

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” – BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ**



TEZĂ DE DOCTORAT - REZUMAT

**IMPACTUL TRATAMENTULUI PRESPITAL ASUPRA CALITĂȚII
REPERFUZIEI CORONARIENE LA PACIENȚII CU INFARCT
MIOCARDIC ACUT CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST**

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. Maria Dorobanțu

Doctorand:

Dr. Vlad Bătăilă

București

2020

PARTEA GENERALĂ

Considerații generale

Infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI) este manifestarea clinică cea mai severă a bolii ischemice coronariene, cu evoluția cea mai rapidă și imprevizibilă, precum și cu riscul cel mai înalt de morbi-mortalitate acută dar și la distanță. În Europa, în raportul condus de dr. Widimsky din 2010, incidența STEMI în populația generală varia între 44 și 142/100 000 de locuitori pe an. O variație similară s-a putut observa și în rapoartele referitoare la strategiile de reperfuzie ale STEMI ale fiecărei țări europene. În unele țări, cum ar fi Cehia, Belgia, Germania, Slovenia, Elveția, Polonia se observă o rată a tratamentului intervențional al STEMI de peste 70% și maxim 15% tratament conservator. La celălalt capăt al spectrului se situează Turcia, Bulgaria, Grecia dar și România, cu rate ale tratamentului conservator de peste 50% și cu rate ale tratamentului intervențional în general de sub 10%. (1)

Din punctul de vedere al stabilirii diagnosticului, infarctul miocardic acut se definește ca fiind injuria miocardică acută detectată prin enzime cardiace cu titru crescut, cu cel puțin o valoare peste percentila 99 a valorii de referință a laboratorului, însoțită de contextul de suferință cardiacă ischemică acută. (2) Infarctul miocardic acut *cu* supradenivelare de segment ST (STEMI) este definit ca entitatea clinică și etiopatogenică ce însumează simptome sugestive pentru ischemie miocardică și supradenivelare a segmentului ST în două derivații contigue. SCA care nu îndeplinesc această condiție se numesc SCA *fără* supradenivelare de segment ST. Această clasificare a IMA este esențială pentru stabilirea tratamentului de urgență al reperfuziei coronariene, fie ea farmacologică sau intervențională, întrucât STEMI traduce o suferință acută și intensă miocardică, de cele mai multe ori cauzate de *ocluzia acută* a unei artere coronare.

Majoritatea cazurilor de STEMI au ca mecanism ocluzia acută coronariană de cauză trombotică suprapusă unei leziuni aterosclerotice, fiind clasificate ca IMA de tip I. (3) Ca mecanisme intime principale etiopatogenice, sunt descrise *ruperea capisonului fibros*, cu expunerea miezului lipidic și tromboza consecutivă, precum și *eroziunea superficială* a intimei ce acopera placa de aterom. Al treilea mecanism, cel mai rar întâlnit, este reprezentat de *nodulii*

calcifici erodati. Este necesar a menționa și alte subtipuri etiopatogenice ale IMA care aparțin de grupa II conform definiției ESC, cum ar fi Embolia coronariană sau disecția coronariană spontană idiopatică.

Ischemie – necroză – reperfuzie – disfuncție microvasculară

Deși în mod clasic este binecunoscut că suferința miocardului în timpul IMA provine din ischemie și din necroza subiacentă, s-a observat că, secundar reperfuziei, apar semne clinice și paraclinice de continuare sau chiar de accentuare a suferinței miocardice. Astfel, sunt din ce în ce mai multe dovezi că nu doar necroza este responsabilă pentru injuria miocardică ci și leziunile ce apar secundar reperfuziei, în proporții actual necunoscute. (4,5)

Conform teoriei *frontului de undă*, unda de suferință ischemică are originea în porțiunea cea mai de risc de la nivelul subendocardului și se extinde progresiv, o dată cu trecerea timpului până în zona subepicardică și de graniță cu celelalte teritorii coronariene. (6) Este important de subliniat că acest model este unul mecanicist și că relația dintre ocluzia coronariană, ischemie, reperfuzie și necroză este extrem de complexă și variabilă, încă incomplet înțeleasă. De altfel s-a dovedit că, la oameni, și după 6 ore de la debutul infarctului este prezentă o arie viabilă și deci salvabilă de până la 50% din miocardul afectat. (7) Un studiu randomizat a arătat că reperfuzia coronariană chiar și după 12 până la 48 ore de la debutul infarctului, la pacienți fără simptome la momentul includerii este superioară din punct de vedere al ariei infarctizate comparativ cu cei tratați conservator. (8) Exceptând necroza, mai sunt descrise și alte procese ce întregesc injuria miocardului din timpul infarctului, cum ar fi apoptoza, autofagia și necroptoza, procese reglate specifice prin mecanisme intracelulare de transducție a semnalului.

