

CZU: 616.13-005.1-08:616.127-005.8

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.16>

PARTICULARITĂȚILE HEMOSTAZIEI ÎN UNELE COMORBIDITĂȚI LA PACIENȚII CU INFARCT MIOCARDIC FĂRĂ SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST

Tatiana DANILĂ, cercetător științific

Lucia CIOBANU, doctor habilitat în științe medicale, conf. cercetător,

Mihaela MUNTEANU, doctor în științe medicale, cercetător științific

IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

e-mail: popovicim@gmail.com

Rezumat.

Formarea unui tromb obstructiv în cadrul unei artere rămâne o cauză majoră a mortalității și morbidității la nivel mondial. [1] În ciuda inhibiției eficiente a funcției plachetare de către terapii antiplachetare moderne, acești agenți nu reușesc să elimine pe deplin riscul aterotrombotic. Acest lucru poate fi legat de boli vasculare extinse, dincolo de abilitățile de protecție ale agenților de tratament utilizați. Cu toate acestea, dovezi recente sugerează că riscul vascular rezidual la cei tratați cu terapii antiplachetare moderne este legat, cel puțin parțial, de liza de cheag de fibrină afectată în condițiile unei stări procoagulante. Pe linia acestor constatări, tromboza este rezultatul apariției mai multor modificări în homeostazia locală: disfuncția endotelială, modificări ale sistemului fibrinolitic, creșterea conținutului unor factori ai coagulării, scăderea inhibitorilor naturali, hiperactivitatea trombocitară [2] [3].

În această revizuire, încercăm să aruncăm mai multă lumină asupra rolului dishomeostaziei în predispoziția la evenimente vasculare arteriale. Oferim o scurtă privire de ansamblu asupra sistemului de coagulare, urmată de abordarea rolului coagulării, anticoagulării și fibrinolizei afectate în afecțiuni vasculare acute, inclusiv în boala arterială coronariană. De asemenea, discutăm despre implicațiile prognostice ale biomarkerilor coagulării, privind evenimentele trombotice arteriale, abordând, în special, persoanele care sunt expuse la riscuri metabolice (hiperlipidemie, hipertensiune arterială și diabet zaharat).

Concluzionăm că afectarea coagularii pare să contribuie la riscul de tromboză reziduală la persoanele cu boală arterială, iar vizarea proteinelor din sistemul fibrinolitic și coagulant reprezintă o strategie viabilă pentru îmbunătățirea rezultatului în această populație.

Muncă viitoare este necesară în perfecționarea abordării antitrombotice prin modularea anomaliilor patologice în sistemul fibrinolitic, coagulant și anticoagulant și extinderea strategiilor individualizate de îngrijire a pacienților, pentru a asigura cel mai bun rezultat clinic în populația cu risc vascular ridicat.

Cuvinte cheie: Hemostazie, NSTEMI, diabet zaharat, coagulare, dislipidemie.

Abstract. The particularities of hemostasis in patients with non-ST elevation myocardial infarction and some comorbidities.

The formation of an obstructive thrombus within an artery remains a major cause of mortality and morbidity worldwide. [1] Despite effective inhibition of platelet function by modern antiplatelet therapies, these agents fail to fully eliminate atherothrombotic risk. This may well be related to extensive vascular disease, beyond the protective abilities of the treatment agents used. However, recent evidence suggests that residual vascular risk in those treated with modern antiplatelet therapies is related, at least in part, to impaired fibrin clot lysis.

Along these lines, thrombosis is the result of several changes in local homeostasis: endothelial dysfunction, changes in the fibrinolytic system, increased content of some coagulation factors, decreased natural inhibitors, platelet hyperactivity [2] [3].

In this review, we attempt to shed more light on the role of hypofibrinolysis in predisposition to arterial vascular events. We provide a brief overview of the coagulation system followed by addressing the role of impaired coagulation, anticoagulation, and fibrinolysis in acute vascular conditions, including coronary artery disease.

We also discuss the prognostic implications of coagulation biomarkers regarding arterial thrombotic events, addressing, in particular, people who are exposed to metabolic risks (hyperlipidemia, hypertension, and diabetes).

We conclude that affecting coagulation appears to contribute to residual thrombosis risk in individuals with arterial disease on antiplatelet therapy, and targeting proteins in the fibrinolytic and coagulant system represents a viable strategy to improve outcomes in this population. Future work is required to refine the antithrombotic approach by modulating pathological abnormalities in the fibrinolytic and anticoagulant system and tailoring the therapy according to the need of each individual.

Key words: Hemostasis, NSTEMI, diabetes, coagulation, dyslipidemia.

Резюме. Особенности гемостаза у больных с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST при некоторых сопутствующих заболеваниях.

Обструктивное образование тромба в артерии остается основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. [1] Несмотря на эффективное ингибирование функции тромбоцитов современными антитромбоцитарными препаратами, эти препараты не могут полностью устранить риск атеротромбоза. Это может быть связано с обширным сосудистым заболеванием, выходящим за рамки защитных свойств используемых лечебных средств. Однако последние данные свидетельствуют о том, что остаточный сосудистый риск у пациентов, получающих современные антитромбоцитарные препараты, связан, по крайней мере частично, с нарушением лизиса фибринового сгустка в условиях прокоагулянтного состояния. Таким образом, тромбоз является результатом нескольких изменений местного гомеостаза: эндотелиальной дисфункции, изменений в фибринолитической системе, повышенного содержания некоторых факторов свертывания крови, снижения естественных ингибиторов, гиперактивности тромбоцитов [2] [3].

