

INFLAMAȚIA SISTEMICĂ ȘI REMODELAREA VENTRICULARĂ POST-INFARCT MIOCARDIC ACUT

**Dr. Fărcaș-Hîngan (Morariu) Mirabela-
Bianca**

*Această carte reprezintă publicarea rezultatelor cercetării din
cadrul tezei de doctorat.*

KASTEL PRESS, TÂRGU MUREȘ

2021

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

FĂRCAȘ-HÎNGAN, MIRABELA-BIANCA

Inflamația sistemică și remodelarea ventriculară post-infarct miocardic acut / dr. Fărcaș-Hîngan (Morariu) Mirabela-Bianca. - Târgu Mureș : Kastel Press, 2021

ISBN 978-606-94883-8-6

Cuprins

INTRODUCERE	19
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	23
1. Infarctul miocardic acut - definiție, clasificare, fiziopatologie, tratament	25
2. Evaluarea cineticii parietale a ventriculului stâng post - infarct miocardic	29
2.1. Ecocardiografia transtoracică în evaluarea cineticii post - infarct	29
2.2 Doppler tisular miocardic	31
2.3 Ecocardiografia speckle tracking	31
3. Viabilitatea miocardică post - infarct miocardic acut, miocardul siderat și miocardul hibernat	37
4. Inflamația în sindroamele coronariene acute	43
5. Remodelarea cardiacă după infarctul miocardic	49
5.1 Componentele remodelării cardiace	49
5.2 Mecanismele de reparare a miocardului	52
5.3 Remodelarea cardiacă și insuficiența cardiacă	53
5.4 Tratamentul remodelării cardiace post - infarct miocardic	54
6. Urmărirea pacientului post - infarct prin rezonanță magnetică	57
6.1 Evaluarea RMN în faza acută a infarctului miocardic	57
6.2 Faza cronică	61
6.3. Determinarea viabilității după infarctul miocardic acut	61
6.4. Remodelarea ventriculară post - infarct	63
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	65
1. Ipoteza de lucru/obiective	67
2. Metodologie generală	69
2.1 Examinarea ecocardiografică	70
2.1.1 Achiziția imaginilor	70
2.1.2 Incidențe ecocardiografice	70

2.1.3 Ecocardiografia speckle tracking	75
2.2 Protocol de scanare RMN cardiac și postprocesarea achizițiilor	77
2.3 Etică	78
2.4 Analiza statistică	78
3. Substudiul1 - Corelații între răspunsul inflamator acut și dimensiunea extensiei infarctului miocardic în rândul pacienților cu revascularizare coronariană primară	79
3.1. Introducere	79
3.2 Ipoteză/Obiective	81
3.3. Material și metodă	81
3.3.1 Populația studiului	81
3.3.2 Demografie și analiza markerilor inflamatori	81
3.3.3 Loturile studiului	82
3.3.4 Protocol de scanare RMN cardiac	83
3.3.5 Reconstrucția imaginilor RMN și postprocesarea datelor	83
3.3.6 Etică	84
3.3.7 Analiza statistică	84
3.4 Rezultate	85
3.4.1Caracteristicile demografice și factorii de risc cardiovascular în populația studiului	85
3.4.2 Extensia zonei de infarct și biomarkerii inflamatori	91
3.5. Discuții	99
3.6. Concluzii	101
4. Substudiul 2 - Impactul răspunsului mediat inflamator asupra remodelării ventriculare în perioada post-infarct	103
4.1 Introducere	103
4.2. Ipoteză/Obiective	104
4.3. Material și metodă	105
4.3.1 Populația studiului	105
4.3.2 Distribuția populației generale în grupurile studiului	102
4.3.3 Ecocardiografia speckle tracking	102
4.3.4 RMN cardiac și postprocesarea achizițiilor	102

4.3.5 Etică	102
4.3.6 Analiza statistică	102
4.4 Rezultate	103
4.4.1 Date demografice și factorii de risc cardiovascular	103
4.4.2 Parametrii imagistici și statusul inflamator	108
4.5. Discuții	122
4.6. Concluzii	124
5. Discuții (generale)	125
6. Concluzii (generale)	129
7. Originalitate	131
Referințe	133

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT

STEMI	Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST
IMA	Infarct miocardic acut
SCA	Sindroame coronariene acute
CMR	Rezonanță magnetică cardiacă
MSCT	Tomografia Computerizată Multisclice
ETT	Ecocardiografie transtoracică
DSE	Ecocardiografie de stres cu Dobutamină
PCI	Intervenție coronariană percutană
hs-CRP	Proteina C reactivă înalt sensibilă
IL-6	Interleukina 6
LVEF	Fracția de ejeție a ventriculului stâng
LGE	Amplificarea cu Gadolinu în fază tardivă
DSI	Intensitatea semnalului întârziat
LVEDV	Volumul end-diastolic al ventriculului stâng
LVESV	Volumul endsistolic al ventriculului stâng
Tn I	Troponina I
OR	Odds ratio
MVO	Obstrucție microvasculară
SD	Deviația standard
WMSI	Scorul de cinetică parietală
AHA	American Heart Association
DE-CMR	Imagistica prin Rezonanță Magnetică cu Întârziere Îmbunătățită
TDI	Imagistica Tissue Doppler
AVC	Atac vascular cerebral
ACS	Sindroame coronariene acute
CAD	Boală coronariană multivasculară
TEI	Extensia transmurală a infarctului
ECG	Electrocardiografie
IMC	Indice de masă corporală

INTRODUCERE

Infarctul miocardic acut (IMA), cea mai comună formă a bolii aterosclerotice coronariene, reprezintă o urgență cardiovasculară comun întâlnită în practica curentă, cu un potențial devastator în termeni de mortalitate, morbiditate și implicații socio-economice [1].

Incidența IMA a scăzut substanțial pe parcursul ultimelor decenii, în special în cadrul țărilor industrializate, ca rezultat al îmbunătățirii strategiilor terapeutice și a implementării programelor de sănătate publică [2]. Rata complicațiilor majore generate de apariția IMA a suferit și ea o reducere substanțială odată cu introducerea terapiei de reperfuzie coronariană și a terapiei medicamentoase maxime adiacente [3].

Dar în ciuda acestui fapt, complicațiile apărute în perioada post-infarct reprezintă în continuare principala cauză de deces în rândul supraviețuitorilor unui IMA, necesitând o atenție deosebită. Conform ultimelor date publicate de Societatea Americană de Cardiologie, IMA continuă să reprezinte, în continuare, principala cauză de mortalitate și morbiditate la nivel global, fiind responsabil pentru un procent de 15% din totalul deceselor [4]. La momentul actual terapia gold standard de reducere a ischemiei acute și limitare a zonei de infarct miocardic este reprezentată de reperfuzia miocardică în timp util. Cu toate acestea, procesul de reperfuzie miocardică per se poate, în mod paradoxal, să contribuie la extinderea procesului de necroză miocardică și implicit a zonei infarctizate [5]. Așadar, în acest context, noi strategii terapeutice sunt necesare pentru reducerea zonei afectate de injuria miocardică și pentru prevenția apariției remodelării adverse ventriculare stângi, fapt ce ar contribui la reducerea incidenței insuficienței cardiace și la îmbunătățirea răspunsului clinic succesiv IMA [6,7]

Răspunsul inflamator succesiv IMA joacă un rol critic în determinarea extensiei zonei de infarct, respectiv în procesul de remodelare ventriculară adversă subsecventă, constituind un potențial target al strategiilor terapeutice de îmbunătățire al răspunsului clinic post-infarct [8]. Declanșarea procesului ischemiei miocardice acute în contextul IMA induce inițierea unui răspuns de natură locală, dar și sistemic, pro-inflamator inițial, al cărui rol vizează în principal eliminarea țesutului necrotic din zona afectată de infarct [6]. Debutul reperfuziei miocardice prezintă un potențial de exacerbare al acestui răspuns pro-inflamator prin așa numita leziune miocardică de reperfuzie, debutată între 6-24h după PCI [9,10].

Succesiv acestei faze inițiale, un răspuns reparativ anti-inflamator vast, implicând secreția de citokine, chemokine, enzime, activarea sistemului complementului, respectiv proliferarea matricei extracelulare permite vindecarea zonei de necroză cu apariția țesutului cicatricial în zona afectată de necroza miocardică [6]. Tranziția între cele 2 etape

constituie un proces complex la care contribuie o serie de factori intrinseci de la nivelul cordului, dar și componente ale sistemului imunitar, perturbarea balanței între aceste procese exacerbând, pe de o parte dimensiunea extensiei zonei miocardice implicate, respectiv contribuind la apariția proceselor de remodelare adversă ventriculară stângă post-IM [11].

Deși în perioada post-infarct apariția răspunsului inflamator sistemic coordonat este esențial în inițierea și derularea proceselor reparatorii de la nivelul miocardului lezat concretizate prin formarea țesutului cicatricial, totuși, în anumite subgrupe de pacienți același proces reparator mediat prin sistemul imunitar, indispensabil restabilirii integrității tisulare, poate prezenta o modulară inadecvată, având drept finalitate apariția proceselor de remodelare adversă responsabile de apariția dilatării ventriculare, respectiv a insuficienței cardiace post-infarct.

Așadar identificarea pacientului aflat la risc de a dezvolta procese de remodelare adversă în perioada următoare IMA prezintă implicații clinice deosebit de importante, în contextul în care, în ciuda reducerii mortalității pe termen scurt post-IMA secundar optimizării managementului din faza acută a IMA, morbiditatea pe termen lung în rândul acestor pacienți este substanțială, prezentând un trend în continuă creștere secundar dezvoltării insuficienței cardiace cronice.

Pornind de la ipoteza tot mai vehiculată în literatura de specialitate referitoare la faptul că în determinismul procesului de remodelare adversă progresivă ventriculară stângă gradul de extensie al zonei afectate de procesul de necroză miocardică nu este nici necesar, dar nici suficient, un interes deosebit a fost atribuit în ultima perioadă asupra investigării rolului răspunsului inflamator sistemic exacerbat asupra proceselor de remodelare adversă, și implicit asupra markerilor inflamatori de predicție a remodelării VS în perioada post-infarct.

O serie de biomarkeri asociați dimensiunii răspunsului inflamator sistemic din perioadă acută post-infarct au fost investigați ca indicatori de natură predictivă pentru extensia zonei de infarct, respectiv pentru dezvoltarea proceselor adverse de remodelare secundar persistenței inflamației sistemice. Între aceștia interleukina 6 (IL-6) și proteina C-reactivă (PCR) s-au dovedit a fi markerii cei mai fideli în ceea ce privește impactul răspunsului inflamator asupra gradului de afectare miocardică ischemică.

În acest context, scopul acestei cercetări a fost identificarea impactului produs de răspunsul inflamator sistemic prezent în perioada acută post-infarct, cuantificat pe baza nivelelor circulante ale hsCRP, asupra gradului de extensie a zonei cicatriciale prezente la 1 lună de la evenimentul acut, determinată prin imagistică RMN cardiacă. Mai mult decât atât, studiul urmărește evaluarea efectului inflamației sistemice succesive IMA asupra procesului de remodelare adversă structurală și a contractilității ventriculare stângi utilizând parametrii de ecocardiografie speckle tracking și imagistica RMN cardiacă.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Infarctul miocardic acut - definiție, clasificare, fiziopatologie, tratament

Termenul de infarct miocardic acut (IMA) trebuie utilizat doar atunci când există dovada unei leziuni miocardice acute împreună cu evidența clinică a ischemiei miocardice acute, respectiv detectarea unei creșteri și/sau scăderi în dinamică a troponinei cardiace (cTn), asociată cu simptome ale ischemiei miocardice apreciate în contextul modificărilor ECG sau imagistice. [12]

Clasificarea infarctului miocardic, bazată pe consensul experților, face distincție între diferitele sale tipuri, în funcție de aspectul clinic, fiziopatologic și prognostic, stabilind totodată și strategii diferite de tratament pentru fiecare tip: infarctul miocardic de tip 1 datorat trombozei unei plăci aterosclerotice; infarctul miocardic de tip 2 datorat dezechilibrului între aportul și necesarul de oxigen la nivel miocardic, în contextul unui element precipitant; infarctul miocardic ca moarte subită (tip 3), după intervenția coronariană percutană (tip 4) respectiv după bypass aorto-coronarian (tip 5). [13]

Infarctul miocardic de tip 1 este precipitat de ruptura sau eroziunea unei plăci de aterom în contextul evoluției bolii atero-trombotice, fiecare având rol variabil. În acest context componenta trombotică este dinamică, putând determina embolizare în patul coronarian distal, determinând necroza miocitelor. Infarctul miocardic de tip 2 este produs de un dezechilibru între aportul și necesarul de oxigen, fiind declanșat de un factor precipitant, cum ar fi o tahiaritmie sau o hemoragie digestivă, ceea ce duce la apariția unei leziuni miocardice ischemice. Pragul ischemic diferă la fiecare pacient în parte, în funcție de amploarea factorului precipitant, prezența comorbidităților sau magnitudinea bolii ischemice subiacente. La femeile tinere una dintre cauze poate fi disecția spontană de arteră coronară, iar în unele cazuri infarctul poate fi cauzat de embolia coronariană sau de o disecție de aortă. Infarctul miocardic de tip 3 este

considerat atunci când există o suspiciune înaltă pentru un eveniment ischemic miocardic acut, incluzând noi modificări ECG sau fibrilație ventriculară, dar pacienții decedază înainte ca biomarkerii să poată fi determinați dintr-o probă de sânge sau în scurt timp de la apariția simptomelor (moarte subită cardiacă). Infarctul miocardic de tip 4a, asociat angioplastiei percutane, este recunoscut prin dovada ischemiei miocardice nou apărute asociată cu creșterea post-procedurală a cTn cu peste 20% dacă valoarea pre-procedurală era crescută sau de mai mult de 5 ori peste percentila 99 a valorii normale la pacienții cu valori de bază normale. Acest tip de infarct miocardic este dovedit în contextul apariției de unde Q patologice noi pe ECG sau în cazul dovezii la autopsie de tromb recent secundar procedurii intervenționale. Infarctul miocardic de tip 4b este asociat trombozei de stent metalic sau bioresorbabil dovedită la angiografie sau autopsie, utilizând aceleași criterii ca pentru cel de tip 1, fiind subîmpărțit în 4 categorii temporale: tromboza acută până la 24 ore, subacută până la 30 zile, tardivă până la 1 an și tromboză foarte tardivă la peste 1 an de la implantare. Infarctul miocardic de tip 4c este asociat angioplastiei coronariene percutane, fiind cauzat de restenoza intrastent focală, difuză sau complexă, sau după angioplastia cu balon, fără a fi identificată nici o altă leziune vinovată, urmând aceleași criterii ca pentru cel de tip 1. Infarctul miocardic de tip 5 este asociat bypass-ului aorto-coronarian, fiind cauzat de orice injurie potențială din timpul procedurii, cu creștere enzimatică a cTn de mai mult de 10 ori peste percentila 99 a limitei superioare, în primele 48 ore de la operație, împreună cu modificări de tip ischemic evidențiate angiografic, imagistic sau ECG sau pierdere de viabilitate miocardică. [13]

Un diagnostic final de IMA poate fi stabilit atunci când leziunea miocardică acută este asociată cu cel puțin unul dintre criteriile clinice clasice (simptomatologie tipică, modificări ECG, dovezi imagistice privind pierderea viabilității, anomalie nouă de mișcare a peretelui ventricular sau prezența trombilor intracoronarieni). Pentru a detecta creșterea și / sau scăderea cTn înalt specifice pentru leziunea miocardică acută, prelevarea de probe de sânge ar trebui să aibă loc de cel puțin două

ori: prima dată în momentul evaluării inițiale, iar a doua după 3-6 ore. [14,15,16]

Incidența infarctului miocardic acut cu supradenivelare ST (STEMI) a scăzut în ultimele decenii în majoritatea țărilor cu nivel de trai ridicat. Cu toate acestea, incidența infarctului miocardic acut fără supradenivelare de segment ST, precum și incidența insuficienței cardiace de cauză ischemică au crescut la nivel global. O importanță deosebită în evaluarea impactului asupra mortalității și a incidenței respitalizării pentru insuficiență cardiacă este dimensiunea infarctului evaluată la o lună post infarct. [17, 18]

Ruptura sau eroziunea unei plăci aterosclerotice coronariene este cea mai frecventă condiție de bază pentru apariția IMA. De fapt, acesta este un proces subclinic caracterizat printr-un curs dinamic, imprevizibil, iar paradigma fiziopatologică actuală consideră IMA ca fiind rezultatul unui scenariu de "furtună perfectă", în care stimulul arterial coronarian se suprapune peste un mediu protrombotic relevant clinic la locul rupturii sau eroziunii plăcii. În cadrul conceptului de "placă vulnerabilă" s-a demonstrat că inflamația coronariană este larg răspândită independent de localizarea leziunii vinovate. Cu toate acestea, inflamația intraplacă a fost descrisă ca un proces critic în aterogeneză și implicit în evoluția plăcii. [19,20,21,22]

Este binecunoscut faptul că cel mai mare risc de deces după un infarct miocardic acut (AMI) este în primele ore de la debut. În ultimii ani, introducerea unităților de îngrijire coronariană și implementarea pe scară largă a rețelelor de revascularizare miocardică de urgență, precum și dezvoltarea terapiilor de reperfuzie și farmacologice, au condus la o scădere semnificativă a ratelor de mortalitate ca urmare a IMA. Cu toate acestea, incidența mare a insuficienței cardiace post-infarct încă afectează rezultatele pe termen lung ale acestor pacienți. [23,24,25]

Insuficiența cardiacă congestivă (CHF), ca o complicație pe termen lung în urma infarctului miocardic acut, deși are o incidență relativ scăzută în epoca de intervenție coronariană primară (PCI), este un predictor

important al mortalității și morbidității, conducând, în același timp, la creșterea costurilor de îngrijire și la scăderea calității vieții. Predictorii pentru insuficiența cardiacă după un infarct miocardic includ insuficiență cardiacă preexistentă, factorii de risc cardiovascular tradiționali (diabet zaharat, hipertensiune, vârstă, fumat, boală renală cronică), infarctul miocardic anterior cu/fără revascularizare, tulburările de ritm în timpul fazei acute a evenimentului coronarian, timpii de revascularizare întârziată, boala coronariană multivasculară (CAD), răspunsul inflamator intensificat sau fenomenul de no-reflow după revascularizare . [26,27]

Scopul major al revascularizării de urgență în IMA cu supradenivelare de segment ST (STEMI) este de a salva țesutul miocardic de la moarte și necroză, pentru a recupera miocardul viabil. În ciuda revascularizării în timp optim a arterei coronare epicardice vinovate de evenimentul acut, o proporție semnificativă de pacienți nu prezintă semnele tipice pentru o reperfuzie reușită, acesta fiind definit ca fenomen no-reflow. În încercarea de a oferi o explicație pentru acest fenomen, diferite mecanisme au fost incriminate, incluzând embolizarea microvasculară, disfuncția endotelială datorată unui răspuns inflamator exagerat, respectiv leziunile de reperfuzie. Consecințele acestui fenomen sunt extinderea dimensiunii infarctului, aritmii care pun în pericol viața pacientului, dezvoltarea precoce a insuficienței cardiace congestive, amplificarea remodelării miocardice și dilatarea ventriculară. [28,29,30,31,32]

Revascularizarea miocardică percutană primară (PPCI) este strategia optimă de revascularizare a pacientului care s-a prezentat în timp util cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI).

2. Evaluarea cineticii parietale a ventriculului stâng post-infarct miocardic

2.1 Ecocardiografia transtoracică în evaluarea cineticii postinfarct

Ecocardiografia transtoracică (ETT) deține multiple roluri la pacienții cu cardiopatie ischemică cronică și îndeosebi la pacienții care au suferit un infarct miocardic acut, fiind eficientă în identificarea complicațiilor atât în faza acută cât și în stadiile tardive, precum și în evaluarea remodelării ventriculare stângi post-infarct, având totodată și beneficii în stratificarea riscului la această categorie de pacienți. Frația de ejeție a ventriculului stâng, evaluată prin ecocardiografie bidimensională transtoracică, este un marker al disfuncției sistolice VS, precum și un predictor eficient pentru complicațiile aritmice atât în faza acută, cât și pe termen lung, fiind de asemenea un marker util pentru stabilirea indicației de implantare profilactică a unui defibrilator intracardiac [33,34,35].

Deși diagnosticul de IMA se bazează pe tabloul clinic, modificările electrocardiografice și nivelul enzimelor de necroză miocardică, ETT este o metodă imagistică non-invazivă relativ ușor și rapid de efectuat care permite detectarea semnelor de ischemie miocardică traduse prin prezența tulburărilor de cinetică segmentară de la nivelul peretelui ventricular, iar ghidurile actuale de ecocardiografie recomandă efectuarea ETT ca metodă adjuvantă de diagnostic în cazul suspiciunii de infarct miocardic acut [36,37].

ETT în faza acută a infarctului miocardic are de asemenea și rol prognostic. Frația de ejeție a VS (FEVS) și prezența regurgitării mitrale semnificative sunt predictorii importanți ai prognosticului pe termen lung după IM, atât STEMI cât și NSTEMI, putând oferi simultan informații legate de alți parametrii cu rol prognostic important, precum disfuncția diastolică, remodelarea atriului stâng sau disfuncția ventriculară dreaptă [38,39,40]. Examinarea ecocardiografică bidimensională este o examinare

esențială înainte de externare în cazul pacienților cu infarct miocardic acut, fiind utilă în evaluarea prognosticului pe termen lung și stratificarea riscului, deoarece recuperarea cineticii parietale miocardice este un marker al recuperării funcției sistolice de la nivelul miocardului siderat, care poate să apară pana la 2 săptămâni după revascularizare. Evaluarea mecanicii fibrelor miocardice, respectiv a deformării ventriculare, poate oferi informații adiționale FEVS, care să prezică riscul de aritmii ventriculare chiar și în cazul pacienților cu FEVS sub 35% [41,42].

ETT prin tehnica M-Mode (Motion mode) este o aplicație a ultrasonografiei cardiace, care permite evaluarea mișcărilor tisulare cu o rezoluție temporală și spațială crescută, de-a lungul unui singur fascicul de ultrasunete, permițând astfel analiza geometriei ventriculare stângi, precum și a masei miocardice. Un studiu efectuat pe 603 pacienți cu infarct miocardic acut cu disfuncție sistolică de VS, a arătat că o creștere cu 10/m² a indicelui de masă VS, ca marker al hipertrofiei ventriculare stângi, a fost independent asociată cu o rată mai mare a mortalității de orice cauză, de cauză cardiacă, de insuficiență cardiacă și de respitalizări pentru insuficiență cardiacă [43]. ETT în M-mode permite, de asemenea, evaluarea funcției sistolice longitudinale a VS, prin măsurarea excursiei sistolice a planului inelului mitral (MAPSE – mitral annular plane systolic excursion), a cărui valoare sub 8 mm a fost asociat cu o FEVS scăzută, precum și cu o rată mai mare a evenimentelor cardiovasculare adverse majore la pacienții cu infarct miocardic acut. Mai mult, excursia sistolică a planului inelar tricuspidian (TAPSE – tricuspid annular systolic plane excursion), ca indicator al funcției sistolice a ventriculului drept, a fost asociat cu un prognostic mai prost la o populație de pacienți cu infarct miocardic acut, o valoare TAPSE sub 15 mm fiind asociată cu o mortalitate de 45%, spre deosebire de cei care au prezentat o valoare TAPSE de peste 20 mm, la care mortalitatea cardiovasculară a fost de doar 4%, în cadrul aceluiași studiu. [44,45]. Dezavantajul tehnicii M-mode este că permite doar evaluarea a doi pereți ventriculari, respectiv sept anterior și perete posterior VS, neoferind informații despre magnitudinea disfuncției sistolice globale VS, ceea ce face această tehnică o metodă adjuvantă altor

parametrii echocardiografici pentru evaluarea comprehensivă a pacientului post-infarct miocardic [46].

Fracția de ejeție a VS, ca ilustrație a funcției sistolice ventriculare, a fost asociată de numeroase studii, cu riscul de moarte cardiacă subită post-infarct și cu prognosticul pe termen lung. Un studiu care a inclus 4122 pacienți cu IMA la care s-a efectuat revascularizare percutană per primam, a evaluat FEVS prin ventriculografie invazivă, ventriculografie prin imagistică nucleară și respectiv ecocardiografie transtoracică înainte de externarea din spital, și a urmărit subiecții studiului pe o perioadă de 4 ani. Pacienții cu o FEVS sub 30% și între 30-40% au avut un risc crescut de moarte cardiacă subită (rata de hazard = 5.99; 95% IC, 2.73–13.14; $P < 0.001$; respectiv o rată de hazard = 3.37; 95% IC, 1.74–6.50, $P < 0.001$), precum și o mortalitate de orice cauză semnificativ mai crescută (rata de hazard = 3.85; 95% IC, 2.96–5.00; $P < 0.001$; respectiv o rată de hazard = 2.06; 95%IC, 1.66–2.57; $P < 0.001$), comparativ cu pacienții care au avut o FEVS peste 40% [47].

Cinetica segmentară a ventriculului stâng este de asemenea un parametru pentru stratificarea riscului la pacienții post-infarct miocardic. Wall motion score index (WMSI), sau scorul de cinetică parietală, reflectă numeric funcția regională ventriculară, folosind modelul de 16 sau 17 segmente ecocardiografice pentru care se acordă un scor în funcție de cinetica segmentului analizat: 1 - normokinetic, 2 - hipokinetic, 3 - akinetic, 4 – diskinetic (care include și dilatația anevrismală). Suma scorurilor acordate pentru fiecare segment este ulterior divizată la numărul de segmente analizate, și astfel se obține WMSI, prin care se poate estima și FEVS ($FEVS = 0.93 - (0.26 \times WMSI)$) [48,49]. Un studiu pe 144 pacienți aflați la primul infarct miocardic acut tratat cu tromboliză sistemică, un WMSI peste 1.5 la momentul externării din spital, a avut o capacitate predictivă superioară comparativ cu FEVS sub 40%, în identificarea pacienților care au avut deces de cauză cardiacă, angină instabilă, reinfarctizare non-fatală și insuficiență cardiacă [50]. Într-un alt studiu pe 767 pacienți cu IMA, WMSI a fost un predictor independent pentru mortalitate și insuficiență cardiacă, deși în acest studiu FEVS nu a

avut o capacitate predictivă semnificativă statistic, fapt explicat de supraestimarea FEVS de către hiperkinezia compensatorie din infarctul miocardic, și practic mascarea disfuncției sistolice ventriculare la nivel global [51].

2.2. Doppler tisular miocardic

Imagistica bazată pe Doppler tisular (TDI – Tissue Doppler Imaging) utilizează principiile Doppler pentru cuantificarea semnalelor cu viteze scăzute și amplitudine înaltă, cauzate de motilitatea fibrelor miocardice de-a lungul axului de ultrasunete Doppler. TDI include 2 metode diferite: Doppler spectral pulsat, care poate fi efectuat în cursul unei examinări ecocardiografice de rutină, respectiv TDI color, care necesită tehnici mai complexe de post-procesare a imaginilor off-line [52]. TDI spectral pulsat este utilizat pentru măsurarea vitezelor maxime generate de mișcarea miocardului în sistolă, fiind recomandată pentru evaluarea cineticii globale longitudinale a ventriculului stâng, însă nu permite evaluarea cineticii segmentare. Prin această tehnică se măsoară viteza sistolică maximă (S_a sau S_m ; a-anular, m-miocardic) de la nivel anular mitral septal și lateral, fiind un indicator fidel al funcției sistolice ventriculare. Viteza sistolică maximă evaluată prin TDI spectral pulsat la nivelul peretelui lateral VS se corelează cu fracția de ejeție a VS și o reducere a S_a se va produce în primele 15 secunde de la debutul ischemiei miocardice [53,54].

2.3. Ecocardiografia speckle tracking

Ecocardiografia speckle tracking (STE) este o metodă recent dezvoltată care este utilizată pentru caracterizarea și cuantificarea deformării miocardice, oferind astfel informații care nu pot fi oferite de metodele curente ecocardiografice, inclusiv fracția de ejeție a ventriculului stâng. Valoarea clinică a acestei metode imagistice derivate din ecocardiografie este ilustrată de creșterea semnificativă a numărului de publicații pe acest

subiect, descriind aplicabilitatea acestora în diferite patologii cardiovasculare (cardiomiopatii, ischemie miocardică, afectarea ventriculară din valvulopatii) sau în patologii non-cardiovasculare care afectează funcția miocardică [55].

STE bidimensională este o metodă ecocardiografică bazată pe determinarea cantitativă a dislocării spațiale a unor puncte luminoase (trasarea – tracking), ca indicatori acustici generați de interacțiunea undei de ultrasunete cu fibrele miocardice (speckles), pe parcursul ciclului cardiac. Similar cu metoda bazată pe Doppler tisular, STE permite calcularea vitezelor miocardice și a parametrilor de deformare miocardică care includ strain-ul și rata de strain. Acești parametri oferă informații referitoare la funcția sistolică și diastolică a VS, ischemia miocardică și funcția mecanică a cordului [56].

Pentru o mai bună înțelegere a principiului STE, se impune o reiterare a mecanicii complexe a fibrelor miocardice în timpul ciclului cardiac, care este în strânsă dependență cu dispunerea anatomică a acestor fibre. Orientarea complexă a fibrelor miocardice la nivelul peretelui ventricular oferă o distribuție egală a stresului și a strain-ului regional parietal, susținând astfel o cinetică și o funcție cardiacă optimă.

Deformarea miocardică este determinată de aranjamentul complex al fibrelor miocardice la nivelul peretelui ventricular. Fibrele miocardice sunt dispuse în 3 straturi principale, respectiv stratul subendocardic, care este responsabil de deformarea longitudinală a VS, fibrele fiind dispuse paralel cu axul lung al cavității ventriculare, determinând astfel strain-ul longitudinal. Stratul mijlociu și subepicardic este format din fibre dispuse circumferențial, și respectiv radial (perpendicular pe axul lung al VS). Fibrele circumferențiale sunt responsabile de reducerea cavității ventriculare stângi în sistolă, fiind reprezentate prin strain-ul și strain rate-ul circumferențial. Fibrele miocardice dispuse radial determină îngroșarea parietală în sistolă, iar cuantificarea acestui tip de deformare se efectuează prin calcularea strain-ului și a strain rate-ului radial. Un al patrulea strat miocardic este reprezentat de fibrele helicoidale care sunt responsabile de

mișcarea de rotație ventriculară în jurul axului lung al VS. Rotația apicală se derulează în sens contrar acelor de ceasornic, iar baza VS se rotește în sensul acelor de ceasornic, imprimând astfel ventriculului o mișcare de torsionare care optimizează ejecția ventriculară. În diastolă există o mișcare de detorsionare care este crucială în faza de umplere ventriculară rapidă datorită creerii unei forțe de aspirație care optimizează protodiastola [57, 58, 59, 60].

Evaluarea deformării longitudinale se efectuează din incidențele ecocardiografice apicale, respectiv apical 4, 3 și 2 camere, prin utilizarea de software-uri dedicate STE, care generează automat strain-ul și strain rate-ul longitudinal segmentar și global, reprezentarea grafică a curbelor de deformare pentru fiecare segment în parte, precum și o reprezentare grafică de tip bulls eye, codificată color. Valoarea normală a strain-ului longitudinal global (GLS – Global Longitudinal Strain) variază între -16 și -18%, sau mai negativ, deoarece ventriculul se scurtează în timpul sistolei [61]. Strain-ul circumferențial se calculează utilizând incidențele parasternal ax scurt, secțiune la nivelul valvei mitrale, la nivelul mușchilor papilari și respectiv la nivel apical, iar valoarea normală este -20% sau mai negativ, ceea ce presupune faptul că ventriculul stâng își descrește cavitatea cu peste 20% în timpul sistolei. Strain-ul radial, care ilustrează îngroșarea parietală este evaluat tot din incidențele parasternal ax scurt, și valoarea normală este pozitivă, variind între +40 și +60%, ceea ce se traduce prin faptul că în timpul sistolei, peretele ventricular devine cu 40-60% mai gros [62, 63].

Strain-ul longitudinal global (GLS), care ilustrează funcția fibrelor subendocardice, este primul afectat în majoritatea patologiilor cardiace, dar și în boli non-cardiovasculare care afectează miocardul, cum este diabetul zaharat sau cardiomiopatiile induse de chimioterapie. În același timp, există o serie de condiții fiziologice care influențează valoarea măsurătorilor bazate pe STE, inclusiv vârsta, sexul și presiunile de umplere ventriculară, precum și o serie de factori tehnici care includ orientarea planului imaginii, calitatea acestuia, și diferențe între softurile folosite, existând o multitudine de furnizori pentru echipamente folosite în analiza

ecografică speckle tracking [64, 65, 66]. Pe de altă parte, fiind determinate de fibre situate la nivel mijlociu și subepicardic în cadrul peretelui ventricular, strain-ul și strain rate-ul circumferențial și radial sunt, de regulă modificate în stadiile avansate ale patologiei cardiovasculare, cu disfuncție ventriculară severă. În bolile care afectează cordul din exterior, cum sunt bolile pericardului, strain-ul circumferențial și radial sunt afectate încă din stadiile incipiente ale bolii, înaintea modificării GLS [55, 56].

Aplicabilitatea clinică a ecocardiografiei speckle tracking

De regulă, afectarea strain-ului longitudinal global precede afectarea fracției de ejeție a ventriculului stâng și, astfel, STE poate detecta modificări subtile ale funcției miocardice, în stadiile timpurii ale bolii cardiace, ceea ce poate avea un impact important asupra atitudinii diagnostice și terapeutice, precum și a prognosticului. În cardio-oncologie, afectarea GLS, în ciuda FEVS păstrate, la pacienții cărora li se administrează chimioterapie, poate determina discontinuarea tratamentului, pentru a preveni apariția cardiomiopatiilor induse de chimioterapie, în timp ce la pacienții cu valvulopatii severe, afectarea GLS poate ajuta la stabilirea momentului operator de înlocuire valvulară. O serie de cardiomiopatii din boli sistemice cu afectare miocardică pot fi diagnosticate prin intermediul STE, cum ar fi diabetul zaharat, apneea de somn, amiloidoză, boala Fabry [67, 68, 69]. Mai mult, STE poate determina automat FEVS, prin aplicarea unei ecuații de regresie de generare a FEVS pe baza GLS. Cuatificarea deformării longitudinale a ventriculului stâng poate fi utilizată și pentru monitorizarea răspunsului la tratamente menite să îmbunătățească funcția contractilă a VS, cum ar fi revascularizarea miocardică, terapiile cu celule stem sau metodele farmacologice. [55, 56]

În sindroamele coronariene acute, GLS este un predictor eficient al extensiei infarctului, al patenței arterei responsabile de infarct precum și pentru remodelarea ventriculară secundară infarctului miocardic. De asemenea, strain-ul longitudinal poate fi utilizat în combinație cu

administrarea de dobutamină, pentru evaluarea rezervei contractile miocardice și a viabilității parietale în scenariile clinice asociate cu ischemie miocardică, în perioada post-infarct sau în cazul ocluziilor coronariene cronice sau insuficiență cardiacă. [70, 71]

Deformarea radială, cuantificată prin strain-ul radial, a fost demonstrată ca fiind un parametru robust de măsurare a dissincronismului intraventricular, fiind un bun predictor pentru răspuns la terapia de resincronizare cardiacă. STE poate fi de asemenea utilizată pentru evaluarea funcției diastolice a VS, prin evaluarea strain rate-ului protodiastolic și al deformării de torsiune de la nivel apical și bazal VS [72].

În scenariile clinice asociate cu ischemie miocardică, fibrele subendocardice sunt primele afectate de episoadele ischemice, ceea ce determină utilitatea crescută a STE în sindroamele coronariene acute. Pe lângă detecția mărimii miocardului infarctizat și a patenței arterei responsabile de infarct, STE deține și o valoare prognostică. Evaluarea funcției longitudinale a VS după infarct, evaluată prin speckle tracking, a fost descrisă de numeroase studii clinice. Un studiu pe 659 pacienți cu IMA la care s-a efectuat revascularizare per primam, a arătat că GLS strain rate-ul analizat la nivelul segmentelor infarctizate a fost un predictor independent de mortalitate și insuficiență cardiacă (un GLS peste -15.1%, rata de hazard 4.5; 95% IC: 2.1-9.7, și un strain rate de -1.06 sec⁻¹ o rata de hazard de 4.4, 95%IC: 2.0-9.5, pentru mortalitatea de toate cauzele la populația studiată)[73]. Un alt studiu a arătat că un GLS afectat a fost un predictor puternic pentru insuficiența cardiacă post-infarct, chiar în prezența unei fracții de ejeecție normale [74]. Un strain longitudinal global afectat, dar nu o fracție de ejeecție scăzută sub 40% a fost, într-un alt studiu, un predictor puternic al end-pointului compus dintre mortalitatea de toate cauzele, spitalizări pentru insuficiență cardiacă și deces de cauză cardiacă (GLS peste -14%, rata de hazard =3.2; 95% IC:1.82-5.67, p<0.001) [75]. Aceste rezultate indică faptul că, GLS deține o valoare incrementală de predicție superioară parametrilor ecocardiografici tradiționali, cum este FEVS, pentru prezicerea evenimentelor cardiovasculare adverse majore la

pacienții care au suferit un infarct miocardic acut. Un alt studiu clinic observațional a arătat că GLS și WMSI au fost independent asociați cu end-point-ul primar compus din mortalitatea de toate cauzele, reinfarctizare, insuficiență cardiacă, respitalizări sau AVC la 1 an după evenimentul acut, deși FEVS și volumul end-sistolic VS nu au întrunit semnificația statistică a acestui model de predicție (GLS sistolic peste -10% au prezentat o rată mai mare a evenimentelor adverse la 1 an, comparativ cu GLS sistolic sub -15%; rata de hazard=4.6, 95% IC: 2.8-7.7, $p<0.001$) [76].

