800 ng/L – risc crescut de evenimente cardiovasculare în viitor. În studiul mare PLATO ce a evaluat 16.876 de pacienți cu SCA timp de 1 an, nivelurile crescute de GDF-15 la momentul includerii în studiu s-au asociat cu risc sporit de mortalitate (RH 1.41 (95% IC 1.31 – 1.53)), de infarct miocardic spontan (RH 1.15 (95% IC 1.05-1.26)) și de accident vascular cerebral (RH 1.19 (95% IC 1.01-1.42)), precum și de oricare tip de hemoragii majore nelegate de by-pass aortocoronarian (RH 1.37 (95% IC 1.25-1.51)) [122]. Estimările au fost independente de alți factori clinici și biochimici precum hs-cTnT, cistatina C, PCR și NT-proBNP [34]. Date similare au fost demonstrate de studiul PROVE IT-TIMI 22, ce a inclus 3501 de pacienți cu SCA, supraviețuitori timp de 2 ani. Nivelurile GDF-15 au fost evaluate la externare și s-au asociat statistic semnificativ cu risc crescut de deces și infarct miocardic, independent de factori clinici, BNP și PCR [13]. Un alt studiu la pacienți cu SCA-NSTE valorile GDF-15 îm-

preună cu NT-proBNP au furnizat cea mai semnificativă informație despre riscurile crescute ale pacienților suplimentar la scorul GRACE [120]. Studiul FRISC-II care a randomizat pacienți cu SCA-NSTE la tratament invaziv și respectiv conservator cu un follow-up de 2 ani, a demonstrat că valorile elevate ale GDF-15 au fost predictorii independenți de risc sporit de deces și infarct miocardic în grupul supus tratamentului conservator, nu și în grupul cu tratament invaziv. Corelarea între nivelurile de GDF-15 și strategia de tratament a fost statistic semnificativă [122]. Aceasta ar putea indica că markerul respectiv ar putea fi util în selecția pacienților pentru tratament intervențional [34]. Rezultate ce contrazic cele ale pacienților din studiul FRISC-II tratați invaziv și la care dozarea GDF-15 nu a suplimentat pronosticul, au fost demonstrate de către un alt studiu pe 5174 de pacienți cu SCA-NSTE revascularizați și la care dozarea adițională de GDF-15, NT-proBNP plus severitatea afectării coronariene au îmbunătățit pronosticarea decesului din cauze cardiovasculare și infarctul miocardic repetat [66].

O altă opțiune ce atrage tot mai mult interes este evaluarea a microARN. Acestea reprezintă ARN mici, fără funcția de codificare și sunt reglatori-cheie ale proceselor biologice complexe implicate în dezvoltarea mai multor condiții cardiovasculare. În ultimul timp apar tot mai multe dovezi ale rolului potențial al microARN în calitate de instrument diagnostic în SCA, precum și în calitate de indicator de pronostic [84]. MicroARN sunt produse de către toate tipurile de celule, același tip de microARN poate deriva dintr-o varietate largă de surse celulare: celulele endoteliale, monocite, macrofage, musculatura vasculară netedă și plachete, eventual ajungând în sânge [23, 63, 76]. Câteva tipuri de microARN sunt implicate în patogenia patologiei coronariene și a aterosclerozei. Mai mulți autori au încercat să determine dacă nivelul plasmatic al anumitor microARN ar putea diferenția între boala coronariană stabilă și cea instabilă, între angina instabilă și infarctul miocardic acut în cadrul SCA, STEMI sau NSTEMI, precum și elucidarea rolului acestora în calitate de predictorii ai unui pronostic mai prost [85]. Trei studii au investigat anumite microARN cu scopul diferențierii între boală coronariană stabilă și SCA [40, 89, 125]. MicroARN-1, -21 și 499 au adus valoare pronostică pe lângă troponina înalt sensibilă, iar în unele cazuri s-au dovedit a fi markeri chiar mai sensibili decât această troponină. Aceste trei subtipuri de ARN au crescut semnificativ valoarea diagnostică la toți pacienții cu inspecție la SCA, independent de variante clinice, factori de risc cardiovascular și anamnestice. Cea mai importantă putere pronostică a fost descrisă pentru combinația de microARN-132, -150 și -186, chiar și în com-

parație cu cei 4 markeri clasici – troponina înalt sensibilă, BNP, PCR și cistatina C [125,85]. Cinci studii au investigat diferențele în nivelurile de microARN la pacienții cu STEMI și NSTEMI [85]. MicroARN-499, -451, -133a, -208b și 134 au atins valori mai mari la pacienții cu STEMI în comparație cu cei NSTEMI. Alte două studii însă nu au raportat diferențe în expresia microARN-499 comparând aceleași tipuri de pacienți [85]. Mortalitatea pe termen scurt și mediu a putut fi prezisă într-o anumită măsură. MicroARN-208b a fost unul dintre biomarkeri predictorii importanți de mortalitate chiar și după ajustarea datelor la vârstă și sex [28,119]. MicroARN-133a a fost corelat semnificativ cu mortalitatea din orice cauze. Pacienții cu insuficiență cardiacă și cei care au decedat în primele 6 luni au avut nivele crescute de microARN-328 [44]. În rest studiile au raportat rezultate contradictorii în ceea ce ține de puterea pronostică a ARN studiate. Datorită faptului că există un număr foarte vast de microARN pentru a fi studiate, puține studii au investigat combinații similare de ARN în cohorte comparabile. Alegerea ARN pentru a fi studiate a fost mai mult bazată pe datele din literatură anterioară și puține studii au investigat mai multe tipuri de ARN odată și de obicei pe un număr foarte mic de pacienți. Dintre toate, la moment cele mai specifice pentru cord sunt microARN-499, -133, -208, specificitate acestora fiind confirmată mai mult în modele murine. Domeniul microARN necesită studii largi cu un follow-up standardizat pentru a putea stabili totuși rolul acestor microparticule în diagnosticul și conduita în patologia cardiovasculară și în special la pacienți cu SCA [85].