В этом обзоре мы пытаемся пролить больше света на роль дисгомеостаза в предрасположенности к артериально-сосудистым событиям. Мы предоставляем краткий обзор системы свертывания крови, а затем обращаемся к роли нарушений свертывания крови, антикоагуляции и фибринолиза при острых сосудистых заболеваниях, включая ишемическую болезнь сердца. Мы также обсуждаем прогностическое значение биомаркеров коагуляции в отношении артериальных тромботических событий, особенно у людей, подверженных метаболическим рискам (гиперлипидемия, гипертония и диабет).

Мы пришли к выводу, что нарушение коагуляции, по-видимому, способствует риску остаточного тромбоза у людей с заболеванием артерий, и нацеливание на белки из фибринолитической системы и системы свертывания представляет собой жизнеспособную стратегию для улучшения результатов в этой популяции.

Необходима дальнейшая работа по совершенствованию антитромботического подхода путем модулирования патологических нарушений в фибринолитической и антикоагулянтной системе и расширения индивидуальных стратегий ухода за пациентами для обеспечения наилучшего клинического результата в популяции с высоким сосудистым риском.

Ключевые слова: Гемостаз, NSTEMI, диабет, коагуляция, дислипидемия.

Prezentare generală a coagulării și activării fibrinolizei

În ciuda progreselor semnificative în management, boala cardiovasculară (BCV) rămâne o cauză majoră a mortalității la nivel mondial. Infarctul miocardic (MI) și evenimentele trombotice cerebrovasculare urmează de obicei rupturii sau eroziunii plăcii aterosclerotice, care activează brațele celulare și proteice ale coagulării în acord cu injuria endotelială și activarea stresului oxidativ, răspunsul inflamator și tulburările reologice ale sângelui culminând în formarea trombului. [4].

Inițial, expunerea colagenului subendotelial mediază rapid adeziunea și agregarea plachetară prin interacțiunile plachetare $\alpha 2$ BETA1 și glicoproteinei VI cu colagenul și interacțiunile glicoproteinei IB cu factorul von Willebrand legat de colagen. Ulterior, activarea coagulării conduse de factorul tisular (TF) exprimat în miezul expus al plăcii generează trombină pentru formarea rețelei de fibrina, care este necesară pentru a furniza o schelet pentru cheagul de sânge. [5]

O scurtă descriere se ofera aici a proceselor moleculare implicate în activarea coagulării, anticoagulării și fibrinolizei (► Fig. 1).

În urma ruperii plăcii, factorul tisular TF expus leagă factorul (F) VII, promovând proteoliza și activarea la FVIIa (TF sau cale extrinsecă). Complexul TF/FVIIa clivează ulterior FIX (contact sau cale intrinsecă) și FX (calea comună) în FIXa și FXa. Acesta

din urmă este activat atât de TF/FVIIa, cât și de FIXa, și (mai târziu împreună cu FVa) transformă protrombina (FII) în trombină. Trombina acumulată lent în faza de inițiere transformă în continuare mai mulți factori, inclusiv FXI, FVIII și FV, amplificând activarea cascadei de coagulare, ceea ce duce la creșterea generării trombinei (feedback pozitiv). O cantitate suficientă de trombină apoi generată, este capabilă să convertească fibrinogenul pentru a forma fibre de fibrină. În cele din urmă, trombina activată catalizează formarea legăturilor covalente între regiunile D adiacente ale monomerilor de fibrina, crescând stabilitatea cheagului de fibrină prin strângerea structurii sale și creșterea rezistenței la fibrinoliză. [1]

În plus, trombina activează trombocitele prin intermediul receptorului activat de protează (PAR) 1 și 4, contribuind la formarea dopului plachetar. [6]

Atât proteinele izolate de coagulare, cât și markerii de activare a coagulării, cum ar fi D-dimer, TAT și fragmentul de protrombină, au fost asociați cu boala cardiovasculară arterială în numeroase studii prospective și meta-analize, iar acest lucru a fost revizuit pe larg de către Lowe și colab. [10]

Reglarea ratei activității de coagulare se bazează de asemenea și pe prezența mai multor mecanisme anticoagulante, cuprinzând: antitrombina III, proteinele C și S, trombomodulina, care au în fond misiunea naturală de prevenire sau atenuare a trombinei. [11]. Astfel, în disfuncția endotelială este depreciată expres-

sia receptorilor din familia anexinelor, care au un rol crucial în activarea proteinei C, deși aceasta poate fi, dar la o cotă redusă, rezultatul acțiunii complexului trombomodulină-trombină. Pe de altă parte, activitatea anticoagulantă a complexului trombomodulină-trombină în vederea exonerării din exercițiul coagulant al trombinei este multiplu augmentată de proteina C activată (PCa). Aceasta din urmă sub aspectul proprietății proteolitice inactivează 2 factori importanți ai sistemului de coagulare: Va și VIIIa. Revirimentul

PCa asupra hemostazei este vizat și prin prisma inhibiției inhibitorului tisular al plasminogenului, fapt ce asigură o proteoliză concludentă a cheagului de fibrină de către plasmină. Important de menționat, că date recente aduc la apel și capacitatea PCa de a induce în conexiune cu receptorul specific endotelial efecte importante, cum ar fi: citoprotector, antiapoptotic și antiinflamator. Prin urmare, efectele biologice ale sistemului anticoagulant dependente de endoteliu depășesc apanajul hemostazei și demonstrează bene-