Prevenția secundară a morții subite cardiace după infarctul miocardic acut rămâne o prioritate și o provocare clinică, iar ghidurile actuale Europene și Americane de management al aritmiilor ventriculare propun utilizarea fracției de ejeție a ventriculului stâng evaluată la 6-12 săptămâni sau 40 de zile după evenimentul acut, pentru evaluarea indicației de implantare de defibrilator intracardiac [77, 78]. Trialul DINAMIT (Defibrillator IN Acute Myocardial Infarction Trial) a arătat că implantarea de defibrilator intracardiac în primele 40 de zile după infarct nu deține nici un avantaj asupra ratei de supraviețuire, în cazul pacienților cu o FEVS sub 35% [79]. Cuantificarea deformării miocardice a fost demonstrată ca având un rol important în procesul de decizie a implantării de defibrilator intracardiac la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică, deși nu a fost inclus încă în ghidurile de tratament până la momentul de față [80, 81]. Un studiu care a inclus 988 pacienți cu IMA, a avut ca scop evaluarea GLS ca metodă de cuantificare a mărimii infarctului, a dispersiei mecanice ca metodă de măsurare a heterogenității deformării miocardice, ca având valoare incrementală în predicția riscului de moarte subită cardiacă sau aritmii ventriculare maligne în faza post-infarct miocardic [82]. Rezultatele acestui studiu au arătat că, pe o perioadă medie de urmărire de 29.7 luni, atât GLS (rata de hazard: 1.38; 95% IC: 1.25 - 1.53; $p < 0.0001$) cât și dispersia mecanică (rata de hazard: 1.38; 95% IC: 1.24 - 1.55; $p < 0.0001$) au fost semnificativ asociați cu end-pointul primar constituit din moartea cardiacă subită, aritmii ventriculare sau utilizarea de defibrilator intracardiac ca măsură de prevenție. Mai mult, GLS și

dispersia mecanică au rămas predictorii semnificativi ai end-pointului primar chiar și după ajustarea multivariată a factorilor de risc tradiționali pentru aritmii maligne și stop cardiac din faza post-infarct miocardic (fracția de ejeție, volumele ventriculare) [82].

Ecocardiografia speckle tracking a evoluat substanțial în ultima decadă, fapt ilustrat prin numărul de publicații valoroase în creștere, legate de aplicabilitatea clinică a acestei metode non-invazive de evaluare sensibilă atât a funcției sistolice cât și diastolice a ventriculului stâng. Cuantificarea deformării miocardice deține îndeosebi o valoare predictivă importantă la pacienții cu evenimente coronariene acute, și mai ales la cei cu infarct miocardic acut, având atât implicații imediate prin evaluarea funcției ventriculare și cuantificarea magnitudinii necrozei miocardice post-infarct, cât și în prognosticul pe termen lung, prin identificarea pacienților aflați la risc pentru un proces extins al remodelării cardiace, pentru insuficiența cardiacă, pentru aritmiile ventriculare maligne și astfel al mortalității de toate cauzele și de cauză cardiovasculară.

3. Viabilitatea miocardică postinfarct miocardic acut, miocardul siderat și miocardul hibernat

Răspunsul inflamator inițiat de IMA determină un proces adecvat de vindecare și reparare în zona de infarct. În ciuda efectului său benefic, reacția inflamatorie prezentă în faza post-infarct este o sabie cu două tăișuri care, asociată cu o placă vulnerabilă, un sânge vulnerabil și un miocard vulnerabil, poate duce la evenimente catastrofale, provocând remodelarea ventriculară post-infarct și insuficiență cardiacă. La nivel clinic, mărimea infarctului s-a dovedit a fi un factor de prognostic independent pentru dezvoltarea insuficienței cardiace, apariția de evenimente aritmice și mortalitatea cardiacă. [83]

Hibernarea este un proces adaptiv care implică conservarea resurselor energetice ale celulei miocardice și supraviețuirea celulei cardiace. Gradul de disfuncție miocardică din timpul hibernării se corelează cu amploarea defectelor de perfuzie inductibile. Hibernarea este prin urmare o adaptare la hipoperfuzia cronică. În ciuda cercetărilor, amploarea hipoperfuziei cronice, necesare pentru a induce hibernarea, rămâne un subiect controversat. [84]

Miocardul hibernat este miocardul ischemic irigat printr-o arteră coronară sever stenozantă, la nivelul căruia celulele miocardice ischemice sunt viabile, dar contracția lor este afectată cronic. În schimb, miocardul siderat este miocardul viabil salvat prin reperfuzie coronariană, care prezintă o disfuncție prelungită post-ischemică. Miocardul siderat poate fi diferențiat de miocardul hibernat prin trei parametri clinici: mișcarea peretelui VS, perfuzia miocardică și metabolismul miocardic. Miocardul siderat are o mișcare anormală a peretelui care tinde să se normalizeze ca răspuns la medicația inotropică, unde perfuzia este adecvată și metabolismul este de asemenea adecvat. Miocardul hibernat are, de asemenea, o mișcare anormală a peretelui, dar care se normalizează după

administrare de nitrați, agenți inotropi, revascularizare coronariană cu implantare de stent sau chirurgicală. [85]

Intervenția coronariană percutană primară (PPCI) contemporană a revoluționat managementul și a ameliorat considerabil rezultatul final după un infarct miocardic acut (IMA), cu un succes foarte mare în reducerea mortalității cardiovasculare. Însă în ciuda acestui succes, boala coronariană rămâne cea mai frecventă cauză a insuficienței cardiace. O multitudine de modalități imagistice complementare s-au remarcat în fenotiparea din ce în ce mai detaliată a injuriei miocardice, a funcției și a vindecării sale. [86]

Evaluarea funcției VS este una dintre cele mai importante proceduri de urmărire la pacienții post-MI, având o valoare prognostică substanțială. Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR) este o metodă imagistică neinvazivă, care permite o evaluare exactă funcțională și volumetrică a funcției VS, cu reproductibilitate ridicată în comparație cu ecocardiografia transtoracică. În plus, adăugarea de Gadolinium (LGE) în fază tardivă permite vizualizarea miocardului infarctizat, cuantificarea și caracterizarea țesutului cicatricial, identificarea obstrucției microvasculare și vizualizarea miocardului salvat. [87]

Viabilitatea miocardică poate fi evaluată prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR) utilizând doze mici de dobutamină sau prin amplificarea întârziată cu Gadolinium (LGE). Segmentele miocardice cu o extensie transmurală a infarctului (TEI) de $\leq 50\%$ sunt acceptate, în mod normal, ca fiind viabile, având o probabilitate mai mare de a-și recupera funcția contractilă după revascularizarea miocardică, îndeosebi la pacienții cu boală coronariană stabilă. Dacă se consideră un grad de TEI $\leq 50\%$ pentru a estima viabilitatea prin CMR în faza acută a infarctului miocardic, există posibilitatea supraevaluării numărului de segmente neviabile, putându-se omite segmentele viabile, atunci când pacienții sunt examinați înainte de revascularizare, de aceea segmentele miocardice cu TEI $\leq 75\%$ sunt considerate ca fiind viabile, în cazul în care evaluarea viabilității se efectuează în faza acută a infarctului folosind LGE. [88]

Chiar și revascularizarea tardivă a arterei responsabile de infarct poate produce o îmbunătățire semnificativă a funcției ventriculare, astfel încât, la pacienții cu un procent de miocard viabil de peste 20% la periferia zonei de infarct, amplexarea procesului de remodelare este mai redusă și îmbunătățirea funcției ventriculare este mai semnificativă. [89]

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă evaluează, în mod unic, miocardul și afectarea microvasculară din cadrul infarctului miocardic acut, datorită validității, fezabilității și preciziei sale, oferind markeri surogat puternici predictivi ai rezultatelor pe termen mediu și lung. Pe termen mediu, urmând unui STEMI, volumul end-diastolic al VS (LVEDV) crește, volumul end-sistolic al VS (LVESV) scade și astfel poate exista hipertrofie compensatorie de miocard la distanță pentru a menține debitul cardiac și fracția de ejeție a VS (LVEF). Remodelarea remarcabilă rezultă dintr-o inabilitate a inimii de a-și menține geometria post-infarct, în contextul infarctelor de dimensiuni mari, astfel o creștere a LVEDV > 20% și creșterea LVESV > 15% la urmărire, sunt criteriile utilizate cel mai frecvent pentru remodelare adversă. [90]

Rezonanța magnetică cardiacă (CMR) are indicație de clasă IIa în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST(STEMI) pentru evaluarea viabilității și indicație de clasă IIb pentru evaluarea funcției ventriculului stâng (LV), atunci când calitatea imaginii ecocardiografice este inadecvată. [91]

Ecocardiografia de stres cu dobutamină (DSE) este un instrument valoros în evaluarea viabilității miocardului. Clasic, sunt notate patru tipuri de răspuns disfuncțional al miocardului la dobutamină, astfel:

a) răspunsul bifazic, care constă din faptul că dobutamina în doză mică (5-10 $\mu\text{g/kg/min}$) poate crește contractilitatea în segmentele disfuncționale, dar încă viabile, iar la doze mai mari (10-40 $\mu\text{g/kg min}$), mișcarea peretelui în aceste segmente poate să se îmbunătățească sau să diminueze paradoxal, reflectând ischemia indusă de tahicardie. Acest fenomen este menționat ca un răspuns bifazic și s-a dovedit a fi extrem de previzibil pentru recuperarea funcționalității după revascularizare. Această constatare

sugerează o rezervă miocardică limitată, dar prezentă, la nivelul miocardului hibernat;

b) înrăutățirea funcției contractile cu lipsa îmbunătățirii inițiale la dobutamină sugerează un miocard hibernat cu alimentare arterială limitată critic, fără rezervă contractilă;

c) îmbunătățirea susținută cu creșterea dozei de dobutamină este văzută în mod tradițional în siderarea miocardică;

d) lipsa unui răspuns la dobutamină indică lipsa rezervelor funcționale și, prin urmare, lipsa de țesut miocardic viabil. [92]

A fost demonstrat că existența viabilității miocardice la DSE cu doze mici de dobutamină după un IMA este cel mai bun predictor al îmbunătățirii ulterioare a LVEF, este unul dintre cei mai puternici predictorii ai mortalității, respectiv un bun predictor independent de supraviețuire pe termen lung la pacienții stabili imediat după infarct. [93]

Determinarea viabilității miocardice este una dintre cele mai utile aplicații din punct de vedere clinic a DSE. "Hibernarea" miocardului se referă la un țesut miocardic viabil dar subperfuzat care își recapătă funcționalitatea după revascularizare. Prezența viabilității miocardice, devreme după un infarct miocardic acut, este cel mai bun predictor al ischemiei reziduale și al anginei instabile după externare, iar prezența de miocard viabil după un infarctul miocardic acut este, de asemenea, asociat cu o mai bună recuperare a funcției ventriculare stângi și o mortalitate mai scăzută pe termen lung.[94]

O altă tehnică pentru evaluarea viabilității miocardice, care a fost introdusă în practica clinică, Tomografia Computerizată Multi Slice (MSCT), datorită progreselor recente în ceea ce privește rezoluția temporală și spațială. La pacienții cu IMA, mai multe studii au comparat acuratețea tomografiei computerizate de perfuzie cu CMR - LGE și au demonstrat o similitudine în acuratețea detectării viabilității miocardice între cele două tehnici. În plus, amplificarea întârziată și defectele de

perfuzie timpurii la examinarea CT pot prezice recuperarea funcției miocardice după trei luni de la infarctul miocardic acut. [95]

Evaluarea cuprinzătoare prin intermediul unei singure examinări capabile să abordeze cele mai multe aspecte clinic relevante ale bolii coronariene, inclusiv detectarea stenozei și evaluarea efectului ei asupra funcției cardiace, perfuziei și viabilității, a devenit un obiectiv major al imagisticii cardiace prin MSCT.[96]

Tomografia computerizată multidetector (MDCT) poate fi utilă în evaluarea cicatricilor și a viabilității miocardice, în plus față de utilizarea clinică actuală, pentru evaluarea bolii coronariene și a anatomiei coronariene. Date promițătoare sugerează că MDCT poate fi, de asemenea, utilizat pentru evaluarea perfuziei. Prin urmare, MDCT cu ghidare electrocardiografică poate furniza informații despre anatomia coronariană, infarctul miocardic, viabilitatea și perfuzia miocardică, cu un singur test de diagnosticare. Deși utilizarea clinică este în prezent limitată de doza de radiații și de folosirea agentului de contrast, modificările viitoare pot permite o utilizare mai largă a acestei tehnologii. Ecocardiografia de stres (DSE) cu dobutamină și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (DE-CMR) cu întârziere îmbunătățită sunt mijloacele cele mai acceptate de evaluare a infarctului miocardic și a viabilității, dar avantajele MDCT, în comparație cu aceste tehnici imagistice disponibile, includ o rezoluție spațială mai mare și timp de scanare mai scurt. [97]

Studiile preclinice care investighează CT cardiac de stres cu adenzină au demonstrat fezabilitatea MDCT pentru detectarea ischemiei miocardice reversibile. Prin urmare, poate fi așteptat ca, în viitor, trestarea de stres cu adenzină să poată furniza rezultate similare cu informațiile despre starea alimentării cu sânge miocardic ca și imagistica nucleară de perfuzie miocardică, în plus cu evaluarea suplimentară a stenozei de arteră coronară. În prezent, există o varietate de modalități imagistice disponibile clinicianului pentru evaluarea bolilor cardiace, fiecare oferind o sursă importantă de informații clinice. Abordarea multimodală actuală în imagistica cardiacă include adesea CT, ecocardiografia, RMN, imagistica

de perfuzie nucleară și cateterizarea invazivă. Deși fiecare dintre aceste modalități are rolul său, dezvoltarea CT cardiac într-o modalitate care poate evalua anatomia arterelor coronare, funcția, perfuzia și viabilitatea, ar putea oferi îmbunătățiri substanțiale în îngrijirea pacientului. [98]

Studiile de cardiologie nucleară au demonstrat că gradul de disfuncție miocardică din timpul hibernării se corelează cu amploarea defectelor de perfuzie inductibile. Hibernarea este, prin urmare, o adaptare la hipoperfuzia cronică, funcția contractilă fiind afectată cronic, dar în mod reversibil. În ciuda cercetărilor în curs de desfășurare, amploarea hipoperfuziei cronice necesare pentru a induce hibernarea a fost un subiect controversat. După scurte perioade de hipoperfuzie și ischemie, funcția contractilă este redusă. Acest proces, denumit "siderare" a fost observat experimental. Poate persista ceva timp, dar odată ce perfuzia normală este restabilită, funcția miocardului revine la normal. Nici una dintre modalitățile imagistice existente nu oferă o acuratețe optimă pentru prezicerea recuperării funcționale regionale sau globale, pentru îmbunătățirea simptomelor pacientului sau pentru ameliorarea supraviețuirii. În plus, nici unul dintre testele imagistice nu s-au dovedit a fi semnificativ diferite unul față de altul pentru predicția hibernării miocardice, dar expertiza locală, costurile, riscurile și disponibilitatea, ar trebui să influențeze tehnica de evaluare utilizată la acești pacienți. [99, 100]

4. Inflamația în sindroamele coronariene acute

Inflamația reprezintă un răspuns imun al organismului la acțiunea diversilor stimuli endogeni sau exogeni care duc la secreția unor citokine pro-inflamatorii și eliberarea în circulația sanguină a proteinelor de fază acută, cu rolul de a vindeca injuria endotelială. Acțiunea acestor factori poate induce o stare inflamatorie acută sau cronică, în funcție de durata și mecanismele de acțiune. De obicei, în faza acută secreția citokinelor pro-inflamatorii are rolul de a reduce zona lezată și duce la inițierea mecanismelor reparatorii. Însă un proces inflamator necontrolat poate duce la cronicizare, cu întreținerea procesului activ și apariția unui cerc vicios. [101]

Mecanismul de acțiune al inflamației este complex, insuficient cunoscut și reprezentat prin activarea unor căi inflamatorii de semnalizare cu rol de reglare și inițiere a procesului inflamator. Mecanismul de acțiune al inflamației este reprezentat în principal prin secreția de citokine și factori pro-inflamatori (interleukine - IL1, 6, 8, 13, 18, PCR, INF alfa și beta, factorul de stimulare a creșterii și factorul de necroză tumorală). Astfel, procesul inflamator poate fi împărțit în 4 etape, după cum urmează: (1) disfuncția endotelială; (2) activarea căilor inflamatorii; (3) secreția de factori pro-inflamatori; (4) migrarea celulară. [101,102]

La nivelul cordului, inflamația acționează prin două mecanisme interconectate și dependente. Pe de o parte disfuncția endotelială sau microleziunile de la acest nivel duc la eliberarea în circulație a citokinelor pro-inflamatorii care contribuie la inițierea și progresia procesului aterosclerotic. Pe de altă parte, procesul aterosclerotic o dată format, stimulează producția de antigene care întrețin procesul inflamator. Astfel, mediatorii inflamatori joacă un rol important în procesul aterosclerotic și apariția sindroamelor coronariene acute. [101,102]

Apariția plăcilor ateromatoase nu este întâmplătoare, ea apărând de obicei la nivelul zonelor de bifurcație, zone unde nivelul de shear stress este crescut și favorizează disfuncția endotelială. [103]

În procesul aterosclerotic, inflamația cronică se datorează în principal modificărilor structurale ce au loc la nivelul plăcii de aterom. Astfel, particulele cu densitate mică de colesterol LDL au capacitatea de a penetra bariera endotelială și se atașează de proteoglicani prin intermediul apolipoproteinei B [104]. Prin acest proces de migrare este favorizată acumularea subendotelială a lipoproteinelor plasmatice cu conținut bogat de colesterol.

La nivelul spațiului subendotelial, LDL este oxidat și este favorizată producția unor citokine pro-inflamatorii, în special a monocitelor care vor adera la endoteliul vascular, crescând starea de agregare celulară cu o supraexprimare a moleculelor de adeziune intracelulară și vasculară - VCAM-1, ICAM-1, P și E selectina, fiind astfel stimulată producția de citokine pro-inflamatorii. [104, 105].

Atât LDL oxidat cât și disfuncția endotelială stimulează producția de citokine proinflamatorii și limfocitele T care aderă la endoteliul vascular prin interacțiunea selectivă cu moleculele de adeziune, permițând transcitoza leucocitelor prin peretele arterial sub acțiunea numeroaselor citokine și chemokine precum CCL2 / MCP-1 și receptorii lor CCR2, IL-8, TNF-alfa și chemokine induse de IFN- γ [105].

Mai mult, particulele de LDL oxidat stimulează celulele endoteliale și celulele musculare netede de a secreta factorul de stimulare a coloniilor monocitare (M-CSF) cu rolul de a adera și mai multe monocite la nivel endotelial. [104]. Pe de altă parte stresul oxidativ duce la apariția unor procese inflamatorii care au ca și rezultat eliberarea de radicali liberi de oxigen, cu inhibarea secreției oxidului nitric, a prostaglandinelor, ducând la disfuncție și distrucție endotelială. [101, 102, 104].

Celulele musculare netede sunt localizate la nivelul mediei peretelui arterial. În timpul formării plăcii de aterom, aceste celule sunt

expuse la acțiunea colesterolului modificat, a citokinelor și a factorilor de creștere. Astfel, celulele musculare netede pot dobândi funcție de celule macrofag-like, prin exprimarea pe suprafața lor a unor markeri specifici și prin activitatea fagocitică. [106]

La nivelul intimei, monocitele se diferențiază în macrofage mature. Macrofagele aderă la endoteliul vascular prin interacțiunea cu moleculele de adeziune VCAM și ICAM exprimate prin antigenii de suprafață de tipul 1 și 4. [104] Sub acțiunea factorului de stimulare al coloniilor monocitelor, care nu doar susțin procesul inflamator, ci îl și amplifică prin exprimarea la suprafața lor a receptorului SR, a cluster-ului de diferențiere CD36, receptorul LOX-1 și receptroul Toll-like TLR. Macrofagele mature devin capabile de a secreta citokine pro-inflamatorii. Prin interacțiunea acestor receptori cu moleculele de LDL oxidat este favorizată internalizarea particulelor de colesterol în interiorul macrofagelor. Astfel macrofagele se diferențiază în celule spumoase. [104, 105].

LDL-ul intracelular precipită în microcristale ducând la activarea receptorului de legare a nucleotidelor bogate în leucină (favorizează legarea nucleotidului NLRP3), inducând apoptoză celulară. Complexul NLRP3 este un complex proteic cu rol important în activarea secreției de citokine proaritmogene. Astfel, este secretată interleukina 1 sub forma sa activă, formă capabilă de a promova expresia leucocitelor, aderarea moleculară, degradarea matricei extracelulare prin acțiunea metaloproteinazelor, dar și stimularea secreției de IL 6, PGE2, TNF alfa. [103, 105].

Interleukina 6 este o citokină pro-aterogenă secretată în principal de macrofage și eliberată în circulația sanguină ca și răspuns la acțiunea interleukinei 1, a factorului de creștere plachetară, a interferonului și a factorului de necroză tumorală. IL6 favorizează disfuncția endotelială, oxidarea lipoproteinelor, proliferarea și migrarea celulelor inflamatorii, și activarea matrix metaloproteinazelor cu eliberarea de mediatori protrombotici. S-a demonstrat că nivelul seric al IL 6 se corelează cu gradul de instabilitate al plăcii, cu disfuncția microvasculară și

evenimentele adverse în cadrul sindroamelor coronariene acute. [105, 106].

De asemenea, secreția de IL 6 duce la creșterea secreției factorilor de creștere, inclusiv a factorul de creștere plachetar și a factorului de creștere a fibroblaștilor fiind favorizată astfel proliferarea la nivelul celulelor musculare netede. [104].

Acumularea celulelor pro-inflamatorii și a lipidelor la nivelul zonei lezate duce la formarea miezului lipidic, numit miezul necrotic, înconjurat de o matrice extracelulară, formată în principal din collagen. Formarea miezului necrotic se datorează în principal acumulării macrofagelor, a celulelor spumoase, a apoptozei celulelor musculare netede și necroză. Degradarea acestor produși duce la apariția unei stări de hipoxie ce acționează ca un trigger pentru procesul inflamator și apariția neovascularizației. Fibrele de collagen au rol de a forma capșonul fibros care înconjoară miezul lipidic, conferind astfel stabilitate plăcii ateromatoase. [105]

În condițiile unei stări inflamatorii prelungite, în circulația sanguină sunt secretate, de către celulele spumoase, metaloproteinazele cu rolul de a degrada matricea extracelulară. [105]. Pe de altă parte, acțiunea interferonului secretat de către celulele limfocitare de tipul T inhibă producția de collagen și proliferarea celulelor musculare netede. Toate acestea pot duce la instabilizarea plăcii de aterom prin afectarea integrității structurii acesteia, cu subțierea capșonului fibros. [102, 105] .

În cadrul sindroamelor coronariene acute, datorită ischemiei miocardice prelungite, o importantă masă celulară se necrozează inițiind astfel o cascadă inflamatorie necesară pentru procesul de vindecare a zonei de infarct. Cardiomiocitele, în condiții de hipoxie, stimulează producția factorului de necroză tumorală și IL6. [107]. Factorul de necroză tumorală este o citokină pro-inflamatorie potentă ce joacă un rol central în procesul inflamator cronic. [105]

Celule necrozate eliberează o serie de componente intracelulare care activează sistemul imun înăscut pentru a putea iniția răspunsul inflamator. Astfel, liganzii endogeni sunt recunoscuți ca non-self de către receptorii celulari fiind astfel activat răspunsul pro-inflamator. Cele mai recunoscute căi inflamatorii în infarctul miocardic acut sunt cele mediate de TLR, care au rolul de a declanșa un răspuns inflamator post-infarct datorat activării căilor de semnalizare NF-kB (această familie include 5 factori de transcripție P50, P52, RelA(p65), RelB și c-Rel). [101]

Primele celule atrase la locul injuriei endoteliale sunt neutrofilele și monocitele, urmate de limfocite (celulele NK, limfocite T și B) și mastocite. Neutrofilele au rolul de a ataca celulele endoteliale prin secreția de proteaze. De asemenea, neutrofilele sunt capabile de a secreta o serie de substanțe cu rol chemotactic pentru monocite, precum azurodicina, catepsina G și defensina. Eliberarea acestora are și rolul de a diferenția macrofagele și în formarea celulelor spumoase [101, 104, 108].

Monocitele se pot diferenția în macrofage, mastocite și celule dendritice. Mastocitele, celule care se găsesc în matricea țesutului conjunctiv, eliberează o varietate de mediatori inflamatori, inclusiv citokine, chemokine, proteoglicani, leucotriene, prostaglandine, histamină care au rol în întreținerea procesului inflamator. Mai mult, TGF beta și IL 10 intervin în procesul reparator cardiac, prin suprimarea inflamației, modelarea exprimării fenotipice a miofibroblaștilor și stimularea formării matricei extracelulare. [101].

Numeroase studii au demonstrat că celulele dendritice joacă un rol cheie în modularea răspunsului imunologic și sunt mediatori importanți în prezentarea antigenelor de suprafață. Pe suprafața lor sunt exprimate numeroase complexe de histocompatibilitate. La nivelul endoteliului vascular lezat, celulele dendritice au rolul de a stimula adeziunea moleculară prin exprimarea selectinei P, selectina E și a moleculei de adeziune vasculară VCAM. După absorbția lipidelor, celulele prezintă la suprafața lor antigene de tipul CD 40, OX40L, CD80, CD86. Ca și rezultat

în urma acestor interacțiuni este stimulată secreția de interleukină 6, TNF, IL 12, IL 23. [104]

Ca și consecință a expunerii prelungite la acțiunea antigenilor, celulele T produc eliberarea unor citokine care sunt triggeri ai procesului inflamator. Celulele T helper sunt capabile să se diferențieze în celule CD4, de tipul Th1 care secretă interferon, IL2 și TNF. Aceste citokine întretin procesul inflamator local [108].

O componentă importantă a procesului de vindecare al inflamației este reprezentată de fibroză. Prin procesul de fibroză se înțelege depunerea de țesut conjunctiv care duce la modificarea arhitectonicii tisulare, prin formarea unei zone de cicatrice, pierderea viabilității și impotență funcțională. [107].

La câteva zile după evenimentul coronarian acut, neutrofilele sunt înlocuite cu macrofagele cu funcție pro-angiogenică, pro-fibrotică, la nivelul zonei de necroză miocardică aparând fibroblaștii și limfocitele cu rol în constituirea zonei de cicatrice [109]

Miofibroblaștii sunt celulele principale responsabile de apariția procesului de fibroză. Aceștia derivă direct din fibroblaști sau pot fi secretați de către macrofage, celulele endoteliale, pericite sau monocite. Împreună cu macrofagele, reprezintă sursa principală de metaloproteinaze. De asemenea, IL 13 sau 4 poate induce o proliferare pro-fibrotică a macrofagelor naive. Aceste celule secretă mai puțin citokine proinflamatorii, dar au rol în semnalizarea căilor fibrotice prin secreția de IL 10, factorul de creștere insulin like 1, factorul de creștere, galectina 3. [107].

Tot în cadrul răspunsului inflamator, în circulație se găsesc într-un titru crescut o serie de proteine inflamatorii, precum proteina C reactivă, haptoglobina, glicoproteina alfa 1, fibrinogenul și amiloidul seric tip A. Dintre acestea cea mai importantă proteină de fază acută este proteina C reactivă, fiind unul dintre cei mai importanți factori predictivi ai bolilor

cardiovasculare, prin asocierea nivelului acestei proteine serice cu riscul de ruptură al plăcii și tromboză intravasculară. [101, 102, 106] .

Proteina C reactivă este secretată la nivel hepatic, ca răspuns la acțiunea factorilor inflamatori eliberați în principal de către celulele spumoase. Există studii care au demonstrat că PCR joacă un rol important în procesul inflamator prin accelerarea procesului aterosclerotic. [105, 108].

Există de asemenea o serie de biomarkeri inflamatori noi cu rol important în fiziopatologia inflamației, dar care încă nu sunt suficient studiați, și anume neopetrina, proteina A plasmatică asociată sarcinii, biomarkeri asociați cu fenotipul vulnerabil al plăcilor și care exercită o influență substanțială asupra capișonului fibros [106].

5. Remodelarea cardiacă după infarctul miocardic

Remodelarea cardiacă este definită ca un grup de modificări genice, moleculare, celulare și interstițiale care se manifestă clinic ca modificări ale dimensiunii, masei, geometriei și funcției contractile după injuria miocardică, fiind asociată cu un prognostic nefavorabil. Termenul de "remodelare" a luat naștere în anul 1982 când Hockman și Buckey au folosit aceste termen într-un model experimental de infarct miocardic. Menirea termenului de remodelare era să caracterizeze înlocuirea țesutului necrozat cu țesut cicatricial. [110] Janice Pfeffer a fost primul cercetător care a folosit termenul de remodelare în contextul modern, pentru a descrie creșterea progresivă a cavității ventriculare stângi în modelul experimental de infarct miocardic la șobolani. În 1990, Pfeffer și Braunwald au realizat prima publicație privind remodelarea cardiacă după infarct miocardic, ulterior termenul a fost adoptat pentru a caracteriza modificările morfologice după infarct, în special creșterea ventriculului stâng. [111, 112] În anul 2000, a fost publicat consensul de la forumul internațional de remodelare cardiacă, care a definit remodelarea cardiacă ca un grup de modificări moleculare, celulare și interstițiale care se manifestă clinic ca modificări ale dimensiunii, formei și funcției inimii în urma leziunilor cardiace.

5.1 Componentele remodelării cardiace

Sistemul mecanic cardio-circulator este format din trei componente interdependente: miocite cu funcție de contracție cardiacă, matricea extracelulară compusă din collagen tip I și de tip III cu rolul de a asigura cuplul dintre cardiomiocite și de a asigura rapoartele de interacțiune dintre miofilamente și cel de-al treilea component al acestei triade este microcirculația. [113, 114]

Remodelarea poate fi fiziologică și adaptativă în timpul creșterii normale sau poate fi patologică când este secundară infarctului miocardic, cardiomiopatiei, hipertensiunii arteriale sau valvulopatiilor. Infarctul miocardic acut stimulează migrarea macrofagelor, monocitelor și neutrofilelor la nivelul zonei ischemice, ducând la activarea secundară neurohormonală. [115, 116, 117] Consecințele hemodinamice depind de factori precum: extensia zonei ischemice, activarea sistemului nervos simpatic și a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, precum și eliberarea peptidelor natriuretice. Remodelarea după un eveniment acut se poate produce într-o fază timpurie (pana la 72 ore) sau într-o fază târzie (dupa 72 ore). În primele 72 de ore are loc expansiunea zonei ischemice cu potențiale complicații mecanice de tip ruptură de perete ventricular. În faza târzie, remodelarea implică compromiterea parietală ventriculară prin inițierea proceselor de hipertrofie, modificări ale geometriei cavității și dilatare. [114]

Leziunea ischemică acută a miocardului determină o creștere anormală a condițiilor de umplere a cavităților stângi ceea ce induce un proces de remodelare miocardică care implică zona de graniță a ariei ischemice dar și zonele cruțate de infarct. Remodelarea miocardică exprimată prin hipertrofie constă în fapt de creșterea volumului miocitelor de până la 70%, fără modificări în lungime a sarcomerelor, acesta reprezentând mecanismul de adaptare care stabilizează zona cicatriceală și împiedică dilatarea progresivă la creșterile presarcinii. [118]

Creșterea presarcinii și necroza miocardică generează o serie de procese biochimice intracelulare cu rolul de a iniția și de a modula procesele reparatorii, care includ dilatarea, hipertrofia și în final transformarea zonei de necroză în țesut cicatricial compus din collagen. Aceste procese depind de mai mulți factori, precum: dimensiunea, localizarea și magnitudinea infarctului, întinderea așa-numitului miocard hibernat sau gradul de patență a arterei responsabile de infarct. [119] Factorii care influențează extinderea zonei infarctizate sunt reprezentați de procesele de liză a fibrelor de collagen de către metaloproteinazele matriceale (MMPs) eliberate de către neutrofile. Activarea MMPs necesită

clivajul unei secvențe propeptidice. Una dintre proteinazele inițiatoare ale procesului de remanierare este MMP este tipul 1, fiind o collagenază cu rolul de secvențiere a collagenului în fragmente scurte, care sunt ulterior lizate de celelalte enzime catalitice din ciclul metaloproteinazelor, precum MMP2, MMP3, MMP9. Aceste procese enzimatică iau naștere la aproximativ 3 ore de la debutul injuriei miocardice fiind stimulate direct de către plasmină și de către MMP8. Creșterea maximală a nivelurilor proteinazelor matriciale are loc între ziua 2 și ziua 7 post-infarct miocardic. Activitatea litică a MMP este limitată de activitatea inhibitorilor tisulari ai metaloproteinazelor, activarea acestora având loc în primele 6 ore după infarct. [120]

Mecanismul compensator al tulburărilor de contractilitate cunoaște două forme: compensarea mecanică și stimularea neurohormonală; acestea având în prima etapă rezultate cu efect favorabil. Consecințele directe ale modificărilor biochimice și structurale sunt: diminuarea grosimii peretelui miocardului unde este localizată zona ischemică și dilatarea acestuia, acestea la rândul lor producând modificări hemodinamice prin creșterea stresului parietal, atât diastolic, cât și sistolic, alterând astfel legile de tip Frank-Starling cu deplasarea curbei la dreapta[121]. Stresul parietal sau presiunea transmurală este considerată stimulul principal implicat în procesul de hipertrofie mediată prin semnale intracelulare provenite de la mecanoreceptori pe calea angiotensinei II, care are rolul de stimula creșterea sintezei subunităților contractile. Totodată acești stimuli biochimici induc și exprimarea unor gene (c-fos, c-Jun, c-myc, EGR-1), stimularea sintezei unor proteine musculare (actina, miozina), sinteza unor enzime (enzima de conversie a angiotensinei, bARK), sinteza unor factori de creștere (endotelina de tip 1, factorul de creștere insulinic tip 1, factorul de creștere transformant de tip b1). Pe de altă parte stimulii biochimici produc și scăderea expresiei genei lanțului greu al α -miozinei, cu creșterea sintezei lanțului greu al β -miozinei, inducând astfel progresia remanierii citoscheletului fibrelor miocardice, modificări ale funcției excito-contractile și scăderea progresivă a afinității β -adrenergice. [121,122,123,124]

Răspunsul fiziologic la alterarea statusului hemodinamic constă în activarea sistemului nervos simpatic, care la rândul său, prin efectul neurotransmițătorilor de la nivelul terminațiilor nervoase stimulează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și producerea peptidelor natriuretice atriale și cerebrale. Acestea din urmă au rolul de a scădea volumul intravascular și rezistența vasculară sistemică, normalizând astfel umplerea ventriculară și îmbunătățind funcția sistolică ventriculară. De asemenea, sistemul nervos simpatic, prin eliberarea norepinefrinei produce stimularea adrenoreceptorilor de tip A1, ducând astfel la hipertrofia miocitelor prin intermediul proteinelor semnalizatoare de tip G (subunitatea q). [125] Activarea receptorilor de tip beta1 la nivelul aparatului juxtaglomerular stimulează eliberarea de renină, care la rândul său, stimulează sinteza de angiotensina II, care are și rolul de a induce eliberarea presinaptică de norepinefrină. Aceasta din urmă, alături de angiotensina II, crește sinteza de endotelină 1 și de peptid natriuretic atrial. [126]

Alături de activarea sistemului renină-angiotensină și a celui nervos simpatic, zone de stres de forfecare parietală de mare intensitate, situate atât în zona ischemică cât și în cele indemne, sunt implicate în procesul de remodelare miocardică de tip hipertrofie. Acest lucru susține ipoteza conform căreia există o relație interdependentă între stresul transmural și hipertrofia miocitelor, asemănătoare cu aceea întâlnită în hipertrofia la un cord indemn. [122] Remodelarea de tip hipertrofie indusă de stresul parietal crescut prezintă caracteristici similare cu hipertrofia cauzată de supraîncărcarea de volum, cu excepția stimulării adrenergice și a stimulilor generați de mecanoreceptori. O altă componentă implicată în procesul de remodelare cardiacă este reprezentată de apoptoza miocitelor. Rezultatele studiilor de specialitate au demonstrat intensificarea morții celulare în special la pacienții cu injurie miocardică însoțită sau nu de perfuzie. Procesul de apoptoză este consecința ischemiei miocardului, fiind în primele 24 ore principala formă de moarte celulară programată. O temă actuală de dezbatere o reprezintă stabilirea modului prin care apoptoza și necroza miocardică influențează transformarea țesutului miocardic

rezultând diferitele tipologii de afectare cardiacă. În studii recente se dezbate conceptul de interdependență între necroză și apoptoză, considerand că aceste două procese fac parte din așa-numitul proces de necroptoză. [127]

5.2 Mecanismele de reparare a miocardului

Mecanismele de reparare a țesutului miocardic sunt declanșate de eliberarea citokinelor de la nivelul zonelor de ischemie. Faza incipientă a reparării debutează cu formarea matrixului compus din fibrină și fibronectină și prin secreția de TGF-B1, citokine reglatoare ale proceselor chemotactice pentru macrofage și fibroblaști și totodată fiind implicate în transformarea fibroblaștilor din interstițiu în mio-fibroblaști cu proprietăți particulare. [128]

Aceștia din urmă au rolul, pe de o parte de a stimula expresia genelor ce codifică sinteza de collagen de tip 1 și de tip 3 și pe de altă parte, dobândesc la suprafață receptori pentru angiotensina II, ANP. Endotelina tip 1 și receptori pentru TGF-b1. Există o relație de co-stimulare intricată între TGF-B1, aldosteron, peptidul natriuretic atrial, endotelina și bradikinină, cu rolul de a induce sinteza collagenului. [129] Aldosteronul, a cărui sinteză este controlată de oxidul nitric, peptidul natriuretic și angiotensina II, format odată cu transformarea miofibroblastelor, are o concentrație aproximativ de 17 ori mai mare la nivelul cordului decât în plasmă. Aldosteronul astfel generat împreună cu angiotensina II contribuie la stimularea transcrierii mRNA de collagen tip 1 și de tip 3. Depunerea collagenului de tip III și de tip I are loc predominant în teritoriul injuriei miocardice; cu toate acestea, necroza miocitară intensă potențează, prin stimuli biochimici intercelulari, extensia zonei de fibroză și la zonele fără ischemie miocardică. [130,131]