Încă un biomarker nelegat de necroză studiat cu scop de stratificare a riscului la pacienți cu SCA a fost fracția cardiacă a proteinei de legare a acizilor grași [18]. Aceasta este o proteină mică citosolică responsabilă de transportul acizilor grași cu lanț lung și apare rapid în serul sangvin în timpul infarctului miocardic [10,16]. Câteva analize au demonstrat superioritate în stratificarea riscului la pacienți cu SCA atunci când acest biomarker a fost evaluat [48]. Un reviu sistematic realizat de către Jones et al. a mai multor studii ce au testat valoarea pronostică a HFABP la pacienți cu suspexții la SCA s-a soldat cu 3 descoperiri importante: evidențe pentru utilizarea acestui parametru drept marker biochimic de stratificare a riscului în SCA sunt insuficiente, studiile analizate fiind heterogene și inconsistente în ceea ce ține de timpul efectuării măsurărilor post-SCA și precizia testelor utilizate. Valoarea incrementală a acestuia suplimentar la troponina înalt sensibilă de generația a 5 a fost evaluată doar într-un studiu. Datorită solubilității sale HFABP poate fi eliberat din cardiomiocitele lezate mai rapid decât troponinele ce sunt incorporate structural în celulă, așadar HFABP ar putea fi un marker precoce al ischemiei miocardice, evident împreună cu troponinele cu scop de excludere precoce a infarctului [113]. Pe de altă parte, acest produs este eliberat și în ischemie acută fără necroză propriu-zisă și respectiv ar putea fi propus drept instrument de pronostic în SCA (în special în angina instabilă) [48,17]. Și posibil cel mai interesant aspect clinic identificat în reviuul dat este valoarea incrementală a acestui marker dincolo de troponină, demonstrată de Kilcullen et al. și Reiter et al [48, 41]. Elevarea HFABP și valorile normale ale troponinei ar putea indica ischemia miocardică și genera intervenție mai precoce cu un potențial mai mare de salvare a miocardului [119]. Și în final pacienții cu valori scăzute ale HFABP și troponinei par a face parte dintr-un grup cu risc scăzut care ar putea beneficia de externare precoce. Totuși aceste ipoteze nu au fost testate la moment [119].

Acizii grași liberi nelegați de albumină de asemenea au fost evaluați cu scop de identificare precoce a ischemiei miocardice. Aceștia se găsesc în citoplasmă și sunt legați de proteina descrisă mai sus, reprezentând surse primare metabolice pentru miocard. În timpul hipoxiei și ischemiei catecolaminele circulante cresc concentrația acestor acizi în ser prin activarea lipolizei. Câțiva savanți au testat preliminar sensibilitatea acestui marker la internare în UPU și au demonstrat că concentrația lui crește mai precoce decât sunt detectabili markerii tradiționali ai necrozei cardiomiocitare [66]. Studiul TIMI II a raportat creșterea markerului dat la 100% de pacienți cu infarct miocardic, pe când numai la 22% dintre ei aveau troponina elevată la internare, ce ar indica că acizii grași apar în circulație mai precoce [66]. Un studiu efectuat de către Pilz et al. a avut ca scop elucidarea relației între creșterea acestui marker și mortalitate la pacienții supuși coronaroangiografiei. Studiul respectiv a arătat că nivelele crescute de acizi grași liberi nelegați de albumină posedă o valoare predictivă a mortalității din orice cauză și a celei cardiovasculare chiar după ajustarea datelor pentru alți parametri. Datele, deși destul de limitate la moment, sugerează că monitorizarea nivelurilor acestui marker la pacienți internați cu simptome ischemice ar putea furniza date precoce despre prezența ischemiei cardiace [27].

Markerii de destabilizare și ruptură a plăcii

PIGF – factorul de creștere placentar face parte din familia factorului de creștere endotelială. Elevarea nivelului acestuia a fost demonstrată în prezența leziunilor aterosclerotice atât precoce, cât și cele avansate. În 2004 Heeschen et al. au investigat potențialul rol al acestui biomarker pentru aprecierea riscului de morta-

litate și de infarct miocardic non-fatal în primele 30 de zile după internare pentru SCA. Au fost incluși 1173 de pacienți divizați în două grupuri: primul cu SCA confirmat angiografic (n=547 înrolați în studiul CAPTURE) și al doilea grup de pacienți care s-au prezentat la UPU cu acuze la dureri toracice (n=626 de pacienți în Germania). Pentru a exclude efectul posibil al terapiei antiplachetare din studiul CAPTURE, doar la cei randomizați la placebo a fost evaluat nivelul de PIGF. În grupul din studiul CAPTURE 40.8% din pacienți aveau nivelul acestui factor crescut împreună cu un risc semnificativ ridicat de evenimente adverse la 30 de zile, într-al doilea grup s-a observat aceeași corelație. Este important de menționat că nu doar pacienții cu SCA prezintă nivele crescute de PIGF dar și pacienții cu risc crescut de instabilitate după externare. Valoarea predictivă a PIGF este independentă de cea a troponinei. Ca și majoritatea markerilor noi cu potențial pronostic pentru destabilizare a plăcii dar și în calitate de țintă nouă pentru tratament antiinflamator în boala coronariană, PIGF necesită studii suplimentare mai mari pentru a putea fi validat și utilizat în practica de zi cu zi [27].

Mieloperoxidaza – o hemoproteină compusă dintr-o pereche de lanțuri grele și ușoare care permite conversia cloridului și peroxidului de hidrogen în hipoclorid și este maximal activă la un PH acid. Aceasta este stocată în granule azurofile ale polimorfonuclearelor și ale macrofagilor și este eliberată în cadrul proceselor inflamatorii. MPO este implicată și în oxidarea lipidelor din LDL-colesterol, consumă oxidul nitric endotelial, reducând biodisponibilitatea acestuia și respectiv scăzând proprietățile sale vazodilatatoare și antiinflamatoare. Mai mult ca atât, a fost demonstrat că MPO poate activa metaloproteinazele și respectiv promova destabilizarea plăcii aterosclerotice, având un rol primordial în degradarea stratului de collagen ce protejează plăcile ateromatoase de eroziune și ruptură spontană. Încă în 1996 Biasucci et al. a observat că neutrofilele pacienților cu infarct miocardic acut și angină instabilă au nivel de MPO scăzut în comparație cu cele prelevate de la persoanele cu angină stabilă. Aceasta s-ar datora eliberării semnificative de MPO din neutrofile în cadrul activării lor. În 2001 Zhang et al. a demonstrat că activitatea MPO neutrofile și plasmatică a fost mai înalte la pacienții cu patologie coronariană decât la cei cu vase normale angiografic și că această activitate crescută s-a asociat cu prezența de patologie coronariană. Rezultatele au fost independente de vârstă, sex, prezența hipertensiunii, fumatului, diabetului, nivelului de LDL-colesterol, numărului de leucocite și de scorul Framingham. Brennan et al. au înrolat 604 de pacienți în 2003 ce s-au prezentat la UPU cu dureri toracice. Autorii au investigat corelația între riscul