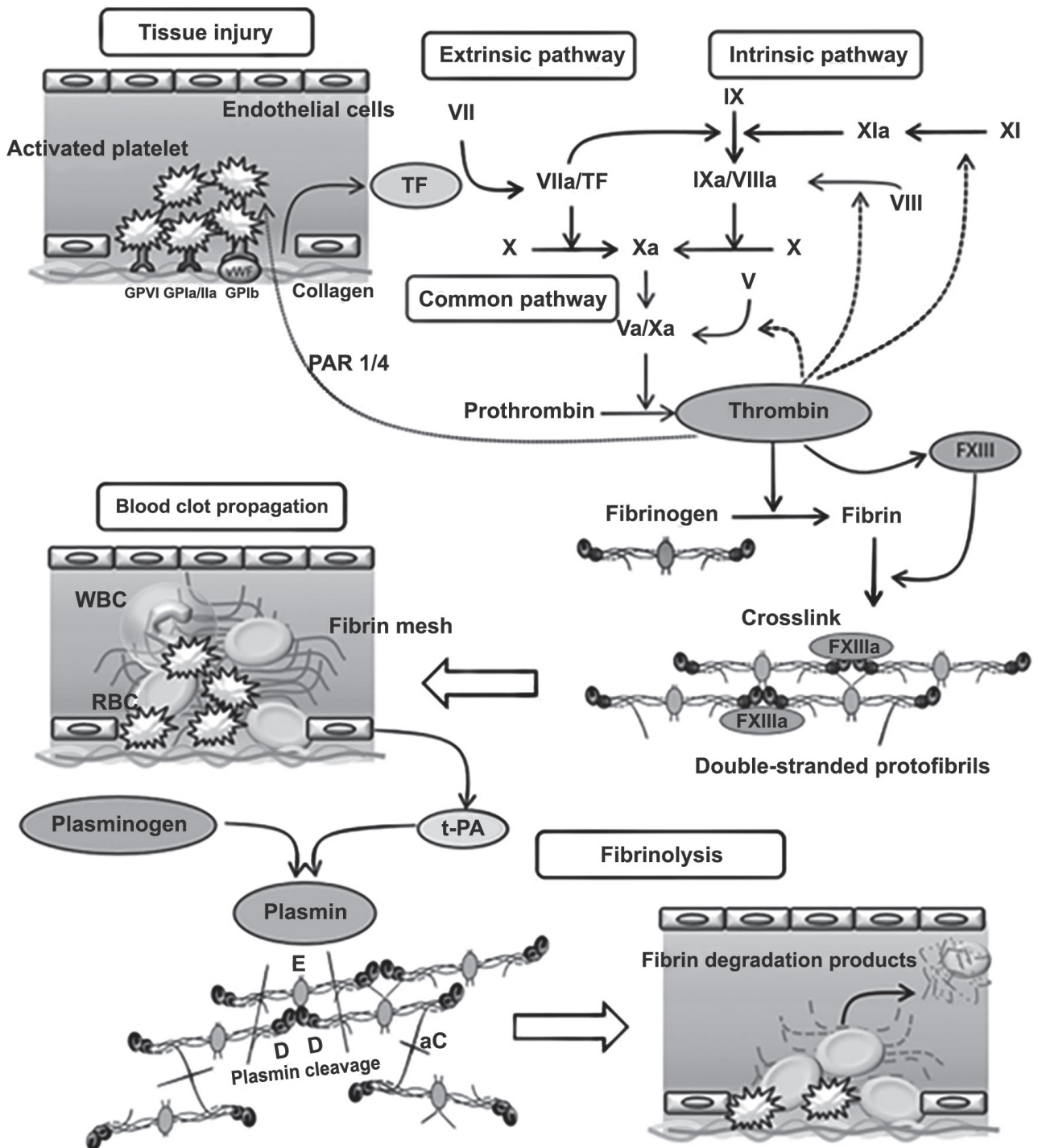


Figura 1. Prezentare generală a coagulării și activării fibrinolizei.

ficii notabile în controlul homeostaziei circulatorii. Afectarea endoteliului vascular compromise expresia trombomodulinei, glicoproteină transmembranară potentă nu numai în inactivarea trombinei și activarea proteinei C anticoagulante, dar și în promovarea efectului antiinflamator și citoprotector al PCa. Remarcabil, că dimetilarginina asimetrică, un marker al disfuncției endoteliale, se corelează indirect cu nivelul seric al trombomodulinei și PCa și la această conotație se estimează drept un predictor al riscului trombozei.

Deficitul antitrombinei III, factorul cheie al sistemului anticoagulant sintetizat de hepatocite și protector al glicocalixului endotelial, este un mecanism redutabil al statusului protrombotic, activat de leziunile endoteliale, dat fiind faptul că endoteliul intact expresează un cofactor de activare a antitrombinei III, care inhibă un set mare de proteaze serice implicate în coagulare: trombina, factorii Va, IXa, Xa și XIa.

Sunt opinii care coroborează rolul primar al carenței antitrombinei III în dezvoltarea riscului trombozei coronariene, acestea fiind justificate și prin capacitatea glicoproteinei de a inhiba factorul nuclear kappaB (NF-kappaB), un factor de transcripție și activare a genelor proinflamatoare. Respectiv, antitrombina III posedă efect antiinflamator, iar în contextul reducerii expresiei cofactorului endotelial pe fundalul injuriei endoteliului acest efect este notabil depreciat. În mod postulat este de menționat semnificația interfeței endoteliu-trombomodulină-proteina C- antitrombină în controlul eficient al hemostazei, iar disfuncția endotelială compromise această interfață și facilitează statusul protrombotic.