Transformarea fibrotică a țesutului miocardic cunoaște două forme: fibroza reactivă sau perivasculară și fibroza interstițială, rezultată prin

acțiunea citokinelor. Forma interstițială presupune creșterea rigidității peretelui ventricular și astfel accentuează disfuncția diastolică a acesteia. Consecința directă a formei interstițiale de fibroză este perturbarea conexiunilor electrice dintre subunitățile excito-contractile, ceea ce favorizează apariția aritmiilor ventriculare. Fibroza reactivă, pe de altă parte, crește necesarul de oxigen la nivelul miocitului și scăderea progresivă a contractilității, intensificând astfel injuria miocardică. Limitarea proliferării fibrelor de colagen și deci a procesului de remodelare i se datorează în parte efectului peptidului natriuretic atrial de a inhiba creșterea numărului de fibroblaști. [132]

5.3 Remodelarea cardiacă și insuficiența cardiacă

Gradul de remodelare cardiacă este responsabil de consecințele clinice ale pacienților ce au suferit un infarct miocardic. Pacienții cu un grad crescut de remanierare miocardică prezintă un ritm crescut în deteriorarea funcției sistolice ventriculare și un important grad de morbiditate și mortalitate. Insuficiența cardiacă reprezintă semnul de bază al unei remodelări miocardice susținute post-infarct miocardic. În prima fază remodelarea este adaptativă prin activarea mecanismelor de compensare a presiunilor și a volumelor crescute, minimizând gradul de fibroză – insuficiența cardiacă compensată; tranziția de la această fază la remodelarea dezadaptativă este marcată de epuizarea rezervei cordului de a menține mecanismele compensatorii active – insuficiența cardiacă decompensată. [133]

Pentru stabilirea remodelării cardiace și a gradului de disfuncție ventriculară există numeroase metode neinvazive de diagnostic: ecocardiografia transtoracică, rezonanța magnetică nucleară, scintigrafia miocardică de perfuzie și tomografia computerizată multislice. Cuantificarea gradului de remodelare ventriculară oferă informații asupra prognosticului legat de progresia insuficienței cardiace, însă nu are valoare prognostică asupra morbidității și mortalității cardiovasculare determinate de remodelarea miocardică. Cuantificarea transformării ventriculare se bazează pe măsurarea următorilor parametri ecocardiografici: greutatea

cordului, forma și dimensiunile acestuia, funcția sistolică prin determinarea fracției de ejeecție și fracției de scurtare, volumele ventriculare telediastolice și telesistolice. [134] Reducerea fracției de ejeecție a ventriculului stâng împreună cu creșterea volumului telesistolic sunt cei mai redutabili parametri pentru predicția progresiei disfuncției cronice și a remodelării miocardice. Bazându-se pe evaluările ecocardiografice ale valorilor volumului telediastolic, Gaudron a propus o clasificare a formelor de remodelare post-infarct : forma rapid progresivă în care VTDVS crește peste 8% la fiecare jumătate de an de la injuria miocardică; forma moderat progresivă cu aceleași caracteristici ca și forma precedentă, însă cu stabilizarea valorilor VTDVS după primele 6 luni de la infarctul miocardic; absența remodelării este caracterizată printr-o variație de până la 8% a VTDVS. [135]

Conform ghidurilor de recomandări ale societăților europene și americane de ecocardiografie din 2015, remodelarea hipetrofică a cordului a fost împărțită în 4 categorii având la bază valorile măsurătorilor indicelui de masă a ventriculului stâng (IMVS) și a grosimii relative parietale ventriculare (GRPPVS): (1) aspect geometric în limite normale - IMVS normal, GRPPVS $\leq 0,42$; (2) remodelare concentrică - IMVS normal, GRPPVS $> 0,42$; (3) hipertrofie excentrică - IMVS crescut, GRPPVS $\leq 0,42$; (4) hipertrofie concentrică - IMVS crescut, GRPPVS $> 0,42$. [136]

5.4. Tratamentul remodelării cardiace post-infarct miocardic

Terapia farmacologică are ca țintă terapeutică limitarea extinderii infarctului miocardic, restabilirea funcției miocardului ischemic, astfel îmbunătățind prognosticul pe termen lung. Dintre medicamentele cu funcție anti-remodelare miocardică post-infarct fac parte: inhibitorii enzimei de conversie, beta-blocantele, antialdosteronicele și combinațiile dintre blocanții receptorilor de angiotensina II și inhibitorii de neprilizină. [137]

Încă din anii '80 Braunwald și Pfeiffer au demonstrat în numeroase studii rolul inhibitorilor de enzimă de conversie în limitarea remodelării miocardice post-infarct, în special la pacienții cu fracție de ejecție scăzută. Acestea au rolul de a inhiba proliferarea matricei extracelulare și la nivel miocardic astfel reducând hipertrofierea miocardului. [138] Structural inhibitorii de enzimă de conversie vor determina scăderea masei miocardice și îmbunătățirea funcției diastolice ventriculare. Reprezentanții clasei de medicamente sunt: Ramipril, Trandalopril, Captopril, Fosinopril și Zofenopril. Inițierea tratamentului cu IECA între ziua 3 și ziua 16 post-infarct miocardic s-a dovedit benefică, reducând progresia cardiopatiei ischemice și îmbunătățind prognosticul pe termen lung. La pacienții care au intoleranță la IECA se pot administra blocații receptorilor de angiotensină, care au efect similar, însă fără efectele adverse determinate de IECA. Acțiunea similară dintre aceste clase a fost demonstrată în trialul clinic OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan). [138] Studiile clinice care au confirmat efectele anti-remodelare prin scăderea volumelor telediastolice și telesistolice ale ventriculului stâng ale IECA sau BRA, la pacienții cu infarct miocardic și care previn progresia către insuficiență cardiacă cronică, sunt următoarele: VALHEFT și VALHEFT II (Vasodilator Heart Failure Trial), TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation), ISIS 4 (Fourth International Study of Infarct Survival), SAVE (Survival and Ventricular Enlargement), AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), EDEN (Study of Enalapril in ventricular Dysfunction after myocardial infarction), FAMIS (Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study), CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity), GISSI III (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction study). [139]

Combinația dintre blocații receptorilor de angiotensină și inhibitorii de neprilizină s-a dovedit a fi un progres pentru inhibarea remodelării miocardice și tratamentul insuficienței cardiace. Astfel valsartanul este asociat cu proprietăți antiproliferative și sacubitrilul cu funcția de a scinda

peptidele vasoactive reducând vasoconstricția, retenția hidrosalină și activarea neurohormonală. Un prim studiu clinic PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure) a demonstrat importanța combinației dintre BRA și inhibitorii de neprilizină în reducerea mortalității și a internărilor cauzate de insuficiența cardiacă. [140]

Beta-blocantele sunt utilizate în stadiile remodelării constituite, având rolul de a îmbunătăți funcția sistolică pe termen lung. Utilizarea lor are un efect benefic în combinație cu IECA și diureticele, fapt demonstrat în numeroase studii clinice. De asemenea, în studiile CAPRICORN (Carvedilol Post Infarction Survival Control in Left Ventricular Dysfunction) și MERIT-HF (Metoprolol Randomized Intervention Trial in Heart Failure) s-a demonstrat că, atât acțiunea carvedilolului cât și a metoprololului asupra miocardului ischemic, pot conduce la inversarea remodelării și reducerea disfuncției sistolice ventriculare. [141] Un alt studiu a evidențiat rolul nebivolului asupra modificării dimensiunilor ventriculare și a funcției sistolice, SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure), confirmând printr-un substudiu ecocardiografic obiectivele primare. [142] În ceea ce privește inhibarea receptorilor AT-1, prin utilizarea antialdosteronicelor (Spironolactona, Eplerenona) în limitarea remodelării cardiace și a progresiei ICC, a fost demonstrată în studiul RALES Randomized Aldactone Evaluation Study) și EPHEUS (Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival). [143]

6. Urmărirea pacientului postinfarct prin rezonanță magnetică nucleară

Rezonanța magnetică cardiacă (CMR) poate evalua infarctul miocardic acut prin multiple metode de înaltă calitate. Această tehnică permite determinarea volumelor cavităților cordului, fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și tulburărilor de cinetică segmentară apărute în urma infarctului. Secvențele achiziționate după administrarea de substanță de contrast (cel mai frecvent Gadolinium) permit determinarea caracterului acut sau cronic al zonei de infarct prin captarea tardivă a gadoliniului (late gadolinium enhancement - LGE). De asemenea, prin RMN cardiac se pot evidenția complicațiile infarctului, cum ar fi disfuncția de ventricul stâng, trombi intracavitari, defecte septale, anevrisme sau complicații valvulare. Noile tehnici de mapare T1.T2 sau T2*, respectiv volumul extracelular pot oferi informații suplimentare asupra proceselor patofiziologice din infarctul miocardic.

6.1 Evaluarea RMN în faza acută a IMA

Secvențele cine RMN – sunt considerate metoda de referință pentru evaluarea volumelor, masei și fracției de ejeție a ventriculului stâng. Această metodă permite evaluarea cantitativă și calitativă a anatomiei și funcției cardiace. Informațiile necesare sunt obținute într-un timp scurt (aproximativ 2 minute) cu o precizie superioară ecocardiografiei, cu variabilitate intra- și interobservatorie mică, respectiv aceasta nu este afectată de fereastra ecocardiografică a pacientului. Prin achiziția multiplelor planuri se realizează o imagine tridimensională care permite evaluarea morfologică precisă a tuturor cavităților. Pentru calcularea volumelor sunt achiziționate secțiuni de ax scurt de la bază spre apexul cardiac, urmate de măsurători efectuate în tele-diastolă, respectiv tele-sistolă. Calcularea volumelor se efectuează prin metoda de sumă a

măsurătorilor obținute. FEVS este cel mai des folosit parametru pentru evaluarea funcției VS, însă aceasta nu oferă informații despre contractilitatea segmentară. În unele cazuri alterarea funcției VS după un IMA poate fi exprimată doar prin anomalii de contracție segmentară cu o funcție globală normală. În practica clinică aceasta este efectuată prin folosirea unor scoruri segmentare vizuale, care însă nu sunt precise în evaluarea tulburărilor de cinetică subtile. Îngroșarea pereților și motilitatea endocardică determinată prin RMN poate detecta aceste zone cu contractilitate alterată. O măsurare exactă a contractilității segmentare în zonele infarctizate poate fi efectuată prin măsurarea deformării miocardice (strain) prin secvențe speciale de SPAMM (spatial modulation of magnetization) sau DENSE (displacement encoding with stimulated echoes) [144].

Secvența de captare tardivă a gadoliniului – este considerată metoda de referință pentru detectarea cicatricii miocardice. Imaginile de LGE sunt achiziționate la 10 minute după administrarea intravenoasă de gadolinium folosind secvențele T1-weighted (T1W) cu inversarea recuperării. Gadoliniul scurtează relaxarea T1 a protonilor din jur, astfel acestea apar hiperintense pe secvențele T1W. Secvențele LGE au o precizie și o reproductibilitate înaltă, care permite evidențierea zonelor de infarct acut și cronic în comparație cu histologia. În studiile efectuate pe animale pentru validarea metodei s-a constatat că zona de infarct miocardic determinat prin metode histopatologice corelează cu localizarea și mărimea zonei de infarct determinată prin RMN cardiac la secvențele de LGE. Numeroase studii clinice au validat metoda pentru determinarea extensiei zonei de infarct și a transmuralității. Recuperarea spontană a funcției miocardice poate fi așteptată în cazul cicatricelor segmentare subendocardice, însă zonele cu cicatrizare transmurală extinsă nu își vor recăpăta funcția contractilă. Metoda se bazează pe principiul că substanțele de contrast pe bază de gadolinium, în cazul miocardului viabil cu membrană celulară intactă, nu pot pătrunde în spațiul intracelular și astfel, prin metode de inversare a recuperării, timpul de inversiune este ajustat miocardului normal, apărând cu culoare închisă (negru) pe secvențele de

LGE. Miocardul afectat de infarctizare acută dezvoltă o legătură mai puternică cu gadoliniul deoarece alterarea membranei celulare permite gadoliniului să pătrundă în spațiul intracelular, având o apariție luminoasă în secvențele de LGE.

Determinarea obstrucției microvasculare (MVO) în infarctul miocardic acut – secvențele de LGE sunt dependente de perfuzia gadoliniului la nivelul miocardului. În cazul infarctelor nerevascularizate sau în cazul fenomenului de “no reflow” (prin embolizare distală, leziune de reperfuzie etc.), la infarctele tratate prin angioplastie percutanată există un defect de perfuzie care previne perfuzia centrului zonei infarctizate. Acest fenomen se datorează deteriorării circulației capilare după expunerea la ischemie și cauzează lacune între celulele endoteliale, care permit extravazarea eritrocitelor în spațiul extravascular, ducând la acumularea de fier în spațiul interstițial la nivelul miocardului. În cazul leziunilor de reperfuzie, răspunsul inflamator acut mediat de leucocite și trombocite cauzează eliberarea de substanțe vasoconstrictoare, iar formarea de radicali liberi de oxigen augmentează edemul miocardic alterând perfuzia miocardică. MVO afectează în general 1-4% din masa ventriculului stâng. RMN-ul cardiac este considerată cea mai bună metodă imagistică non-invazivă pentru evidențierea obstrucției microvasculare. Conform studiilor clinice efectuate și a recomandărilor experților, perioada optimă pentru determinarea MVO este între ziua a 2a și a 7a post-infarct [144]. Numeroase studii au demonstrat rolul prognostic al obstrucției microvasculare determinate prin RMN cardiac. O metaanaliză recentă publicată de Waha și colab. analizând șapte studii randomizate controlate la pacienții cu STEMI a evidențiat o corelație semnificativă între prezența obstrucției microvasculare determinate prin RMN cardiac și rata apariției evenimentelor adverse majore definite prin mortalitate de orice cauză, insuficiență cardiacă și spitalizare pe o perioadă de urmărire de un an. La pacienții cu MVO 0% rata evenimentelor înregistrate a fost de 2.8% vs. MVO 0-1.54% cu 3.9% vs. terțila a 3-a cu MVO >1.54% cu rata evenimentelor de 6.9%, $p=0.001$. [145] De asemenea, într-un studiu publicat de Wu și colab. s-a concluzionat că prezența obstrucției

microvasculare s-a asociat cu o rată de supraviețuire fără evenimente cardiovasculare semnificativ mai scăzută în comparație cu grupul fără prezența MVO ($p < 0.01$) pe o perioadă de urmărire de 25 luni. [146] Anumite studii relevă faptul că MVO poate fi un predictor mai puternic pentru un prognostic nefavorabil decât extensia țesutului cicatricial sau chiar FEVS.

Hemoragia intramiocardică – apare ca un rezultat al necrozei endoteliului capilar și se observă cel mai adesea în zonele de no-reflow după revascularizare miocardică. Aceasta poate fi vizualizată în secvențele T2-weighted și T2*-weighted (metodă de selecție având sensibilitate mai crescută) sunt alterate datorită produșilor de descompunere a hemoglobinei. Valoarea clinică a hemoragiei intramiocardice determinate prin RMN cardiac încă nu a fost demonstrată pe deplin. Studii recente au demonstrat un impact al prezenței hemoragiei intramiocardice asupra remodelării VS, iar aceasta a fost asociată cu volume ventriculare crescute, zonă de țesut cicatricial crescut și FEVS mai scăzută. Un studiu de Eitel și colab. care a inclus 346 de pacienți revascularizați în primele 12 ore de la debutul simptomelor, a evaluat valoarea prognostică a prezenței hemoragiei intramiocardice și a observat o asociere semnificativă între aceasta și extensia zonei de infarct în faza acută, cu zonă de MVO crescută și FEVS scăzută, fiind un predictor independent pentru evenimentele cardiovasculare majore pe o perioadă de urmărire de 6 luni după IMA. [147] Într-un studiu realizat de Bulluck și colab. care a inclus pacienți post IMA cu efectuarea unui RMN cardiac în prima săptămână post-infarct, respectiv o achiziție de urmărire la 5 luni și a concluzionat că remodelarea defectuoasă a VS a fost asociată cu extensia zonei de infarct, MVO și hemoragia intramiocardică. [148] La fel, a evidențiat și faptul că 87% dintre cei cu hemoragie intramiocardică au prezentat depozite reziduale de fier în zona de infarct, astfel depozitele miocardice de fier ar putea reprezenta o țintă terapeutică la pacienții cu hemoragie intramiocardică.

Determinarea edemului miocardic și a zonei de miocard la risc – miocardul la risc reprezintă toată zona cu potențial de afectare prin infarct. Aceasta se poate determina prin localizarea ocluziei la nivelul arterei

coronare afectate, a edemului miocardic, prezența circulației colaterale, care are o variabilitate individuală mare de la individ la individ. Astfel, zona maximă de infarct nu poate fi măsurată cu exactitate în faza acută și se recomandă determinarea zonei de „miocard salvat”, care este diferențierea dintre miocardul la risc și zona de necroză evidențiată prin LGE. Cele mai utilizate secvențe sunt cele de T2W, T1 mapping, T2 mapping și secvențe de LGE “timpurii”, cu inversarea recuperării, respectiv cele de cine după administrare de contrast. Pe secvențele T2W, zona la risc apare hiperintensă, iar în secvențele T1W, cu apariție închisă. Pe hărțile T1 și T2 zona la risc va apărea în gama de culori deschise. Numeroase studii au urmărit validarea metodei. Aletras și colab. au evaluat secvențele T2W pentru evidențierea zonei la risc după IMA. La urmărirea de 2 luni post-infarct s-a demonstrat recuperarea funcției în zonele de T2W, utilizând secvențe de mapping DENSE, dovedind că aceste zone au conținut de miocard siderat [149]. Friedrich și colab. au folosit secvențe de dark blood T2W și au evidențiat că zona “la risc” este cu aproximativ 16% mai mare față de zona de infarct determinat prin LGE, concluzionând că aceste secvențe pot fi folosite cu acuratețe în studii clinice pentru cuantificarea miocardului salvat [150]. Eitel și colab. au folosit secvențe T2W și LGE pentru determinarea indicelui de miocard salvat la pacienți revascularizați pentru STEMI. Aceștia au arătat o rată crescută (22.1%) de evenimente cardiovasculare majore (MACE) la pacienții cu indice de miocard salvat mai mare sau egal față de mediană la urmărirea de 6 luni. Studiul a concluzionat că indicele de miocard salvat a fost cel mai puternic predictor pentru MACE [147]. Walls și colab. au investigat prezența edemului miocardic în secvențele T2W la pacienții revascularizați după infarct NSTEMI. Aceștia au arătat că prezența edemului miocardic are o rată crescută de necesitate de revascularizare, respectiv supraviețuire scăzută la acest grup de pacienți [151].

Identificarea complicațiilor postinfarct – RMN-ul cardiac poate oferi informații mai amănunțite și precise decât ecocardiografia în evaluarea complicațiilor după un IMA. Detectarea unui tromb intracavitar este esențial datorită riscului de embolizare sistemică, pentru care LGE este

mai sensibilă decât ecocardiografia transtoracică sau transesofagiană. Trombul de la nivelul VS se diferențiază de țesutul cicatricial în zona de infarct prin faptul că acesta nu captează gadoliniul. RMN-ul poate de asemenea să detecteze complicațiile mecanice ale unui infarct miocardic. Aneurismul sau pseudoaneurismul ventricular poate fi identificat și caracterizat prin secvențe de cine RMN, iar administrarea de gadolinu și secvențele de LGE pot aduce informații suplimentare despre componența țesutului care formează aceste structuri și relația lor cu țesutul miocardic din jurul acesteia. Defectele septale ventriculare apărute ca o complicație a infarctului pot fi caracterizate prin măsurarea velocităților de flux prin orificiile defectului, determinând exact direcția șuntului și impactul hemodinamic al acestora. Ruptura mușchilor papilari poate fi detectată prin combinarea imaginilor achiziționate în secvențele de cine, LGE și cele de flux, pentru a ghida intervenția terapeutică chirurgicală.

6.2 Faza cronică

Faza de vindecare după un IMA se extinde pe o perioadă de 3-4 luni, timp în care se produc schimbări structurale dinamice la nivelul miocardului. RMN-ul cardiac permite diferențierea țesutului fibros cicatricial post-infarct de miocardul rezidual viabil în zona de infarct. De asemenea, prin teste de stres cu adenozină se poate evalua semnificația leziunilor restante după revascularizarea leziunii țintă în timpul unui IMA la pacienți cu afectare multivasculară.

6.3 Determinarea viabilității după IMA

Grosimea peretelui ventricular poate fi folosită pentru caracterizarea țesutului viabil în zona de infarct. Studii comparative între RMN cu tomografia cu emisie de fotoni individuali (SPECT) și tomografia cu emisie de pozitroni (PET) au demonstrat faptul că zonele de miocard

subțiat akinetic reprezintă zone de cicatrizare cronică. Pentru definirea cicatricii transmurale s-a ales valoare limită de 5.5mm grosime a peretelui ventricular la sfârșitul diastolei (corespunzând valorii medii a grosimii peretelui ventricular la subiecții sănătoși minus 2 deviații standard). S-a observat o valoare semnificativ mai scăzută de captare a fluorodeoxiglucosei (FDG) în zonele cu grosime $<5.5\text{mm}$, însemnând zone cu viabilitate scăzută. Alte studii au demonstrat că, la controlul RMN la 3 luni după revascularizare, rata segmentelor recuperate a fost semnificativ mai mare în cazul grupului cu grosime a peretelui ventricular $>5.5\text{mm}$, având o valoare predictivă pentru prezența miocardului viabil.

Determinarea extensiei țesutului cicatricial, prin secvențe de LGE în faza cronică a unui infarct miocardic, se bazează pe același principiu ca cel descris în faza acută. Prin aceste secvențe se pot identifica cazurile de infarct vindecat cu acuratețe înaltă. Cuantificarea zonei de țesut cicatricial (infarct size-IS) permite o mai exactă stratificare a riscului pentru evenimente cardiovasculare majore la pacienții postinfarct față de metodele uzuale în practica curentă. Aceasta a demonstrat valoare predictivă superioară disfuncției de VS la urmărirea de 6 luni post-infarct față de FEVS determinată în faza acută, valoarea maximă a enzimelor de citoliză miocardică (creatin kinază – fracția MB) sau a timpului de ischemie totală. De asemenea Larose și colab. au demonstrat că la grupul de pacienți cu LGE peste valoarea prag de $> 23\%$, supraviețuirea fără evenimente cardiovasculare majore a fost semnificativ mai scăzută față de grupul cu LGE $\leq 23\%$ [152]. Eitel și colab. au identificat o valoare prag de 19% LGE din masa VS, supraviețuirea fără evenimente adverse fiind semnificativ mai crescută sub această valoare pe o perioadă de urmărire de un an ($p < 0.001$). Analizând și prezența obstrucției microvasculare la această categorie de pacienți s-a constatat că rata de mortalitate a fost semnificativ crescută în cazul prezenței MVO atât în grupul cu $IS \geq 19\%$ cât și la cei cu $IS < 19\%$ [153]. O metaanaliză recentă publicată de Stone și colab. care a inclus 10 studii clinice randomizate, controlate la pacienți post STEMI a concluzionat că extensia țesutului cicatriceal determinat prin LGE este un predictor pentru mortalitate, insuficiență cardiacă, spitalizare

- independent de vârstă, sex, diabet, hipertensiune, dislipidemie, fumat, flux TIMI înainte de revascularizare percutanată pe o perioadă de urmărire de 1 an [154]. De asemenea secvențele LGE pot fi utilizate pentru predicția recuperării funcției miocardice după revascularizare la pacienții postinfarct. Un studiu realizat de Kim și colab. au observat că recuperarea contractilității după revascularizare s-a corelat invers cu extensia transmuralității. Aproximativ 80% dintre segmentele care nu au prezentat LGE au arătat îmbunătățirea funcției contractile după revascularizare, pe când segmentele cu LGE 51-75% respectiv 76-100% au arătat o îmbunătățire minimă (13 din 124 respectiv 1 din 58 de segmentele analizate) în urma revascularizării. Aceste rezultate s-au menținut și în cazul subanalizei segmentelor cu hipokinezie severă, akinezie sau diskinezie [155]. Ulterior studiul a fost extins și la pacienți cu revascularizare prin by-pass aorto-coronarian, unde s-a observat o corelație semnificativă între gradul de transmuralitate și recuperarea contractilității pe o perioadă de urmărire de 6 luni. O metaanaliză recent publicată de Romero și colab. a analizat 24 de studii prin RMN cardiac care au evaluat viabilitatea miocardică. Aceasta a concluzionat că LGE-RMN a arătat o sensibilitate înaltă (95%) și cea mai bună valoare predictivă negativă (90%) pentru recuperarea contractilității miocardice față de alte metode cum ar fi testul cu doză mică de dobutamină, respectiv grosimea peretelui VS la sfârșitul diastolei. Testul cu doză mică de dobutamină a arătat cea mai înaltă specificitate (91%) respectiv o valoare predictivă pozitivă de 93%. [156] Un studiu realizat de Knuesel și colab. a folosit o metodă combinată de analiză a captării FDG și calcularea marginii viabile determinate prin LGE-RMN pentru predicția recuperării contractilității miocardului. Studiul a evidențiat că la o grosime de margine viabilă de peste 4.5mm și la captare de FDG $\geq 50\%$, recuperarea contractilității a fost de 85% la segmentele analizate. În cazul segmentelor cu margine viabilă $\leq 4.5\text{mm}$ recuperarea funcției a fost de numai 36% în ciuda activității metabolice păstrate prin captare de FDG [157]. Shah și colab. au demonstrat că grosimea marginii viabile (cu valoare $\geq 4.5\text{mm}$) este superioară grosimii peretelui ventricular (cu valoare $\geq 5.5\text{mm}$) măsurată la sfârșitul diastolei în predicția recuperării contractilității

miocardice. Studiul a evidențiat că în cazul segmentelor cu grosime a peretelui ventricular $\leq 5.5\text{mm}$, însă cu țesut cicatricial limitat, determinat prin LGE, recuperarea contractilității a fost bună [158]. Aceste rezultate pot ghida terapia de revascularizare în cazul ocluziilor cronice. Un studiu recent publicat de Bucciarelli-Ducii și colab. a evidențiat că, în cazul pacienților cu ocluzie totală cronică, segmentele cu transmuralitate $< 50\%$ a țesutului cicatricial au arătat rezoluție bună a defectelor de perfuzie după rescularizare. Aceasta, de asemenea, s-a asociat cu evoluție favorabilă în privința reversiei remodelării și a calității vieții. [159]

6.4 Remodelarea ventriculară postinfarct

Multiple studii au demonstrat diferite tipuri de remodelare ventriculară postinfarct, variabile grade de dilatare ventriculară. Dilatarea ventriculară poate să debuteze în faza acută a infarctului, însă unele studii au arătat că dilatarea poate să apară chiar și la ani după evenimentul acut. Determinarea volumelor, maselor și a contractilității segmentare poate fi efectuată prin RMN cardiac, ce permite detectarea timpurie a remodelării adverse la pacienții postinfarct. Konermann și colab. au evaluat fiabilitatea RMN-ului cardiac în evaluarea pacienților postinfarct și a arătat o corelație semnificativă cu metodele de evaluare prin ventriculografie cu radionuclide. S-a efectuat urmărirea la 1, 4 și 26 de săptămâni a 65 de pacienți cu infarct transmural nerevascularizat și s-a constatat că remodelarea negativă a fost dependentă de localizarea infarctului. Infarctele anterioare extinse au evidențiat dilatare sistolică și diastolică marcată progresivă pe perioada de urmărire, cu scăderea semnificativă a FEVS. În ciuda reducăției FEVS la cei cu infarcte extinse, volumul bătaie a fost menținut în detrimentul dilatării ventriculare. Pacienții cu infarcte mici au arătat dilatare sistolică și diastolică, însă fără afectarea FEVS. Subțierea peretelui miocardic s-a observat în majoritatea cazurilor, la urmărirea de 6 luni exceptând infarctele posterioare mici. De asemenea au fost notate schimbări progresive în cinetica zonei endocardice atât în zonele afectate de infarct cât și în cele îndepărtate. Disfuncția VS s-a

corelat atât cu extensia zonei de infarct cât și cu localizarea acesteia. Infarctele anterioare au arătat cea mai mare scădere în cinetica endocardică, care au progresat spre diskinezie pe perioade de urmărire de 6 luni. Nu au fost notate schimbări în grosimea peretelui ventricular în zonele cu miocard viabil.[160]

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Ipoteza de lucru/obiective

Infarctul miocardic acut, forma cea mai comună a bolii aterosclerotice coronariene, reprezintă și la momentul actual o reală problemă de sănătate publică datorită impactului acestuia în termeni de mortalitate și morbiditate pe care îl implică în ciuda progresului și optimizării strategiilor terapeutice disponibile [1,2].

Declanșarea procesului ischemic miocardic determină din partea organismului apariția unui răspuns inflamator sistemic constituit din 3 etape succesive având drept finalitate eliminarea țesutului necrotic din zona infarctizată și substituția acestuia cu un țesut de vindecare, cicatriceal [6,8]. Întregul proces de vindecare a zonei infarctizate implică atât un răspuns celular local cât mai ales o reacție inflamatorie sistemică, activarea, inițierea și întreruperea acestor procese constituind momente cheie pentru un proces reparator suficient și adecvat [11]. S-a observat însă, în cadrul unor subgrupe de pacienți, un dezechilibru între efectele benefice și detrimentale ale răspunsului de natură imună în perioada post-infarct, fapt materializat printr-o extensie exponențial mai mare a zonei cicatriceale dezvoltate secundar procesului de necroză miocardică.

Pornind de la acest fapt cercetarea de față își propune evaluarea impactului determinat de un status inflamator augumentat în perioada post-infarct, cuantificat prin determinarea nivelelor serice ale hs-CRP, asupra gradului de extensie a cicatricei miocardice la 1 lună de la evenimentul coronarian acut, aspect evaluat prin imagistică RMN cardiacă, în rândul pacienților care au beneficiat de revascularizare coronariană percutanată.

Dincolo de efectele detrimentale asupra proceselor reparatorii, prezența unui răspuns inflamator exacerb, caracterizat prin rezoluția deficitară a oricărei faze evolutive, contribuie la declanșarea proceselor de remodelare miocardică adverse [11]. Întrucât, dincolo de impactul deja cunoscut al extensiei zonei de infarct asupra gradului de remodelare

adversă dezvoltată, acesta nu constituie un element necesar sau suficient pentru apariția remodelării adverse progresive a VS, fiind necesar un alt factor justificativ al acestui proces [6]. Așadar în ultima perioadă o atenție deosebită a fost atribuită asupra rolului inflamației din perioada succesivă IMA asupra inițierii și întreținerii procesului de remodelare structurală dezvoltate la nivelul zonelor cicatriceale, fenomen concretizat prin apariția dilatării ventriculare și a insuficienței cardiace subsecvente.

În acest context, un alt obiectiv al lucrării de față îl constituie evaluarea impactului răspunsului inflamator din faza acută post-infarct, determinat pe baza nivelelor plasmatice ale hs-CRP, asupra proceselor de remodelare structurală și funcțională a ventriculului stâng, evaluat pe baza parametrilor imagistici de ecocardiografie speckle tracking și RMN cardiac.

2. Metodologie generală

Cercetarea de față constituie un studiu prospectiv, non-randomizat, de tip observational, care a urmărit un număr de 100 de pacienți cu infarct miocardic acut STEMI, care au beneficiat de revascularizare coronariană percutanată de urgență la nivelul leziunii culprit, fiind împărțiți în 2 substudii după cum urmează: - substudiu 1 – care a inclus 75 de pacienți cu IMA STEMI, respectiv substudiul 2 - care a inclus un număr de 25 de pacienți prezentați în fereastra terapeutică cu diagnosticul de IMA STEMI.

Criterii de includere:

- Diagnostic de IMA STEMI în primele 12h de la debutul simptomatologiei
- Vârsta peste 18 ani
- Acordul privind furnizarea consimțământului scris informat.

Criterii de excludere:

- Indice de masă corporală (IMC) peste 40 kg/m².
- Sindrom coronarian acut (SCA) documentat cu mai puțin de 1 lună înaintea includerii în studiu
- Dezacordul privind furnizarea consimțământului scris informat
- Intoleranța la substanța de contrast (Gadolinium)
- Condiții asociate care constituie contraindicație absolută pentru scanarea RMN
- Femei în perioada sarcinii, lăuziei sau în perioada fertilă în lipsa unui tratament contraceptiv eficient

- Boală cronică renală (rata de filtrare glomerulară sub 60 ml/min/1,73m²) sau injurie renală acută care necesită hemodializă
- Orice formă de neoplazie documentată în ultimii 3 ani anterior înrolării în studiu
- Speranța de viață sub 1 an.

2.1 Examinarea ecocardiografică

2.1.1 Achiziția imaginilor

Achiziția imaginilor s-a efectuat cu pacientul în decubit lateral stâng, cu membrul superior stâng flectat, utilizând aparatul de ultrasonografie Phillips EPIQ 7 în Laboratorul de Explorări și Imagistică non-invazivă din cadrul Clinicii de Cardiologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Tîrgu Mureș. Înainte de efectuarea examinării ecocardiografice, pacienții au fost conectați la sistemul de monitorizare a ritmului cardiac din sistemul ecocardiografului, bazat pe înregistrare ECG în 3 derivații de suprafață, prin plasarea a trei electrozi, roșu la nivel subclavicular drept, galben la nivel subclavicular stâng și respectiv verde la nivelul apendicelui xifoid, care are ca scop sincronizarea imaginilor ecocardiografice în mișcare, cu activitatea electromecanică a cordului.

Înregistrarea eco simultan cu monitorizarea ECG este o etapă obligatorie, fiind necesară pentru definirea timpilor din cadrul ciclului cardiac în etapa de postprocesare a imaginilor, respectiv analiza speckle tracking. Ulterior datele pacientului examinat au fost introduse în sistemul de stocare al ecocardiografului (nume complet, data nașterii, CNP, greutate, înălțime) și s-au setat parametrii caracteristici sistemului de înregistrare a imaginilor cuprinse în software-ul disponibil (timpul de înregistrare – 3 cicluri cardiace; “frame rate” minim de 60 – 80 de frame-uri pe secundă). Toate examinările ecocardiografice au fost efectuate cu sonda de ecocardiografie transtoracică pentru adulți, cu o frecvență de 2-4 MHz.

2.1.2 Incidențe ecocardiografice

Pentru postprocesarea imaginilor ecocardiografice și analiza speckle tracking s-a efectuat achiziția a 7 incidențe ecocardiografice seriate, care au fost înregistrate pe parcursul a trei cicluri cardiace, cu înregistrarea simultană a traseului ECG în 3 derivații.

Prima incidență, secțiunea parasternală ax lung (PLAX), s-a efectuat prin plasarea transductorului eco în spațiul 3, 4 sau 5 intercorstal stâng, parasternal, cu markerul sondei îndreptat spre umărul drept al subiectului examinat. Achiziția acestei incidențe nu este necesară pentru post-procesarea imaginilor, însă este esențială pentru analiza inițială a structurilor și a funcției cardiace (Figura 1).

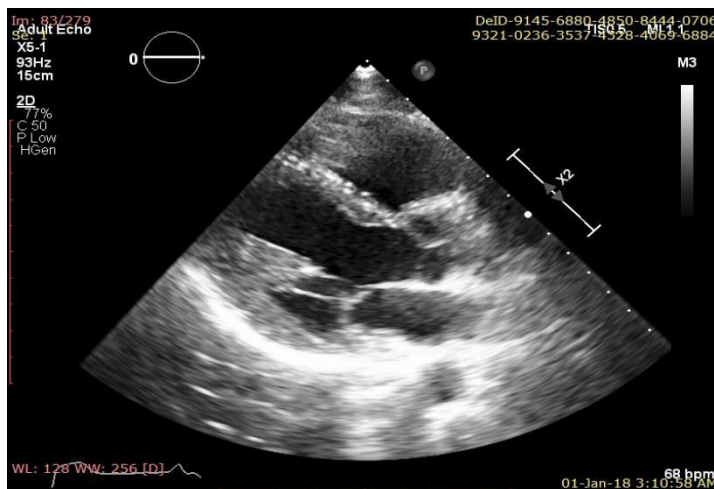


Figura 1. Ecocardiografie transtoracică – incidența parasternal ax lung (imagine din cazuistica Clinicii de Cardiologie a SCJU Târgu Mureș)

Alte trei incidențe: secțiunea parasternală ax scurt (PSAX), s-a efectuat prin rotirea transductorului înspre umărul stâng al pacientului; în funcție de angularea sondei ecocardiografice, s-au obținut imagini de la 3 nivele diferite ale ventriculului stâng, respectiv la nivelul valvei mitrale

(Figura 2), de la nivelul mușchilor papilari (Figura 3) și de la nivelul apexului ventricular stâng (Figura 4).