de MACE la 30 de zile și 6 luni și nivelul crescut de MPO. Rezultatele obținute au demonstrat o creștere progresivă a MACE pentru fiecare cvartil al concentrației de MPO. Chiar și în absența necrozei evaluarea nivelului de MPO a permis identificarea pacienților cu risc crescut. În studiul CAPTURE concentrația MPO a fost măsurată la 1090 de pacienți cu diagnostic de SCA, care s-a dovedit a fi marker independent al decesului și infarctului miocardic la 6 luni de supraveghere. Cut-off-ul folosit a fost de 350 mcg/l la pacienți cu SCA, rata hazardului ajustată fiind de 2.25 (95% IC 1.32-3.82) și 7.48 (95% IC 1.98-28.29) la pacienți cu troponine nedetectabile. Aceste studii au demonstrat că MPO nu este doar un marker al stresului oxidativ, dar și al instabilității plăcilor aterosclerotice. Sensibilitatea și specificitatea acestui indicator totuși necesită studii mai ample pe populații mai heterogene [27].

PAPP-A – proteina plasmatică asociată sarcinii prezintă o glicoproteină evaluată în timpul sarcinii cu scop de screening al sindromului Down. Studiile preliminare au demonstrat că PAPP-A circulantă în cadrul SCA este diferită de cea regăsită în ser în timpul sarcinii. Bayes-Genis et al. au raportat expresie abundentă de PAPP-A în plăci aterosclerotice instabile dar nu și în plăci stabile la pacienți ce au decedat subit. De asemenea, autorii au observat nivel seric crescut de PAPP-A la pacienți cu angină instabilă și infarct miocardic acut, iar nivelul de PAPP-A mai mare de 10 mUI/l a permis identificarea pacienților cu SCA cu o sensibilitate de 89% și specificitate de 81%. Nivelul seric de PAPP-A pare a fi un predictor independent de evenimente cardiovasculare la pacienți cu suspjecție la infarct miocardic și troponină negativă. Lund et. al au descris un risc de 4.6 ori mai mare de infarct miocardic, deces sau revascularizare la pacienți cu valori serice ale acestui marker peste 2.9 mUI/l. Rezultate similare au obținut și Heeschen C. et al. în 2003. Neajunsurile markerului dat sunt datorate faptului că testele disponibile pentru detectarea lui sunt totuși produse pentru a detecta această proteină în ser în timpul sarcinii. Este important de menționat că nivelul PAPP-A corelează cu funcția renală și nivelul creatininei serice, ceea ce ar trebui luat în considerare la pacienți la care a fost luată decizia de a evalua acest indicator [27].

Metaloproteinazele sunt o clasă de 24 de endopeptidaze care reprezintă reglatori fiziologici ai matricei extracelulare. Tulburări în activitatea acestei matrice pot apărea în cancerogenează, procese degenerative, inflamatorii, inclusiv aterogenează. Interes deosebit prezintă MMP-9 ce se regăsește în cantități crescute în formă activă în placa aterosclerotică. Fiotii et al. au studiat pacienți cu angină stabilă și pacienți cu SCA supuși revascularizării prin PCI, găsind ni-

vel crescut de MMP-9 în plăcile ce au dus la SCA. Această enzimă este localizată în cea mai subțire și vulnerabilă porțiune a plăcii. Blankenberg et al. a studiat acest marker cu scop de stratificare a riscului la 1127 de pacienți (795 cu angină stabilă și 332 cu angină instabilă), descoperind corelarea valorilor MMP-9 cu mortalitatea cardiovasculară. Această valoare pronostică a rămas importantă și după ajustare pentru valorile PCR, fibrinogenului, IL-6 și IL-18. Deși studiile preliminare au demonstrat rezultate promițătoare pentru acest marker, desigur investigații suplimentare sunt așteptate pentru comercializarea acestuia și introducerea în practica clinică [27].

Concluzii

Deși par a nu fi gemeni identici, STEMI și NSTEMI sunt la fel de periculoși. Mai multe studii confirmă faptul că pacienții cu SCA-NSTE și în special cei cu NSTEMI au un pronostic pe termen scurt și lung cel puțin la fel de rău ca și persoanele ce au suportat un STEMI, unele demonstrând date despre un pronostic mai nefast la NSTEMI. Inerția terapeutică pe fundal de subestimare a riscurilor pacienților respectivi, complexitatea algoritmilor de diagnostic și de management cu multipli factori ce depind atât de pacient, cât și de medic duc la un tratament mai puțin intensiv la persoanele cu NSTEMI în staționar dar și pe termen lung după externare, măsurile de prevenție secundară fiind mai puțin agresive și aplicându-se, din păcate, mai rar decât la pacienții cu STEMI. Un loc important în diagnosticul precoce, stratificarea riscurilor, alegerea tacticii de tratament, dar și în aprecierea pronosticului pacienților îl au biomarkerii, puțini dintre care au dovezi suficiente în studii mari și care au fost până acum validați în ghiduri contemporane. Căutarea altor biomarkeri adăugători care ar permite avansarea în managementul pacienților cu SCA-NSTE și NSTEMI până acum a adus rezultate promițătoare și totuși care rămân a fi confirmate în studii clinice mari randomizate. Este bine-venită validarea unor biomarkeri accesibili în practica cotidiană,

Bibliografie

1. *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet. 1994, 344, p. 1383–1389.
2. A. Bekler, M. T. Ozkan, E. Tenekecioglu et al. *Increased platelet distribution width is associated with severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome*. Angiology. 2015, 66(7), p. 638–643.
3. A. J. Grau, A. W. Boddy, D. A. Dukovic et al. *Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events*. Stroke. 2004, 35(5), p. 1147–1152.