Formarea fibrinei declanșează direct activarea fibrinolizei prin care fibrina insolubilă este degradată în fragmente mici (produse de degradare a fibrinei), interacțiune care este esențială pentru a preveni extinderea coagulării în interiorul vasului. În acest sens, la conversia fibrinogenului în fibrină, modificările conformaționale determină expunerea locurilor de legare a plasminogenului și activatorul tisular al plasminogenului (T-PA). [7].

Plasmina, generată prin activarea căii fibrinolitice, degradează fibrina prin clivarea mai întâi a regiunilor α C, urmată de regiunile de conexiune E și D din fibrină (► Fig. 1). [8].

Prin urmare, un echilibru între formarea cheagului și fibrinoliza endogenă este obligatoriu pentru a restabili fluxul. Deteriorarea homeostaziei, pe de altă parte, crește riscul de ocluzie vasculară patologică care duce la evenimente cardiovasculare.

Conceptul fiziopatologic coroborează în acest context incompetența sistemului de control al hemostazei primare declanșată de augmentarea adeziunii

plachetelor la structurile matricei extracelulare ale peretelui vascular cu endoteliul alterat sau denudat, iar pe de altă parte rolul dezechilibrului sistemelor de control al coagulării și capacității anticoagulante tisulare și plasmatică.

Acest mecanism patogenetic este în acord cu studiile recente care justifică valoarea predictivă a markerilor disfuncției sistemului de coagulare, anticoagulare și fibrinoliză în boala cardiovasculară arterială.

În această revizuire, delimităm modificările patologice ale sistemului fibrinolitic, coagulant și anticoagulant care cresc riscul evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu comorbidități.

Diabetul Zaharat

Pacienții cu diabet zaharat (DZ) reprezintă 25-30% dintre subiecții internați cu SCA și rezultatul lor este mai slab decât cel al pacienților fără DZ. Studiul EUROASPIRE II (Acțiunea europeană pentru prevenirea secundară prin intervenție pentru reducerea evenimentelor) a observat că 28% dintre pacienții cu infarct miocardic (IM) acut aveau diabet zaharat cunoscut sau nou diagnosticat. Prevalența DZ preexistent la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) variază între 19% și 23% în diferite studii precum GRACE (Registrul global al evenimentelor coronariene acute), OASIS (Organizația de evaluare a strategiilor pentru sindroame ischemice) și EURO-HEART SURVEY. Prevalența toleranței anormale la glucoză la pacienții cu IM fără antecedente de DZ a fost găsită a fi de până la 48,4% într-o meta-analiză a 19 studii clinice. Desi, rezultatele comparative între infarctul miocardic fără supradenivelare de seg. ST (NSTEMI) și infarct miocardic cu supradenivelare de seg. ST (STEMI) la pacienți cu și fără DM sun contradictorii și este nevoie de discuții suplimentare, Sharma și colab. au arătat că diabetul zaharat este asociat semnificativ cu NSTEMI. Tot în acest sens, mai recent, a fost publicat un alt studiu de cohortă observațional retrospectiv multicentric nerandomizat cu 21343 de pacienți care a evaluat rezultatele clinice comparative pe 2 ani între două tipuri diferite de IMA (NSTEMI versus STEMI) la pacienții cu DZ și fără DZ care au suferit PCI cu DES de noua generație; date obținute de la Registrul AMI din Coreea (KAMIR). În acest studiu retrospectiv, pacienții cu NSTEMI au avut o rată a mortalității la 2 ani semnificativ mai mare decât cei cu STEMI, în măsura în care hiperglicemia cauzată de stres oxidativ, inflamație, apoptoză, disfuncție endotelială, hipercoagulare și agregare plachetară ar putea afecta miocardul ischemic la acești pacienți. [9].

În ciuda reducerii incidenței evenimentelor cardiovasculare, datorită progreselor importante în principal în domeniul revascularizării, în rândul pacienți-

lor cu DZ riscul absolut rămâne de două ori mai mare comparativ cu pacienții fără DZ. Supraviețuirea pe termen lung și rezultatele cardiovasculare s-au îmbunătățit considerabil la pacienții cu IM, dar riscul de mortalitate și morbiditate rămâne ridicat la pacienții cu DZ. [10].

Există mulți factori implicați în creșterea incidenței SCA și în determinarea rezultatelor mai proaste la pacienții diabetici.

Hiperglicemia inhibă producția de vasodilatatoare cum ar fi oxidul de azot și crește vasoconstrictorii precum endotelina-1. Absorbția afectată a acizilor grași liberi mediată de insulină în mușchii scheletici crește sinteza lipoproteinei cu densitate foarte scăzută (VLDL) și a esterilor de colesterol în ficat. Pacienții diabetici cu SCA au în mod obișnuit o combinație de trigliceride crescute și HDL scăzut, mai degrabă decât niveluri crescute de colesterol total și LDL, iar acest lucru duce frecvent la ateroscleroza coronariană multivasculară. Procoagulabilitatea, fibrinoliza afectată și formarea de produși finali de glicajie avansată sunt alte mecanisme ale DZ fiind un factor de risc pentru SCA.

Diabetul se caracterizează printr-un mediu trombotic sporit secundar inadapării funcției trombocitelor, rezultând o tendință crescută de activare, aderență și agregare. Anomaliile metabolice din diabet zaharat responsabile pentru aceste modificări includ hiperglicemie, rezistență la insulină și dislipidemie.

Modificările metabolice ale diabetului au ca rezultat creșterea expresiei P-selectinei (un marker al activării trombocitelor), creșterea calciului intracelular, scăderea fluidității membranei trombocitelor, reducerea producției de oxid nitric endotelial și modificarea semnalizării trombocitelor, toate acestea determinând intensificarea activării trombocitelor.