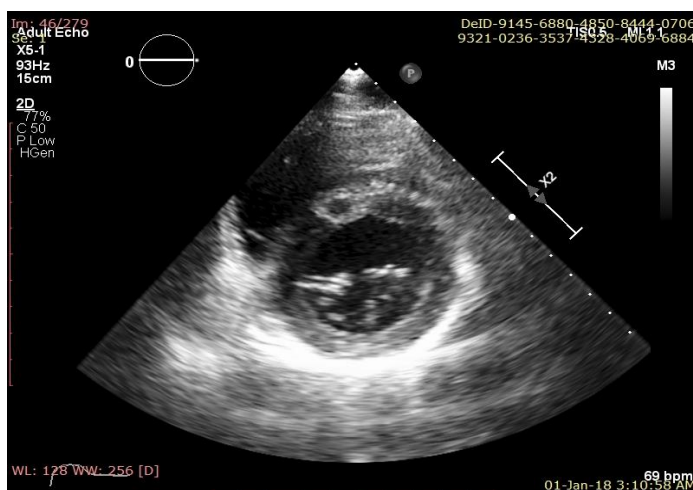


Figura 2. Ecocardiografie transtoracică – incidența parasternal ax scurt – secțiune la nivelul valvei mitrale (imagine din cazuistica Clinicii de Cardiologie a SCJU Târgu Mureș)

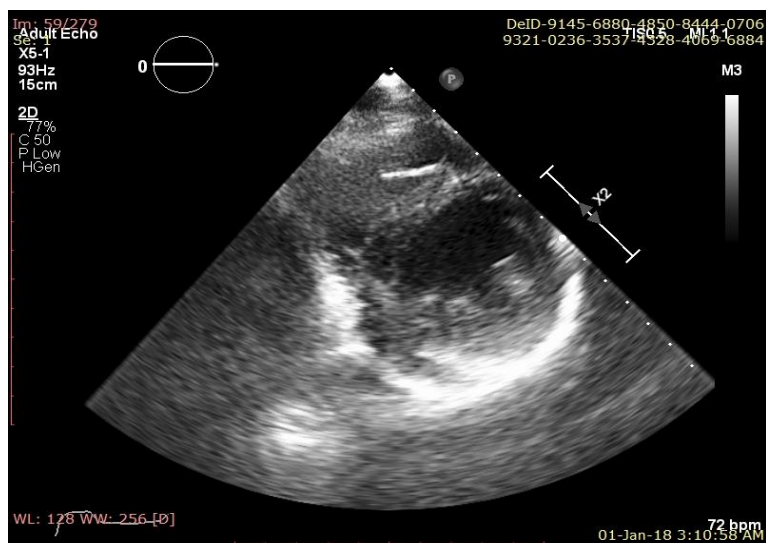


Figura 3. Ecocardiografie transtoracică – incidența parasternal ax scurt – secțiune la nivelul mușchilor papilari (imagine din cazuistica Clinicii de Cardiologie a SCJU Târgu Mureș)

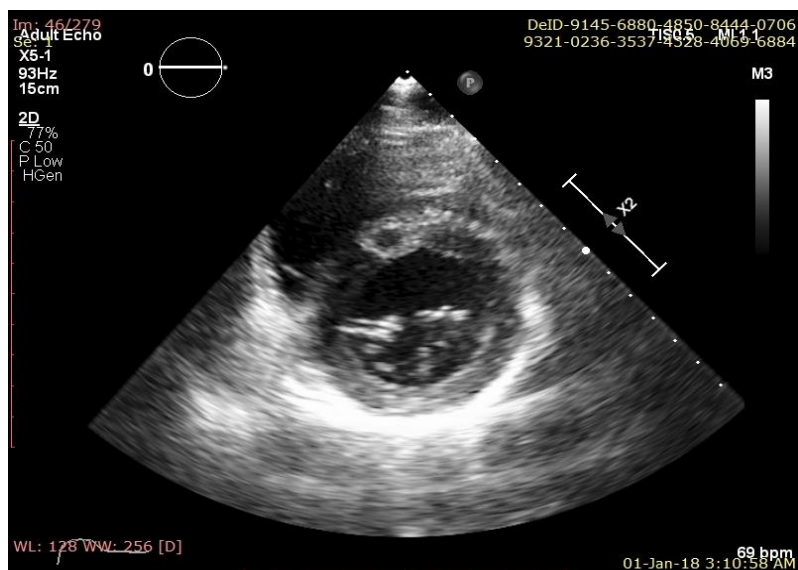


Figura 4. Ecocardiografie transtoracică – incidența parasternal ax scurt – secțiune la nivelul apexului ventricular stâng (imagine din cazuistica Clinicii de Cardiologie a SCJU Târgu Mureș

A cincea incidență: secțiunea apicală 4 camere (A4C) s-a achiziționat cu pacientul în decubit sau semidecubit lateral stâng, prin plasarea transductorului la nivelul șocului apexian, de regulă în spațiul 5 intercostal stâng, la nivelul liniei medioclaviculare sau axilare anterioare, cu markerul sondei orientat orizontal stâng, la ora 3 (Figura 5).

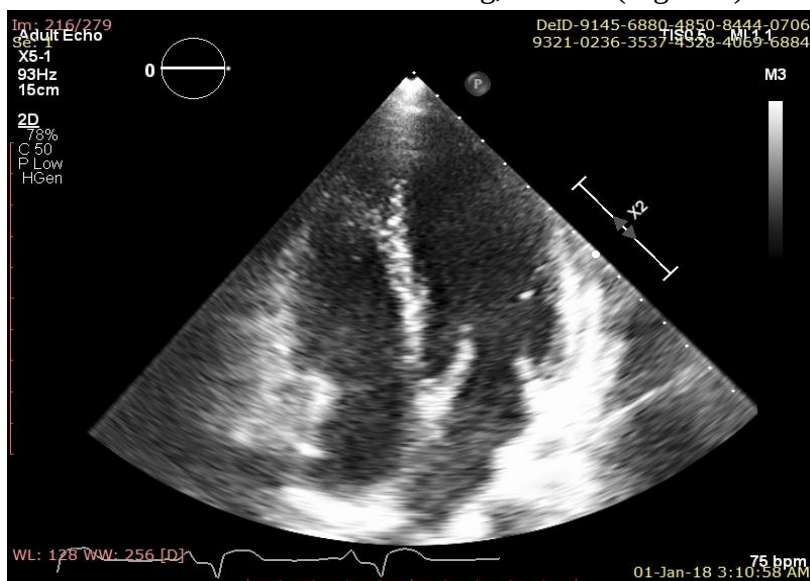


Figura 5. Ecocardiografie transtoracică – incidența apical 4 camere (imagine din cazuistica Clinicii de Cardiologie a SCJU Târgu Mureș)

A șasea incidență: secțiunea apicală 2 camere (A2C), care s-a obținut din incidența anterioară, prin rotirea markerului sondei ecocardiografice în sens contrar acelor de ceasornic, cu aproximativ 50 de grade; astfel se vizualizează atriul stâng, valva mitrală, ventriculul stâng (pereteii inferior și respectiv anterior) (Figura 6).

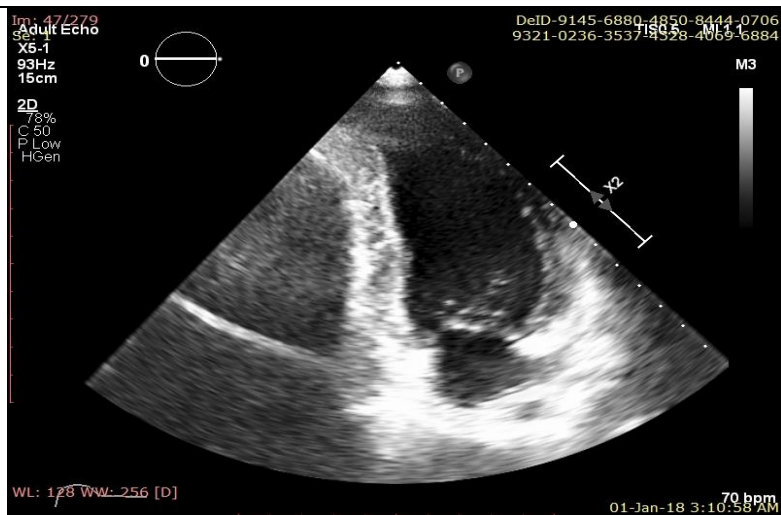


Figura 6. Ecocardiografie transtoracică – incidența apical 2 camere (imagine din cazuistica Clinicii de Cardiologie a SCJU Târgu Mureș)

A șaptea incidență: secțiunea apicală 3 camere (A3C), care prin rotirea suplimentară a sondei de achiziție din incidența A2C, în sens contrar acelor de ceasornic, înspre umărul drept al pacientului, permite vizualizarea aortei, a cavităților cardiace stângi și a peretelui ventricular anterior și respectiv posterior (Figura 7).

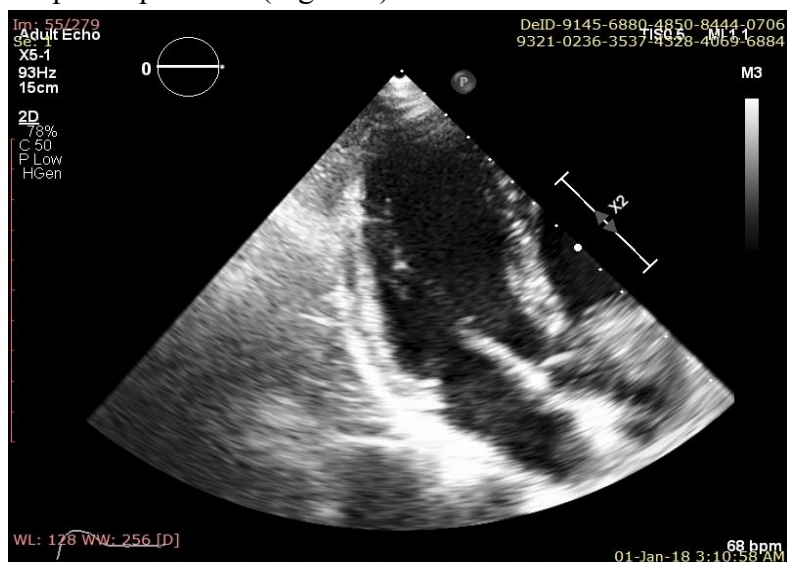


Figura 7. Ecocardiografie transtoracică – incidența apical 3 camere (imagine din cazuistica Clinicii de Cardiologie a SCJU Târgu Mureș)

Înregistrarea tuturor imaginilor ecocardiografice (în incidențele mai sus amintite) s-a efectuat în modul B, în trei cicluri cardiace consecutive, imaginile din axul longitudinal (A4C, A2C, A3C) fiind necesare pentru evaluarea strain-ului longitudinal și a ratei de strain longitudinal (strain rate), iar cele din axul transversal (scurt), pentru evaluarea strain-ului și a ratei de strain (strain rate) circumferențial și respectiv radial. După achiziția imaginilor din incidențele prestabilite, acestea au fost stocate în memoria aparatului de examinare ultrasonografică, pentru post-procesare ulterioară.

2.1.3 Ecocardiografia speckle tracking

Strain-ul longitudinal s-a analizat din incidențele apicale patru camere (Figura 8), trei camere (Figura 9) și respectiv două camere (Figura 10), prin generarea automată a regiunii de interes în urma trasării marginii endocardice și epicardice a pereților ventricolari stânga, în tele-diastolă, care ulterior poate fi ajustată și chiar trasată manual în cazul în care există discrepanțe mari generate de software.

Software-ul de analiză ulterior împarte automat miocardul VS în 6 segmente pentru fiecare incidență analizată și generează automat strain-ul, rata de strain, vitezele și curbele de deformare pentru fiecare segment ventricular. Mai mult, la sfârșitul analizei, programul de analiză generează o reprezentare grafică de tip “bull’s eye”, cu reprezentare bazată pe culori a fiecărui segment, și respectiv analiza strain-ului longitudinal global, a volumelor ventriculare și a fracției de ejeție a VS, calculate prin metoda Simpson biplan.

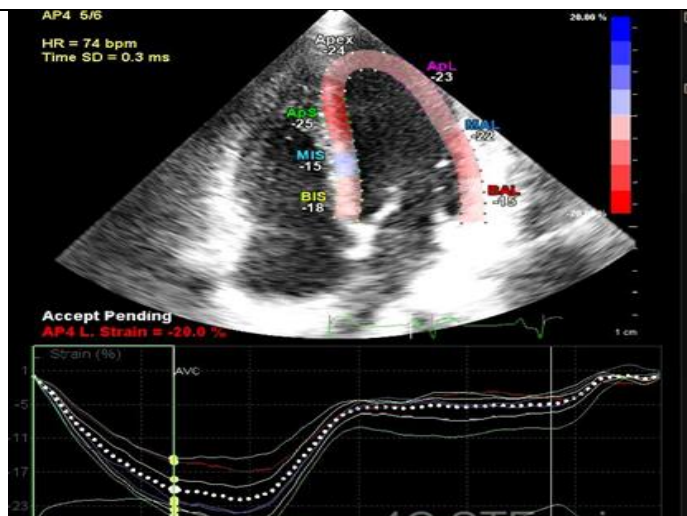


Figura 8. Determinarea regiunii de interes automat de către software-ul de analiză speckle tracking pentru incidența apical 4 camere și curbele de deformare miocardică pentru fiecare segment – în partea de jos a imaginii (imagine din cazuistica Clinicii de Cardiologie a SCJU Târgu Mureș)

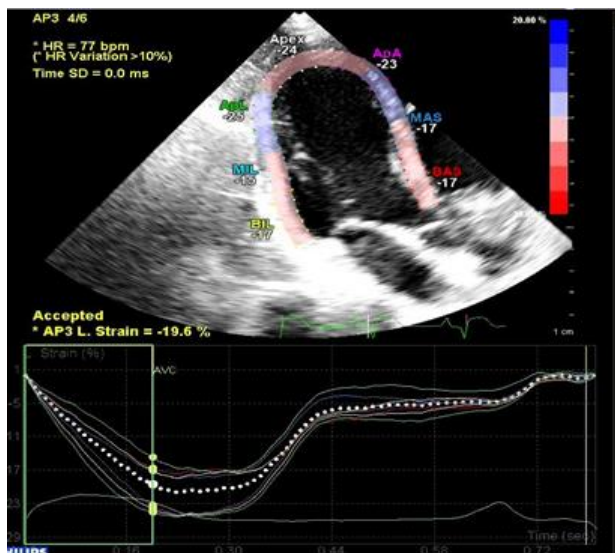


Figura 9. Determinarea regiunii de interes automat de către software-ul de analiză speckle tracking pentru incidența apical 3 camere și curbele de deformare miocardică pentru fiecare segment – în partea de jos a imaginii (imagine din cazuistica Clinicii de Cardiologie a SCJU Târgu Mureș)

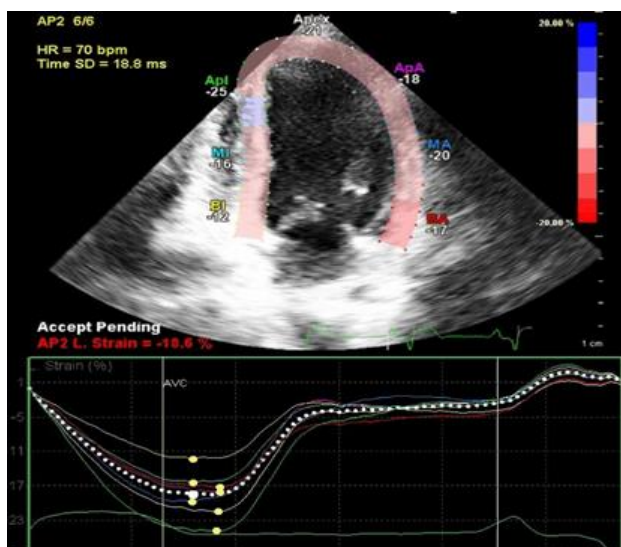


Figura 10. Determinarea regiunii de interes automat de către software-ul de analiză speckle tracking pentru incidența apical 2 camere și curbele de deformare miocardică pentru fiecare segment – în partea de jos a imaginii (imagine din cazuistica Clinicii de Cardiologie a SCJU Târgu Mureș)

2.2 Protocol de scanare RMN cardiac și postprocesarea achizițiilor

Imaginile RMN au fost achiziționate cu scanner 1.5 T Siemens Magnetom Aera (Siemens, Erlangen, Germania). Funcția VS a fost determinată prin achiziția secvențelor cine din ax scurt și lung. Pentru determinarea masei VS și a fracției de ejeție a VS (FEVS) s-a folosit

determinarea volumetrică end-sistolică și end-diastolică. Pentru achizițiile secvențelor de captare tardivă a gadoliniului (late gadolinium enhancement-LGE) s-a administrat gadolinu în doză de 0.1mmol/kg și s-au efectuat achiziții în ax lung și scurt (10-12 felii consecutive cu grosime de 8-10mm) la 10 minute după administrarea substanței de contrast.

Postprocesarea imaginilor pentru determinarea zonei de infarct și a transmuralității s-a efectuat cu ajutorul programului Medius Suite, QMass 8.1 (Medis, Leiden, Olanda) cu modulul delayed signal intensity (DSI). S-au determinat următorii parametri: volumul miocardului VS (mL), masa miocardului VS (g), masa și volumul zonei de cicatrice miocardică VS, procentul zonei de infarct din totalul masei VS și transmuralitatea acesteia. Segmentarea și pragul de detecție a semnalului hiperintens s-a efectuat prin modulul FWHM (full width half maximum). Pragul de transmuralitate s-a setat la 50% pentru fiecare segment.

2.3 Etică

Protocolul utilizat pentru derularea studiului a fost aprobat atât de către Comisia de Etică a unității de proveniență a pacienților cât și de către Comisia de Etică a centrului în care s-au efectuat explorările imagistice și analiza acestora. Fiecare pacient a furnizat consimțământul scris informat înaintea înrolării în studiu. Toate etapele studiului au fost efectuate în conformitate cu versiunea actuală a Codului de Etică al Declarației de la Helsinki.

2.4 Analiza statistică

Analiza statistică a datelor a fost realizată utilizând softul GraphPad Prism 8, o valoare a p sub 0.05 fiind considerată semnificativă statistic. Pentru evaluarea distribuției datelor numerice s-a aplicat testul de normalitate D'Agostino Pearson. Datele numerice au fost exprimate ca valoare medie $\pm$ deviație standard sau mediană, iar datele calitative au fost expuse ca valoare numerică și procent. Coeficientul Spearman sau Pearson au fost utilizați pentru analiza de corelație.

3. Substudiu 1 - Corelații între răspunsul inflamator acut și dimensiunea extensiei infarctului miocardic în rândul pacienților cu revascularizare coronariană primară

3.1. Introducere

Injuria miocardică ischemică determină declanșarea unui răspuns inflamator extensiv cu un impact puternic asupra recuperării și remodelării miocardice post-infarct, în condițiile în care cordul deține resurse regenerative limitate [161]. Activarea sistemului imun, implicând secreția de citokine, chemokine, enzime, activarea complementului, respectiv proliferarea matricei extracelulare, conduce în final la formarea țesutului cicatricial în zona infarctizată [162].

Procesul de recuperare post-infarct implică 3 etape distincte. Primele reacții ale sistemului imunitar sunt considerate a fi dominate de procese inflamatorii exercitate prin activarea elementelor figurate: neutrofile, monocite, macrofage, secreția de citokine de tipul interleukinelor (IL) -1, -6, -8, respectiv factorul de necroză tumorală α (TNF α). IL-6 este de asemenea răspunzătoare de stimularea producției de proteină C reactivă (PCR) la nivel hepatic [163, 164]. Această etapă incipientă este urmată de proliferarea miofibroblastică, mediată de o serie de factori precum familia matrix metaloproteinazelor (MMP), factorul de creștere plachetară (PDGF) sau factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF), având ca și finalitate formarea țesutului fibros cicatricial menit să înlocuiască zona infarctizată.

Întregul proces inflamator conduce în final la apariția fenomenelor de remodelare structurală și funcțională a ventriculului stâng, fenomene concretizate prin dilatare ventriculară și formare de anevrisme responsabile de alterarea funcției contractile ventriculare stângi. Zonele cicatriceale formate la nivel miocardic constituie de asemenea substratul formării circuitelor de reintrare, respectiv a zonelor de conducere încetinită

responsabile de declanșarea aritmiilor maligne, un factor important de alterare a prognosticului acestor pacienți [165, 166].

O serie de studii clinice au investigat rolul IL-6 în formarea țesutului cicatriceal miocardic, demonstrând existența unei corelații pozitive între dimensiunea zonei de infarct și nivelul circulant de IL-6 în faza post-infarct, aceasta din urmă putând fi considerată un biomarker de natură predictivă în rândul acestor pacienți [167,168]. Studii experimentale au evidențiat de asemenea existența unei corelații pozitive între dimensiunea infarctului și nivelele plasmatice de IL-6, mai mult decât atât, blocarea IL-6 fiind asociată unui infiltrat neutrofilic semificativ mai redus în zona infarctizată [169].

Expresia unor nivele crescute de PCR a fost de asemenea asociată unei alterări mai pronunțate a funcției ventriculare stângi, respectiv unui proces nefavorabil de remodelare post-infarct, dovendindu-se a fi un important promotor al procesului de apariție a fibrozei miocardice [170,171]. Mai mult, un studiu clinic recent a indicat proteina C reactivă înalt senzitivă drept un predictor independent de mortalitate la 30 de zile post-infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) [172].

Evaluarea funcției ventriculare stângi constituie una dintre principalele proceduri de urmărire a pacienților post-infarct având o valoare prognostică substanțială. Rezonanța magnetică cardiacă (CMR) constituie o tehnică imagistică non-invazivă cu un potențial deosebit în evaluarea funcțională și volumetrică a ventriculului stâng, cu o reproductibilitate substanțial superioară comparativ evaluării standard prin ecocardiografie. Mai mult, tehnica de evaluare a încărcăturii tardive de contrast (late gadolinium enhancement - LGE) permite vizualizarea zonei de infarct miocardic, cuantificarea și caracterizarea țesutului cicatriceal, identificarea obstrucțiilor microvasculare, respectiv identificarea miocardului hibernat [173].

Identificarea unor zone extinse de acumulare tardivă a substanței de contrast, respectiv nivelele crescute ale hsPCR s-au dovedit a fi asociate unor rate semnificativ mai mari de mortalitate și re-spitalizare în rândul

pacienților cu cardiomiopatie dilatativă, prezentând o importantă valoare prognostică negativă [174]. În acest sens, studii recente au demonstrat valoarea prognostică a acestor parametrii RMN, servind la o mai bună stratificare a riscului la pacienții post-infarct prin potențarea acurateții predictive a scorurilor de risc clasice, respectiv a evaluării ecocardiografice standard a funcției VS [175].

3.2. Ipoteză/Obiective

Substudiul de față își propune evaluarea corelației dintre răspunsul inflamator sistemic prezent în faza acută a infarctului miocardic și gradul de extensie a zonei cicatriceale miocardice evaluat la 1 lună prin RMN cardiac, în rândul pacienților cu infarct miocardic acut STEMI, revascularizați prin angioplastie coronariană percutanată primară.

3.3. Material și metodă

3.3.1. Populația studiului

Acesta a fost un studiu prospectiv, observațional, non-randomizat, care a urmărit un număr total de 75 de pacienți cu infarct miocardic acut STEMI care au beneficiat de revascularizare coronariană percutanată de urgență la nivelul leziunii culprit. Înrolarea pacienților s-a desfășurat în cadrul Unității de Terapie Intensivă Coronariană a Spitalului Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș, în perioada 1 August 2017 – 1 Iulie 2018.

Fiecare pacient a beneficiat de revascularizare coronariană de urgență în cadrul ferestrei terapeutice de 12 ore de la debutul simptomatologiei, în conformitate cu indicațiile ghidului Societății Europene de Cardiologie în vigoare la momentul actual. Evaluarea imagistică prin RMN cardiac a fost efectuată la 1 lună post-infarct cu scopul determinării dimensiunii zonei de infarct miocardic, respectiv a indexului de transmuralitate.

3.3.2. Demografie și analiza markerilor inflamatori

Caracteristicile demografice, respectiv istoricul medical, au fost înregistrate pentru fiecare pacient la momentul internării. Caracteristicile demografice au inclus: vârsta, sexul, indicele de masă corporală (IMC), comorbidități și factori de risc cardiovascular (tabagism cronic, obezitate,

diabet zaharat, dislipidemie, istoric de boală coronariană, hipertensiune arterială, atac vascular cerebral sau boală vasculară cerebrală).

Evaluarea statusului inflamator s-a realizat pe baza determinării nivelului seric al PCR înalt senzitive (hs-CRP), un biomarker asociat inflamației, la 1 zi, respectiv la 5 zile de la internare. Determinarea concentrației serice a hs-CRP s-a realizat prin tehnica de nefelometrie utilizând un sistem BN ProSpec (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Germania). Nivelul seric de IL-6, un alt biomarker inflamator, a fost evaluat în ziua 1 de la internare, utilizând echipamentul Immulite (Siemens, Erlangen, Germania), disponibil în cadrul Centrului Avansat de Cercetare Medico-Farmaceutică al Universității de Medicină Farmacie Științe și Tehnologie, Târgu-Mureș.

3.3.3. Loturile studiului

Populația studiului a fost împărțită în 2 grupe, în conformitate cu nivelul plasmatic al hs-CRP determinat la baseline, după cum urmează: Grupul 1 – 37 de pacienți cu un nivel redus al hs-CRP, respectiv Grupul 2 – 38 pacienți prezentând un nivel înalt al hs-CRP (Figura 1). Nivelul de cut-off al hs-CRP a fost stabilit la valoarea de 3.37 mg/L (valoarea mediană înregistrată în cadrul studiului).

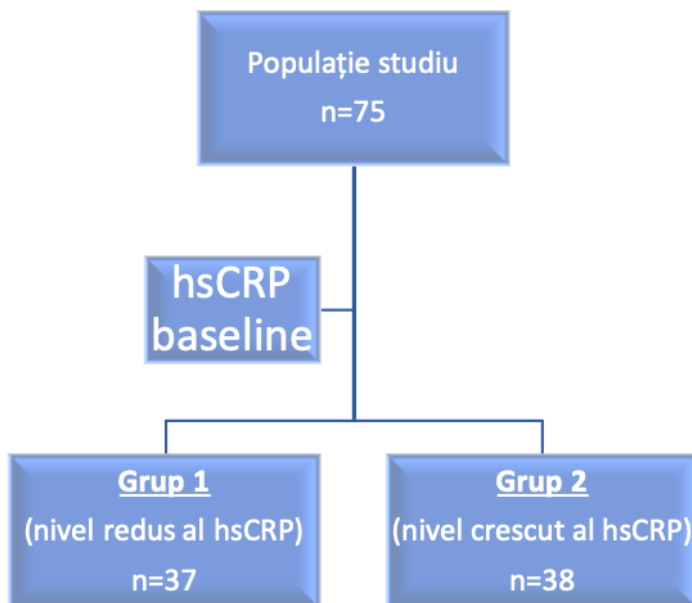


Figura 1. Distribuția populației în grupe în funcție de nivelul hsCRP la baseline

Ulterior, populația studiului a fost împărțită pe baza nivelului de hsCRP din ziua a 5a în Grup A – 35 de pacienți cu un nivel redus al hsCRP, respectiv Grup B – 40 de pacienți cu un nivel înalt al hsCRP (Figura 2).

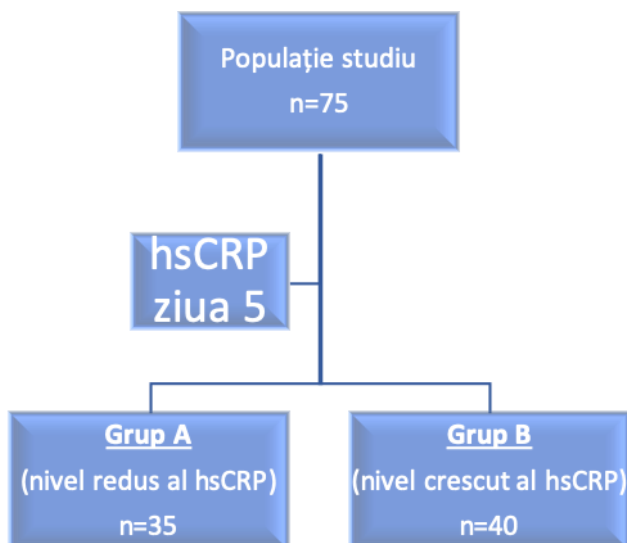


Figura 2. Distribuția populației în grupe în funcție de nivelul hsCRP la baseline

3.3.4. Protocol de scanare RMN cardiac

Toate examinările RMN s-au efectuat utilizând echipamentul Siemens Magnetom Aera 1.5 T (Siemens, Erlangen, Germania) aflat în dotarea Laboratorului de Cercetări Avansate în Imagistica Cardiacă Multimodală a Centrului Medical Cardio Med Târgu-Mureș. Funcția ventriculară stângă a fost evaluată pe baza imaginilor achiziționate în axă scurtă/lungă. Volumul ventricular end-sistolic (VESVS, mL), end-diastolic al VS (VEDVS, mL), masa VS (g), respectiv fracția de ejeție a VS (FEVS, %) au fost cuantificate pe baza volumetriei în axă scurtă.

3.3.5. Reconstrucția imaginilor RMN și postprocesarea datelor

Achizițiile rezultate în urma scanărilor RMN au fost stocate în cadrul unei baze de date, fiind ulterior postprocesate cu ajutorul software-ului de cercetare dedicat Medis QMass 8.1 (Medis, Leiden, Olanda). Pentru procesarea secvențelor LGE a fost necesară analiza intensității semnalului întârziat (DSI) pentru un număr de 10-12 imagini LGE consecutive obținute în axă scurtă. Pragul de cut-off pentru indexul de transmuralitate a fost stabilit la valoarea de 50%. Figura 3 prezintă o analiza DSI în axă scurtă. S-au determinat următorii parametrii: volumul miocardic al VS (mL), masa miocardică ventriculară stângă (g), volumul zonei de infarct (mL), masa zonei de infarct (g), procentul zonei de infarct (%), indexul de transmuralitate (g, %), VEDVS (mL), VESVS (mL), respectiv FEVS (%).

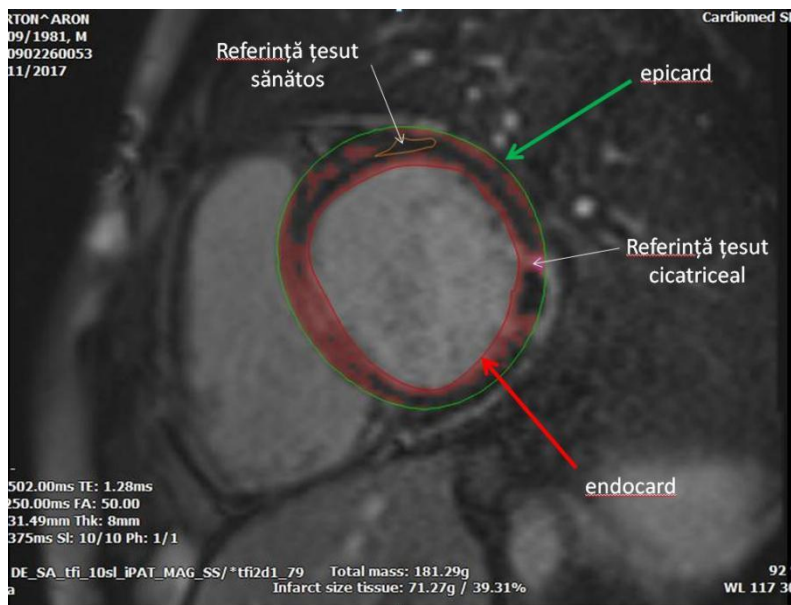


Figura 3. Evaluare RMN cord, postprocesată cu softul Medis Q-mass 8.1 (Medis, Leiden, Olanda), la 1 lună post-infarct (din cazuistica Centrului Medical Cardio Med)

3.3.6. Etică

Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică pentru Cercetare Științifică a Universității de Medicină Farmacie Științe și Tehnologie Târgu-Mureș Nr.349/13.12.2017, de către Comisia de Etică a SCJU Târgu-Mureș respectiv de către Comisia de Etică a Centrului Medical Cardio Med Târgu-Mureș Nr. 30/28.12.2017. Toate procedurile derulate în cadrul studiului au fost desfășurate în conformitate cu versiunea curentă revizuită a Declarației de la Helsinki. Consimțământul informat scris a fost obținut de la fiecare pacient înainte de înrolarea în cadrul studiului.

3.3.7. Analiza statistică

Prelucrarea statistică a datelor obținute s-a realizat utilizând soft-ul GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Inc., San Diego, SUA). Testarea distribuției datelor numerice s-a efectuat aplicând testul D'Agostino Pearson. Datele numerice au fost exprimate sub forma medie $\pm$ deviație standard/mediană când a fost cazul, în timp ce datele calitative au fost expuse ca valoare numerică și procent. Pentru ilustrarea analizelor de corelație și regresie liniară s-a utilizat coeficientul Spearman sau Pearson. Testul t a fost utilizat în analiza comparativă a datelor continue, nepereche provenind din cele 2 grupuri ale studiului, în timp ce variabilele concrete au fost analizate pe baza testului Chi-pătrat. Pragul de semnificație statistică a fost stabilit la o valoare a $p \leq 0.05$.

3.4. Rezultate

3.4.1. Caracteristici demografice și factori de risc cardiovascular în populația studiului

Caracteristicile demografice, respectiv principalii factori de risc cardiovascular analizați în cele două grupuri ale studiului sunt sintetizați în Tabelul 1.

Tabel 1. Caracteristici demografice și factori de risc cardiovascular în funcție de nivelurile hsCRP la baseline

	Populația generală (n=75)	Grup 1 Nivel redus hs-CRP la baseline (n=37)	Grup 2 Nivel crescut hs-CRP la baseline (n=37)	Valoare p
Vârsta, ani	61.67 $\pm$ 10.98	61.86 $\pm$ 10.42	61.47 $\pm$ 11.64	0.7830
Sex masculin, n (%)	64 (85.33%)	28 (75.67%)	36 (94.73%)	0.024
Obezitate,	33 (44%)	11 (29.79%)	22 (57.89%)	0.020

IMC>25 kg/m ² , n (%)				
HTA, n (%)	64 (45.33%)	31 (83.78%)	33 (86.84%)	0.7543
Dislipidemie, n (%)	211.4 ± 61.79	200.6 ± 10.27	222.0 ± 9.743	0.1421
Diabet Zaharat, n (%)	23 (30.66%)	13 (35.13%)	10 (26.31%)	0.4596
Tabagism, n (%)	44 (58.66%)	20 (54.05%)	24 (63.15%)	0.48
Istoric de BC, n (%)	12 (16%)	6 (16.21%)	6 (15.78%)	1.000
Istoric de IMA, n (%)	23 (30.66%)	5 (13.51%)	18 (47.36%)	0.002
Istoric de AVC, n (%)	28 (37.33%)	12 (32.43%)	16 (42.10%)	0.4760

*IMC – indice de masă corporală; HTA – hipertensiune arterial; BC – boală coronariană; IMA – infarct miocardic acut; AVC – atac vascular cerebral

Nu s-au identificat diferențe semnificative statistic între cele 2 grupe ale studiului referitor la vârsta medie (Grup 1 – 61.86±10.42 ani vs. Grup 2 – 61.47±11.64 ani, p=0.78)(Figura 4).

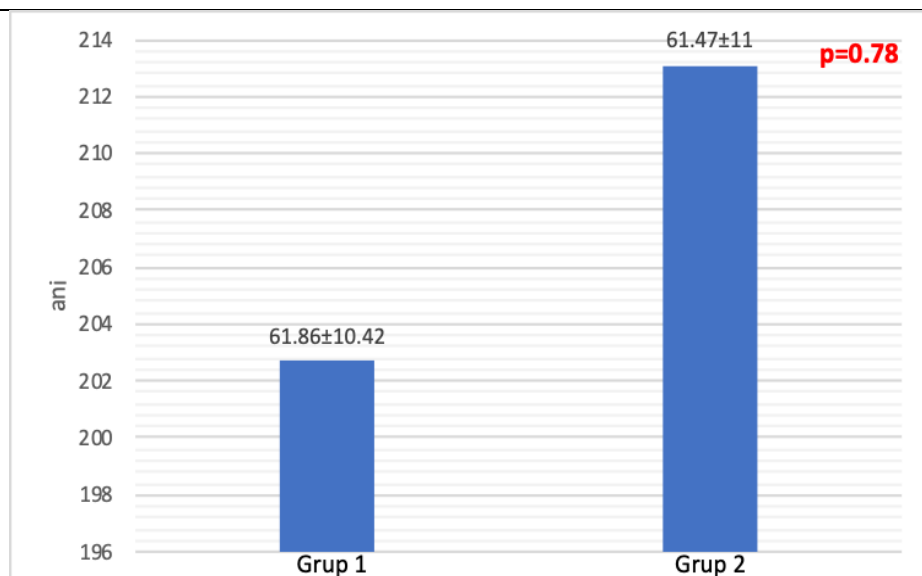


Figura 4. Vârsta medie în grupurile studiului

Din punct de vedere al prevalenței sexului masculin în cele două grupuri ale studiului, s-a identificat un procent semnificativ mai mare de bărbați în populația grupului 2 (Grup 1 – 75.67% vs. Grup 2 – 94.73%, $p=0.02$)(Figura 5).

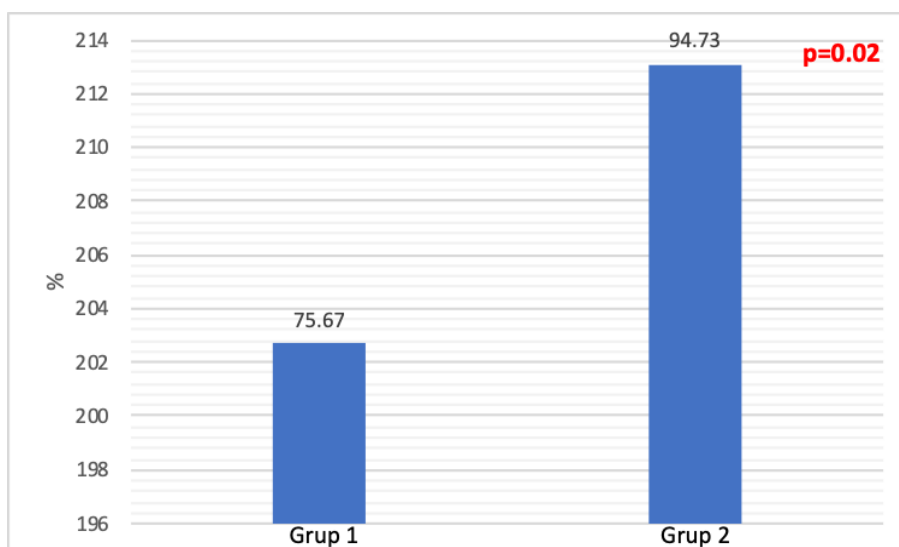


Figura 5. Prevalența sexului masculin în grupurile studiului

Analiza incidenței obezității în cele două grupuri ale studiului a identificat un procent semnificativ mai mare de pacienți cu un IMC $>25\text{kg/m}^2$ în grupul cu status inflamator crescut la baseline (Grup 1 – 29.79% vs. Grup 2 – 57.89%, $p=0.02$)(Figura 6).