cost-eficienți și cu o valoare pronostică suplimentară la cei deja incluși în algoritmi. Până atunci nu trebuie să uităm cât de aproape unul de altul sunt cei doi frați – STEMI și NSTEMI. [79]

Abrevieri

- ADP – adenzin difosfat
 ARN – acidul ribonucleic
 BCC – blocant al canalelor de calciu
 BMS – stent metalic
 BNP – peptidul natriu uretic atrial
 BRA – blocant al receptorilor angiotensinei II
 CABG – by-pass aortocoronarian
 CK-MB – creatinfosfokinaza fracția MB
 DES – stent farmaceutic
 ECG – electrocardiogramă
 ESC – Societatea Europeană de Cardiologie
 FDA – Food and Drug Administration
 FEVS – fracția de eiecție a ventriculului stâng
 HFABP – fracția cardiacă a proteinei de legare a acizilor grași
 IECA – inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei
 LDE – lărgimea distribuției eritrocitare
 MACE – efecte cardiovasculare adverse majore
 MMP – metaloproteinază
 MPO – mieloperoxidază
 NSTEMI – infarct miocardic fără elevarea segmentului ST
 NT-proBNP – fragmentul N-terminal al proBNP
 PCI – intervenție percutantă coronariană
 PCR – proteina c-reativă
 RFG – rata filtrării glomerulare
 SCA – sindrom coronarian acut
 SCA-NSTE – sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST
 STEMI – infarct miocardic cu elevarea segmentului ST
 UPU – unitatea primiri urgențe
 VTM – volumul trombocitar mediu

4. A. S. Major, S. Fazio, and M. F. Linton. *B-lymphocyte deficiency increases atherosclerosis in LDL receptor-null mice*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2002, 22(11), p. 1892–1898.

5. Aldous S.J., Richards A.M., Troughton R., Than M. *ST2 has diagnostic and prognostic utility for all-cause mortality and heart failure in patients presenting to the emergency department with chest pain*. J Card Fail. 2012, 18, p. 304–10. doi:10.1016/j.cardfail.2012.01.008 98.

6. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J., McCabe C.H., Horacek T., Papuchis G., Mautner B., Corbalan R., Radley D., Braunwald E. *The TIMI risk score for unstable*

- angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000, 284, p. 835–842.
7. B. Azab, N. Shah, M. Akerman, J. T. McGinn. *Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction*. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2012, 34(3), p. 326–334.
 8. Balmelli C., Meune C., Twerenbold R., Reichlin T., Rieder S., Drexler B., Rubini M.G., Mosimann T., Reiter M., Haaf P., Mueller M., Ernst S., Ballarino P., Alafify A.A., Zellweger C., Wildi K., Moehring B., Vilaplana C., Bernhard D., Merk S., Ebmeyer S., Freidank H., Osswald S., Mueller C. *Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men*. *Am Heart J*. 2013, 166, p. 30–37.
 9. Biasucci L.M., Koenig W., Mair J., Mueller C., Plebani M., Lindahl B., et al. *How to use C-reactive protein in acute coronary care*. *Eur Heart J*. 2013, 34, p. 3687–90. doi:10.1093/eurheartj/eh435. 85
 10. Bleeker J.K., Simoons M.L., Erdman R.A., et al. *Patient and doctor delay in acute myocardial infarction: a study in Rotterdam, The Netherlands*. *Br J Gen Pract*. 1995, 45, p. 181–4.
 11. Bode, C., Zirikli, A. *STEMI and NSTEMI: The dangerous brothers*. *European Heart Journal*. 2007, 28(12), p. 1403–1404. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm159
 12. Bogaty P., Boyer L., Simard S., Dauwe F., Dupuis R., Verret B., et al. *Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease. The RISCA (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes) study*. *J Am Coll Cardiol*. 2008, 51, p. 2339–46. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.019. 83
 13. Bonaca M.P., Morrow D.A., Braunwald E., Cannon C.P., Jiang S., Breher S., et al. *Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011, 31, p. 203–10. doi:10.1161/ATVBAHA.
 14. Braunwald E. *Unstable angina: a classification*. *Circulation*. 1989, 80, p. 410–414.
 15. Braunwald, E. *Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012, 185(9), p. 924–932. https://doi.org/10.1164/rccm.201109-1745CI
 16. Broer J., Bleeker J.K., Bouma J., de Jongste M.J., Erdman R.A., Meyboom-de J.B. *Regional differences in prehospital time delay for patients with acute myocardial infarction; Rotterdam and Groningen, 1990–1995*. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2000, 144, p. 78–83.
 17. Bruins Slot M.H.E., van der Heijden G.J., Rutten F.H., et al. *Heart-type fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction evaluation (FAME): background and design of a diagnostic study in primary care*. *BMC Cardiovasc Disord*. 2008, 8, p. 8.
 18. Bruins Slot, M. H. E., Rutten, F. H., Van Der Heijden, G. J. M. G., Doevendans, P. A., Mast, E. G., Bredero, A. C., Hoes, A. W. *Diagnostic value of a heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) bedside test in suspected acute coronary syndrome in primary care*. *International Journal of Cardiology*. 2013, 168(2), p. 1485–1489. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.050 119
 19. Budzianowski, J., Pieszko, K., Burchardt, P., Rzeźniczak, J., Hiczekiewicz, J. *The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome*. *Disease Markers*. 2017. https://doi.org/10.1155/2017/3041565
 20. C. P. Cannon, C. H. McCabe, R. G. Wilcox, J. H. Bentley, E. Braunwald, *Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris*. *The American Journal of Cardiology*. 2001, 87(5), p. 636–639.
 21. C.J. Petrie, R.A. Weir, M.S. Anwar, et al. *High sensitivity troponin T in acute medicine: more questions than answers?* *QJM*. 2014, 107(3), p. 193–200.
 22. Cannon C.P., Braunwald E. *Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction*. Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P., Libby P., editors. *Braunwald's heart disease*, 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2012, p. 1178–1201.
 23. Chen X., Ba Y., Ma L., Cai X., Yin Y., Wang K., Guo J., Zhang Y., Chen J., Guo X., Li Q., Li X., Wang W., Zhang Y., Wang J., Jiang X., Xiang Y., Xu C., Zheng P., Zhang J., Li R., Zhang H., Shang X., Gong T., Ning G., Wang J., Zen K., Zhang J., Zhang C.-Y. *Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases*. *Cell Res*. 2008, 18, p. 997–1006.
 24. Corcoran, D., Grant, P., Berry, C. *Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Risk scores, biomarkers and clinical judgment*. *IJC Heart and Vasculature*. 2015, 8, p. 131–137. https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2015.06.009
 25. Cubranic Z., Madzar Z., Matijevic S., Dvornik S., Fisic E., Tomulic V., et al. *Diagnostic accuracy of heart fatty acid binding protein (H-FABP) and glycogen phosphorylase isoenzyme BB (GPBB) in diagnosis of acute myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome*. *Biochemia Medica*. 2012, 22, p. 225–236.
 26. de Beer F.C., Hind C.R., Fox K.M., Allan R.M., Maseri A., Pepys M.B. *Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction*. *Br Heart J*. 1982, 47, p. 239–43.
 27. del Val Martín, D., Sanmartín Fernández, M., Zamorano Gómez, J. L. *Biomarkers in acute coronary syndrome*. *IJC Metabolic & Endocrine*. 2015, 8, p. 20–23. https://doi.org/10.1016/j.ijcme.2015.04.003
 28. Devaux Y., Mueller M., Haaf P., Goretti E., Twerenbold R., Zangrando J., Vausort M., Reichlin T., Wildi K., Moehring B., Wagner D.R., Mueller C. *Diag-*

