

**Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în cadrul proiectului științific din  
Programul de Stat (2020-2023) cu titlul :  
„Evaluarea markerilor instrumentali și biochimici în managementul pacienților cu infarct  
miocardic acut fără elevare de segment ST, precum și în aprecierea gradului de afectare  
coronariană microvasculară”,  
Cifrul proiectului 20.80009.8007.10.**

**REZUMAT**

Scopul proiectului a fost: evaluarea ratei și structurii evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu NSTEMI în Republica Moldova, a markerilor biochimici și instrumentali cu valoarea predictivă, inclusiv privind dereglarea microcirculației coronariene, precum și a mecanismelor de evoluție a insuficienței cardiace post-infarct. Cele 6 obiective de bază ale proiectului au fost realizate în cadrul unui studiu clinic observațional-analitic, unui studiu clinic prospectiv și unui studiu fundamental.

Cota NSTEMI din totalul de IMA variază semnificativ în diferite raioane ale țării: de la 21 până la 70%. Lacunele principale evidențiate în managementul NSTEMI din instituțiile de infarct miocardic din țară sunt: utilizarea suboptimală a troponinei înalt sensibile; evaluarea redusă a riscului la admitere pentru identificarea cazurilor de abordare invazivă precoce (79.4% dintre pacienții NSTEMI au beneficiat de angiografie coronariană în primele 24 de ore); administrarea insuficientă a tratamentului antiplachetar și a statinelor cu intensitate înaltă pentru o profilaxie secundară eficientă. La externare, pacienții au avut MACE 7.9% (n=41), incluzând mortalitatea intra-spitalicească de 4.2% (n=23), infarct miocardic repetat 2.4% (n=13) și AVC 0.9%. Rata cumulativă a mortalității la 30 de zile a atins 6.0 %; la 6 luni - 10.2% și la 12 luni-12.8%. Mortalitatea crescută a pacienților cu NSTEMI studiați este explicată în mare parte de faptul că în centrele de IMA evaluate au fost spitalizați mai mulți pacienți cu risc înalt.

Evaluarea panoului multi-marker format din 65 de biomarkeri circulanți a evidențiat 9 predictorii principali de diagnostic: peptidul de fixare a lanțului C de miozină (CMYBP-C), hsCRP, IL-1, IL-6, TNF-a, fragmentele endoteliale, monomerii de fibrină, mieloperoxidaza și elastaza neutrofilică. Acești biomarkeri au avut valoare predictivă notabilă privind riscul MACE la distanța de 12 luni.

Aplicarea rezonanței magnetice nucleare a demonstrat fezabilitatea diagnostică a NSTEMI, astfel că în 100% cazuri s-a decelat prezența fibrozei subendocardice a miocardului, precum și a dereglării microcirculației coronariene, fiind detectată afectarea perfuziei miocardului în repaos la 77.8% cazuri, iar corelația acesteia cu gradul de fibroză fiind semnificativă.

Dereglarea microcirculației periferice evaluată cu ajutorul dispozitivului EndoPAT 2000 a fost constatată la 51.3% de pacienți cu NSTEMI, iar indicele hiperemiei reactive s-a corelat robust cu indicatorii dereglării microcirculației coronariene.

Studiul fundamental realizat pe modelul de perfuzie a cordului izolat de șobolan și a inelelor izolate de aortă a evidențiat mecanisme compensatorii și decompensatorii inedite ale insuficienței cardiace post-infarct cu rol de predictorii și ținte de terapie patogenetică: efectul inotrop negativ la acțiunea ET-1, afectarea relaxării și contracției izovolumice, periclitarea fenomenului coronarian Gregg și a reactivității vasculare periferice mediate de endoteliu, menținerea coronarodilatării mediate de hiperpolarizare (efectul bradikininei și epxoieicozatrienelor).

## **SUMMARY**

The aim of the study was the evaluation of the rate and structure of major cardiovascular events in patients with NSTEMI in the Republic of Moldova, of biochemical and instrumental markers with predictive value, including the dysregulation of coronary microcirculation, as well as the mechanisms of evolution of post-infarction heart failure.

The 6 basic objectives of the project were achieved within an observational-analytical clinical study, a prospective clinical study and a fundamental study.

The rate of NSTEMI in different AMI centers in Moldova vary in the range of 21-70%. The main gaps highlighted in the management of NSTEMI there are: suboptimal use of high-sensitivity troponin; reduced risk assessment at admission in order to identify cases of early invasive approach (79.4% of NSTEMI patients benefited from coronary angiography in the first 24 hours); insufficient administration of antiplatelet therapy and high-intensity statins for effective secondary prophylaxis. MACE rate at time of hospital left was 7.9%, the in-hospital mortality rate was 4.2%, recurrent myocardial infarction - 2.4% and stroke - 0.9%; the cumulative 30-day mortality rate reached 6.0%; at 6 months - 10.2% and at 12 months - 12.8%. The increased mortality of the NSTEMI patients could be explained by the fact that more high-risk patients were hospitalized in the evaluated AMI centers.

Evaluation of the multi-marker panel consisting of 65 circulating biomarkers reflecting key pathogenetic mechanisms and events of NSTEMI (cell damage, inflammation, endothelial dysfunction and re-endothelialization, oxidative stress, hemostasis, NETosis, dysbiosis) revealed 9 main diagnostic predictors: peptide binding of myosin C chain (CMyBP-C), hsCRP, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , endothelial fragments, fibrin monomers, myeloperoxidase and neutrophil elastase. These biomarkers had significant predictive value for MACE risk at a follow-up period of 12 months.

The application of cardiac nuclear magnetic resonance (CMR) demonstrated the diagnostic feasibility of NSTEMI, so that in 100% of cases the presence of subendocardial fibrosis of the myocardium was detected, as well as the dysregulation of coronary microcirculation, identified in 77.8% of cases. Also, the impairment of myocardial perfusion at rest correlates robustly with the degree of fibrosis. At the same time, CMR excels in its ability to differentiate NSTEMI from various non-ischemic pathologies (eg, myocarditis, dilated and hypertrophic cardiomyopathy).

Peripheral microcirculation dysregulation assessed by the Endo-PAT 2000 device was found in 51.3% of NSTEMI patients, and the reactive hyperemia index correlated robustly with the CMR marker and circulating biomarkers.

The fundamental study carried out on the perfusion model of isolated rat heart and isolated aortic rings revealed novel compensatory and decompensatory mechanisms of post-infarction heart failure with the role of predictors and targets of pathogenetic therapy, such as: the negative inotropic effect on the action of ET-1, impairment of isovolumic relaxation and contraction, impairment of coronary Gregg phenomenon and endothelium-mediated peripheral vascular reactivity, maintenance of hyperpolarization-mediated coronary dilatation (effect of bradykinin and epoxyeicosatrienes).

Conducătorul de proiect: POPOVICI Mihail

Data: 12.01.24