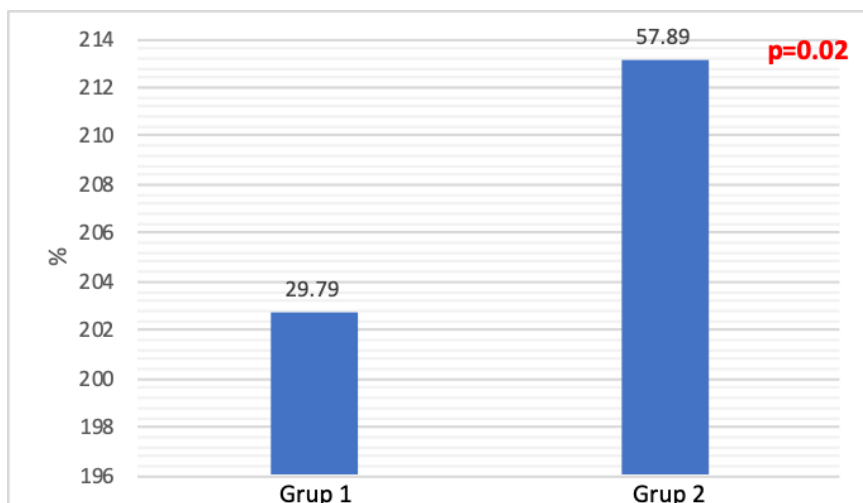


Figura 6. Incidența obezității în grupurile studiului

Nu s-au identificat diferențe semnificative în ceea ce privește incidența hipertensiunii arteriale în cele două grupuri ale studiului (Grup 1 – 83.87% vs. Grup 2 – 86.84%, $p=0.75$)(Figura 7).

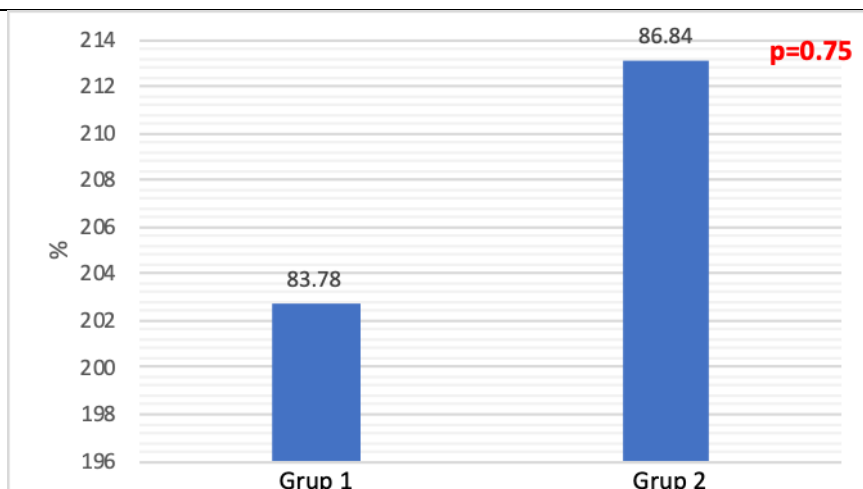


Figura 7. Incidența HTA în grupurile studiului

În ceea ce privește valoarea medie a colesterolului total, ca factor de risc cardiovascular în cele două grupe ale studiului, nu s-au identificat diferențe semnificative statistic (Grup 1 – 200.6 ± 10.27 mg/dl vs. Grup 2 – 222.0 ± 9.74 mg/dl, $p=0.14$)(Figura 8).

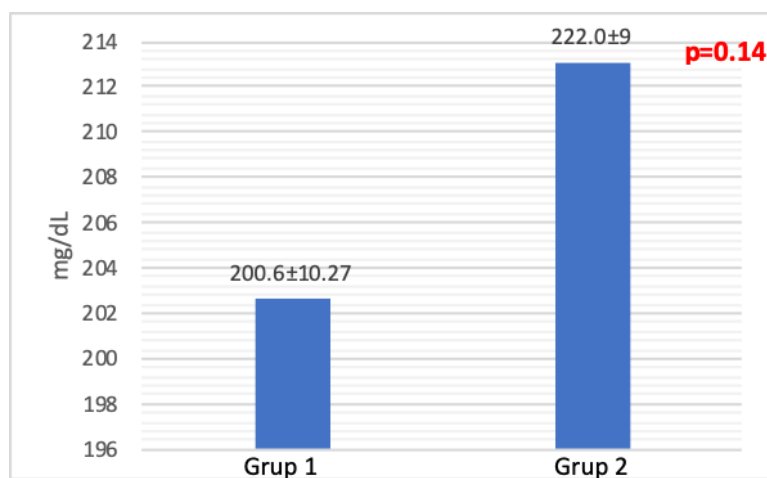


Figura 8. Valoare medie colesterol total în grupurile studiului

Referitor la incidența diabetului zaharat în populația studiului nu s-au identificat diferențe semnificative între cele grupe ale studiului (Grup 1 – 35.12% vs. Grup 2 – 26.31%, $p=0.45$)(Figura 9).

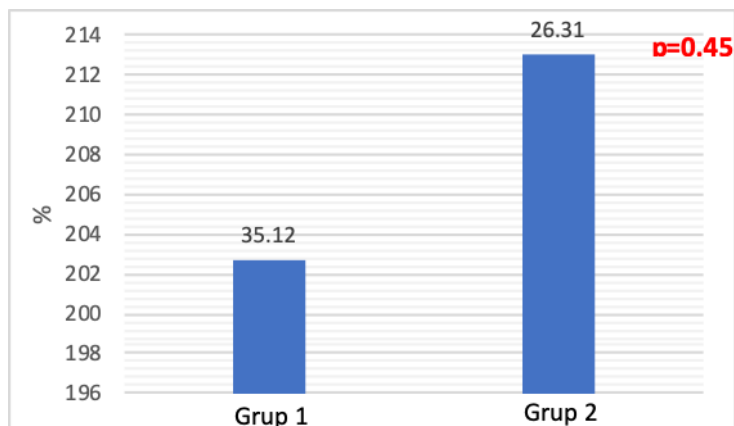


Figura 9. Incidența Diabetului Zaharat în grupurile studiului

Analiza statistică a incidenței tabagismului cronic în cele două grupuri ale studiului nu a identificat diferențe semnificative statistic (Grup 1 – 54.15% vs. Grup 2 – 63.15%, $p=0.48$)(Figura 9).

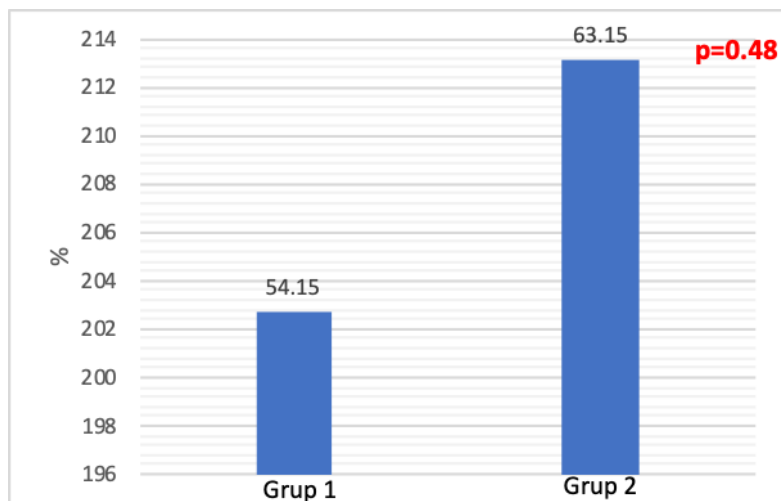


Figura 9. Incidența tabagismului cronic în grupurile studiului

Nu s-au identificat diferențe semnificative statistic între cele două grupe ale studiului referitor la incidența bolii coronariene în istoricul medical (Grup 1 – 16.21% vs. Grup 2 – 15.78%, $p=1.00$)(Figura 10).

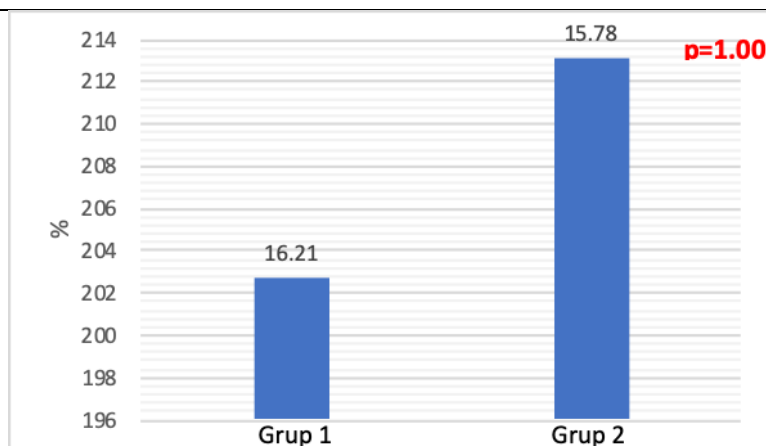


Figura 10. Incidența bolii coronariene în istoricul medical

Pacienții cu un nivel crescut al hs-CRP la baseline au prezentat într-un procent semnificativ mai mare de infarct miocardic în antecedente comparativ grupului 1 (Grup 1 – 13.51% vs. 47.36%, $p=0.002$)(Figura 11).

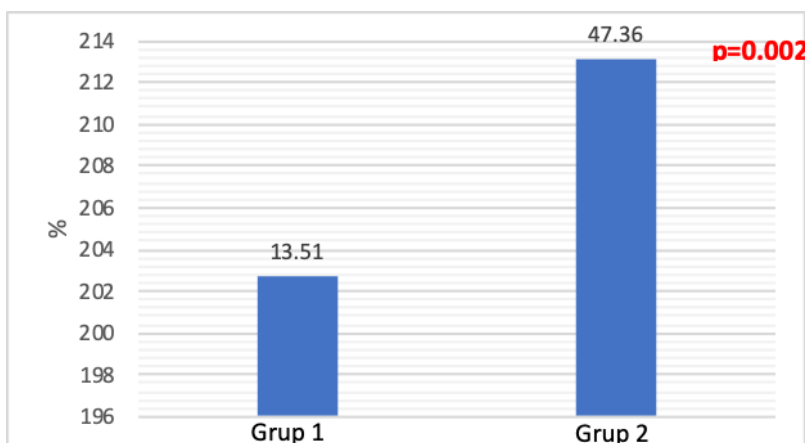


Figura 11. Incidența IM în antecedente în grupurile studiului

În ceea ce privește incidența atacului vascular cerebral în istoricul medical nu s-au identificat diferențe semnificative statistic între cele 2 grupe ale studiului (Grup 1 – 32.43% vs. Grup 2 – 42.10%, $p=0.47$)(Figura 12).

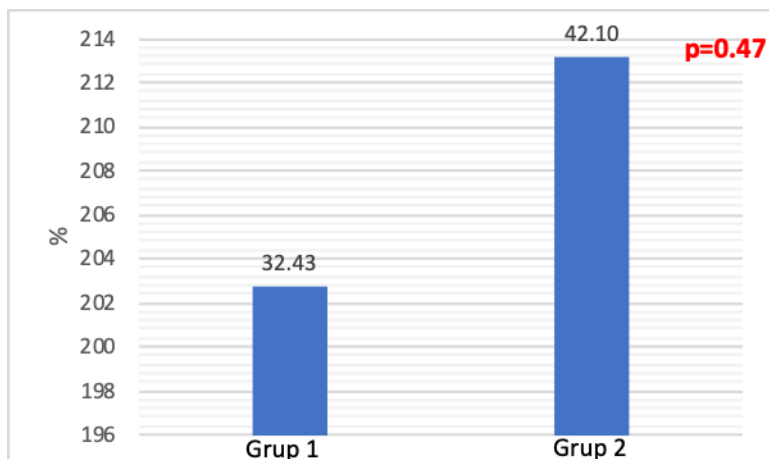


Figura 12. Incidența AVC în antecedente în grupurile studiului

3.4.2. Extensia zonei de infarct și biomarkerii inflamatori

3.4.2.1. Biomarkerii inflamatori la baseline și remodelarea ventriculară la o lună post-infarct

Valorile serice medii ale hs-CRP determinate în ziua 1 de la internare au fost: 1.88 ± 0.95 mg/L în grupul 1, respectiv 24.55 ± 38.17 mg/L în cel de al doilea grup al studiului ($p < 0.0001$) (Figura 13).

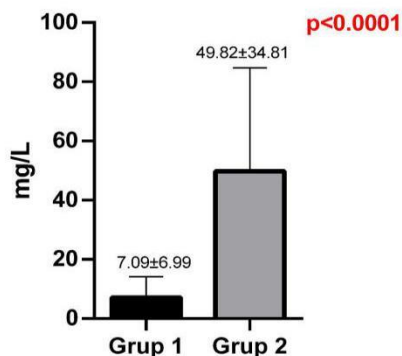


Figura 13. Valoarea medie a hs-CRP la baseline în grupurile studiului

De asemenea, valorile serice ale hsCRP în ziua a 5-a post-infarct au fost semnificativ mai mari în grupa A comparativ cu grupa B (49.82 ± 34.81 mg/L vs 7.14 ± 6.99 mg/L, $p < 0.0001$) (Figura 14).

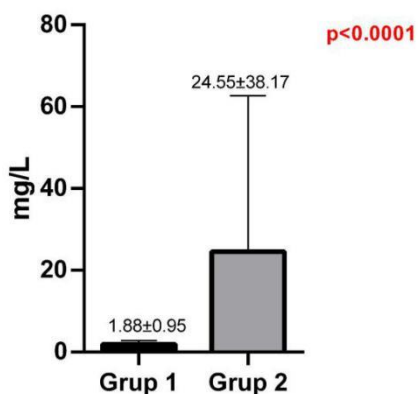


Figura 14. Valoarea medie a hs-CRP - ziua 5 în grupurile studiului

Datele rezultate în urma evaluării prin RMN cardiac la o lună de la evenimentul acut, comparativ întru grupul cu nivele crescute, respectiv reduse de hsCRP la baseline, sunt centralizate în Tabelul 2.

Tabel 2. Rezultatele determinărilor RMN în populația studiată

	Populația totală (n=75)	Grup 1 Nivel redus hs-CRP (n=37)	Grup 2 Nivel crescut hs- CRP (n=38)	Valoare p
Volum miocardic (mL)	146.1 ± 38.00	150.6 ± 39.62	141.7 ± 36.34	0.31
Masă miocard VS (g)	153.5 ± 40.04	158.4 ± 41.89	148.7 ± 38.09	0.29
Volum zonă de infarct (mL)	27.93 ± 20.63	20.02 ± 11.50	36.31 ± 21.03	0.0003

Masă zonă de infarct (g)	29.33 ± 21.66	21.12 ± 13.59	37.33 ± 25.02	0.0003
Procent zonă de infarct (%)	18.23 ± 9.769	13.80 ± 7.523	22.54 ± 9.853	<0.0001
Index de transmuralitate (mL)	21.07 ± 21.91	12.18 ± 12.96	29.72 ± 25.31	<0.0001
Index de transmuralitate (g)	22.16 ± 23.13	12.79 ± 13.61	31.29 ± 26.77	<0.0001
VEDVS (mL)	152.4 ± 52.96	138.1 ± 48.39	165.9 ± 54.14	0.0065
VESVS (mL)	74.00 ± 42.83	59.39 ± 32.98	87.84 ± 46.75	0.0021
FEVS (%)	54.31 ± 11.85	58.50 ± 10.08	50.34 ± 12.14	0.0024

***VS – ventricul stâng, VEDSVD – volum end-diastolic ventricul stâng, VESVS – volum end-sistolic ventricul stâng, FEVS – fracție de ejeție ventricul stâng**

Analiza statistică a datelor rezultate în urma procesării imaginilor RMN la 1 lună post-infarct, nu a identificat diferențe semnificative statistic între grupa cu valori crescute, respectiv normale ale hsCRP la baseline (150.6±39.62 mL vs. 141.7±36.34 mL, p=0.31)(Figura 15).

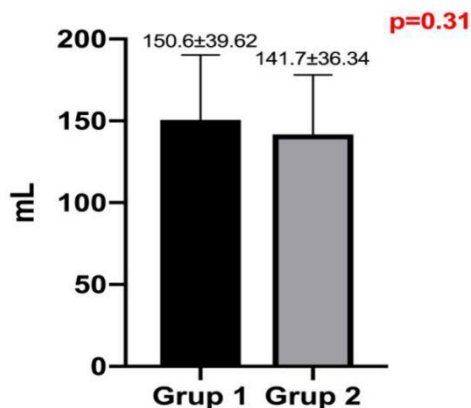


Figura 15. Volumul miocardic mediu în grupurile studiului (mL)

Mai mult, cele două grupuri ale studiului au prezentat valori omogene ale maselor ventriculare stângi, cuantificate pe baza achizițiilor de RMN cardiac, fără diferențe din punct de vedere statistic (Grup 1 - 158.4 ± 41.89 vs. Grup 2 - 148.7 ± 38.09 g, $p=0.29$)(Figura 16).

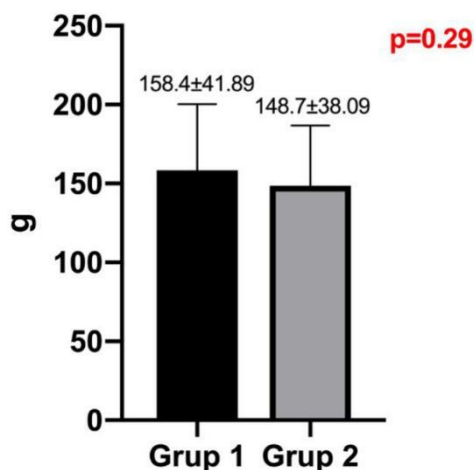


Figura 16. Masa ventriculară medie în grupurile studiului

3.4.2.2. Extensia zonei de infarct și nivelele hs-CRP la baseline

Grupul pacienților cu un nivel crescut al hs-CRP la baseline au prezentat o extensie mai mare a zonei de infarct cuantificată la 1 lună de la evenimentul acut, pe baza examinării RMN. Această diferență s-a constatat atât din punct de vedere volumetric (Grup 1 – 20.02 ± 11.50 mL vs. Grup 2 – 36.31 ± 21.03 mL, $p=0.0003$) (Figura 17), al masei (Grup 1 – 21.12 ± 13.59 g vs. Grup 2 – 37.33 ± 25.02 g, $p=0.0003$) (Figura 18), cât și al procentului extensiei zonei de infarct (Grup 1 - $13.80 \pm 7.52\%$ vs. Grup 2 – $22.54 \pm 9.85\%$, $p<0.0001$) (Figura 19).

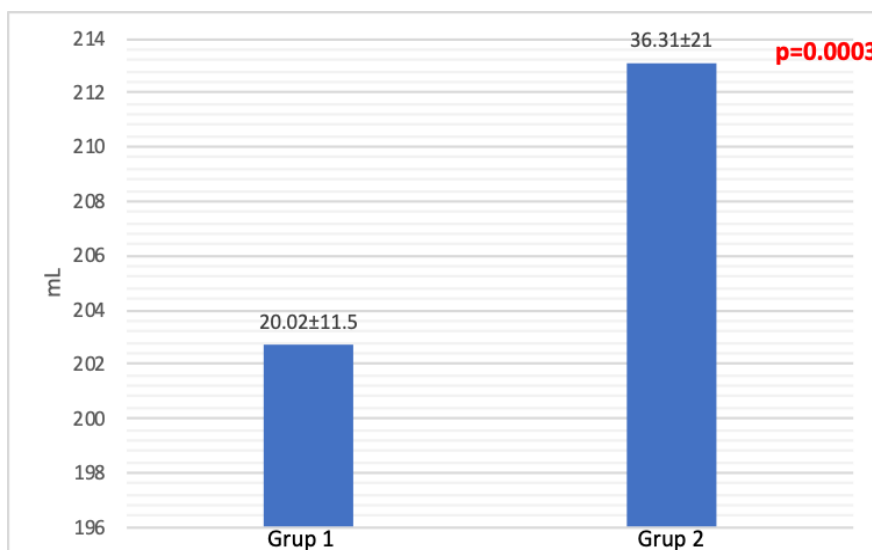


Figura 17. Extensia zonei de infarct în grupurile studiului – exprimare volumetrică

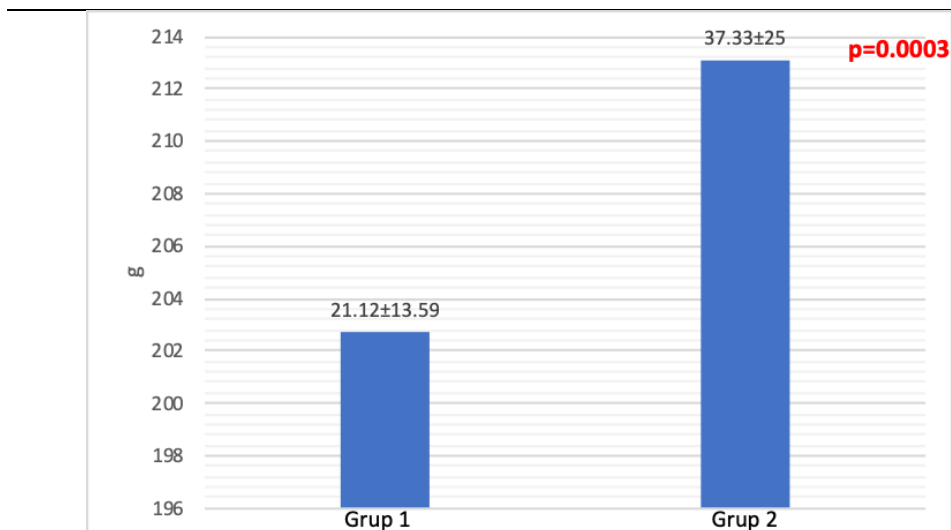


Figura 18. Extensia zonei de infarct în grupurile studiului – exprimare cantitativă

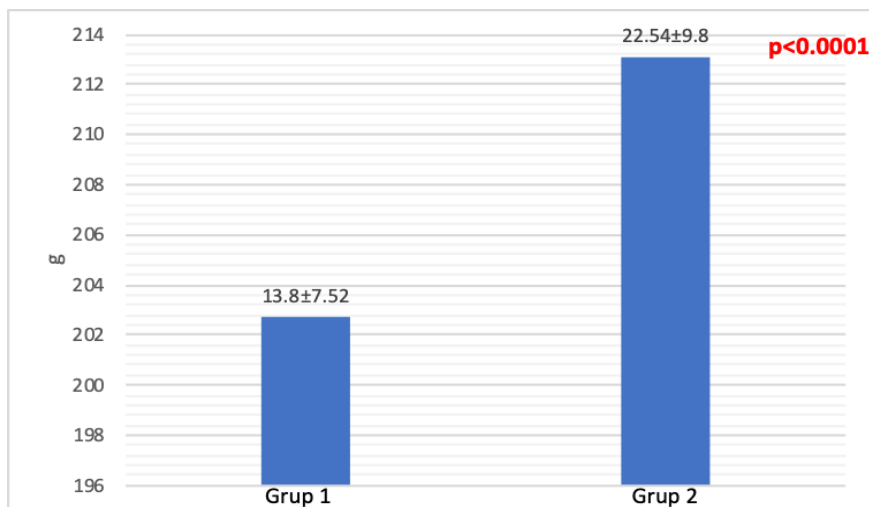


Figura 19. Extensia zonei de infarct în grupurile studiului – exprimare procentuală

3.4.2.2.1 Analiza pe terțile în funcție de extensia zonei de infarct identificată

Analiza pe terțile în funcție de extensia zonei de infarct identificată prin RMN a relevat o asociere directă între extensia zonei de infarct și nivelele plasmatice ale hs-CRP, atât în ziua 1 cât și în ziua 5. Astfel, nivelele hsCRP la baseline nu au prezentat o diferență semnificativă statistic între terțila cu IS<10% și cea cu IS între 10% și 20%, în timp ce pacienții cu o extensie mare a zonei de infarct, de peste 20% din masa miocardică, au prezentat valori semnificativ mai mari ale hsCRP la baseline (Figura 20).

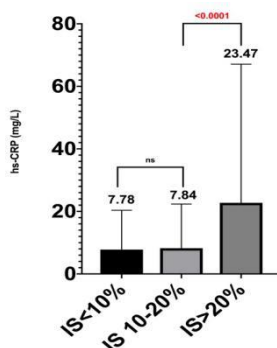


Figura 20. Asocierea dintre extensia zonei de infarct (IS) și nivel hsCRP – ziua 1

În schimb, analiza în funcție de nivelele hsCRP din ziua a 5-a a arătat creșterea nivelelor hsCRP în progresie directă cu dimensiunea infarctului miocardic (Figura 21).

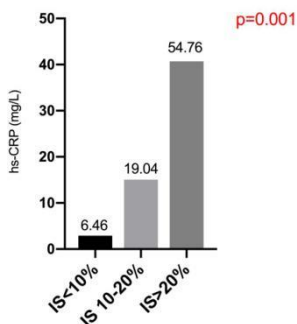


Figura 21. Asocierea dintre extensia zonei de infarct (IS) și nivel hsCRP – ziua 5

În mod similar valorilor hsCRP din ziua a 5a, nivelele plasmatice ale IL-6 au prezentat asociere directă extensiei zonei de infarct: 2.17 pg/mL pentru grupul cu IS<10%, 15.52 pg/mL în grupul cu IS între 10 și 20%, respectiv 24.52 pg/mL în grupul cu extensie a zonei de infarct de peste 20% (Figura 22).

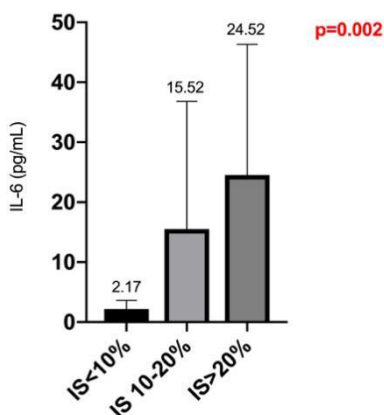


Figura 22. Asocierea dintre extensia zonei de infarct (IS) și nivelul plasmatic al IL-6

3.4.2.2.2 Indexul de transmuralitate și nivelul plasmatic al hs-CRP

Pacienții care, la determinarea de la baseline a nivelului plasmatic al hs-CRP, au prezentat valori crescute, s-au demonstrat a avea un nivel mai mare al indexului de transmuralitate, la 1 lună post-infarct, comparativ celor cu nivele reduse ale hs-CRP, fără a se atinge însă pragul de semnificație statistică (Grup 1 – 18.78 g vs. Grup 2 – 25.94 g, $p=0.2$, Figura 23, respectiv 19,75 ml vs. 22,35 ml, $p=0,59$, fig. 24).

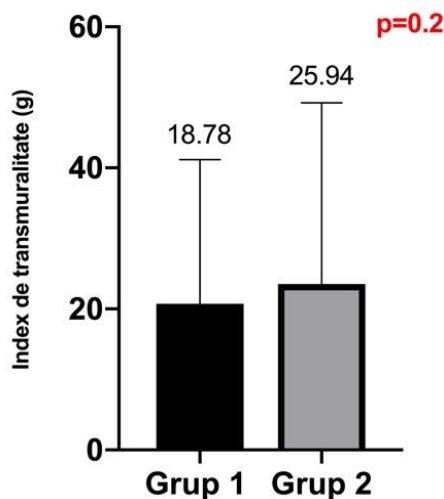


Figura 23. Indexul de transmuralitate în grupurile studiului (g)

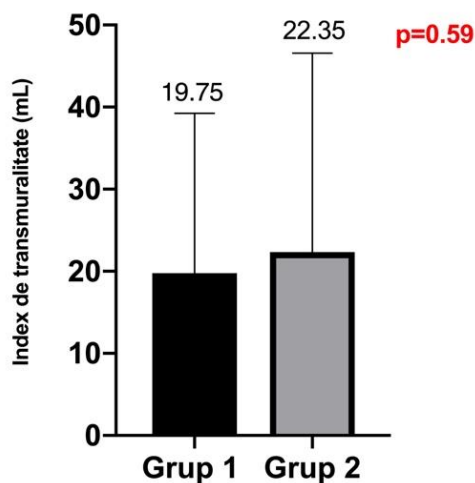


Figura 24. Indexul de transmuralitate în grupurile studiului (mL)

Compararea indexului de transmuralitate în funcție de valorile plasmatiche ale hs-CRP, determinate în ziua a 5a, a evidențiat un index semnificativ mai mare în rândul pacienților cu un status inflamator persistent comparativ celor cu nivele reduse ale hs-CRP, atât din punct de vedere a masei miocardului cicatriceal (Grup 1 – 7.67g vs. Grup 2 –

23.42g, $p=0.04$)(Figura 24) cât și din punct de vedere volumetric (7,3 ml vs 22,26 ml, $p=0,04$) (Figura 25), acest fapt demonstrând o mai bună corelare a hs-CRP determinată în ziua a 5-a a extensiei transmuralității zonei de infarct, comparativ cu valorile determinate în ziua 1.

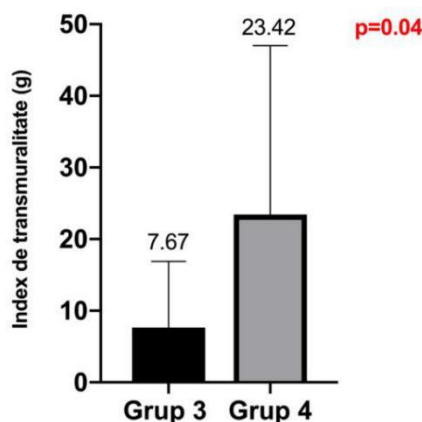


Figura 24. Indexul de transmuralitate (g) și nivelele de hs-CRP în ziua a 5a

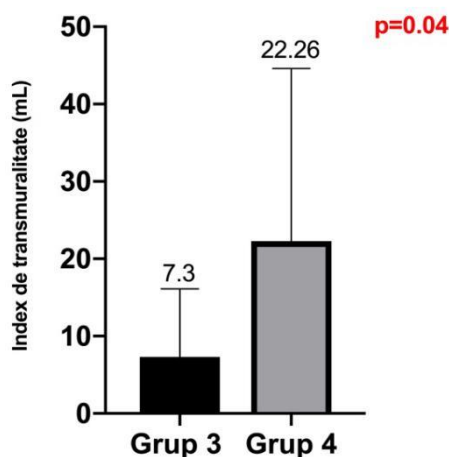


Figura 25. Indexul de transmuralitate (mL) și nivelele de hs-CRP în ziua a 5a

3.5. Discuții

La momentul actual este binecunoscut faptul că inflamația cronică este asociată cu o progresie accelerată a bolii aterosclerotice în paralel cu vulnerabilizarea plăcilor coronariene, cu extinderea substanțial mai mare a zonei de infarct, respectiv cu o rată mai mare a evenimentelor cardiovasculare majore [176-178]. Faza acută a infarctului miocardic este caracterizată de prezența unui răspuns inflamator intens, asociind nivele circulante crescute ale citokinelor pro-inflamatorii, respectiv ale proteinelor de fază acută, precum IL-6 sau PCR.

Mai mult decât atât, unele studii au indicat prezența nivelelor crescute ale PCR înalt sensitive drept un predictor independent al dezvoltării insuficienței cardiace [179]. Corelația dintre dimensiunea infarctului miocardic și nivelele IL-6, respectiv PCR, a fost îndelung cercetată, fiind bine elucidată la momentul actual, dar în toate studiile derulate până la acest moment extensia necrozei miocardice s-a bazat pe rezultatele analizelor de laborator (nivel seric de troponină), respectiv pe evaluarea ecocardiografică. Studiul de față utilizează imagistica RMN prin LGE drept gold standard pentru evaluarea volumelor și funcției VS, dar și pentru o mai bună caracterizare a zonei de necroză miocardică.

Karpinski et al. a identificat o corelație pozitivă între nivelele ridicate ale IL-6 și hs-CRP, din faza acută a pacienților cu STEMI, și alterarea funcției sistolice (OR=1.27, $p=0.02$; OR=1.14, $p=0.05$), respectiv diastolice a VS (OR=1.14, $p=0.03$; OR=1.05, $p=0.01$), funcție determinată ecocardiografic. Mai mult, nivele plasmatice crescute ale IL-6 și ale hs-CRP au fost identificate drept predictori independenți ai disfuncției ventriculare stângi la 6 luni de la evenimentul acut [180]. Rezultatele studiului de față susțin datele existente în literatura de specialitate, întrucât grupul pacienților cu un nivel ridicat al hs-CRP la baseline au prezentat alterarea funcției sistolice și diastolice a VS, fapt evidențiat prin valori semnificativ mai reduse ale FEVS, VEDVS, asociat unor VEDVS semnificativ mai mari. Aceste rezultate pot constitui semnele unei remodelări nefavorabile identificate prin evaluarea RMN la 1 lună post-infarct, în rândul pacienților cu un răspuns inflamator mai pronunțat.

Într-un studiu care a inclus 1028 de pacienți cu STEMI tratat prin PCI primar, Ritschel et al. a descris prezența unor corelații pozitive între nivelul circulant al IL-6 și al hs-CRP și extensia necrozei miocardice, evidențiată prin valorile maxime al troponinei, respectiv alterarea FEVS determinate ecocardiografic la 3 luni post-infarct la pacienții cu un nivel înalt al biomarkerilor inflamatori la baseline [181].

Studii precedente au indicat extensia zonei de infarct, evaluată prin imagistică RMN, drept un bun predictor al remodelării ventriculare și al ratei evenimentelor adverse pe termen lung [182-184]. Numeroase studii au dezbătut dilema legată de originea prezenței statusului inflamator ridicat, ca rezultat al răspunsului sistemului imun la injuria miocardică sau mai degrabă ca un marker al magnitudinii injuriei miocardice [182]. Răspunsul inflamator sistemic este însă preconditionat de o serie de factori de risc asociați, precum vârsta înaintată, bolile hematologice, alterarea funcției renale sau hepatice [185-187].

În cadrul studiului de față pacienții cu un status inflamator crescut la baseline, exprimat prin nivele înalte ale hs-CRP, au prezentat o extensie semnificativ mai mare a zonei de infarct. Subiecții prezentând un procent al extensiei zonei infarctizate peste 20% au asociat nivele de 3 ori mai mari ale hs-CRP plasmatice la baseline comparativ cu pacienții cu o extensie mai mică a zonei de infarct. Totuși această diferență semnificativă nu s-a constatat în rândul pacienților aparținând grupelor cu o extensie redusă a zonei de infarct (IS<10% vs. 10-20%). Aceste rezultate au fost și mai reprezentative în urma analizei valorilor hs-CRP în ziua a 5 a, când pacienții cu o extindere mare a zonei infarctizate, peste 20%, au prezentat valori de 10 ori mai mari ale hs-CRP comparativ pacienților cu o zonă redusă a necrozei miocardice, sub 10%, respectiv nivele de 3 ori mai mari ale hs-CRP comparativ subiecților cu o extensie a zonei de infarct cuprinsă între 10 și 20%, ceea ce arată că persistența unui status inflamator accentuat la 5 zile după infarct reprezintă un marker mai fidel pentru predicția răspunsului miocardic la injurie.

Indexul de transmuralitate al cicatricii miocardice a fost identificat de asemenea ca prezentând valori semnificativ mai mari în grupul

pacienților cu nivele înalte ale biomarkerilor inflamatori, prezentând însă semnificație statistică doar pentru nivelele determinate în ziua a 5a.

IL-6, un puternic factor de stimulare a producției de hs-CRP, a prezentat un trend asemănător, înregistrând valori plasmatice circulante semnificativ mai mari în grupul pacienților cu o extensie importantă a zonei de infarct comparativ grupurilor cu extensie mică/intermediară. Aceste rezultate indică elevația nivelelor de IL-6 și hs-CRP în corelație strânsă extensiei zonei miocardice implicate în procesul de necroză.

În perspectivă, cuantificări ulterioare ale IL-6 și hs-CRP sunt necesare pentru stabilirea momentului ideal de determinare al biomarkerilor inflamatori care să descrie cu acuratețe maximă impactul necrozei miocardice, oferind în acest sens o valoare predictivă referitor la procesul de remodelare, respectiv la rata de evenimente cardiovasculare majore.

3.6. Concluzii

Prezența unui status inflamator crescut, exprimat prin nivele serice înalte ale hs-CRP în ziua 1 post-infarct STEMI revascularizat au fost asociate unei extensii semnificativ mai mari a zonei de necroză miocardică, unui grad de transmuralitate mai extins a țesutului cicatriceal, respectiv unei funcții sistolice și diastolice ventriculare stângi alterate, exprimate prin FEVS, VEDVS, VESVS, cuantificate la 1 lună de la evenimentul acut prin imagistică RMN cardiacă.

Comparativ statusului inflamator de la baseline, persistența la 5 zile de la infarct a unor nivele crescute ale biomarkerilor inflamatori a prezentat o mai bună corelație extensiei zonei de infarct dar și indexului de transmuralitate.

Nivelele serice ale IL-6 determinate la baseline au fost de asemenea corelate gradului de extensie a țesutului cicatriceal miocardic. Examinarea cardiacă prin RMN permite o urmărire detaliată, de o mai mare acuratețe a pacienților supraviețuitori unui infarct miocardic. Studiul de față arată că

metodele complexe de urmărire paraclinică și imagistică pot prezice apariția evenimentelor adverse într-un orizont de timp îndelungat în rândul pacienților vulnerabili care au suferit un eveniment coronarian acut.

4. Substudiu 2 - Impactul răspunsului mediat inflamator asupra remodelării ventriculare în perioada post-infarct

4.1. Introducere

Inflamația constituie o componentă critică în procesul de vindecare tisulară ulterior injuriei miocardice ischemice. În perioada post-infarct miocardic, un răspuns celular coordonat constituit din 3 faze succesive este necesar unui proces reparator suficient, respectiv formării țesutului cicatricial [188]. Totuși, în anumite subgrupe de pacienți, același proces mediat inflamator responsabil de restabilirea integrității tisulare poate fi modulat inadecvat contribuind la procesul de remodelare adversă post-infarct [189]. Progresia și rezoluția în timp a acestor faze ale răspunsului inflamator sunt indispensabile unui proces de vindecare adecvat. Lipsa rezoluției incomplete sau prezența expresiei crescute a oricărei faze conduce la apariția dilatării ventriculare cu remodelarea adversă subsecventă [189-191].

Din punct de vedere fiziopatologic remodelarea adversă constituie un proces dinamic desfășurat la nivel tisular, celular și molecular, caracterizat de modificări în geometria ventriculară, rigiditatea și funcția VS, afectând atât zona ischemică, cât și miocardul non-infarctizat. În evoluție remodelarea VS poate conduce la insuficiență cardiacă și aritmii ventriculare, contribuind la creșterea mortalității [192,193]. În acest sens, identificarea pacienților cu o probabilitate înaltă de a dezvolta remodelare ventriculară post-infarct prezintă implicații critice în stratificarea riscului în faza acută [189].