nostic and prognostic value of circulating microRNAs in patients with acute chest pain. *J Intern Med.* 2015, 277, p. 260–271.

29. Diercks D.B., Peacock W.F. 4th, Hollander J.E., Singer A.J., Birkhahn R., Shapiro N., et al. *Diagnostic accuracy of a point-of-care assay for acute myocardial infarction within 3 hours after presentation in early presenters to the emergency department with chest pain.* *Am Heart J.* 2012, 163, p. 74–80.

30. Duchenne, J., Mestres, S., Dublanchet, N., Combaret, N., Marceau, G., Caumon, L., Schmidt, J. *Diagnostic accuracy of copeptin sensitivity and specificity in patients with suspected non-ST-elevation myocardial infarction with troponin I below the 99th centile at presentation.* *BMJ.* 2014, 4(3), p. 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004449>

31. E. Falk, M. Nakano, J. F. Bentzon, A. V. Finn, R. Virmani. *Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view.* *European Heart Journal.* 2013, 34(10), p. 719–728.

32. E. G. Zouridakis, X. Garcia-Moll, J. C. Kaski. *Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris.* *The American Journal of Cardiology.* 2000, 86(4), p. 449–451.

33. E. Vagdatli, E. Gounari, E. Lazaridou, E. Katsibourlia, F. Tsikopoulou, I. Labrianou. *Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation.* *Hippokratia.* 2010, 14(1), p. 28–32.

34. Eggers, K. M., Lindahl, B. *Prognostic Biomarkers in Acute Coronary Syndromes: Risk Stratification Beyond Cardiac Troponins.* *Current Cardiology Reports.* 2017, 19(4). <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0840-3>

35. Fath-Ordoubadi, F., Spaepen, E., El-Omar, M., Fraser, D. G., Khan, M. A., Neyses, L., Mamas, M. A. *Outcomes in patients with acute and stable coronary syndromes; insights from the prospective NOBORI-2 study.* *PLoS ONE.* 2014, 9(2), p. 1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088577>

36. Flaker G.C., Warnica J.W., Sacks F.M., Moyer L.A., Davis B.R., Rouleau J.L., Webel R.R., Pfeffer M.A., Braunwald E. *Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. Cholesterol and Recurrent Events CARE Investigators.* *J Am Coll Cardiol.* 1999, 34, p. 106–112.

37. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J., Pieper K.S., Eagle K.A., Van de Werf F., Avezum A., Goodman S.G., Flather M.D., Anderson F.A. Jr, Granger C.B. *Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE).* *BMJ.* 2006, 333, p. 1091.

38. G. Çiçek, S. K. Açıkgöz, Ç. Yayla, H. Kundi, M. İleri. *White blood cell count to mean platelet volume ratio: a novel and promising prognostic marker for ST-segment elevation myocardial infarction.* *Cardiology Journal.* 2016, 23, p. 225–235.

39. G. Lippi, L. Filippozzi, M. Montagnana et al. *Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes.* *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2009, 47(3), p. 353–357.

40. Gao H., Guddeti R.R., Matsuzawa Y., Liu L.-P., Su L.-X., Guo D., Nie S.-P., Du J., Zhang M. *Plasma levels of microRNA-145 are associated with severity of coronary artery disease.* *PLoS One.* 2015, 10, p. 0123477.

41. Glatz J.F., van der Vusse G.J., Simoons M.L., Kragten J.A., van Diejen-Visser M.P., Hermens W.T. *Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction.* *Clin Chim Acta.* 1998, 272, p. 87–92.

42. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O., Pieper K.S., Eagle K.A., Cannon C.P., Van de Werf F., Avezum A., Goodman S.G., Flather M.D., Fox K.A. *Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events.* *Arch Intern Med.* 2003, 163, p. 2345–2353.

43. Haaf P., Reichlin T., Twerenbold R., Hoeller R., Rubini Gimenez M., Zellweger C., Moehring B., Fischer C., Meller B., Wildi K., Freese M., Stelzig C., Mosimann T., Reiter M., Mueller M., Hochgruber T., Sou S.M., Murray K., Minners J., Freidank H., Osswald S., Mueller C. *Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays.* *Eur Heart J.* 2014, 35, p. 365–375.

44. He F., Lv P., Zhao X., Wang X., Ma X., Meng W., Meng X., Dong S. *Predictive value of circulating miR-328 and miR-134 for acute myocardial infarction.* *MolCellBiochem.* 2014, 394, p. 137–144.