S-au descoperit la astfel de pacienți, trombocite mai mari care se agreghează mai agresiv, sinteză crescută a tromboxanului și un procent mare de trombocite care circulă în starea activată. Anomaliile funcției trombocitelor pot, prin urmare, exacerba progresia aterosclerozei și consecințele rupturii plăcii.

Pacienții cu diabet au o expresie de suprafață crescută a receptorilor plachetari, cum ar fi glicoproteina Ib, care mediază legarea la factorul von Willebrand și a receptorilor pentru glicoproteina IIb/IIIa care leagă fibrinogenul. Moleculele de adeziune ca P-selectină și trombospondină sunt exprimate prin trombocitele activate circulante care vor media interacțiunea trombocite-leucocite și sunt declanșatoare de inflamație și tromboză.

Diabetul este, de asemenea, asociat cu modificări calitative și cantitative ale factorilor de coagulare, contribuind la formarea mediului trombotic. Modifi-

cări cantitative sunt legate în principal de inflamația de grad scăzut care însoțește stările de rezistență la insulină (adică observate în principal în diabet de tip 2), în timp ce modificările calitative sunt legate de modificări post-translaționale ale proteinelor secundare niveluri ridicate de glucoză (se găsesc atât în diabetul de tip 1, cât și în diabetul de tip 2).

Aceste modificări au ca rezultat formarea rețelilor de fibrină compactă și afectează și sistemul fibrinolitic, făcând astfel cheaguri de sânge greu de descompus, care la rândul lor sunt asociate cu evenimente vasculare adverse. Afectarea fibrinolizei are loc prin creșterea nivelurilor de inhibitor al activatorului de plasminogen de tip 1 (PAI-1) în leziunile aterosclerotice și în arterele neateromatoase care contribuie în continuare la starea de hipercoagulabilitate. Hiperinsulinemia crește nivelul PAI-1, oferind o legătură directă între DZ și sistemul fibrinolitic suprimat. [11].

În același timp hiperglicemia iminentă pacienților cu DZ de tip I și II este un factor de reducere a expresiei trombomodulinei și a receptorilor de activare a proteinei C, efect mediat de stresul oxidativ și răspunsul inflamator. Relatarea lui O.Addai-Mensah și colab. (2019) indică niveluri circulante diminuate ale proteinelor anticoagulante C și S, precum și a antitrombinei III la pacienții cu DZ de tip II cu un control detrimental al nivelului de glicemie. [31].

Important de menționat în acest context, că hiperglicemia diabetică induce glicarea neenzimatică a acestor componente ale sistemului anticoagulant, fapt ce contribuie atât la pierderea capacității lor funcționale, cât și la metabolizarea excesivă, rezultând în declinul conținutului seric al acestora. Ca confirmare a acestei afirmații este corelația negativă între hemoglobina glicată (HbA1c) și nivelurile, precum și activitatea anticoagulantelor naturale. Astfel, DZ are un impact concludent asupra statusului procoagulant, inclusiv prin compromiterea nativității funcționale a sistemului anticoagulant.

Interesant, o îmbunătățire modestă a glicemiei este suficientă pentru a îmbunătăți mediul hipofibrinolitic și a hemostazei per ansamblu în diabet. Particularitate deosebit de importantă deoarece hipoglicemia s-a dovedit recent a fi protrombotică și, prin urmare, supratratarea nivelurilor ridicate de glucoză și precipitarea hipoglicemiei poate crește potențialul de tromboză. [12].

Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială este un factor de risc cardiovascular principal la nivel mondial, cu o asociere bine stabilită cu boala coronariană.

Datele epidemiologice cu privire la istoricul hipertensiunii arteriale și prognosticul asociat la pacienții cu SCA sunt destul de limitate. [13]. Se pare că

prevalența hipertensiunii este de 30%-40% în rândul pacienților cu IM cu STEMI și crește până la 70% la pacienții cu NSTEMI. [14]. Analizele din registrul național Get With The Guidelines-Coronary Artery Disease al Asociației Americane a Inimii au arătat că dintr-o populație de 100 889 de pacienți diagnosticați cu IMA, 68% dintre pacienții din grupul 2002-2003 cu NSTEMI au avut antecedente de hipertensiune arterială. Acest procent se reduce la 63,1% în populația studiată în perioada 2007-2008. Procentele corespunzătoare de pacienți cu STEMI au fost de 62,2% și, respectiv, 52,1%. [15]. Această diferență poate fi atribuită caracteristicilor diferite dintre pacienții cu SCA, pacienții cu NSTEMI fiind mai în vârstă și mai susceptibili la comorbidități precum diabetul zaharat și disfuncția renală.

Boala aterosclerotică și creșterea tensiunii arteriale (TA) au anumite mecanisme comune, efectele multiple ale moleculelor vasoactive fiind cercetate pe scară largă. Enzima de conversie a angiotensinei (ACE) este enzima cheie în producerea angiotensinei II și în catabolismul bradikininei, două peptide implicate în modularea tonusului vascular și în proliferarea celulelor musculare netede. Angiotensina II promovează exprimarea moleculelor de adeziune, a factorului tisular și a inhibitorului-1 activator al plasminogenului. În plus, favorizează o reducere a proliferării celulelor musculare netede, a infiltrației inflamatorii intraplaacă și a neovascularizării intraplaacă. [16]. Potentul vasoconstrictor endotelina-1, în contextul infarctului miocardic acut (IM), poate facilita necroza miocardică și aritmogeneza, dar pare să exercite o influență favorabilă asupra vindecării ulterioare a infarctului și remodelării ventriculare precoce. În faza cronică post-infarct, endotelina-1 crește postsarcina ventriculară stângă și este implicată activ în procesul fibrotic miocardic. [17].