În ciuda reducerii mortalității pe termen scurt în rândul pacienților cu STEMI, ca rezultat al îmbunătățirii strategiilor terapeutice, s-a observat o creștere substanțială a morbidității pe termen lung în rândul acestor pacienți secundar dezvoltării insuficienței cardiace cronice [194-196]. Remodelarea ventriculară este caracterizată de creșterea progresivă a volumelor ventriculare. Creșterea VESVS poate precede augmentarea VEDVS, ca o consecință a alterării funcției ventriculare stângi urmate de

o reducere a volumului bătaie [197]. O definiție arbitrară a remodelării ventriculare, dar larg utilizată în cadrul studiilor de follow-up, este reprezentată de o creștere în evoluție cu peste 20% a VEDVS față de prima evaluare imagistică post-infarct [198].

Principalele tehnici imagistice utilizate în evaluarea noninvazivă a volumelor ventriculare sunt reprezentate de ecocardiografie și rezonanța magnetică nucleară (RMN) [199,200]. Tehnica RMN de încărcare tardivă cu gadolinium (late gadolinium enhancement - LGE CMR) a fost descrisă drept gold standard la momentul actual, fiind superioară altor tehnici imagistice în caracterizarea țesutului cicatriceal și predicția apariției remodelării VS post-infarct [201-203].

Ecocardiografia speckle tracking poate identifica deformarea timpurie a miocardului, furnizând informații referitoare la funcția țesutului miocardic, informații cu o valoare incrementală FEVS în termeni de prognostic al recuperării funcționale a VS și a evoluției clinice și prezentând potențial predictiv pentru dezvoltarea remodelării ventriculare stângi în perioada de follow-up [204,205]. Abilitatea parametrilor de speckle tracking de a prezice extensia și transmuralitatea necrozei miocardice post-infarct indică posibilul rol al acestora în predicția remodelării ventriculare subsecvente [206,207].

Adițional unei mai bune corelații cu gradul de extensie al zonei de infarct, comparativ FEVS, strain-ul longitudinal global (GLS – global longitudinal strain) permite evaluarea prognostică cu o valoare clinică importantă în predicția apariției insuficienței cardiace, putând fi considerat drept un marker al remodelării capabil de a prezice o disfuncție VS subsecventă [208,209]. Evaluarea non-invazivă a mecanicii cardiace, prin ecocardiografie speckle tracking, constituie o abordare puțin costisitoare și reproductibilă care permite stratificarea pacienților cu risc înalt post-infarct care ar necesita o urmărire mai atentă, respectiv un management mai agresiv, în perioada de follow-up.

4.2. Ipoteză/Obiective

Scopul studiului îl constituie evaluarea efectului răspunsului mediat inflamator din faza acută post-infarct, cuantificat pe baza valorilor plasmatice ale hs-CRP, asupra procesului de remodelare structurală și a contractilității ventriculului stâng, evaluat pe baza parametrilor imagistici de RMN cardiac și ecocardiografie speckle tracking, la pacienții cu infarct miocardic STEMI revascularizați în fereastra terapeutică.

4.3. Material și metodă

4.3.1. Populația studiului

Substudiul de față a constituit un studiu prospectiv observațional, non-randomizat, care a inclus 25 de pacienți diagnosticați cu infarct miocardic acut STEMI revascularizați cu succes în primele 12 ore de la debutul simptomatologiei, în conformitate cu indicațiile curente ale ghidului Societății Europene de Cardiologie. Înrolarea pacienților s-a derulat în Unitatea de Terapie Intensivă Coronariană din cadrul Clinicii de Cardiologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș.

Criterii de includere:

- pacienți diagnosticați cu infarct miocardic acut STEMI revascularizat în primele 12 ore de la debutul simptomatologiei
- indice de masă corporală (IMC) sub 40 kg/m²
- vârsta peste 18 ani
- furnizarea consimțământului informat scris.

Criterii de excludere:

- eveniment coronarian acut documentat în luna precedentă includerii în studiu
- dezacordul cu privire la furnizarea consimțământului informat scris
- intoleranța la substanța de contrast (Gadolinium)
- condiții asociate care contraindică examinarea RMN
- femei în perioada sarcinii sau lăuziei
- femei în perioada fertilă în lipsa unui tratament contraceptiv

- boală cronică renală (rată de filtrare glomerulară $<60\text{ml/min/1.73m}^2$) sau disfuncție renală acută ce necesită hemodializă
- orice formă de neoplazie documentată în ultimii 3 ani anterior înrolării
- speranța de viață sub 1 an.

4.3.2. Distribuția populației generale în grupurile studiului

Pacienții înrolați în cadrul studiului au fost distribuiți în două grupuri pe baza nivelului seric al hsCRP determinat la baseline după cum urmează: Grup 1 – pacienți cu IM STEMI și un răspuns inflamator redus în ziua 1 post-infarct ($\text{hsCRP} \geq 3.37\text{mg/L}$), respectiv Grup 2 – pacienți cu IM STEMI asociind un răspuns inflamator crescut ($\text{hsCRP} < 3.37\text{mg/L}$). Nivelul de cut-off al hsCRP a fost stabilit la valoarea mediană înregistrată în cadrul studiului – 3.37 mg/L .

4.3.3. Ecocardiografia speckle tracking s-a efectuat conform metodologiei prezentate anterior la pct. 2.1.3

4.3.4. RMN cardiac și post-procesarea achizițiilor s-au efectuat conform aceluiași protocol utilizat și la substudiul 1 la pct. 3.3.5.

4.3.5. Etică

Protocolul de studiu a fost aprobat de către Comisia de Etică a Cercetării Științifice din cadrul Universității de Medicină Farmacie Științe și Tehnologie Târgu-Mureș, respectiv de către Comisia de Etică a Cercetării Științifice a Spitalului Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș. Fiecare etapă a studiului s-a desfășurat în conformitate cu Codul de Etică a Declarației Asociației Medicale Mondiale de la Helsinki. Fiecare pacient înrolat în studiu a furnizat consimțământul scris informat.

4.3.6. Analiza statistică

Analiza statistică a datelor rezultate în urma studiului a fost efectuată utilizând soft-ul GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Inc., San Diego, USA). Testul de normalitate a fost aplicat pentru toate variabilele. Valorile continue au fost exprimate sub forma de medie $\pm$ deviația standard. Variabilele categorice au fost prezentate ca valoare și procentaj. Pentru analiza comparativă a variabilelor între cele două grupe ale studiului s-a utilizat testul t-Student pentru datele pereche, respectiv testul Mann-Whitney pentru datele nepereche. Pentru analiza statistică a variabilelor categorice a fost utilizat testul Fischer. Analiza regresiei logistice a fost utilizată pentru determinarea corelațiilor dintre valorile hsCRP și parametrii de performanță, respectiv de remodelare ventriculară stângă. O valoare $p > 0.05$ a fost stabilită ca și prag de semnificație statistică.

4.4. Rezultate

4.4.1 Date demografice și factori de risc cardiovascular

Datele demografice și principalii factori de risc cardiovascular urmăriți în populația studiului sunt centralizați în Tabelul 1.

Tabel 1. Caracteristici demografice și factori de risc cardiovascular

	Populația generală (n=25)	Grup 1 Nivel redus hs-CRP (n=12)	Grup 2 Nivel crescut hs-CRP (n=13)	Valoare P
Vârsta, ani	54.89±10.01	60.76 ± 9.37	61.86 ± 10.54	0.6720
Sex masculin, n (%)	13 (54%)	6 (50%)	7 (53.84%)	0.7773
Obezitate, IMC>25 kg/m ² , n (%)	10 (40%)	4 (33.33%)	6 (42.85%)	0.3078
HTA, n (%)	9 (36%)	3 (25%)	6 (42.85%)	0.0109
Dislipidemie, n (%)	209.3 ± 59.43	202.7 ± 9.14	213.1 ± 8.38	0.1942
Diabet Zaharat, n (%)	8 (32%)	4 (33.33%)	4 (30.76%)	0.7609
Tabagism, n (%)	15 (60%)	7 (58.33%)	8 (61.53%)	0.7734
Istoric de BC, n (%)	12 (48%)	6 (50%)	6 (46.15%)	0.6712
Istoric de AVC, n (%)	3 (12%)	1 (8.33%)	2 (15.38%)	0.2764

*IMC – indice de masă corporală; HTA – hipertensiune arterială; BC – boală coronariană; IMA – infarct miocardic acut; AVC – atac vascular cerebral

Vârsta medie în populația studiului a fost de 54.89 ± 10.01 ani. Nu s-au observat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește vârsta medie în cele două grupuri ale studiului (Grup 1 - 60.76 ± 9.37 ani vs. Grup 2 - 61.86 ± 10.54 ani, $p=0.6720$)(Figura 1).

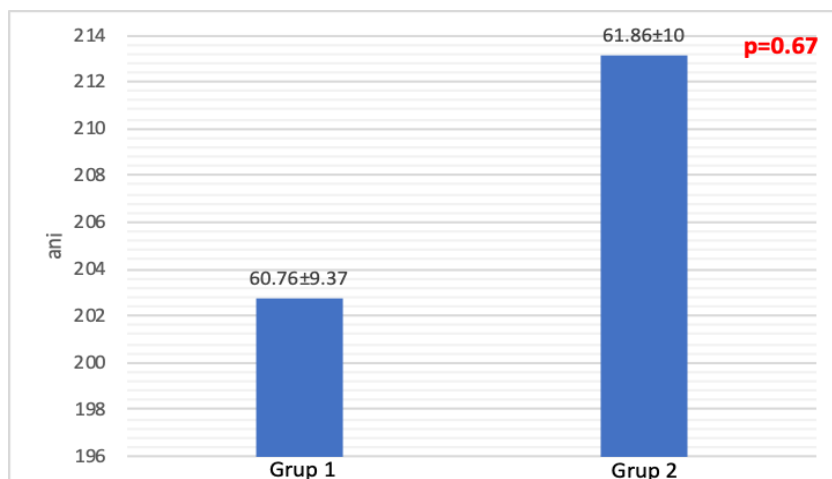


Figura 1. Vârsta medie în grupurile studiului

Nu s-au identificat diferențe semnificative statistic din punct de vedere al incidenței sexului masculin în cele două grupe ale studiului (Grup 1 – 50% vs. Grup 2 – 53.33%, $p=0.77$)(Figura 2).

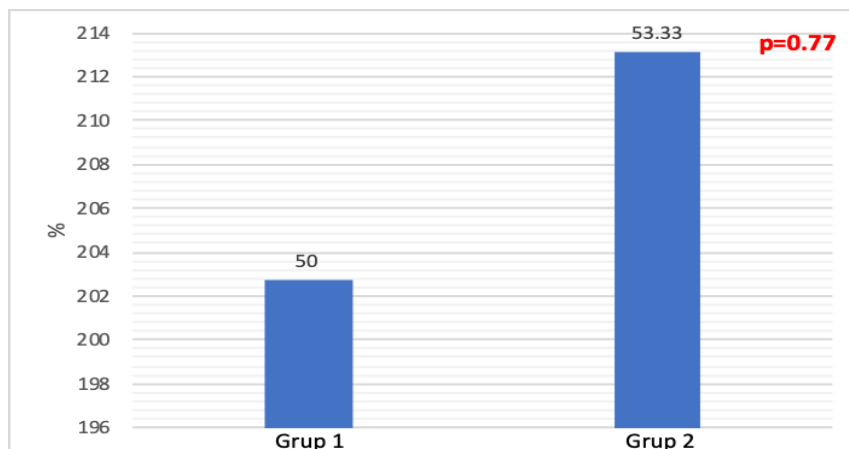


Figura 2. Incidența sexului masculin în grupurile studiului

Referitor la incidența obezității, nu s-au identificat diferențe semnificative statistic între grupurile studiului (Grup 1 – 33.33% vs. Grup 2 – 42.85%, $p=0.3$)(Figura 3).

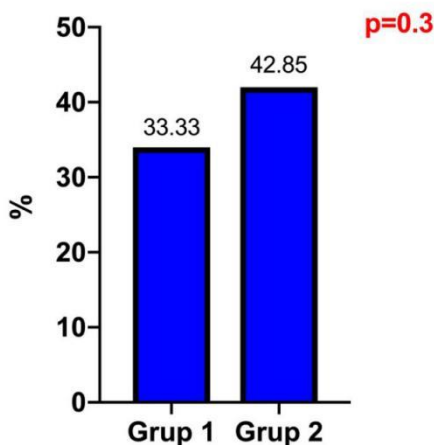


Figura 3. Incidența obezității în grupurile studiului

Grupul pacienților cu un nivel ridicat al hs-CRP la baseline a prezentat o incidență semnificativ mai mare a HTA comparativ grupului cu un nivel redus al hs-CRP (Grup 1 – 25% vs. Grup 2 – 42.85%, $p=0.01$)(Figura 4).

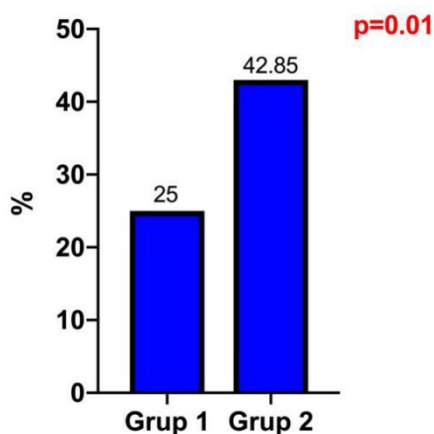


Figura 4. Incidența Hipertensiunii Arteriale în grupurile studiului

Nu s-au identificat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri ale studiului referitor la valoarea medie a colesterolului total (Grup 1 – 202.7 ± 9.14 mg/dL vs. Grup 2 – $213.8.38 \pm 8.38$ mg/dL, $p=0.19$)(Figura 5).

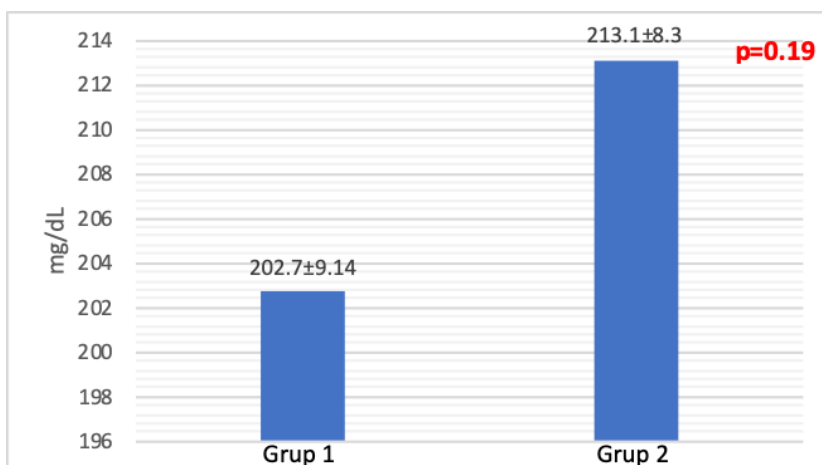
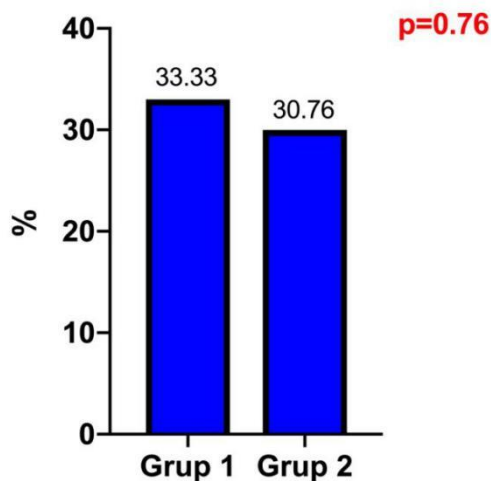


Figura 5. Valoare medie colesterol total în grupurile studiului

În ceea ce privește incidența Diabetului Zaharat, ca factor de risc cardiovascular, nu s-au identificat diferențe semnificative între grupurile studiului (Grup 1 – 33.33% vs. Grup 2 – 30.75%, $p=0.76$)(Figura 6).



Fiigura 6. Incidența Diabetului Zaharat în grupurile studiului

Nu s-au identificat diferențe semnificative statistic între grupurile studiului referitor la incidența tabagismului cronic (Grup 1 – 58.33% vs. Grup 2 – 61.53%, $p=0.77$)(Figura 7).

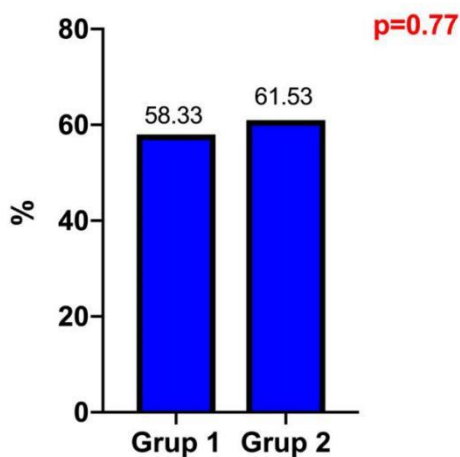


Figura 7. Incidența tabagismului cronic în grupurile studiului

Referitor la incidența bolii coronariene în istoricul medical al pacienților nu s-au identificat diferențe semnificative între cele două

grupuri ale studiului (Grup 1 – 50% vs. Grup 2 – 46.15%, $p=0.67$)(Figura 8).

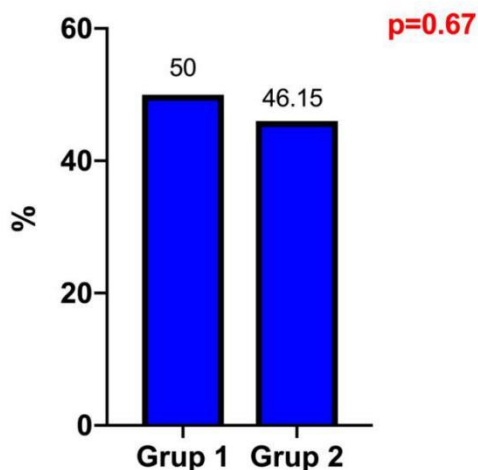


Figura 8. Incidența bolii coronariene în istoricul medical în grupurile studiului

Nu s-au identificat diferențe semnificative statistic între grupurile studiului în ceea ce privește incidența atacului vascular cerebral ischemic în istoricul medical (Grup 1 – 8.33% vs. Grup2 – 15.38%, $p=0.27$)(Figura 9).

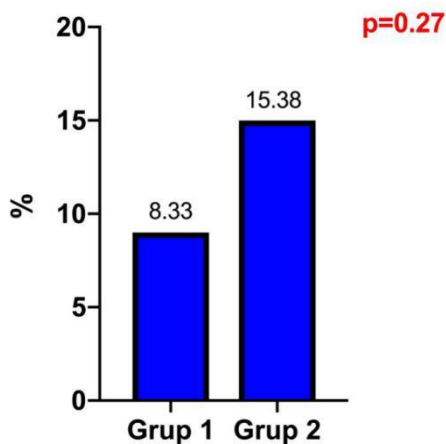


Figura 9. Incidența AVC în istoricul medical în grupurile studiului

4.4.2. Parametrii imagistici și statusul inflamator

Principalii parametri de ecocardiografie speckle tracking și RMN cardiac determinați în ziua a 7a, respectiv la 1 lună post-infarct, în populația studiului, sunt centralizați în Tabelul 2.

Tabel 2. Principalii parametri de ecocardiografie și RMN cuantificați în populația studiului

	Populația generală (n=25)	Grup 1 Nivel redus hs-CRP (n=12)	Grup 2 Nivel crescut hs- CRP (n=13)	Valoare p
FEVS baseline (%)	56.08±9.4 2	59.75±7.41	52.42±10.08	0.05
FEVS 1 lună (%)	54.58±9.5 4	58.0±7.9	51.17±10.12	0.07
GLS baseline (%)	- 14.78±2.4 9	-16.33±1.5	-13.23±2.35	0.0006
GLS 1 lună (%)	- 12.98±2.1 4	-14.5±1.56	-11.47±1.45	<0.0001
VEDVS baseline (mL)	122.1±43. 43	125.9±58.86	118.3±21.11	0.92
VEDVS 1 lună (mL)	145.9±54. 92	144.0±72.7	147.8±31.85	0.46
VESVS baseline (mL)	55.08±26. 9	52.58±32.87	57.58±20.46	0.19
VESVS 1 lună (mL)	68.38±36. 1	62.67±42.6	74.08±28.98	0.18
% remodelare diastolică	0.19±0.1	0.13±0.04	0.24±0.11	0.005
% remodelare sistolică	0.23±0.1	0.18±0.06	0.28±0.12	0.02

Δ VEDVS (mL)	23.83 $\pm$ 15.93	18.08 $\pm$ 14.82	29.58 $\pm$ 15.47	0.01
Δ VESVS (mL)	13.29 $\pm$ 10.68	10.08 $\pm$ 10.43	16.5 $\pm$ 10.35	0.006
High transmural extent (g)	18.01 $\pm$ 14.24	10.48 $\pm$ 8.45	25.55 $\pm$ 15.11	0.006
Extensia zonei de infarct (%)	17.23 $\pm$ 6.82	13.27 $\pm$ 4.43	21.18 $\pm$ 6.6	0.002

4.4.2.1 Parametrii de ecocardiografie și statusul inflamator

Pacienții grupului cu un status inflamator crescut la baseline au prezentat valori semnificativ mai mici ale FEVS, cuantificată ecocardiografic în ziua a 7a post-infarct, comparativ cu pacienții cu un nivel redus al hsCRP, aparținând primului grup al studiului (Grup 2 - 52.42 $\pm$ 10.08% vs. Grup 1 - 59.75 $\pm$ 7.41%, $p=0.05$)(Figura 10).

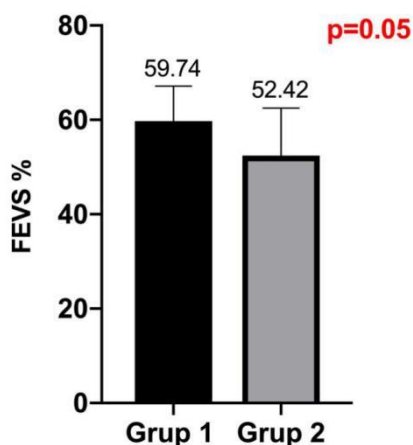


Figura 10. Valoarea medie a FEVS determinată în ziua a 7a în grupurile studiului

Cuantificarea VEDVS, prin ecocardiografie, la baseline a identificat valori mai mari în grupul pacienților cu nivele serice reduse ale hsCRP dar fără a se atinge pragul de semnificație statistică (Grup 1 - 125.9 $\pm$ 58.86mL vs. Grup 2 - 118.3 $\pm$ 21.11mL, $p=0.92$)(Figura 11).

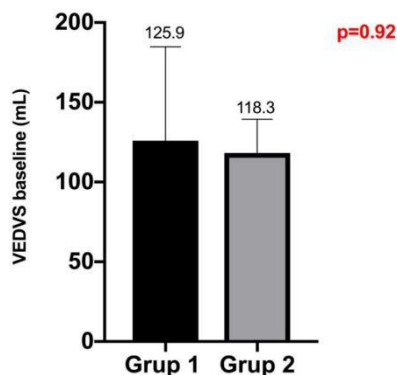


Figura 11. Valorile medii ale VEDVS la baseline în grupurile studiului

Referitor la VESVS determinat la baseline deși pacienții grupului cu un status inflamator crescut au prezentat valori mai mari, diferențele nu au fost semnificative statistic (Grup 1 - 52.58 ± 32.87 mL vs. Grup 2 - 57.58 ± 20.46 mL, $p=0.46$)(Figura 12).

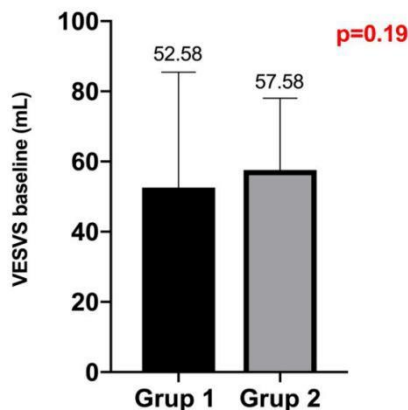


Figura 12. Valorile medii ale VESVS la baseline în grupurile studiului

Evaluarea prin ecocardiografie speckle tracking, efectuată în ziua a 7a post-infarct a identificat valori semnificativ mai reduse ale GLS în rândul pacienților cu nivele crescute ale hsCRP, comparativ subiecților primului grup (Grup 1: $-16.33 \pm 1.5\%$ vs. Grup 2: $-13.23 \pm 2.35\%$,

$p=0.006$)(Figura 13), indicând alterarea mai pronunțată a cineticii miocardice la pacienții cu status inflamator mai exacerbat.

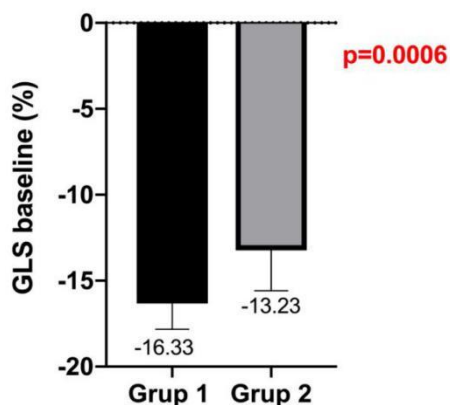


Figura 13. Valoarea medie a GLS la baseline în grupurile studiului

Această observație a fost confirmată și de analiza prin regresie liniară a corelației dintre valorile de vârf ale hs-CRP și valorile GLS la baseline. Mai mult, analiza statistică a datelor a evidențiat prezența unei corelații pozitive înalt semnificative statistic între valoarea serică maximă a hsCRP și GLS, determinate în ziua a 7a ($r=0.5395$, $p=0.006$)(Figura 14).

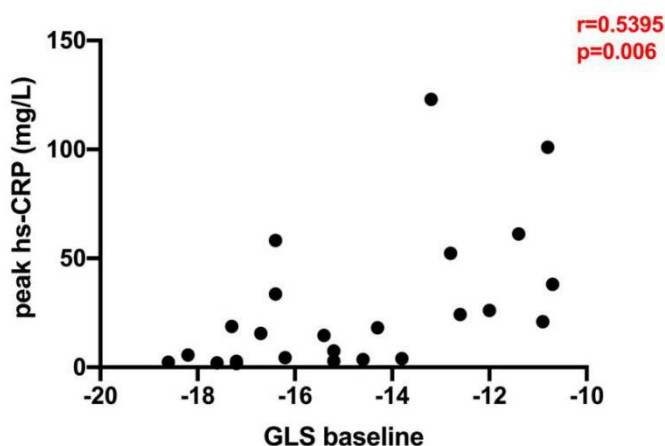


Figura 14. Corelația dintre GLS și valoarea peak a hsCRP determinate în ziua a 7a

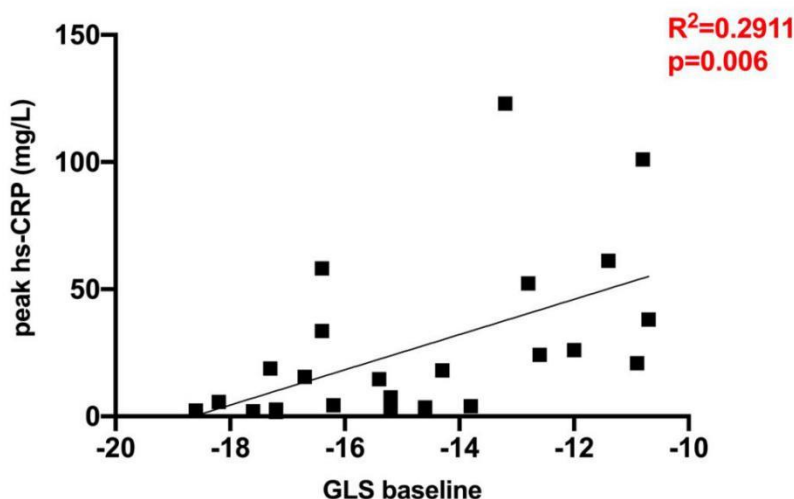


Figura 15. Regresia lineară dintre GLS și valoarea peak a hsCRP determinate în ziua a 7a

Aceeași diferență semnificativă statistic s-a observat și pentru determinarea GLS la 1 lună post-infarct, pacienții cu un status inflamator alterat prezentând în continuare valori semnificativ mai reduse ale acestui parametru (Grup 1: $-14.5 \pm 1.56\%$ vs. Grup 2: $-11.47 \pm 1.45\%$, $p < 0.0001$)(Figura 16), ceea ce indică menținerea la 1 lună a alterării cineticii miocardice la pacienții cu status inflamator crescut la baseline.

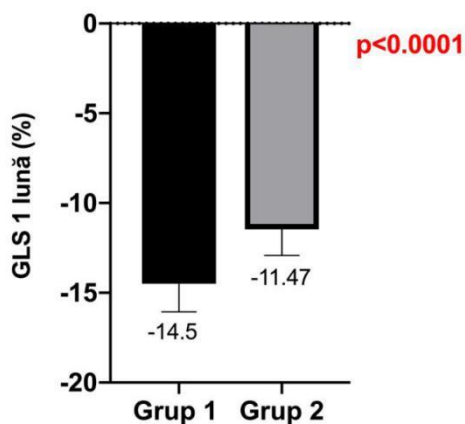


Figura 16. Valoarea medie a GLS la 1 lună post-infarct în grupurile studiului

Valoarea determinată a GLS la 1 lună post-infarct a prezentat de asemenea o corelație pozitivă, puternic semnificativă statistic, cu valoarea serică maximă a hsCRP cuantificată în ziua a 7a post-infarct ($r=0.5813$, $p=0.002$)(Figura 17).

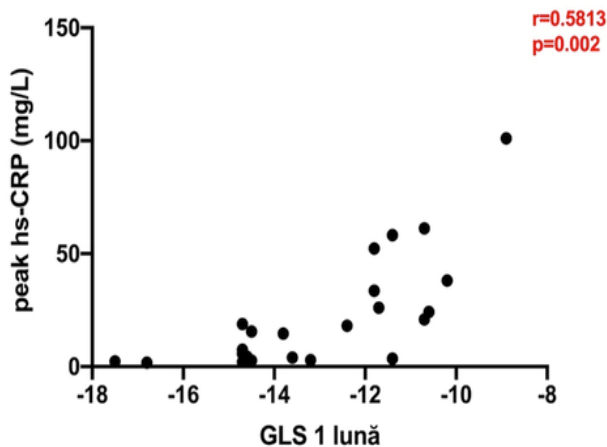


Figura 17. Corelația dintre GLS la 1 lună post-infarct și valoarea serică maximă a hsCRP

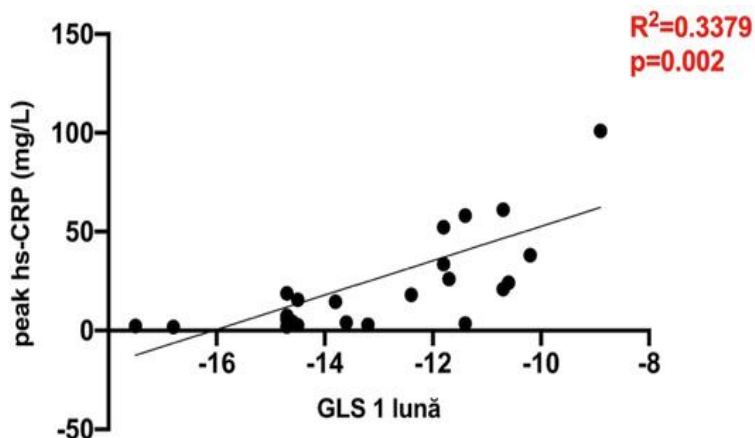


Figura 18. Regresia lineară între GLS la 1 lună post-infarct și valoarea serică maximă a hsCRP

4.4.2.2. Parametrii determinați prin RMN cardiac și statusul inflamator

Determinarea FEVS la 1 lună post-infarct prin RMN cardiac a identificat în continuare o funcție ventriculară stângă mai depreciață în grupul pacienților cu un status inflamator alterat, fără a se atinge însă pragul de semnificație statistică (Grup 1 - $58.0 \pm 7.9\%$ vs. Grup 2 - $51.17 \pm 10.12\%$, $p=0.07$)(Figura 19).

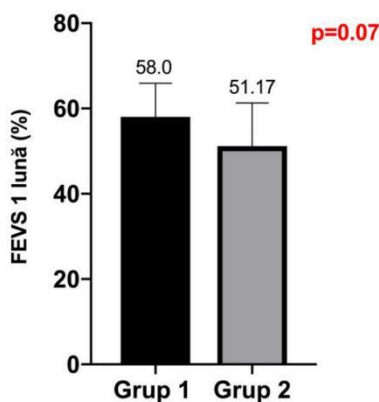


Figura 19. Valoarea medie a FEVS determinată la 1 lună post-infarct în grupurile studiului

Evaluarea VEDVS la 1 lună post-infarct nu a identificat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri ale studiului (Grup 1 - 144.0 ± 72.7 mL vs. Grup 2 - 147.8 ± 31.85 mL, $p=0.46$)(Figura 20).

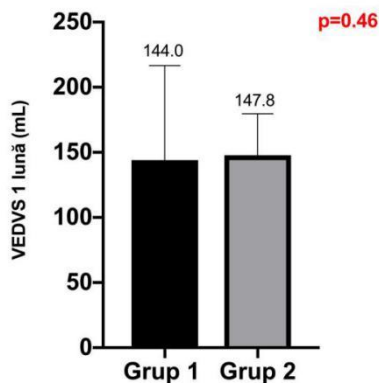


Figura 20. Valoarea medie a VEDVS la 1 lună post-infarct în grupurile studiului

Nu s-au identificat diferențe semnificative statistic între grupurile studiului nici în ceea ce privește valoarea medie a VESVS, determinată la 1 lună post-infarct (Grup 1 - 62.67 ± 42.6 mL vs. Grup 2 - 74.08 ± 28.98 mL, $p=0.18$)(Figura 21).

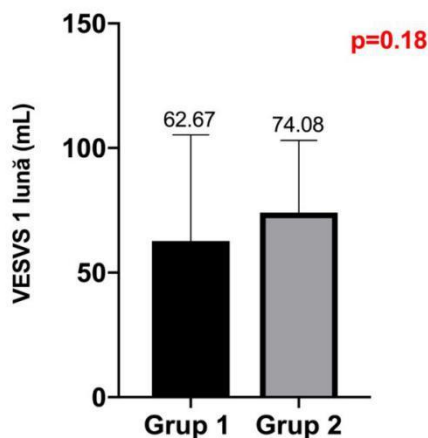


Figura 21. Valoarea medie a VESVS la 1 lună post-infarct în grupurile studiului

În schimb, grupul pacienților cu un status inflamator crescut la baseline a prezentat în evoluție un grad semnificativ mai mare al remodelării ventriculare comparativ pacienților cu un nivel redus al hsCRP (Grup 1 - $0.18 \pm 0.06\%$ vs. Grup 2 - $0.28 \pm 0.12\%$, $p=0.02$) (Figura 22).

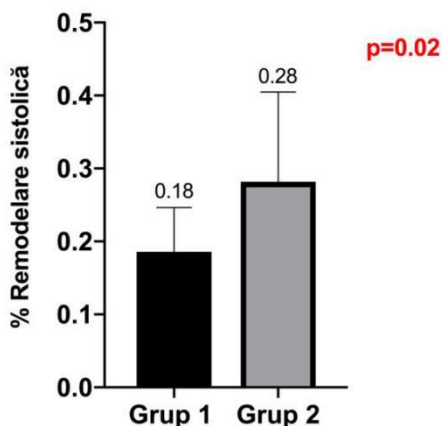


Figura 22. Valoarea medie a % de remodelare sistolică în grupurile studiului

Această diferență semnificativă statistic s-a observat și în ceea ce privește procentul de remodelare diastolică dezvoltat în evoluție (Grup 1 - $0.13 \pm 0.04\%$ vs. Grup 2 - $0.24 \pm 0.11\%$, $p=0.005$) (Figura 23).

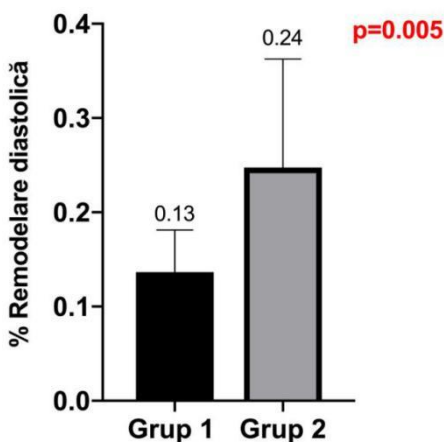


Figura 23. Valoarea medie a % de remodelare diastolică în grupurile studiului

Grupul pacienților cu nivele serice ridicate ale hsCRP la baseline au prezentat valori semnificativ mai mari ale variației VEDVS comparativ cu pacienții din grupul cu un status inflamator redus (Grup 1 - 18.08 ± 14.82 mL vs. Grup 2 - 29.58 ± 15.47 mL, $p=0.01$)(Figura 24).

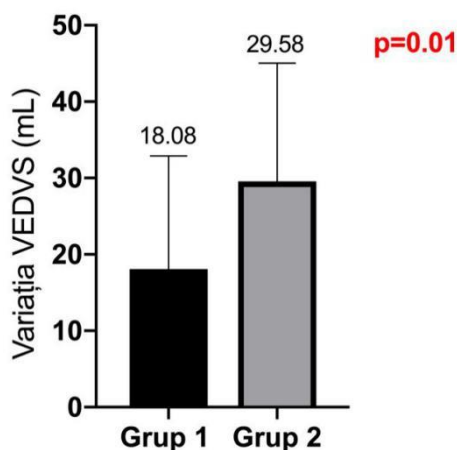


Figura 24. Valoarea medie a Δ VEDVS (mL) în grupurile studiului

Aceeași diferență s-a păstrat și pentru variația volumelor end-sistolice ale VS (Grup 1 - 10.08 ± 10.43 mL vs. Grup 2 - 16.5 ± 10.35 mL, $p=0.006$)(Figura 25).