45. He L.P., Tang X.Y., Ling W.H., Chen W.Q., Chen Y.M. *Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies.* *Heart.* 2010, 96, p. 339–46. [doi:10.1136/hrt.2009.174912](https://doi.org/10.1136/hrt.2009.174912).

46. Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.* *Lancet.* 2002, 360, p. 7–22.

47. Hirsch A., Verouden N.J., Koch K.T., Baan J. Jr, Henriques J.P., et al. *Comparison of long-term mortality after percutaneous coronary intervention in patients treated for acute ST-elevation myocardial infarction versus those with unstable and stable angina pectoris.* *Am J Cardiol.* 2009, 104(3), p. 333–7.

48. Hitchcock T., Rossouw F., McCoubrie D., Meek S. *Observational study of prehospital delays in patients with chest pain.* *Emerg Med J.* 2003, 20, p. 270–3.

49. Holmvang L., Clemmensen P., Lindahl B., Lagerqvist B., Venge P., Wagner G., Wallentin L., Grande P. *Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment.* *J Am Coll Cardiol.* 2003, 41, p. 905–915.

50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513228/>

51. J. Thelin, C. Borna, D. Erlinge, et al. *The combination of high sensitivity troponin T and copeptin facilitates early rule out of ACS: a prospective observational study*. BMC Cardiovasc. 2013, 42, p. 94.
52. J. W. Yarnell, I. A. Baker, P. M. Sweetnam et al. *Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies*. Circulation. 1991, 83(3), p. 836–844.
53. J.E. Hollander. *Highly sensitive troponins. The answer or just more questions?* J. Am. Coll. Cardiol. 2009, 54, p. 1173–1175.
54. James S.K., Lindahl B., Siegbahn A., Stridsberg M., Venge P., Armstrong P., et al. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy*. Circulation. 2003, 108, p. 275–81. doi:10.1161/01.CIR.0000079170.10579.DC. A large analysis that confirmed the prognostic value of NT-proBNP as a mortality predictor independent of cTnT, CRP or estimates of renal dysfunction.
55. Januzzi Jr J.L. *ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside*. J Cardiovasc Transl Res. 2013, 6, p. 493–500. doi:10.1007/s12265-013-9459-y.
56. K. Ensrud, R. H. Grimm Jr. *The white blood cell count and risk for coronary heart disease*. American Heart Journal. 1992, 124(1), p. 207–213.
57. K. Thygesen, J. Mair, E. Giannitsis. *Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care, et al., How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care*. Eur. Heart J. 2012, 33(18), p. 2252–2257.
58. K. V. Patel, J. G. Mohanty, B. Kanapuru, C. Hendorffer, W. B. Ershler, J. M. Rifkind. *Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability*. Oxygen Transport to Tissue. 2013, XXXIV, p. 211–216.
59. Kaul P., Fu Y., Chang W.C., Harrington R.A., Wagner G.S., Goodman S.G., Granger C.B., Moliterno D.J., Van de Werf F., Califf R.M., Topol E.J., Armstrong P.W. *Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIB. PARAGON-A and GUSTO IIB Investigators Platelet IIB/IIIA antagonism for the reduction of acute global organization network*. J Am Coll Cardiol. 2001, 38, p. 64–71.
60. Kohli P., Bonaca M.P., Kakkar R., Kudinova A.Y., Scirica B.M., Sabatine M.S., et al. *Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial*. Clin Chem. 2012, 58, p. 257–66. doi:10.1373/clinchem.2011.173369.
61. Lagerqvist B., James S.K., Stenestrand U., Lindbäck J., Nilsson T., et al. *Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden*. N Engl J Med. 2007, 356(10), p. 1009–19.
62. Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G. *Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?* Clin Chem. 2002, 48, p. 699–707.
63. Lawrie C.H., Gal S., Dunlop H.M., Pushkaran B., Liggins A.P., Pulford K., Banham A.H., Pezzella F., Boulwood J., Wainscoat J.S., Hatton C.S.R., Harris A.L. *Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma*. Br J Haematol England. 2008, 141, p. 672–675.
64. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C., Bailey S.R., Bittl J.A., et al. *ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*. J Am Coll Cardiol. 2011, 58(24), p. 44–122.
65. Lindahl B., Toss H., Siegbahn A., Venge P., Walentin L. *Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. N Engl J Med. 2000, 343, p. 1139–47. doi:10.1056/NEJM200010193431602.
66. Lindholm D., James S.K., Bertilsson M., Becker R.C., Cannon C.P., Giannitsis E. *Biomarkers and coronary lesions predict outcomes after revascularization in non-ST-elevation acute coronary syndrome*. Clin Chem. 2016. doi:10.1373/clinchem.2016.261271.
67. LIPID investigators. *Prevention of cardiovascular events death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group*. N Engl J Med. 1998, 339, p. 1349–1357.
68. Liuzzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R., Grillo R.L., Rebuzzi A.G., Pepys M.B., et al. *The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina*. N Engl J Med. 1994, 331, p. 417–24.
69. M. Kowara, K. Grodecki, Z. Huczek et al. *Platelet distribution width predicts left ventricular dysfunction in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention*. Kardiologia Polska. 2017, 75(1), p. 42–47.
70. M. R. Dehghani, Y. Rezaei, L. Taghipour-Sani. *White blood cell count to mean platelet volume ratio as a novel non-invasive marker predicting long-term outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome*. Cardiology Journal. 2015, 22(4), p. 437–445.
71. M. S. Sabatine, D. A. Morrow, C. P. Cannon et al. *Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes*. Journal of the American College of Cardiology. 2002, 40(10), p. 1761–1768.
72. M. Sezer, I. Okcular, T. Goren et al. *Association of haematological indices with the degree of microvascular injury in patients with acute anterior wall myocardial*

infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2007, 93(3), p. 313–318.

73. M. Vaduganathan, A. P. Ambrosy, S. J. Greene et al. *Predictive value of low relative lymphocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial*. *Circulation: Heart Failure*. 2012, 5(6), p. 750–758.

74. Maisel A., Mueller C., Neath S.X., Christenson R.H., Morgenthaler N.G., McCord J., Nowak R.M., Vilke G., Daniels L.B., Hollander J.E., Apple F.S., Cannon C., Nagurney J.T., Schreiber D., deFilippi C., Hogan C., Diercks D.B., Stein J.C., Headden G., Limkakeng A.T. Jr., Anand I., Wu A.H., Papassotiriou J., Hartmann O., Ebmeyer S., Clopton P., Jaffe A.S., Peacock W.F. *Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial IN-farction)*. *J Am Coll Cardiol*. 2013, 62, p. 150–160.