S-a propus ca hiperactivitatea simpatică să participe la procesul aterosclerotic la pacienții hipertensivi printr-o serie de căi care implică receptorii adrenergici cuplați cu proteina G, [18] care promovează aterogeneza și în cele din urmă pot declanșa un SCA. Activarea simpatică este asociată per se cu disfuncția endotelială. În mod analog, vasoconstricția simpatică interferează cu extracția glucozei în mușchii scheletici, ducând la rezistența la insulină mediată de receptorii beta-adrenergici, iar hipertrofia peretelui vascular indus duce la strivirea vaselor mici și rarefacția vasculară. Pe de altă parte, în urma unui SCA există o suprasolicitare simpatică crescută ca mecanism adaptativ pentru menținerea TA și a debitului cardiac. Deși sunt utile pe termen scurt, aceste efecte pot induce consecințe dăunătoare pe termen lung. Efectul simpatic direct asupra axei renină-aldosteron are ca rezultat

dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi împreună cu o creștere simultană a debitului cardiac, consumul de oxigen de către celulele miocardice și, eventual, un risc crescut de ischemie și evenimente aritmice. [19].

Multiple dovezi susțin prezența unei stări protrombotice în rândul persoanelor hipertensive. Leziunile de organ legate de hipertensiune arterială pot fi repercusiunea activării paradoxale a factorilor de coagulare, cum ar fi fibrinogenul. [20]. Pacienții hipertensivi au un volum, o masă medie și o granularitate medie mai mică a trombocitelor în comparație cu martorii. [21]. Cu toate acestea, trombocitele produc specii de oxigen mai reactive, care îmbunătățesc activitatea lor prin reducerea biodisponibilității oxidului nitric și creșterea efectului $[Ca^{2+}]$ celular, iar catecolaminele și activarea renină-angiotensinei la hipertensivi declanșează agregarea și activarea acestora.

Factorii mecanici pot explica, de asemenea, asocierea dintre creșterea TA și SCA. TA ridicată denotă stres mecanic crescut asupra vaselor de sânge care contribuie la disfuncția endotelială, progresia aterosclerozei și, în cele din urmă, ruperea plăcii. Stresul de forfecare a fost, de asemenea, corelat cu disfuncția endotelială, evenimentele trombotice și formarea plăcii aterosclerotice vulnerabile. [22].

Este acest puzzle complex al tulburărilor reologice locale combinate cu disfuncția endotelială, modificări ale substraturilor peretelui arterial și un grad diferit de inflamație locală. În mod similar, hipertrofia ventriculară stângă, o afectare majoră a organului țintă a hipertensiunii, face miocardul predispus la ischemie. Creșterea tensiunii peretelui împreună cu cerințele mai mari de oxigen conduc la dezvoltarea colateralelor care susțin susceptibilitatea miocardică la ischemie și infarct. [23].

Rezistența la insulină este strâns asociată cu nivelurile TA și hipertensiunea arterială, așa cum este evident din diferitele definiții ale sindromului metabolic. Studiile efectuate pe pacienții tratați în secțiile de terapie intensivă au demonstrat că administrarea externă de insulină pentru a îmbunătăți reglarea glicemiei poate contribui la protecția endotelială și anticoagulantă. [24]. Mai multe studii prospective au concluzionat că hiperinsulinemia este asociată independent cu IM, susținând astfel ipoteza că dereglarea metabolismului insulinei contribuie la etapele premergătoare acestui eveniment. [25].

Pe linia acestor constatări, hipertensiunea arterială contribuie în principal la dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare.

Sistematizarea datelor disponibile din literatura de specialitate cu privire la problema studiată poate servi ca bază pentru determinarea criteriilor de prognostic ale progresiei hipertensiunii arteriale și ale

riscului de complicații trombotice. La rândul său, stratificarea riscului este un pas crucial sugerat de ghidurile clinice pentru a optimiza îngrijirea pacientului în situația acută și cronică.

Dislipidemia.

Boala cardiovasculară aterosclerotică reprezintă manifestările clinice acute și cronice ale unui proces patogen progresiv care este inițiat de răspunsurile inflamatorii la dislipidemie.

Diversele mecanisme metabolice și imunitare aflate în joc în patofiziologia trombo-inflamatorie a aterosclerozei sunt determinate de întreruperi în metabolismul nativ al colesterolului, trigliceridelor și lipoproteinelor din organism, prin afecțiuni, comorbidități și factori de risc precum fumatul, hipertensiunea și obezitatea care inițiază un cerc vicios de acumulare de lipoproteine, formare de celule spumoase și reacții inflamatorii.

Prim urmare, dislipidemia este larg acceptată ca unul dintre factorii majori de risc în bolile cardiovasculare în principal datorită contribuției sale în patogenia aterosclerozei în arterele de dimensiuni medii și mari. Cu toate acestea, a devenit din ce în ce mai acceptat că nivelurile ridicate de colesterol pot afecta, de asemenea, în mod negativ microvasculatura înainte de dezvoltarea aterosclerozei.

Mai mult, hipercolesterolemia a demonstrat, în modelele animale preclinice, că exercită efecte dăunătoare dincolo de arborele vascular, ducând la infarcte mai mari și remodelare cardiacă adversă post-infarct miocardic. [26].