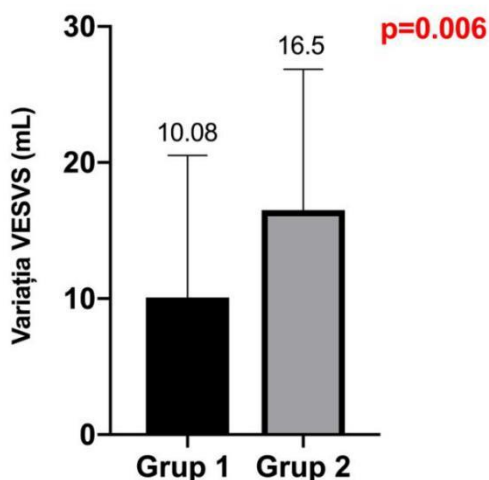


Figura 25. Valoarea medie a Δ VESVS (mL) în grupurile studiului

Referitor la procentul extensiei zonei de infarct, grupul pacienților cu un status inflamator crescut au prezentat o extensie semnificativ mai mare a zonei de infarct comparativ cu pacienții cu un status inflamator redus (Grup 1 - $13.27 \pm 4.43\%$ vs. Grup 2 - $21.18 \pm 6.6\%$, $p=0.002$) (Figura 25).

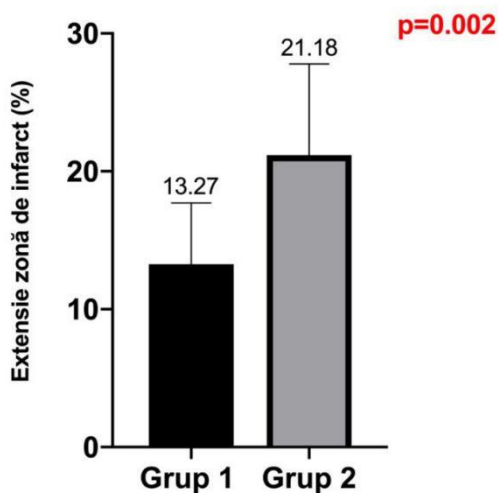


Figura 25. Valoarea medie a extensiei zonei de infarct (%) în grupurile studiului

Mai mult, analiza prin regresie liniară a demonstrat că valoarea hsCRP la baseline se corelează semnificativ cu procentul de extensie a zonei de infarct ($r=0.4016$, $p=0.05$)(Figura 26).

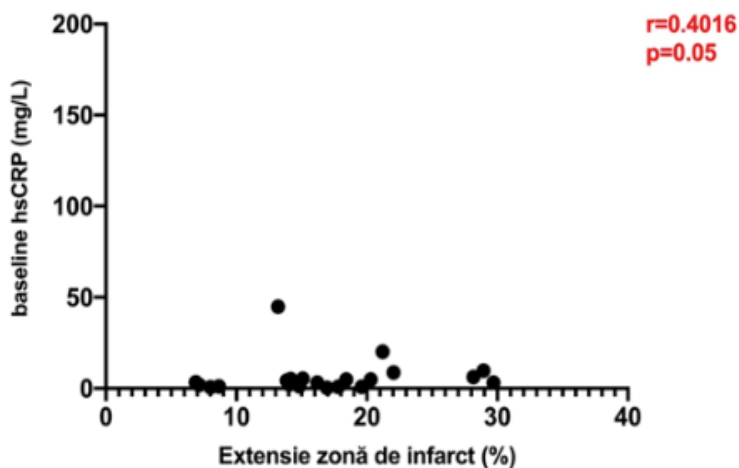


Figura 26. Corelația dintre extensia zonei de infarct (%) și hsCRP la baseline

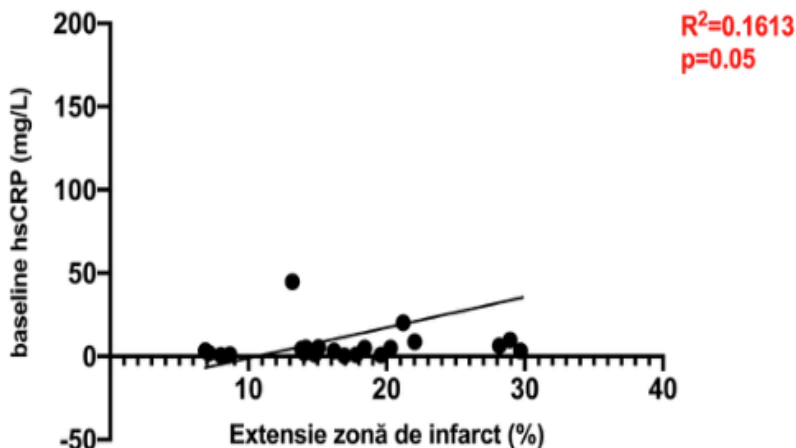


Figura 27. Regresie lineară între extensia zonei de infarct (%) și hsCRP la baseline

Aceeași corelație pozitivă semnificativă statistic s-a identificat și între extensia zonei de infarct și peak-ul hsCRP din ziua a 7a post-infarct ($r=0.4727$, $p=0.01$)(Figura 28).

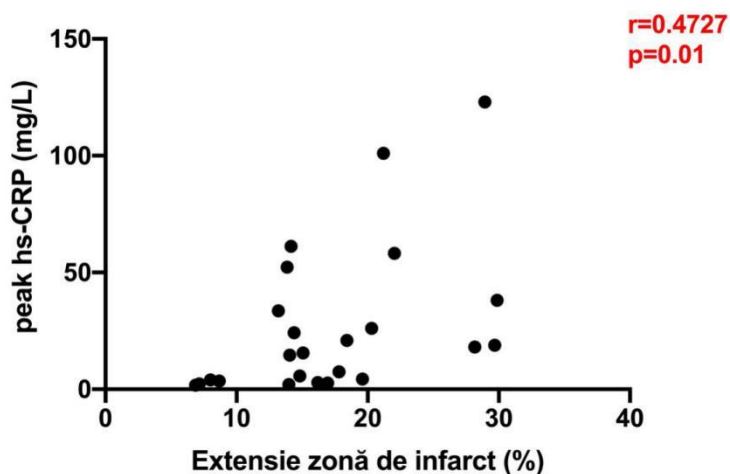


Figura 28. Corelația dintre extensia zonei de infarct (%) și peak hsCRP în ziua a 7a

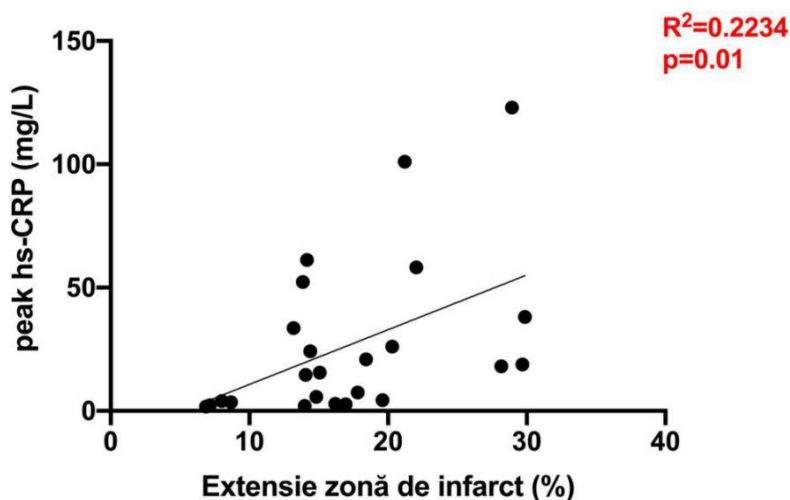


Figura 29. Regresia lineară între extensia zonei de infarct (%) și peak hsCRP în ziua a 7a

Grupul pacienților cu un status inflamator alterat au prezentat un grad mai crescut de extensie transmurală a zonei de infarct, cu valori duble ale indicelui de transmuralitate (g), comparativ cu pacienții cu nivele plasmatiche reduse ale hsCRP (Grup 1 - 10.48 ± 8.45 g vs. Grup 2 - 25.55 ± 15.11 g, $p=0.006$)(Figura 30).

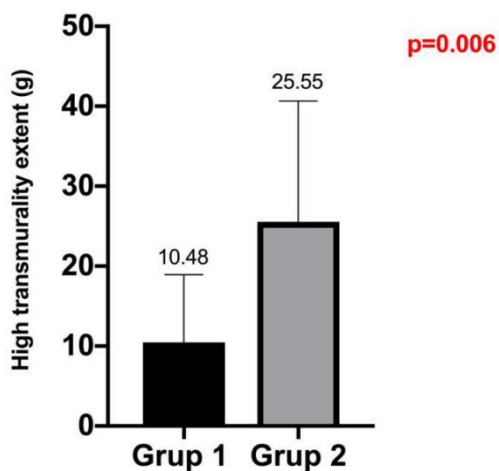


Figura 30. Valoarea medie a Indicelui de transmuralitate (g) în grupurile studiului

Analiza prin regresie lineară nu a identificat însă prezența unei corelații cu semnificație statistică între extensia transmuralității zonei de infarct și valorile hsCRP la baseline ($r=0.2824$, $p=0.18$)(Figura 31).

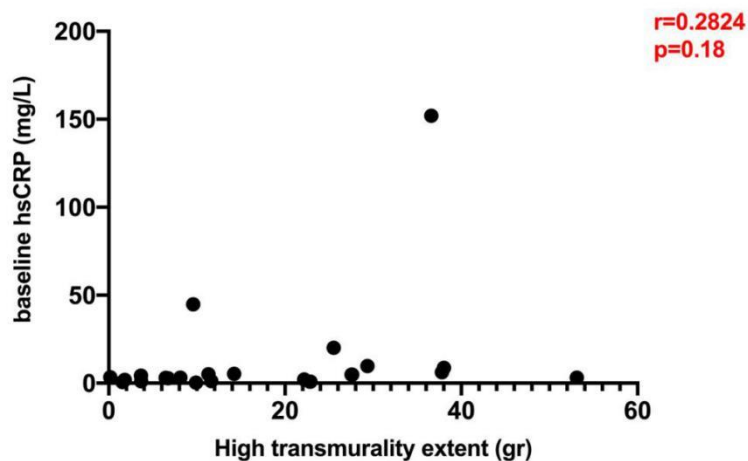


Figura 31. Corelația dintre indicele de transmuralitate (g) și valoarea hsCRP la baseline

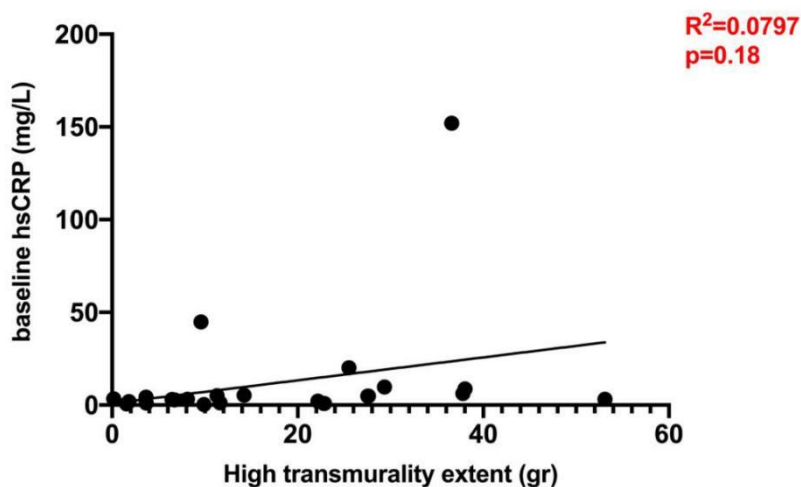


Figura 32. Regresia lineară între indicele de transmuralitate (g) și valoarea hsCRP la baseline

Nici valorile hsCRP determinate în ziua a 7a nu au prezentat, la analiza prin regresie liniară, o corelație semnificativă statistic cu gradul de extensie transmurală a zonei de infarct ($r=0.3374$, $p=0.1$)(Figura 33).

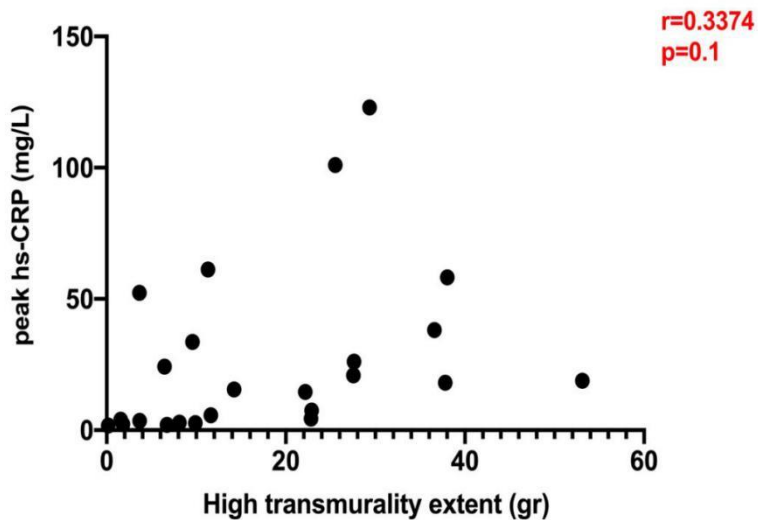


Figura 33. Corelația dintre indicele de transmuralitate (g) și peak hsCRP în ziua a 7a

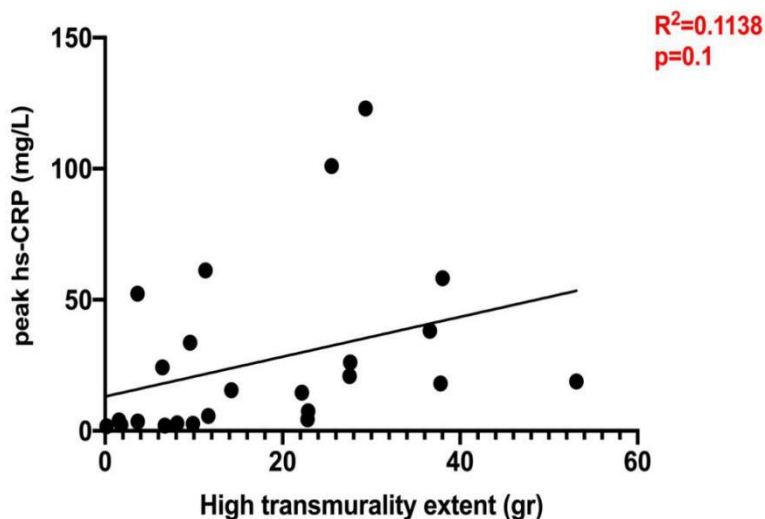


Figura 34. Regresia lineară dintre indicele de transmuralitate (g) și peak hsCRP în ziua a 7a

4.5. Discuții

În ciuda optimizării terapiilor moderne post-infarct, dovedite a îmbunătății substanțial speranța de viață în rândul acestor pacienți, remodelarea ventriculară stângă continuă să reprezinte o complicație detrimentală cu o contribuție substanțială la înrăutățirea speranței de viață în practica clinică [211-213]. O serie de tehnici au fost propuse pentru evaluarea remodelării VS, tehnici precum ecocardiografia sau RMN cardiac, dar impedimentele de ordin logistic sau financiar limitează utilizarea acestora [212-214]. Mai mult, aceste metode prezintă limitări importante în detecția remodelării VS în fazele timpurii ale IMA [215].

Întrucât în ultima perioadă este tot mai vehiculată ideea că o extensie substanțială a zonei de infarct nu este nici necesară, nici suficientă pentru apariția remodelării adverse progresive a VS, un interes deosebit a fost atribuit markerilor inflamatori de predicție a remodelării post-infarct [216]. Între aceștia, hsCRP asociată răspunsului inflamator post-infarct, demonstrat a avea un rol crucial în fiziopatologia remodelării VS, pare să prezinte o importantă valoare predictivă pentru dezvoltarea remodelării adverse în evoluția IMA [217,218].

O serie de studii derulate recent au demonstrat valoarea creșterii nivelelor plasmatice ale hs-CRP în faza acută post-infarct ca predictor al apariției rupturii cardiace, a formării de anevrisme ventriculare, respectiv al mortalității de cauză cardiacă la 1 an de la evenimentul acut [174]. Mai mult, pacienții cu IMA anterior revascularizat, la care s-au identificat nivele înalte ale hs-CRP în faza acută post-infarct, au prezentat în cadrul evaluării prospective valori semnificativ mai mari ale VEDVS, VESVD atât la 2 săptămâni cât și la 6 luni post-infarct, indicând prezența unei remodelări ventriculare exacerbate în cadrul acestui grup de pacienți [180]. În studiul de față s-au obținut rezultate similare, întrucât grupul pacienților cu valori ale hsCRP > 3.37 mg/dL la baseline au prezentat, în cadrul vizitei de urmărire la 1 lună post-infarct, valori de 2 ori mai mari ale procentului de remodelare sistolică și diastolică. În cadrul unui studiu precedent de urmărire prin imagistică RMN pe termen lung a pacienților post-infarct derulat de Hassell et al., VESVS s-a dovedit a fi cel mai puternic indicator

independent al prognosticului de supraviețuire în rândul acestor pacienți. Deși nu s-au identificat diferențe referitor la valorile VESVS, VEDVS la baseline, respectiv la 1 lună post-infarct, totuși grupul pacienților cu nivele ridicate ale hsCRP au prezentat valori de 1,6 ori mai mari ale variației VEDVS cât și ale VESVS.

Majoritatea studiilor de urmărire a hsCRP ca biomarker inflamator predictiv al remodelării VS post-infarct se bazează pe determinări efectuate în primele ore sau zile de la debutul evenimentului acut [219]. Acest fapt poate fi problematic întrucât creșteri ale valorilor serice ale hsCRP ar putea fi o imagine a severității infarctului în sine și mai puțin un marker al statusului inflamator persistent necesar determinării apariției procesului de remodelare ventriculară stângă pe termen mediu și lung [220, 221]. Totuși, Wang et al. a demonstrat prezența unei corelații între nivelele de hsCRP la 3 zile respectiv la 6 luni post-infarct revascularizat și apariția remodelării VS, grupul pacienților cu remodelare adversă prezentând valori semnificativ mai mari ale acestui biomarker comparativ cu pacienții care nu au dezvoltat procese de remodelare în evoluție [219].

Extensia zonei de infarct constituie un determinant important al gradului de remodelare, fapt demonstrat de o serie de studii în care o extensie mai mare a zonei de necroză miocardică a fost corelată unei remodelări adverse mai importante a VS, pacienții cu o FEVS redusă la baseline prezentând o probabilitate semnificativ mai mare de extindere progresivă a diametrelor ventriculare stângi în evoluție. Pe baza acestui fapt, utilizând FEVS drept index al severității infarctului, Schachinger et al. au demonstrat o relație inversă între FEVS la baseline și creșterea VESVS, respectiv VEDVS, volume cuantificate 4 luni mai târziu [222]. În mod asemănător, studiul de față identifică valori semnificativ mai mari ale gradului de extensie a zonei de infarct, cuantificată la 1 lună prin RMN cardiac, în cadrul grupului cu un status inflamator alterat. Mai mult, studiul demonstrează prezența unei corelații pozitive cu semnificație statistică între gradul de extensie a zonei de infarct și valorile hsCRP atât la baseline cât și la 7 zile post-infarct.

O meta-analiză publicată recent indică GLS drept parametrul cel mai consistent ca predictor al modificărilor volumelor VS în perioada de follow-up post-infarct [223]. Un studiu de urmărire a corelației dintre GLS și dilatarea VS post-infarct STEMI la 3- , 6 luni post-infarct a demonstrat prezența unei asocieri independente între valori ale GLSVS peste 15.0% și volume ventriculare stângi semnificativ mai mari în cadrul evaluărilor la 3, respectiv 6 luni [223]. Mai mult, cuantificarea LVGLS la baseline s-a dovedit a avea o valoare incrementală unui model format din concentrația maximă serică a troponinei asociată scorului de cinetică ventriculară (wall motion score index - WMSI) în ceea ce privește valoarea predictivă referitoare la dezvoltarea dilatării VS post-infarct [222]. Deși există date insuficiente la momentul actual în literatura de specialitate referitoare la corelația dintre nivelele de hsCRP și GLS, studiul de față demonstrează prezența unor valori absolute semnificativ mai reduse ale GLS în grupul pacienților cu un nivel ridicat al hsCRP la baseline. Mai mult, studiul identifică prezența unei corelații pozitive intens semnificative statistic între GLS determinat atât la baseline cât și la 1 lună post-infarct și nivelele hsCRP de la baseline, respectiv din ziua a 7a.

4.6. Concluzii

Pacienții cu nivelele serice crescute ale hsCRP, ca marker al unui status inflamator alterat, au prezentat un grad semnificativ mai accentuat de remodelare adversă ventriculară stângă post-infarct, evidențiat prin dilatare marcată asociată deteriorării funcției sistolice.

Prezența unui status inflamator crescut la baseline, respectiv persistența răspunsului inflamator accentuat în ziua a 7a se asociază unui strain longitudinal global VS redus atât la baseline cât și în evoluție la 1 lună post-infarct.

Întrucât dezvoltarea remodelării ventriculare stângi reprezintă un factor major predictiv pentru apariția insuficienței cardiace congestive, respectiv pentru decesul de cauză cardiacă, utilizarea hsCRP pentru stratificarea pacienților cu un risc înalt de a dezvolta remodelare adversă VS ar putea aduce un beneficiu în practica clinică permitând un management mai agresiv în rândul pacienților țintă aflați la risc.

5. Discuții generale

În ciuda faptului că implementarea strategiilor de reperfuzie în rândul pacienților cu IMA STEMI a redus substanțial mortalitatea, IMA rămâne și la momentul actual o cauză majoră de mortalitate și morbiditate la nivel global. Dincolo de succesul remarcabil al introducerii procedurilor de PCI în practica curentă, acest fapt s-a soldat cu o extindere a grupului de pacienți care, în timp ce au supraviețuit evenimentului acut, rămân cu un risc considerabil de a dezvolta insuficiență cardiacă. Patogeneza insuficienței cardiace post-infarct este intricată proceselor complexe de reparare și remodelare a cordului infarctizat.

Conceptul de remodelare ventriculară post-infarct implică o serie de procese mediate molecular și celular desfășurate atât la nivelul miocardului afectat de procesele ischemice, cât și la nivelul miocardului viabil, evenimente care în final se soldează cu dilatare cavitara, hipertofia segmentelor miocardice viabile și disfuncție miocardică progresivă. La momentul actual, este binecunoscut pe baza studiilor epidemiologice, faptul că apariția remodelării dilatative ventriculare stângi este asociată unei mortalități crescute, respectiv unei incidențe mai mari a aritmiilor ventriculare maligne.

Severitatea procesului de remodelare adversă post-infarct este doar parțial dependentă de gradul de extensie a zonei de infarct, la momentul actual existând tot mai multe studii de cercetare care vizează influența caracteristicilor calitative ale procesului reparator cardiac, respectiv a profilului celular și molecular al modificărilor apărute la nivelul miocardului infarctizat asupra deteriorării performanței ventriculare stângi. Dovezi experimentale extensive sugerează că IMA este asociat activării unei reacții inflamatorii complexe [161]. Necroza miocardică constituie un trigger pentru declanșarea unui răspuns inflamator sistemic, respectiv a unei reacții locale. În ciuda faptului că răspunsul inflamator post-infarct este indispensabil în restabilirea integrității tisulare, activarea

prelungită a căilor inflamatorii este responsabilă într-o mare măsură de apariția remodelării adverse ventriculare stângi.

În acest sens, anumite subpopulații de pacienți pot prezenta mecanisme defective de inhibare a inflamației post-infarct, acest fapt rezultând în prezența unor procese inflamatorii extensive sau prelungite responsabile de apariția unei remodelări adverse augmentate soldate cu deprecierea considerabilă a performanței ventriculare stângi. Pornind de la acest fapt, cercetarea de față a urmărit corelația dintre statusul inflamator în ziua 1 și 5 post-infarct și gradul de extensie al zonei cicatriceale miocardice, evaluate la 1 lună de la evenimentul acut. Determinarea statusului inflamator s-a efectuat pe baza nivelelor plasmatiche ale hs-CRP, o proteină de fază acută cu un rol crucial în derularea procesului inflamator post-infarct. În acest sens, până la momentul actual, o serie de studii au demonstrat rolul nivelelor crescute ale hsCRP ca predictor pentru apariția proceselor adverse la nivel ventricular stâng, ruptură miocardică, formarea de anevrisme ventriculare, remodelare ventriculară exacerbată, dar și pentru mortalitatea de cauză cardiacă la 1 an de la evenimentul acut [6-8], hsCRP asociată răspunsului inflamator constituind în acest sens un marker inflamator cu valoare predictivă.

Procesarea imaginilor rezultate în urma examinării RMN cord, efectuată la 1 lună de la evenimentul acut, a identificat în grupul pacienților cu un nivel ridicat al hsCRP o extensie substanțial mai mare a zonei afectate de procesul necrotic. Astfel, volumul zonei de infarct (mL) identificat în rândul pacienților cu un status inflamator alterat s-a dovedit a fi de 1,8 ori mai mare comparativ subiecților cu un nivel redus al hsCRP, în timp ce masa zonei infarctizate (g) cuantificate a prezentat valori de 1,7 ori mai mari la aceiași pacienți cu un răspuns inflamator exacerbat, cu un procent al zonei de infarct (%) de asemenea substanțial mai mare. În termeni de transmuralitate a extensiei zonei de infarct (mL și g), diferențele s-au dovedit a fi și mai importante, cu valori determinate de 2,4 ori mai mari la pacienții cu un status inflamator alterat, comparativ subiecților cu nivele reduse ale hsCRP.

Analiza pe terțile în funcție de extensia zonei de infarct identificată prin RMN a relevat o asociere directă între nivelele hsCRP, atât în ziua 1 cât și în ziua 5, și gradul de extensie al zonei cicatriceale miocardice. Astfel, pacienții cu o extensie importantă a zonei de infarct (IS) peste 20% au prezentat valori de 3 ori mai mari ale hsCRP la baseline, comparativ subiecților cu un IS mediu/mic, de până la 20%. Aceste rezultate au fost și mai reprezentative pentru valorile hsCRP din ziua 5 post-infarct, pacienții cu o extensie mare a zonei de infarct (IS peste 20%) au prezentat valori de 10 ori mai mari ale hsCRP comparativ pacienților cu o extensie mică (IS sub 10%), respectiv nivele plasmatice de 3 ori mai mari ale hsCRP comparativ pacienților cu o extensie medie a zonei de infarct (IS 10-20%), ceea ce arată că valorile hsCRP din ziua a 5 a post-infarct constituie un marker predictiv mai fidel. În plus, s-a demonstrat prezența unei corelații pozitive semnificative statistic între procentul zonei de infarct evaluat la 1 lună și nivelele plasmatice ale hsCRP atât în ziua 1 cât și în ziua 5 post-infarct. Aceeași corelație s-a păstrat și pentru indexul de transmuralitate, nivelele plasmatice ale hsCRP prezentând valori progresiv mai mari concomitent unui index de transmuralitate mai mare.

IL-6, un factor puternic de stimulare a producției de hsCRP, a prezentat de asemenea o corelație între nivelele serice determinate în ziua 5 post-infarct și gradul de extensie al cicatricii miocardice. Astfel pacienții cu o extensie mare a zonei de infarct (IS peste 20%) au prezentat nivele plasmatice ale IL-6 duble față de pacienții cu o extensie medie (IS între 10-20%), în timp ce aceștia din urmă au prezentat valori de 7 ori mai mari comparativ pacienților cu o extensie redusă a zonei cicatriceale (IS sub 10%).

Referitor la impactul răspunsului mediat inflamator asupra remodelării adverse ventriculare în perioada post-infarct, cel de-al doilea substudiu a urmărit să evalueze impactul răspunsului inflamator din faza acută post-infarct, cuantificat pe baza valorilor plasmatice ale hsCRP în ziua 1, asupra procesului de remodelare structurală și a deteriorării contractilității ventriculului stâng, evaluat pe baza parametrilor de natură imagistică, RMN cord și ecocardiografie speckle tracking. Evaluarea

procesului de remodelare adversă a fost realizată prin tehnica RMN de încărcare tardivă cu Gadolinium, această investigație fiind descrisă la momentul actual drept gold standard, fiind superioară altor metode imagistice în predicția apariției remodelării adverse post-infarct [190,191]. În acest sens, deși nu s-au identificat diferențe semnificative în ceea ce privește valorile volumelor ventriculare stângi end-sistolice (VEDVS) și end-diastolice (VESVS), s-au identificat totuși variații de 2 ori mai mari pentru pacienții cu un status inflamator alterat, atât în ceea ce privește VEDVS cât și VESVS (mL). Mai mult, evaluarea procentului de remodelare sistolică și diastolică, pe baza achizițiilor RMN, a identificat valori de 2 ori mai mari ale remodelării în grupul pacienților cu valori crescute ale hsCRP la baseline.

Urmărirea evoluției funcției contractile a VS post-infarct s-a realizat pe baza evaluării ecocardiografice speckle tracking, metodă imagistică cu un potențial superior determinării standard prin ecocardiografie a FEVS în termeni de prognostic al recuperării funcției VS, cu o valoare predictivă pentru dezvoltarea remodelării VS în perioada de follow-up [199,200]. Strain-ul longitudinal global (GLS) determinat în ziua a 7 a și la 1 lună post-infarct, s-a dovedit a prezenta o mai bună corelație cu gradul de extensie al zonei de infarct comparativ FEVS, prezentând o valoare prognostică importantă în apariția insuficienței cardiace, fiind considerat un marker al remodelării capabil de a prezice o disfuncție VS subsecventă [50]. Cercetarea de față a identificat valori semnificativ mai reduse ale GLS, atât pentru determinarea din ziua a 7 a cât și pentru evaluarea de la 1 lună post-infarct, în rândul pacienților cu un status inflamator alterat, acest fapt indicând prezența unei alterări mai pronunțate a cineticii miocardice la pacientul cu o reacție inflamatorie exacerbată. Acest fapt fiind confirmat și de analiza prin regresie liniară care a identificat prezența unei corelații pozitive înalt semnificativă statistic între nivelele serice ale hsCRP la baseline și valorile GLS determinate atât în ziua a 7a cât și la 1 lună post-infarct.

Aceste rezultate confirmă ideea tot mai vehiculată în ultima perioadă în literatura de specialitate, referitoare la faptul că o extensie substanțială a zonei de infarct nu este nici necesară, nici suficientă pentru apariția remodelării adverse progresive a VS în perioada post-infarct, prezența unui status inflamator alterat în perioada post-infarct dovădindu-se responsabilă pentru determinarea unui grad de extensie substanțial mai mare al zonei de cicatrice miocardică, fiind în același timp corelată unui proces mai important de remodelare adversă, respectiv unei alterări substanțial mai importante a funcției contractile VS la evaluarea de la 1 lună post-infarct.

6. Concluzii (generale)

Prezența unui status inflamator alterat în faza acută post-infarct, exprimat prin nivele plasmatiche crescute ale hsCRP la baseline, determină o extensie semnificativ mai mare a zonei de necroză miocardică, respectiv un grad de transmuralitate mai extinsă a țesutului cicatriceal la 1 lună post-infarct miocardic, evaluate prin imagistică RMN. Comparativ cu răspunsul inflamator din primele 24h post-infarct, persistența unui status inflamator alterat în evoluție constituie un marker mai fidel pentru extensia impactului procesului ischemic miocardic, cuantificată la 1 lună de la evenimentul acut prin RMN. Nivelele plasmatiche ale IL-6 la baseline, ca marker al statusului inflamator, au prezentat o creștere progresivă asociată gradului de extensie a zonei de infarct, constituind un biomarker al impactului procesului ischemic asupra miocardului.

Alterarea răspunsului inflamator din primele 24h post-infarct, respectiv persistența unui status inflamator accentuat, implică un proces de remodelare ventriculară adversă augmentat, evidențiat imagistic prin dilatare sistolică și diastolică ventriculară stângă asociat fiind alterările subsecvente a performanței sistolice ventriculare, cuantificată prin parametrii de ecocardiografie speckle tracking.

Întrucât dezvoltarea proceselor de remodelare adversă ventriculară stângă constituie un factor predictiv major pentru apariția insuficienței cardiace congestive, respectiv pentru decesul de cauză cardiacă, utilizarea hsCRP ca biomarker inflamator pentru screeningul pacienților aflați la risc de a dezvolta remodelare VS poate aduce un beneficiu cu impact clinic deosebit de important, permițând un management terapeutic mai agresiv în rândul acestor pacienți.

Studiul de față demonstrează că evaluarea prin metode complexe paraclinice și de imagistică RMN permite stratificarea pacienților

vulnerabili având un risc înalt de a dezvolta evenimente cardiovasculare majore.

7. Originalitate

Pentru prima dată în literatura de specialitate se urmărește atât statusul inflamator din primele 24h post-infarct, cuantificat prin biomarkeri înalt senzitivi hsCRP, IL-6, cât și persistența statusului inflamator alterat la 7 zile de la evenimentul acut, ca factori determinanți ai proceselor de remodelare VS și ai alterării funcției VS subsecvente.

În scopul identificării alterării performanței VS, studiul utilizează, spre deosebire de restul demersurilor existente bazate pe cuantificarea ecocardiografică a FEVS, parametrii de ecocardiografie speckle tracking, evaluați la baseline și la 1 lună post-infarct.

În plus, cercetarea de față constituie primul studiu care utilizează evaluarea la 1 lună post-infarct a gradului de extensie a zonei de infarct, respectiv a gradului de transmuralitate prin imagistică complexă RMN, utilizând softuri de postprocesare complexe, în vederea determinării impactului statusului inflamator alterat asupra gradului de extensie a injuriei miocardice ischemice.

Cercetarea de față demonstrează influența statusului inflamator alterat asupra gradului de extensie a necrozei miocardice, evidențiind un grad de extensie a cicatricei miocardice la 1 lună post-infarct substanțial mai mare la pacienții cu nivele serice ridicate ale hsCRP.

Cartea de față identifică rolul defavorabil al reacției inflamatorii persistente asupra procesului de remodelare adversă ventriculară, identificând în rândul pacienților cu un nivel seric crescut persistent al hsCRP prezența unei remodelări adverse mai importante, cuantificate prin parametrii imagistici RMN, la o lună de la evenimentul acut.

Studiile derulate în cadrul cercetării de față demonstrează impactul depreciativ al reacției inflamatorii alterate asupra funcției contractile ventriculare stângi evidențiind pe baza markerului imagistic de ecocardiografie speckle tracking – GLS – prezența unei funcții ventriculare semnificativ mai depreciate, atât în ziua a 7a cât și la 1 lună

post-infarct, în rândul pacienților cu valori serice ridicate ale hsCRP și în special la subgrupul pacienților la care răspunsul inflamator accentuat persistă sau chiar se accentuează în zilele următoare infarctului.

REFERINȚE

1. Anderson JL, Morrow DA. Acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;376:2053-64. DOI: 10.1056/NEJMra1606915.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics — 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(4):e38-e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
3. French JK, Hellkamp AS, Armstrong PW, et al. Mechanical complications after percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction (from APEX-AMI). *Am J Cardiol* 2010;105:59-63. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.08.653.
4. Jayaraj CJ, Davatyan K, Subramanian SS, Priya J. Epidemiology of myocardial infarction. *Myocardial infarction*. 2019. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.74768>.
5. Yellon DM, Hausenloy. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121-35. doi:10.1056/nejmra071667.
6. Ong SB, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Avilan G, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther*. 2018 Jun; 186: 73–87. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
7. Cabrera-Fuentes HA, Aragonés J, Bernhagen J, et al. From basic mechanisms to clinical applications in heart protection, new players in cardiovascular diseases and cardiac theranostics: meeting report from the third international symposium on "New frontiers in cardiovascular research". *Basic Res Cardiol*. 2016 Nov;111(6):69. Epub 2016 Oct 14. DOI: 10.1007/s00395-016-0586-x.

8. Hausenloy DJ, Garcia-Dorado D, Bøtker HE, et al. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res.* 2017 May 1;113(6):564-585. doi: 10.1093/cvr/cvx049.
9. Zhao ZQ, Nakamura M, Wang NP, et al. Reperfusion induces myocardial apoptotic cell death. *Cardiovasc Res.* 2000 Feb;45(3):651-60. DOI: 10.1016/s0008-6363(99)00354-5.
10. Zhao ZQ, Velez DA, Wang NP, et al. Progressively developed myocardial apoptotic cell death during late phase of reperfusion. *Apoptosis.* 2001 Aug;6(4):279-90. DOI: 10.1016/s0008-6363(99)00354-5.
11. Dobaczewski M, Xia Y, Bujak M, Gonzalez-Quesada C, Frangogiannis NG (2010). CCR5 signaling suppresses inflammation and reduces adverse remodeling of the infarcted heart, mediating recruitment of regulatory T cells. *AJP.* 2010 May 176(5):2177–2187. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090759>.
12. Thygesen K, Alpert J.S., et al, Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Journal of American College of Cardiology.* 2012; 60(16), 1581-1598. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.001
13. Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., ... Jaffe, A. S. (2018). *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018).* *European Heart Journal.* doi:10.1093/eurheartj/ehy462
14. Benedek I. A New Definition of Acute Myocardial Infarction – Changing Perspectives in Acute Cardiac Care. *Journal of Cardiovascular Emergencies* 2018;4(4):167-169. DOI: 10.2478/jce-2018-0024.
15. Jeffrey L. Anderson, et al. Acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017; 376:2053-064. DOI: 10.1056/NEJMra1606915

16. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1–11. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.064.
17. Benedek, T., Gyöngyösi, M., & Benedek, I. (2013). *Multislice Computed Tomographic Coronary Angiography for Quantitative Assessment of Culprit Lesions in Acute Coronary Syndromes. Canadian Journal of Cardiology*, 29(3), 364–371. doi:10.1016/j.cjca.2012.11.004
18. Crea, F., & Libby, P. (2017). Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, 136(12), 1155–1166. doi:10.1161/circulationaha.117.029870
19. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:365–372. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.104.3.365>
20. Lüscher TF. Substrates of acute coronary syndromes: new insights into plaque rupture and erosion. *Eur Heart J*. 2015;36:1347–1349. doi: 10.1093/eurheartj/ehv149.
21. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368:2004–2013. doi: 10.1056/NEJMra1216063.
22. Crea, F., & Liuzzo, G. (2013). Pathogenesis of Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(1), 1–11. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.064
23. Heusch, G., & Gersh, B. J. (2016). *The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. European Heart Journal*, ehw224. doi:10.1093/eurheartj/ehw224
24. Opincariu D, Cernica D, Orzan M, et al. High-Risk Coronary Plaques Complicated with Acute Coronary Syndrome in Young Patients. *Journal of Interdisciplinary Medicine*. 2017; 2:152-156. DOI:10.1515/jim-2017-0050.