75. Meunea C., Zuily S., Wahbia K., Claessens J.E., Webera S., Chenevier-Gobeaux C. *Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: A pilot study*. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2011, 104, p. 4–10.

76. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M., Fritz B.R., Wyman S.K., Pogosova-Agadjanyan E.L., Peterson A., Noteboom J., O'Briant K.C., Allen A., Lin D.W., Urban N., Drescher C.W., Knudsen B.S., Stirewalt D.L., Gentleman R., Vessella R.L., Nelson P.S., Martin D.B., Tewari M. *Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008, 105, p. 10513–10518.

77. Mockel M., Searle J., Hamm C., Slagman A., Blankenberg S., Huber K., Katus H., Liebetrau C., Muller C., Muller R., Peitsmeyer P., von Recum J., Tajsic M., Voltert J.O., Giannitsis E. *Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study*. *Eur Heart J*. 2015, 36, p. 369–376.

78. Montalescot G., Dallongeville J., van Belle E., Rouanet S., Baulac C., et al. *STEMI and NSTEMI are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry)*. *Eur Heart J*. 2007, 28, p. 1409–17.

79. Montalescot, G. *STEMI and NSTEMI are two distinct pathophysiological entities: Reply [2]*. *European Heart Journal*. 2007, 28(21), p. 2685–2686. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm374>.

80. Montalescot, G., Dallongeville, J., Van Belle, E., Rouanet, S., Baulac, C., Degrandart, A., Vicaut, E. *STEMI and NSTEMI: Are they so different? 1 Year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry)*. *European Heart Journal*. 2007, 28(12), p. 1409–1417. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm031>

81. Morrow D.A., Rifai N., Antman E.M., Weiner D.L., McCabe C.H., Cannon C.P., et al. *C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998, 31, p. 1460–5.

82. Mueller C., Neumann F.J., Perach W., Perruchoud A.P., Buettner H.J. *Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization*. *Am J Med*. 2004, 117, p. 145–150.

83. Mueller C. *Biomarkers and acute coronary syndromes: an update*. *Eur Heart J*. 2014, 35, p. 552–556.

84. Navickas R., Gal D., Laucevičius A., Taparuskaitė A., Zdanytė M., Holvoet P. *Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: a systematic review*. *Cardiovasc Res*. 2016, 111, p. 322–37. [doi:10.1093/cvr/cvw174](https://doi.org/10.1093/cvr/cvw174).

85. Navickas, R., Gal, D., Laucevičius, A., Taparuskaitė, A., Zdanyte, M., Holvoet, P. *Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: A systematic review*. *Cardiovascular Research*. 2016, 111(4), p. 322–337. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw174>

86. Newman D.J., Cystatin C. *Ann Clin Biochem*. 2002, 39, p. 89–104.

87. Nikus K.C., Eskola M.J., Virtanen V.K. *Mortality of patients with acute coronary syndromes still remains high: a follow-up study of 1188 consecutive patients admitted to a university hospital*. *Ann Med*. 2007, 39, p. 63–71.

88. O'Donoghue M.L., Morrow D.A., Cannon C.P., Jarolim P., Desai N.R., Sherwood M.W. *Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction*. *J Am Heart Assoc*. 2016, 5, p. 002586. [doi:10.1161/JAHA.115.002586](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002586).

89. Oerlemans M.I.F.J., Mosterd A., Dekker M.S., de Vrey E.A., van Mil A., Pasterkamp G., Doevendans P.A., Hoes A.W., Sluijter J.P.G. *Early assessment of acute coronary syndromes in the emergency department: the potential diagnostic value of circulating microRNAs*. *EMBO Mol Med*. 2012, 4, p. 1176–1185.

90. Pelsers M.M., Hermens W.T., Glatz J.F. *Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury*. *Clin Chim Acta*. 2005, 352, p. 15–35.

91. Pepys M.B. *C-reactive protein fifty years on*. *Lancet*. 1981, 1, p. 653–7.

92. Persson A., Hartford M., Herlitz J., Karlsson T., Omland T., Caidahl K. *Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes*. *Heart*. 2010, 96, p. 1803–1808.

93. Polonski L., Gasior M., Gierlotka M., Osadnik T., Kalarus Z., et al. *A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database: are non-ST myocardial infarctions associated with worse long-term prognoses?* *Int J Cardiol*. 2011, 152(1), p. 70–7.