La nivel funcțional, hipercolesterolemia s-a dovedit că afectează vasodilatația dependentă de endoteliu din cauza defectelor de biodisponibilitate a oxidului nitric. Mecanismele patogenice care stau la baza disfuncției microvasculare implică o activitate sporită a arginazei, creșterea producției de radicali liberi și activarea, recrutarea și acumularea de leucocite, în principal neutrofile, prin difuzia lor prin venule postcapilare. La rândul lor, celulele inflamatorii recrutate și anumiți mediatori inflamatori îmbunătățesc aderența trombocitelor, în general inducând un fenotip proinflamator și protrombotic.

În acest sens, dovezi recente subliniază că riscul trombotic crescut în dislipidemie este mediat de trombocitele care circulă într-o stare preactivată. Trombocitele de la pacienții cu hipercolesterolemie prezintă hiperagregabilitate, legare crescută de fibrinogen și expresie la suprafață a CD62P, producție crescută de TXA2 și anion superoxid, în timp ce plasma conține concentrații crescute de markeri de activare a trombocitelor, cum ar fi sCD-40L, PF-4 solubili, sP-selectină și β -tromboglobulină. Mulți dintre acești parametri

trombocitari afectați de agregare și activare a trombocitelor sunt corecți prin tratamente hipolipemice. Numărul crescut de trombocite în dislipidemie din cauza dereglării hematopoiezei contribuie, de asemenea, la fenotipul trombotic general. [27].

Indivizii cu niveluri ridicate de trigliceride și colesterol total au prezentat niveluri mai mari de fibrinogen și APTT scurtat, sugerând un potențial endogen îmbunătățit pentru generarea de trombină.

Aceste rezultate sunt în acord cu studii mai recente conform cărora riscurile pentru evenimente trombotice adverse, inclusiv infarct miocardic și accident vascular cerebral sunt semnificativ crescute în dislipidemie și alte tulburări metabolice.

Potrivit studiului epidemiologic și al factorilor de risc al IMA de diferit tip, publicat în BMC Cardiovascular Disorders, pacienții cu NSTEMI au avut mai multe șanse decât pacienții cu STEMI sau angina instabilă să aibă dislipidemie. [28]. Printre cei mai puternici predictorii ai deceselor în spital la pacienții cu NSTEMI s-a găsit dislipidemia netratată, explicată de contribuția la aterogeneză și la complicațiile plăcii de risc emergent al factorilor precum inflamația, lipoproteinele bogate în trigliceride și lipoproteina(a) [26].

În final, faptul că atât de multe linii celulare imune și factori metabolici joacă roluri importante în dezvoltarea aterosclerozei servește ca un grup de ținte potențiale pentru terapii viitoare în prevenirea primară și secundară a dislipidemiei.

Concluzie și direcții viitoare

Fapt e că, mai mulți factori sunt responsabili pentru dezvoltarea aterotrombozei, inclusiv: disfuncția endotelială, modificări ale sistemului fibrinolitic, creșterea conținutului unor factori ai coagulării, scăderea inhibitorilor naturali, hiperactivitatea trombocitară.

Important, conform dovezilor recente, alterarea lizei cheagului de fibrină, inclusiv modificări cantitative și calitative ale diferitelor proteine de coagulare reprezintă factori cheie responsabili pentru evenimentele aterotrombotice la pacienții cu risc ridicat, chiar și atunci când sunt acoperite adecvat cu terapiile antiplachetare moderne.

În consecință, vizarea homeostaziei compromise la acești indivizi reprezintă o abordare terapeutică legitimă.

Fără îndoială, terapiile antitrombotice au făcut progrese mari ultimele decenii și probabil că această tendință va continua. Pași următori vor necesita dezvoltarea unor terapii mai direcționate și extinderea strategiilor individualizate de îngrijire a pacienților, pentru a asigura cel mai bun rezultat clinic în populația cu risc vascular ridicat.

În același timp, strategii tangibile pentru a stratifica pacienții cu risc deosebit de afectare a hemostazei nu au ajuns în practica clinică.