25. Saia, F., Komukai, K., Capodanno, D., Sirbu, V., Musumeci, G., Boccuzzi, G., ... Guagliumi, G. (2015). *Eroded Versus Ruptured Plaques at the Culprit Site of STEMI*. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 8(5), 566–575. doi:10.1016/j.jcmg.2015.01.018
26. Chapman, A. R., Adamson, P. D., & Mills, N. L. (2016). *Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice*. *Heart*, 103(1), 10–18. doi:10.1136/heartjnl-2016-309530
27. Montecucco, F., Carbone, F., & Schindler, T. H. (2015). *Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments*. *European Heart Journal*, 37(16), 1268–1283. doi:10.1093/eurheartj/ehv592
28. Gerber Y1, Weston SA1, Enriquez-Sarano M, et al. Mortality Associated With Heart Failure After Myocardial Infarction: A Contemporary Community Perspective. *Circ Heart Fail*. 2016 Jan;9(1):e002460. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002460
29. Benedek, T., Maurovich-Horváth, P., Ferdinandy, P., & Merkely, B. (2016). *The Use of Biomarkers for the Early Detection of Vulnerable Atherosclerotic Plaques and Vulnerable Patients. A Review*. *Journal Of Cardiovascular Emergencies*, 2(3), 106–113. doi:10.1515/jce-2016-0017
30. Benedek, T., Jako, B., & Benedek, I. (2014). *Plaque Quantification by Coronary CT and Intravascular Ultrasound Identifies a Low CT Density Core as a Marker of Plaque Instability in Acute Coronary Syndromes*. *International Heart Journal*, 55(1), 22–28. doi:10.1536/ihj.13-213
31. Roger VL. Myocardial infarction outcomes: "the times, they are a-changin...". *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(6):568-70. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959163

32. Benedek Imre, Gyongyosi Mariann, Benedek Theodora. A prospective regional registry of ST-elevation myocardial infarction in Central Romania: Impact of the Stent for Life Initiative recommendations on patient outcomes. *American Heart Journal* 2013, 166 (3):457-465. doi: 10.1016/j.ahj.2013.03.033. Epub 2013 Jul 29
33. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al., Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction, *N Engl J Med*, 2002;346:877–83. doi: 10.1056/NEJMoa013474
34. Goldberger JJ, Passman R, Implantable cardioverter defibrillator therapy after acute myocardial infarction: the results are not shocking, *J Am Coll Cardiol*, 2009;54:2001–5.doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.018.
35. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, et al., Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials, *J Am Coll Cardiol*, 2004;44: 2166–72.doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.054
36. Kerley RN, Thornton KP, Kelly RM, O'Flynn S. Appropriate use criteria for transthoracic echocardiography: Are they relevant to European centers? *Echocardiography*. 2018 Jan;35(1):17-23. doi: 10.1111/echo.13730
37. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, et al. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Nov 1;18(11):1191-1204. doi: 10.1093/ehjci/jew333.
38. Cho JS, Youn HJ, Her SH, et al. The Prognostic Value of the Left Ventricular Ejection Fraction Is Dependent upon the Severity of Mitral Regurgitation in Patients with Acute Myocardial Infarction. *J*

- hr/>
- Korean Med Sci. 2015;30(7):903–910. doi:10.3346/jkms.2015.30.7.903
39. Kim TH, Lee KY, Choi Y, Park HW, Lee YS, et al. Prognostic importance of mitral regurgitation complicated by acute myocardial infarction during a 5-year follow-up period in the drug-eluting stent era. *Coron Artery Dis.* 2016 Mar;27(2):109-15. doi: 10.1097/MCA.0000000000000324.
40. Antoni ML, Scherptong RW, Atary JZ, et al. Prognostic value of right ventricular function in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010 May;3(3):264-71. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.914366.
41. Mollema SA, Nucifora G, Bax JJ. Prognostic value of echocardiography after acute myocardial infarction. *Heart.* 2009 Nov;95(21):1732-45. doi: 10.1136/hrt.2008.161836.
42. Prastaro M, Pirozzi E, Gaibazzi N, Paolillo S, et al. Expert Review on the Prognostic Role of Echocardiography after Acute Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017 May;30(5):431-443.e2. doi: 10.1016/j.echo.2017.01.020.
43. Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JM, Bourgoun M, et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:582-91.doi: 10.1016/j.jcmg.2008.05.012
44. Brand B, Rydberg E, Ericsson G, Gudmundsson P, Willenheimer R. Prognostication and risk stratification by assessment of left atrioventricular plane displacement in patients with myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2002;83:35-41.doi:10.1016/s0167-5273(02)00007-4

45. Samad BA, Alam M, Jensen-Urstad K. Prognostic impact of right ventricular involvement as assessed by tricuspid annular motion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90:778-81.doi:10.1016/s0002-9149(02)02612-7
46. Cameli M, Mondillo S, Solari M, Righini FM, Andrei V, Contaldi C, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function: from ejection fraction to torsion. *Heart Fail Rev* 2016;21:77-94.doi:10.1007/s10741-015-9521-8
47. Nicolosi GL, Latini R, Marino P, Maggioni AP, Barlera S, Franzosi MG, et al. The prognostic value of predischARGE quantitative twodimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 Trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Eur Heart J* 1996;17:1646-56.doi:10/1093/oxfordjournals.eurheartj.a014747
48. Réal Lebeau, Brian J. Potter, Georgetta Sas, et al. Performance of a Simplified Wall Motion Score Index Method for Noncardiologists to Assess Left Ventricular Ejection Fraction. *ISRN Emergency Medicine*, vol. 2012, Article ID 309470, 5 pages, 2012. <https://doi.org/10.5402/2012/309470>.
49. <https://radiopaedia.org/articles/wall-motion-score-index-echocardiography>
50. Carluccio E, Tommasi S, BentivoglioM, Buccolieri M, Prosciutti L, Corea L, et al. Usefulness of the severity and extent of wall motion abnormalities as prognostic markers of an adverse outcome after a first myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2000;85:411-5. doi:10.1016/s0002-9149(99)00764-x
51. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, Reeder GS, Gersh BJ, Pellikka PA. Wall motion score index and ejection fraction for risk

- stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;415:419-25.doi:10.1016/j.ahj.2005.03.042
52. Ho CY, Solomon SD. A Clinician's Guide to Tissue Doppler Imaging. (*Circulation*. 2006;113:e396-e398. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579268
53. Yamada H, Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Assessment of left ventricular systolic wall motion velocity with pulsed tissue Doppler imaging: comparison with peak dP/dt of the left ventricular pressure curve. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11:442–449.doi:10.1016/s0894-7317(98)70024-0
54. Edvardsen T, Skulstad H, Aakhus S, Urheim S, Ihlen H. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:726–730.doi:10.1016/s0735-1097(00)01160-8
55. Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart Journal*. 2013;65:117-123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2012.12.004>
56. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 2010;96:716-722. doi:10.1136/hrt.2007.141002
57. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J, et al. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:539-551, doi: 10.1016/j.echo.2016.10.013
58. Takeuchi M, Nishikage T, Nakai H, et al. The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using twodimensional speckle tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:36-44. DOI: 10.1016/j.echo.2006.06.019
59. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking

- imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2034e41. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.082
60. Henson RE, Song SK, Pastorek JS, et al. Left ventricular torsion is equal in mice and humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H1117e23. DOI: 10.1152/ajpheart.2000.278.4.H1117
61. Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S. A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle. *Circ J*. 2012;76:1550e1555. Feigenbaum, H., Mastouri, R., & Sawada, S. (2012). A Practical Approach to Using Strain Echocardiography to Evaluate the Left Ventricle. *Circulation Journal*, 76(7), 1550–1555. doi:10.1253/circj.cj-12-0665
62. Marwick TH, Leano RL, Brown J, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:80e84. doi: 10.1016/j.jcmg.2007.12.007
63. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese ultrasound speckle tracking of the left ventricle (JUSTICE) study. *Circ J*. 2012;76:2623e2632. Takigiku, K., Takeuchi, M., Izumi, C., Yuda, S., Sakata, K., Ohte, N., ... on behalf of the JUSTICE investigators. (2012). Normal Range of Left Ventricular 2-Dimensional Strain. *Circulation Journal*, 76(11), 2623–2632. doi:10.1253/circj.cj-12-0264
64. Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S. A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle. *Circ J*. 2012;76:1550e1555. Feigenbaum, H., Mastouri, R., & Sawada, S. (2012). A Practical Approach to Using Strain Echocardiography to Evaluate the Left Ventricle. *Circulation Journal*, 76(7), 1550–1555. doi:10.1253/circj.cj-12-0665
65. Sun JP, Lee AP, Wu C, et al. Quantification of left ventricular regional myocardial function using two-dimensional speckle

- tracking echocardiography in healthy volunteers-a multicenter study. Int J Cardiol; 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.01.071>.
66. Farsalinos KE, Daraban AM, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. J Am Soc Echocardiogr 2015;28:1171-11812. doi: 10.1016/j.echo.2015.06.011.
67. Rocha AM, Ferreira SG, Nacif MS, Ribeiro ML, Freitas MR, Mesquita CT. Speckle Tracking and Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Arq Bras Cardiol. 2017;108(1):21–30. doi:10.5935/abc.20160191
68. Altekin RE, Karakas MS, Yanikoglu A, Ozel D, Ozbudak O, Demir I, Deger N. Determination of right ventricular dysfunction using the speckle tracking echocardiography method in patients with obstructive sleep apnea. Cardiol J. 2012;19(2):130-9.
69. Arciniegas Calle MC, Sandhu NP, Xia H, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. BMC Cancer. 2018;18(1):1037. Published 2018 Oct 25. doi:10.1186/s12885-018-4935-z
70. Huttin O, Coiro S, Selton-Suty C, et al. Prediction of Left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of Myocardial Deformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168349. Published 2016 Dec 30. doi:10.1371/journal.pone.0168349
71. Bie`re L, Donal E, Terrien G, Kervio G, Willoteaux S, et al. (2014) Longitudinal Strain Is a Marker of Microvascular Obstruction and Infarct Size in Patients with Acute ST-Segment Elevation

- Myocardial Infarction. PLoS ONE 9(1): e86959. doi:10.1371/journal.pone.0086959
72. Khan SG, Klettas D, Kapetanakis S, Monaghan MJ. Clinical utility of speckle-tracking echocardiography in cardiac resynchronisation therapy. *Echo Res Pract.* 2016;3(1):R1–R11. doi:10.1530/ERP-15-0032
73. Antoni ML, Mollema SA, Delgado V, Atary JZ, Borleffs CJ, Boersma E, et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2010;31:1640-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehq105.
74. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Møller JE, Hassager C, et al. Relationship between left ventricular longitudinal deformation and clinical heart failure during admission for acute myocardial infarction: a two-dimensional speckle-tracking study. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25:1280-9. doi: 10.1016/j.echo.2012.09.006.
75. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Møller JE, Velazquez EJ, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2365-73. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.061
76. Munk K, Andersen NH, Terkelsen CJ, Bibby BM, Johnsen SP, Bøtker HE, et al. Global left ventricular longitudinal systolic strain for early risk assessment in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:644-51. doi: 10.1016/j.echo.2012.02.003.
77. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al., for the Task Force on the Management of ST Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management

-
- of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.doi: 10.1093/eurheartj/ehs215
78. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8. DOI:10.1056/NEJMoa041489
 79. Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersbøll M, Valeur N, Svendsen JH, et al. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:841-50.doi: 10.1016/j.jcmg.2013.03.005
 80. Zegkos T, Parcharidou D, Ntelios D, Efthimiadis G, Karvounis H. The Prognostic Implications of Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Hypertrophic Cardiomyopathy: Current and Future Perspectives. *Cardiol Rev.* 2018;26(3):130-136. doi: 10.1097/CRD.000000000000172.
 81. Inciardi RM, Galderisi M, Nistri S, Santoro C, Cicoira M, Rossi A. Echocardiographic advances in hypertrophic cardiomyopathy: Three-dimensional and strain imaging echocardiography. *Echocardiography.* 2018;35(5):716-726. doi: 10.1111/echo.13878.
 82. Ersbøll M, Valeur N, Andersen MJ, et al. Early echocardiographic deformation analysis for the prediction of sudden cardiac death and life-threatening arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(8):851-60. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.05.009.
 83. Morariu M, Hodas R, Benedek T, Benedek I, Opincariu D., et al., Impact of Inflammation-mediated Response on Pan-coronary Plaque Vulnerability, Myocardial Viability and Ventricular Remodeling in the Postinfarction Period - the VIABILITY Study; protocol for a

- non-randomized prospective clinical study, *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(17):e15194. doi: 10.1097/MD.00000000000015194.
84. Ryan, M. J., & Perera, D. (2018). *Identifying and Managing Hibernating Myocardium: What's New and What Remains Unknown? Current Heart Failure Reports*, 15(4), 214–223. doi:10.1007/s11897-018-0396-6
85. Richard Conti, C. (1991). *The stunned and hibernating myocardium: A brief review. Clinical Cardiology*, 14(9), 708–712. doi:10.1002/clc.4960140903
86. Cahill TJ, Kharbanda RK. Heart failure after myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention: Mechanisms, incidence and identification of patients at risk. *World J Cardiol*. 2017;9(5):407-415; doi: 10.4330/wjc.v9.i5.407
87. Mirabela Morariu, Emese Márton, András Mester, Mihaela Rațiu, Imre Benedek, Association between Acute Inflammatory Response and Infarct Size in STEMI Patients Undergoing Primary PCI, *Journal of Cardiovascular Emergencies*, 2018;4(3):140-146, DOI: 10.2478/jce-2018-0017
88. Bulluck H, Rosmini S, et al. Redefining viability by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Sci Rep*. 2017 Nov 7; 7(1):14676. DOI: 10.1038/s41598-017-15353-1.
89. Goel PK, Bhatia T, Kapoor A, et al. Left ventricular remodeling after late revascularization correlates with baseline viability. *Tex Heart Inst J*. 2014 Aug 1; 41(4):381-8 doi: 10.14503/THIJ-13-3585
90. Jamal n Khan, Gerry P McCann. Cardiovascular magnetic resonance imaging assessment of outcomes in acute myocardial infarction. *World J Cardiol* 2017 Feb 26; 9(2): 109-133. doi:10.4330/wjc.v9.i2.109

91. Mangion, K., Corcoran, D., Carrick, D., & Berry, C. (2016). *New perspectives on the role of cardiac magnetic resonance imaging to evaluate myocardial salvage and myocardial hemorrhage after acute reperfused ST-elevation myocardial infarction*. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 14(7), 843–854. doi:10.1586/14779072.2016.1173544
92. Bhat, A., Gan, G. C. H., Tan, T. C., Hsu, C., & Denniss, A. R. (2016). *Myocardial Viability: From Proof of Concept to Clinical Practice*. *Cardiology Research and Practice*, 2016, 1–10. doi:10.1155/2016/1020818
93. Swinburn, J. M. A. (2006). *Myocardial viability assessed by dobutamine stress echocardiography predicts reduced mortality early after acute myocardial infarction: determining the risk of events after myocardial infarction (DREAM) study*. *Heart*, 92(1), 44–48. doi:10.1136/hrt.2004.058990
94. Dudzinski, D., Gilstrap, L., Bhatia, S., & Weiner, R. (2014). *Dobutamine stress echocardiography: a review and update*. *Research Reports in Clinical Cardiology*, 69. doi:10.2147/rcc.s43947
95. Elfigih, I. A., & Henein, M. Y. (2014). *Non-invasive imaging in detecting myocardial viability: Myocardial function versus perfusion*. *IJC Heart & Vasculture*, 5, 51–56. doi:10.1016/j.ijcha.2014.10.008
96. Bastarrika, G., Ramos-Duran, L., Rosenblum, M. A., Kang, D. K., Rowe, G. W., & Schoepf, U. J. (2010). *Adenosine-Stress Dynamic Myocardial CT Perfusion Imaging*. *Investigative Radiology*, 1. doi:10.1097/rli.0b013e3181dfa2f2
97. Jennifer Ilene Berliner, Issam Mikati, Francis Klocke, Edwin Wu, (2007). *The role of multidetector CT in the assessment of myocardial perfusion, infarction and viability*. *Appl Radiol*.

98. Thilo, C., Hanley, M., Bastarrika, G., Ruzsics, B., & Schoepf, U. J. (2010). *Integrative Computed Tomographic Imaging of Cardiac Structure, Function, Perfusion, and Viability*. *Cardiology in Review*, 18(5), 219–229. doi:10.1097/crd.0b013e3181d6b87a
99. Ryan, M. J., & Perera, D. (2018). *Identifying and Managing Hibernating Myocardium: What's New and What Remains Unknown? Current Heart Failure Reports*, 15(4), 214–223. doi:10.1007/s11897-018-0396-6
100. Shah, B. N., Khattar, R. S., & Senior, R. (2013). *The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era*. *European Heart Journal*, 34(18), 1323–1336. doi:10.1093/eurheartj/ehs018
101. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017 Dec 14;9(6):7204-7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208. eCollection 2018 Jan 23.
102. Ferrucci L, Fabbri E, *Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease and frailty*. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Sep;15(9):505-522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2.
103. Gregersen, Ida & Halvorsen, Bente. (2018). Inflammatory Mechanisms in Atherosclerosis. 10.5772/intechopen.72222. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.72222>
104. Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017 Sep 22;18(10). pii: E2034. doi: 10.3390/ijms18102034.
105. Bertrand M-J, Tardif J-C. *Inflammation and beyond: new directions and emerging drugs for treating atherosclerosis*, *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 2017 22:1, 1-26, DOI: 10.1080/14728214.2017.1269743

106. Raggi P, Genest J, Giles JT, Rayner KJ, Dwivedi G, Beanlands RS, Gupta M. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis*. 2018 Sep;276:98-108. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014. Epub 2018 Jul 25.
107. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, de Boer RA. From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities. *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Aug;14(4):235-250. doi: 10.1007/s11897-017-0343-y.
108. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J Cardiol*. 2019 Jan;73(1):22-27. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.05.010. Epub 2018 Jun 12.
109. Nicola Potere, Marco Giuseppe Del Buono, Adolfo Gabriele Mauro, Antonio Abbate and Stefano Toldo Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein-1 in Cardiac Inflammation and Infarct Healing. *Front. Cardiovasc. Med.*, 26 April 2019. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00051>
110. Hockman JS, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation*. 1982; 65: 1446-50. doi: 10.1161/01.CIR.65.7.1446
111. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990; 81: 1161-72
112. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res*. 1985; 57: 84-95. doi:10.1161/01.res.57.1.84
113. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation*. 1997;96:4065–4082.

114. Erlebacher JA, Weiss JL, Weisfeldt ML, et al. Early dilation of the infarcted segment in acute transmural myocardial infarction: role of infarct expansion in acute left ventricular enlargement. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4:201–208.
115. McMullen JR, Jennings GL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007; 34: 255-62. DOI:10.1111/j.1440-1681.2007.04585.x
116. Dorn II GW. The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy. *Hypertension.* 2007; 49: 962-70. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.079426
117. Selvetella G, Hirsh E, Notte A, Tarone G, Lembo G. Adaptive and maladaptive hypertrophy pathways: points of convergence and divergence. *Cardiovasc Res.* 2004; 63: 373-80. DOI:10.1016/j.cardiores.2004.04.031
118. Martin G. St. John Sutton,; Norman Sharpe, Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction Pathophysiology and Therapy, *Circulation.* 2000;101:2981-2988. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.25.2981>
119. Warren SE, Royal HD, Markis JE, et al. Time course of left ventricular dilation after myocardial infarction: influence of infarct-related artery and success of coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:12–19.
120. Cleutjens JP, Kandala JC, Guarda E, et al. Regulation of collagen degradation I n the rat myocardium after infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 1995;27:1281–1292. 8. Sadoshima J, Jahn L, Takahashi CLEUTJENS, J., KANDALA, J., GUARDA, E., GUNTAKA, R., & WEBER, K. (1995). Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 27(6), 1281–1292. doi:10.1016/s0022-2828(05)82390-9

- 121.Lew WYW, Chen Z, Guth B, et al. Mechanisms of augmented segment shortening in nonischemic areas during acute ischemia of the canine left ventricle. *Circ Res.* 1985;56:351–358. doi:10.1161/01.res.56.3.351
- 122.Yamazaki T, Komuro I, Kudoh S, et al. Angiotensin II partly mediates mechanical stress-induced cardiac hypertrophy. *Circ Res.* 1995;77:258–265.
- 123.Bogoyevitch MA, Glennon PE, Andersson MB, et al. Endothelin-1 and fibroblast growth factors stimulate the mitogen-activated protein kinase signaling cascade in cardiac myocytes: the potential role of the cascade in the integration of two signaling pathways leading to myocyte hypertrophy. *J Biol Chem.* 1994;269:1110 – 1119.
- 124.Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II–induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts: critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res.* 1993;73: 413–423.
- 125.Ju H, Zhao S, Tappia PS, et al. Expression of Gq alpha and PLC-beta in scar and border tissue in heart failure due to myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97:892– 829.
- 126.Ball SG. The sympathetic nervous system and converting enzyme inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;13(suppl 3):S17–S21
- 127.Vandenabeele P, Galluzzi L, Vanden Berghe T, Kroemer G. Molecular mechanisms of necroptosis:An ordered cellular explosion. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010; 11:700–714. [PubMed: 20823910] doi: 10.1038/nrm2970
- 128.Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F, et al. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol.* 1993;122:103–111. DOI: 10.1083/jcb.122.1.103

129. Sigusch HH, Campbell SE, Weber KT. Angiotensin II-induced myocardial fibrosis in rats: role of nitric oxide, prostaglandins and bradykinin. *Cardiovasc Res.* 1996;31:546–554. doi:10.1016/s0008-6363(95)00214-6
130. Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation.* 1999;99:2694–2701. doi:10.1161/01.cir.99.20.2694
131. Robert V, Heymes C, Silvestre JS, et al. Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt-induced fibrosis. *Hypertension.* 1999;33:981–986. doi:10.1161/01.hyp.33.4.981
132. Dorsa Pontes H.B et al. Cardiac remodelling: General aspects and mechanisms. În: *CurrRes Cardio.*, 2016, vol. 3, p. 79-82
133. Douglas L. Man et al. Myocardial Recovery and the Failing Heart. Myth, Magic, or Molecular Target? În: *Am J Cardiol*, 2012, vol, 60, nr. 24, p. 2465-2472. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.062
134. McMurray J.J . et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. În: *European Heart Journal*, 2012, vol. 33, p. 1787-1847. doi:10.1016/j.ejheart.2008.08.005
135. Gaudron P., Eilles C., Kugler I., Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. În: *Circulation*, 1993, vol. 87, p.755–763. doi:10.1161/circ.88.3.8353898
136. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016, March. În: *European Heart Journal*, 2016, vol. 18, nr.8, p.891–975. doi:10.1016/j.ejheart.2008.08.005

137. Hellawell G. Myocardial Reverse Remodeling. În: Cardiovascular Therapeutics, 2012, vol. 30, p. 172–181. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00247.x
138. Dickstein K., Kjekshus J., Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial, Volume 360, ISSUE 9335, P752-760, September 07, 2002 doi:10.1016/s0140-6736(02)09895-1
139. Flather M.D. et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. În: Lancet, 2000, vol. 355, p 1575-1581. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02212-1
140. McMurray J.J. et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). În: Eur J Heart Fail, 2013, vol. 15, p. 1062–1073 doi:10.1093/eurjhf/hft052
141. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure. Lancet 1999;353:2001–7. doi:10.1016/s0140-6736(99)04440-2
142. Dirk J. van Veldhuisen et al. Beta-Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction : Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure. În: J Am Coll Cardiol. 2009 J, vol.53, nr.23, p.2150-2158. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.046

143. Pitt B, et al. Eplerone, a selective aldosterone blocker, in patient with left ventricular dysfunction following myocardial infarction. În: N Engl J Med, 2003, vol. 348, p. 1309-21. DOI: 10.1056/NEJMoa030207
144. Warren Manning Dudley Pennell Cardiovascular Magnetic Resonance 3rd Edition. A Companion to Braunwald's Heart Disease 2018, .Elsevier, ISBN: 9780323497374, p 242-267.
145. Waha, S Desch, I Eitel, et al.: Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. Eur Heart J. 31:2660-2668 2010 doi:10.1093/eurheartj/ehq247
146. Wu KC, EA Zerhouni, RM Judd, et al.: Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 97:765-772 1998 doi:10.1161/01.cir.97.8.765
147. Eitel, S Desch, G Fuernau, et al.: Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 55:2470-2479 2010 20510214 doi:10.1016/j.jacc.2010.01.049
148. Bulluck, S Rosmini, A Abdel-Gadir, et al.: Redefining viability by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction. Sci Rep. 7:14676 2017 doi: 10.1038/s41598-017-15353-1.
149. Aletras, GS Tilak, A Natanzon, et al.: Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. Circulation. 2006 Apr 18;113(15):1865-70.

- Epub 2006 Apr 10. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576025
150. Friedrich MG, Abdel-Aty H, Taylor A, Schulz-Menger J, Messroghli D, Dietz R. The salvaged area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualized by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Apr 22;51(16):1581-7. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.019.
151. Walls MC, Verhaert D, Min JK, Raman SV. Myocardial edema imaging in acute coronary syndromes. *J Magn Reson Imaging.* 2011;34(6):1243–1250. doi:10.1002/jmri.22737
152. Larose, J Rodes-Cabau, P Pibarot, et al.: Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction traditional measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 1;55(22):2459-69. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.033.
153. Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, Fuernau G, Lurz P, Pauschinger M, Desch S, Schuler G, Thiele H. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Sep 23;64(12):1217-26. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1194.
154. Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Apr 12;67(14):1674-83. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.069.
155. Kim, Wu E, A Rafael, et al.: The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 343:1445-1453 2000 DOI:10.1056/NEJM200011163432003

156. Romero, J., Xue, X., Gonzalez, W., & Garcia, M. J. (2012). *CMR Imaging Assessing Viability in Patients With Chronic Ventricular Dysfunction Due to Coronary Artery Disease*. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 5(5), 494–508. doi:10.1016/j.jcmg.2012.02.009
157. Knuesel, D Nanz, C Wyss, et al.: Characterization of dysfunctional myocardium by positron emission tomography and magnetic resonance: relation to functional outcome after revascularization. *Circulation*. 108:1095-1100 2003 12939229 DOI:10.1161/01.CIR.0000085993.93936.BA
158. Shah, HW Kim, O James, et al.: Prevalence of regional myocardial thinning and relationship with myocardial scarring in patients with coronary artery disease. *JAMA*. 309:909-918 2013 23462787 doi: 10.1001/jama.2013.1381.
159. Bucciarelli-Ducci, D Auger, C Di Mario, et al.: CMR Guidance for Recanalization of Coronary Chronic Total Occlusion. *JACC Cardiovasc Imaging*. 9:547-556 2016 27085432 doi: 10.1016/j.jcmg.2015.10.025.
160. Konermann, BM Sanner, E Horstmann, et al.: Changes of the left ventricle after myocardial infarction—estimation with cine magnetic resonance imaging during the first six months. *Clin Cardiol*. 20 (3):201-212 1997 DOI:10.1002/clc.4960200305
161. Frangogiannis NG. The immune system and the remodeling infarcted heart: cell biological insights and therapeutic opportunities. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;63:185-195. doi: 10.1097/FJC.0000000000000003.
162. Ruparelia N, Godec J, Lee R, et al. Acute myocardial infarction activates distinct inflammation and proliferation pathways in circulating monocytes, prior to recruitment, and identified through conserved transcriptional responses in mice and humans. *Eur Heart J*. 2015;36:1923-1934. doi: 10.1093/eurheartj/ehv195.

-
163. Lugin J, Parapanov R, Rosenblatt-Velin N, et al. Cutting edge: IL-1 α is a crucial danger signal triggering acute myocardial inflammation during myocardial infarction. *J Immunol.* 2015;194:499-503. doi: 10.4049/jimmunol.1401948.
164. Kain V, Prabhu SD, Halade GV. Inflammation revisited: inflammation versus resolution of inflammation following myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2014;109:444. doi: 10.1007/s00395-014-0444-7.
165. Nguyen TL, Phan JA, Hee L, et al. High-sensitivity troponin T predicts infarct scar characteristics and adverse left ventricular function by cardiac magnetic resonance imaging early after reperfused acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2015;170:715-725.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2015.06.022.
166. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circ Res.* 2016;119:91-112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303577.
167. Groot HE, Hartman MH1, Gu YL, et al. Soluble interleukin 6 receptor levels are associated with reduced myocardial reperfusion after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Cytokine.* 2015;73:207-212. doi: 10.1016/j.cyto.2015.02.004.
168. Puhakka M, Magga J, Hietakorpi S, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in relation to myocardial infarct size and collagen formation. *J Card Fail.* 2003;9:325-332. doi: 10.1054/jcaf.2003.38.
169. Müller J, Gorressen S, Grandoch M, et al. Interleukin-6- dependent phenotypic modulation of cardiac fibroblasts after acute myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2014;109:440. doi: 10.1007/s00395-014-0440-y.

170. Takahashi T, Anzai T, Kaneko H, et al. Increased C-reactive protein expression exacerbates left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299:H1795-H1804. doi: 10.1152/ajpheart.00001.2010.
171. Zhang R, Zhang YY, Huang XR, et al. C-reactive protein promotes cardiac fibrosis and inflammation in angiotensin II-induced hypertensive cardiac disease. *Hypertension*. 2010;55:953-960. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140608.
172. Ribeiro DR, Ramos AM, Vieira PL, et al. High-sensitivity C-reactive protein as a predictor of cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103:69-75. DOI:10.5935/abc.20140086
173. Reinstadler SJ, Thiele H, Eitel I. Risk stratification by cardiac magnetic resonance imaging after ST-elevation myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30:681-689. doi: 10.1097/HCO.0000000000000227.
174. Sadahiro T, Kohsaka S, Okuda S, et al. MRI and serum high-sensitivity C reactive protein predict long-term mortality in non-ischaemic cardiomyopathy. *Open Heart*. 2015;2:e000298. doi: 10.1136/openhrt-2015-000298.
175. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J*. 2015;36:482-489. doi:10.1093/eurheartj/ehu403.
176. Xu S, Song M, Xiong Y, Liu X, He Y, Qin Z. The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction: a pooled analysis of observational studies. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17:50. doi:10.1186/s12872-017-0480-y.

- 177.Sincar CD, Ioanid N, Rudnic I, et al. The biochemical effects of non-surgical periodontal therapy in patients with and without chronic renal disease. *Revista de Chimie*. 2017;68:605-607.
- 178.Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *Journal of Internal Medicine*. 2015;278:483-493. doi:10.1111/joim.12406.
- 179.Suleiman M, Khatib R, Agmon Y et al. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:962-968. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.055.
- 180.Karpiński L, Płaksej R, Kosmala W, Witkowska M. Serum levels of interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive protein in relation to left ventricular function in patients with myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Kardiol Pol*. 2008;66:1279-1285.
- 181.Ritschel VN, Seljeflot I, Arnesen H, et al. IL-6 signalling in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Results Immunol*. 2013;4:8-13. doi: 10.1016/j.rinim.2013.11.002.
- 182.Roes SD, Kelle S, Kaandorp TA, et al. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2007;100:930-936. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.04.029.
- 183.Ørn S, Manhenke C, Ueland T, et al. C-reactive protein, infarct size, microvascular obstruction, and left-ventricular remodelling following acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009;30:1180-1186. doi: 10.1093/eurheartj/ehp070.
- 184.Khan JN, McCann GP. Cardiovascular magnetic resonance imaging assessment of outcomes in acute myocardial infarction. *World J Cardiol*. 2017;9:109-133. doi:10.4330/wjc. v9.i2.109.

185. Rajewska-Tabor J, Pyda M, Kociemba A, Janus M, Lanocha M, Siniawski A. Influence of inflammatory response on infarct size and microvascular obstruction estimated by cardiac magnetic resonance in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(Suppl 1):P160. doi:10.1186/1532-429X-17-S1-P160.
186. Fang L, Moore X-L, Dart AM, Wang L-M. Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12:305-312. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.03.020.
- Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11:255–65. doi:10.1038/nrcardio.2014.28 [PubMed: 24663091]. doi:10.1038/nrcardio.2014.28
187. Cochain C, Auvynet C, Poupel L, et al. The chemokine decoy receptor D6 prevents excessive inflammation and adverse ventricular remodeling after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32:2206–13. doi:10.1161/ATVBAHA.112.254409 [PubMed: 22796582] doi: 10.1161/ATVBAHA.112.254409.
188. Iyer RP, Patterson NL, Zouein FA, et al. Early matrix metalloproteinase-12 inhibition worsens post-myocardial infarction cardiac dysfunction by delaying inflammation resolution. *Int J Cardiol*. 2015; 185:198–208. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.054 [PubMed: 25797678] doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.054.
189. G. Miñana, Núñez J, Bayés-Genís A, et al. ST2 and left ventricular remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction: A cardiac magnetic resonance study, *Int J Cardiol* (2018). <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.073>. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.073.
190. S. Funaro, G. La Torre, M. Madonna, et al. Investigators, Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary

- intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study, *Eur. Heart J.* 30 (2009) 566-575. doi: 10.1093/eurheartj/ehn529.
191. Karagueuzian HS. Targeting cardiac fibrosis: a new frontier in antiarrhythmic therapy? *Am J Cardiovasc Dis.* 2011; 1:101–9. [PubMed: 22254191]
192. Kohl P, Gourdie RG. Fibroblast-myocyte electrotonic coupling: does it occur in native cardiac tissue? *J Mol Cell Cardiol.* 2014;70:37–46. doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.12.024 [PubMed: 24412581]. doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.12.024.
193. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American heart association. *Circ.* vol. 129, no. 3, pp. e28–e292, 2014. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>
194. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/ AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll of Cardiology*, vol. 61, no. 4, pp. e78–e140, 2013. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182742cf6>
195. Keeley EC, Hillis LD. Primary PCI for myocardial infarction with ST-segment elevation. *The New England Journal of Medicine.* 2007;356(1):47–54. DOI: 10.1056/NEJMct063503
196. Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, Achenbach S, Demaria AN, Daniel WG. Cardiac imaging after myocardial infarction. *European Heart Journal.* 2011;32(3):272-283. doi: 10.1093/eurheartj/ehq446.
197. Windecker S, Bax JJ, Myat A, Stone GW, Marber MS. Future treatment strategies in ST-segment elevation myocardial infarction. *The Lancet.* 2013;82(9892):644–657. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61452-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61452-X)

198. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76 (1):44-51. PMID: 3594774 doi:10.1161/01.cir.76.1.44
199. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation* 2002; 106(18):2351-7. PMID: 12403666. DOI: 10.1161/01.CIR.0000036014.90197.FA
200. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:35. doi: 10.1186/1532-429X-15-35.
201. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 2002;90:29-34. doi:10.1016/s0002-9149(02)02381-0
202. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus D, Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, et al. ACCF/ACR/AHA/ NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;121:2462-508. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.011
203. Langeland S, D'hooge J, Wouters PF, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation

- independent of insonation angle. *Circulation* 2005;112:2157-62. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.554006
204. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1021-9. DOI:10.1016/j.echo.2004.06.019
205. Hanekom L, Jenkins C, Jeffries L, et al. Incremental value of strain rate analysis as an adjunct to wall-motion scoring for assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography: a follow-up study after revascularization. *Circulation* 2005;112:3892-900. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489310
206. Hung CL, Verma A, Uno H, et al. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1812-22. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.044.
207. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:356-64. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.862334.
208. Park YH, Kang SJ, Song JK, et al. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:262-7. DOI:10.1016/j.echo.2007.08.026
209. Carrabba N, Parodi G, Valenti R, et al. Prognostic value of reverse left ventricular remodeling after primary angioplasty for STEMI. *Atherosclerosis* 2012;222:123-128. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.028.
210. Linde L, Gold MR, Abraham WT, et al. RESynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction Study Group, Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the RESynchronization

- reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study, *Eur. Heart J.* 2013;34:2592-2599. doi: 10.1093/eurheartj/eh160.
211. I. Eitel, S. de Waha, J. WoÅàhrle, et al. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST- segment elevation myocardial infarction, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64:1217-1226. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1194.
212. Bodi V, Monmeneu JV, Ortiz-Perez JT, et al. Prediction of reverse remodeling at cardiac MR imaging soon after first ST-segment-elevation myocardial infarction: results of a large prospective registry. *Radiology* 2016;278:54-63. doi: 10.1148/radiol.2015142674.
213. Anzai T. Inflammatory Mechanisms of Cardiovascular Remodeling. *Circ J.* 2018;82(3):629–635. doi:10.1253/circj.cj-18-0063. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0063.
214. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circ* 1999; 99: 237 – 242.
215. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836 – 843. DOI:10.1056/NEJM200003233421202
216. Makrygiannis SS, Ampartzidou OS, Zairis MN, Patsourakos NG, Pitsavos C, Tousoulis D. Prognostic usefulness of serial C-reactive protein measurements in ST- elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013; 111: 26-30. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.08.041.

217. Jeong HC, Ahn Y, Park KH. Effect of statin treatment in patients with acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction according to the level of high-sensitivity C-reactive protein. *Int Heart J* 2014;55:106-112. doi:10.1536/ihj.13-223
218. Ahmed K, Jeong MH, Chakraborty R, Cho KH, Sim DS, Hong YJ. Prognostic impact of baseline high-sensitivity C- reactive protein in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention based on body mass index. *Korean Circ J* 2012; 42: 164-172. doi: 10.4070/kcj.2012.42.3.164. Epub
219. Wang L, Miao S, Zhou W, Ding J. Hs-CRP and cTnI are associated with left ventricular remodeling in STEMI patients undergoing elective PCI treatment. *Biomed Res.* 2017; 28 (10):4417-4420.
220. Galli A, Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. *Cardiol Res Pract.* 2016;2016:2579832. doi: 10.1155/2016/2579832.
221. Huttin O, Coiro S, Selton-Suty C, et al. Prediction of Left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of Myocardial Deformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 11(12): e0168349. doi:10.1371/journal.pone.0168349.
222. Antoni ML, Mollema SA, Delgado V, et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2010;31:1640–1647. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq105>.
223. Joyce E, Hoogslag GE, Leong DP, et al. Association Between Left Ventricular Global Longitudinal Strain and Adverse Left Ventricular Dilatation After ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014 Jan;7(1):74-81. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000982.