94. R. Twerenbold, A. Jaffe, T. Reichlin, et al. *High-sensitivity troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges?* Eur. Heart J. 2012, 33, p. 579–586.
95. Ramcharitar S., Hochadel M., Gaster A.L., Onuma Y., Gitt A., et al. *An insight into the current use of drug eluting stents in acute and elective percutaneous coronary interventions in Europe. A report on the EuroPCI Survey.* EuroIntervention. 2008, 3(4), p. 429–41.
96. Reichlin T., Schindler C., Drexler B., Twerenbold R., Reiter M., Zellweger C., Moehring B., Ziller R., Hoeller R., Rubini Gimenez M., Haaf P., Potocki M., Wildi K., Balmelli C., Freese M., Stelzig C., Freidank H., Osswald S., Mueller C. *One-hour rule out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T.* Arch Intern Med. 2012, 172, p. 1211–1218.
97. Reichlin T., Twerenbold R., Reiter M., Steuer S., Bassetti S., Balmelli C., Winkler K., Kurz S., Stelzig C., Freese M., Drexler B., Haaf P., Zellweger C., Osswald S., Mueller C. *Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis.* Am J Med. 2012, 125, p. 1205–1213, 1201.
98. Richards A.M., Di Somma S., Mueller T. *ST2 in stable and unstable ischemic heart diseases.* Am J Cardiol. 2015, 115(7 Suppl), p. 48–58. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.041.
99. Roffi, M., Patrono, C., Collet, J.-P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Windecker, S. *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation.* European Heart Journal, 2016, 37(3), p. 267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
100. Rubini Gimenez M., Twerenbold R., Reichlin T., Wildi K., Haaf P., Schaefer M., Zellweger C., Moehring B., Stallone F., Sou S.M., Mueller M., Denhaerynck K., Mosimann T., Reiter M., Meller B., Freese M., Stelzig C., Klimmeck I., Voegelé J., Hartmann B., Rentsch K., Osswald S., Mueller C. *Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction.* Eur Heart J. 2014, 35, p. 2303–2311.
101. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., Rouleau J.L., Rutherford J.D., Cole T.G., Brown L., Warnica J.W., Arnold J.M., Wun C.C., Davis B.R., Braunwald E. *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators.* N Engl J Med. 1996, 335, p. 1001–1009.
102. Sathyamurthy, I., Dalal, J. J., Sawhney, J. P. S., Mohan, J. C., Chogle, S. A., Desai, N., Maisel, A. S. *Cardiac Biomarkers for Better Management of Acute Coronary Syndromes.* 2015, 63, p. 46–50.
103. Savonitto S., Ardissino D., Granger C.B., Morando G., Prando M.D., Mafrici A., Cavallini C., Melandri G., Thompson T.D., Vahanian A., Ohman E.M., Califf R.M., Van de Werf F., Topol E.J. *Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes.* JAMA. 1999, 281, p. 707–713.
104. Scirica B.M., Sabatine M.S., Jarolim P., Murphy S.A., de Lemos J.L., Braunwald E., et al. *Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial.* Eur Heart J. 2011, 32, p. 697–705. doi:10.1093/eurheartj/ehq468.
105. Selker H.P., Zalenski R.J., Antman E.M., Aufderheide T.P., Bernard S.A., Bonow R.O., et al. *An evaluation of technologies for identifying acute cardiac ischemia in the emergency department: a report from a National Heart Attack Alert Program Working Group.* Ann Emerg Med. 1997, 29, p. 13–87.
106. Smith S.J., Bos G., Esseveld M.R., Van Eijk H.G., Gerbrandy J. *Acute-phase proteins from the liver and enzymes from myocardial infarction; a quantitative relationship.* Clin Chim Acta. 1977, 81, p. 75–85.
107. Stenestrand U., Wallentin L. *Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival.* J Am Med Assoc. 2001, 285, p. 430–436.
108. T. Celik, M. G. Kaya, M. Akpek et al. *Predictive value of admission platelet volume indices for in-hospital major adverse cardiovascular events in acute ST-segment elevation myocardial infarction.* Angiology. 2015, 66(2), p. 155–162.
109. T. Keller, S. Tzikas, T. Zeller, et al. *Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction.* J. Am. Coll. Cardiol. 2010, 55, p. 2096–2106.
110. T. Keller, T. Zeller, D. Peetz, et al. *Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction.* N Engl J Med. 2009, 361, p. 868–877.
111. T. Rechciński, A. Jasińska, J. Forys et al. *Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention.* Cardiology Journal. 2013, 20(5), p. 491–498.
112. T. Reichlin, W. Hochholzer, S. Bassetti, et al. *Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays.* N. Engl. J. Med. 2009, 361, p. 858–867.
113. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. *Universal definition of myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol. 2007, 50, p. 2173–95.
114. Thygesen K., Mair J., Giannitsis E., Mueller C., Lindahl B., Blankenberg S., Huber K., Plebani M., Biasucci L.M., Tubaro M., Collinson P., Venge P., Hasin Y., Galvani M., Koenig W., Hamm C., Alpert J.S., Katus H., Jaffe A.S. *How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care.* Eur Heart J. 2012, 33, p. 2252–2257.
115. Unsicker K., Spittau B., Krieglstein K. *The multiple facets of the TGF-beta family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1.* Cytokine Growth Factor Rev. 2013, 24, p. 373–84. doi:10.1016/j.cytogfr.2013.05.003.
116. V. Asher, J. Lee, A. Innamaa, A. Bali. *Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer.* Clinical and Translational Oncology. 2011, 13(7), p. 499–503.
117. Weinberg E., Shimpo M., De Keulenaer G., MacGillivray C., Tominaga S., Solomon S., et al. *Expression*

and regulation of *ST2*, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002, 106, p. 2961–6.

118. Weir R.A., Miller A.M., Murphy G.E., Clements S., Steedman T., Connell J.M., et al. *Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 2010, 55, p. 243–50. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.047.

119. Widera C., Gupta S.K., Lorenzen J.M., Bang C., Bauersachs J., Bethmann K., Kempf T., Wollert K.C., Thum T. *Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome*. *J Mol Cell Cardiol*. 2011, 51, p. 872–875.

120. Widera C., Pencina M.J., Bobadilla M., Reimann I., Guba-Quint A., Marquardt I., et al. *Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome*. *Clin Chem*. 2013, 59, p. 1497–505. doi:10.1373/clinchem.2013.206185.

121. Wijns W., Kolh P., Danchin N., Di Mario C., Falk V., et al. *Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Guidelines on myocardial revascularization*. *Eur Heart J*. 2010, 31(20), p. 2501–55.

122. Wollert K.C., Kempf T., Lagerqvist B., Lindahl B., Olofsson S., Allhoff T., et al. *Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome*. *Circulation*. 2007, 116, p. 1540–8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697714.

123. X. P. Sun, J. Li, W. W. Zhu et al. *Impact of platelet-to-lymphocyte ratio on clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction*. *Angiology*. 2017, 68(4), p. 346–353.

124. X. Wang, G. Zhang, X. Jiang, H. Zhu, Z. Lu, L. Xu. *Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies*. *Atherosclerosis*. 2014, 234(1), p. 206–213.

125. Zeller T., Keller T., Ojeda F., Reichlin T., Twerenbold R., Tzikas S., Wild P.S., Reiter M., Czyn E., Lackner K.J., Munzel T., Mueller C., Blankenberg S. *Assessment of microRNAs in patients with unstable angina pectoris*. *Eur Heart J*. 2014, 35, p. 2106–2114.

126. Zhang S., Dai D., Wang X., Zhu H., Jin H., Zhao R., et al. *Growth differentiation factor-15 predicts the prognoses of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis*. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016, 16, p. 82. doi:10.1186/s12872-016-0250-2.