Bibliografie

1. E. L. Hethershaw *et al.*, “The effect of blood coagulation factor XIII on fibrin clot structure and fibrinolysis,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 12, no. 2, pp. 197–205, Feb. 2014, doi: 10.1111/JTH.12455.
2. J. Palasubramaniam, X. Wang, and K. Peter, “Myocardial Infarction - From Atherosclerosis to Thrombosis: Uncovering New Diagnostic and Therapeutic Approaches,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 39, no. 8, pp. E176–E185, 2019, doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312578.
3. E. Fuentes, R. Moore-Carrasco, A. Marcus, A. Paes, and A. Trostchansky, “Role of Platelet Activation and Oxidative Stress in the Evolution of Myocardial Infarction,” doi: 10.1177/1074248419861437.
4. R. H. Olie, P. E. J. van der Meijden, and H. ten Cate, “The coagulation system in atherothrombosis: Implications for new therapeutic strategies,” *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, vol. 2, no. 2, pp. 188–198, Apr. 2018, doi: 10.1002/RTH2.12080.
5. A. J. Reininger *et al.*, “A 2-step mechanism of arterial thrombus formation induced by human atherosclerotic plaques,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 55, no. 11, pp. 1147–1158, Mar. 2010, doi: 10.1016/J.JACC.2009.11.051.
6. D. Stegner and B. Nieswandt, “Platelet receptor signaling in thrombus formation,” *J. Mol. Med. (Berl.)*, vol. 89, no. 2, pp. 109–121, Feb. 2011, doi: 10.1007/S00109-010-0691-5.
7. S. Yakovlev, E. Makogonenko, N. Kurochkina, W. Nieuwenhuizen, K. Ingham, and L. Medved, “Conversion of fibrinogen to fibrin: Mechanism of exposure of tPA- and plasminogen-binding sites,” *Biochemistry*, vol. 39, no. 51, pp. 15730–15741, Dec. 2000, doi: 10.1021/bi001847a.
8. C. Longstaff and K. Kolev, “Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 13 Suppl 1, no. S1, pp. S98–S105, Jun. 2015, doi: 10.1111/JTH.12935.
9. Y. H. Kim *et al.*, “Comparison of Clinical Outcomes after Non-ST-Segment and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Diabetic and Nondiabetic Populations,” *J. Clin. Med.*, vol. 11, no. 17, p. 5079, Sep. 2022, doi: 10.3390/JCM11175079/S1.
10. E. E. Babes *et al.*, “diagnostics Value of Hematological and Coagulation Parameters as Prognostic Factors in Acute Coronary Syndromes,” vol. 11, p. 850, 2021, doi: 10.3390/diagnostics11050850.
11. K. Kearney, D. Tomlinson, K. Smith, and R. Ajjan, “Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk,” *Cardiovasc. Diabetol.* 2017 161, vol. 16, no. 1, pp. 1–17, Mar. 2017, doi: 10.1186/S12933-017-0515-9.
12. R. C. Sagar, K. M. Naseem, and R. A. Ajjan, “Antiplatelet therapies in diabetes,” *Diabet. Med.*, vol. 37, no. 5, pp. 726–734, May 2020, doi: 10.1111/DME.14291.
13. B. M. Psaty *et al.*, “Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 161, no. 9, pp. 1183–1192, 2001, doi: 10.1001/ARCHINTE.161.9.1183.
14. A. Frattola, G. Parati, C. Cuspidi, F. Albin, and G. Mancia, “Prognostic value of 24-hour blood pressure variability,” *J. Hypertens.*, vol. 11, no. 10, pp. 1133–1137, 1993, doi: 10.1097/00004872-199310000-00019.
15. K. Konstantinou *et al.*, “Hypertension and patients with acute coronary syndrome: Putting blood pressure levels into perspective,” *J. Clin. Hypertens.*, vol. 21, no. 8, pp. 1135–1143, Aug. 2019, doi: 10.1111/JCH.13622.
16. A. R. da Silva, R. A. Fraga-Silva, N. Stergiopoulos, F. Montecucco, and F. Mach, “Update on the role of angiotensin in the pathophysiology of coronary atherothrombosis,” *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 45, no. 3, pp. 274–287, Mar. 2015, doi: 10.1111/ECI.12401.
17. T. M. Kolettis, M. Barton, D. Langleben, and Y. Matsumura, “Endothelin in coronary artery disease and myocardial infarction,” *Cardiol. Rev.*, vol. 21, no. 5, pp. 249–256, Sep. 2013, doi: 10.1097/CRD.0B013E-318283F65A.
18. G. Santulli *et al.*, “G protein-coupled receptor kinase 2 in patients with acute myocardial infarction,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 107, no. 8, pp. 1125–1130, Apr. 2011, doi: 10.1016/J.AMJCARD.2010.12.006.
19. S. Julius, “Corcoran Lecture. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension,” *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)*, vol. 21, no. 6 Pt 2, pp. 886–893, 1993, doi: 10.1161/01.HYP.21.6.886.
20. C. Catena, G. L. Colussi, G. Brosolo, and L. A. Sechi, “A prothrombotic state is associated with early arterial damage in hypertensive patients,” *J. Atheroscler. Thromb.*, vol. 19, no. 5, pp. 471–478, 2012, doi: 10.5551/JAT.10819.
21. M. El Haouari and J. A. Rosado, “Platelet function in hypertension,” *Blood Cells. Mol. Dis.*, vol. 42, no. 1, pp. 38–43, Jan. 2009, doi: 10.1016/J.BCMD.2008.07.003.
22. R. Vergallo *et al.*, “Endothelial shear stress and coronary plaque characteristics in humans: combined frequency-domain optical coherence tomography and computational fluid dynamics study,” *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 7, no. 6, pp. 905–911, Nov. 2014, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.001932.
23. D. A. Sica, “The importance of the sympathetic nervous system and systolic hypertension in patients with hypertension: Benefits in treating patients with increased cardiovascular risk,” *Blood Press. Monit.*, vol. 5, no. SUPPL. 2, 2000, doi: 10.1097/00126097-200010002-00005.
24. L. Langouche *et al.*, “Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients,” *J. Clin. Invest.*, vol. 115, no. 8, p. 2277, Aug. 2005, doi: 10.1172/JCI25385.
25. J.-P. Després *et al.*, “Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 334, no. 15, pp. 952–958, Apr. 1996, doi: 10.1056/NEJM199604113341504.
26. M. Muneeb *et al.*, “Patterns of Dyslipidemia Among Acute Coronary Syndrome (ACS) Patients at a Tertiary Care Hospital in Lahore, Pakistan,” *Cureus*, vol. 14, no. 12, Dec. 2022, doi: 10.7759/CUREUS.32378.

27. M. Yang and A. Kholmukhamedov, "Platelet reactivity in dyslipidemia: Atherothrombotic signaling and therapeutic implications," *Rev. Cardiovasc. Med.*, vol. 22, no. 1, pp. 67–81, Mar. 2021, doi: 10.31083/J.RCM.2021.01.256/RCM2020256/FIG3.PNG.

28. K. Fujisue and K. Tsujita, "Current status of lipid management in acute coronary syndrome," *J. Cardiol.*, vol. 70, no. 2, pp. 101–106, 2017, doi: 10.1016/j.jjcc.2017.02.004.

Acest studiu face parte din Programul de Stat (2020-2023) „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 microcirculatorie” cu cifrul nr.20.80009.8007.10.