Microcirculația coronariană ocupă un rol central în continuumul ischemie-reperfuzie, aceasta fiind interfața între circulația sanguină și țesut. Obstrucția microvasculară (MVO) acută, secundară infarctului, împiedică perfuzia tisulară eficientă, chiar dacă fluxul la nivel epicardic a fost restabilit cu succes, mecanic sau farmacologic. Acest fenomen poartă numele de **no-reflow** și a fost descris inițial pe modele animale, observându-se că după mai mult de 45 minute în ciuda restabilirii fluxului corect la nivelul coronarei epicardice, rămâneau defecte anatomice de perfuzie vizibile. (9,10). Fenomenul de no-reflow este relativ frecvent în STEMI, unele studii afirmând apariția

acestui în până la 57% din cazuri, (11) incidența acestuia variind în funcție de modalitatea de diagnosticare. Multiple metode diagnostice sunt citate în literatură, inclusiv aprecieri angiografice cum ar fi scorul TIMI sau blush-ul miocardic, metode intravasculare cum ar fi determinarea IMR, metode de perfuzie tisulară cum ar fi SPECT, IRM, ecografie cardiacă cu contrast, flux Doppler transtoracic la nivelul LAD precum și *rezoluția segmentului ST*. (12)(13)

Mai multe mecanisme au fost propuse pentru a explica apariția fenomenului de no-reflow:

- embolizarea cu particule de mici dimensiuni din proximitatea arterei, de la nivel epicardic, fie spontan, fie iatrogen în timpul implantului de stent sau a postdilatării
- agregate plachetare și leucocitare formate local sau sosite de la nivelul leziunii *culprit(responsabile)* în cadrul statusului inflamator și procoagulant
- vasoconstricție severă prin substanțe secretate de la nivelul leziunii *culprit*
- distrugere fizică directă a endoteliului în timpul ischemiei
- compresie externă datorată edemului de la nivelul celulelor musculare. (4)
- susceptibilitate individuală – absența precondiționării (14)

Aspecte ECG în ischemia miocardică și disfuncția microvasculară

Continuând aspectele descrise mai sus ale disfuncției microcirculatorii, parametri ECG pot fi utilizați în evaluarea calității reperfuziei. Aspectul segmentului ST după reperfuzie, mai exact după angioplastie, reflectă gradul de suferință miocardică, de disfuncție a microcirculației dar și prognosticul ulterior. Au fost cercetate atât suma supradenivelărilor segmentului ST cât și supradenivelarea maximă, valori comparate înainte și după reperfuzie. Un studiu a studiat asocierea segmentului ST cu aspectul de rezonanță magnetică la pacienții cu STEMI. S-a demonstrat asocierea statistic semnificativă a sumei supradenivelărilor segmentului ST la 90 minute după PCI cu obstrucția microvasculară evaluată la IRM. Totodată, semnificativă a fost și rezoluția segmentului ST la peste 6 ore de la angioplastie. (15) De asemenea, într-o metanaliză, rezoluția segmentului ST a fost asociată cu un prognostic semnificativ mai bun la pacienții cu STEMI, independent de modalitatea de reperfuzie. Relevanța rezoluției segmentului ST a fost validată și prin determinarea rezervei de viteză a fluxului coronarian cu ghid Doppler. De

asemenea, rezoluția insuficientă a segmentului ST s-a asociat cu o recuperare mai slabă a fracției de ejeție a VS determinată prin ventriculografie și scintigrafie miocardică. (16)

Managementul infarctului miocardic acut

Logistica managementului terapeutic al STEMI.

Principiul *time is muscle* (timpul e mușchi [pierdut sau câștigat]) (6,17) presupune depunerea tuturor eforturilor pentru a grăbi reperfuzia miocardului aflat în suferință. Un studiu efectuat în epoca actuală a tratamentului intervențional al STEMI, desfășurat în Suedia, a demonstrat că există o creștere semnificativă de mortalitate pentru fiecare 30 de minute scurse după prima oră de la primul contact al pacientului (FMC) cu STEMI, predominant prin disfuncție sistolică. (18) Ghidurile actuale de tratament împart timpul până la reperfuzia intervențională în timpul de la debutul simptomelor până la FMC, timpul de transport de la FMC la centrul terțiar capabil de PPCI, precum și timpul trecut de la sosirea pacientului la centrul capabil de de PPCI la reperfuzia efectivă a arterei responsabile de infarct. Timpii scurși până la reperfuzia efectivă reprezintă niște parametri reali, palpabili, ușor de studiat și de cuantificat în vederea îmbunătățirii rezultatelor rețelelor de tratament al STEMI. (2)

Tratamentul medicamentos adjuvant în STEMI

Rolul tratamentului adjuvant reperfuziei intervenționale este de a asista sistemul fibrinolitic endogen în diminuarea sarcinii trombotice, uneori până la nivelul reperfuziei eficiente, de a diminua complicațiile intervenției percutane și de a scădea apariția trombozei intrastent. De asemenea, medicația antitrombotică adjuvantă are un rol potențial în ameliorarea disfuncției microvasculare secundare injuriei ischemice.

Acidul acetilsalicilic este primul agent antiplachetar utilizat în terapia infarctului miocardic acut. Efectul acesteia apare prin blocarea ireversibilă a ciclooxygenazei-1 de la nivel plachetar, împiedicând astfel formarea tromboxanului A₂, un prostanoid esențial pentru agregarea plachetară. (19) Chiar și în era modernă a tratamentului STEMI prin PCI primară, aspirina se găsește în prima linie de recomandare de administrare la primul contact medical cu doza de încărcare de 150-300mg și ulterior indefinit 75-100mg/zi. (2)

Clopidogrelul este un inhibitor ireversibil al proteinei receptor **P2Y12** pentru ADP de generația a doua, din familia tienopiridinelor. Clopidogrelul este un pro-drog inactiv care, pentru a avea efectul clinic scontat, necesită activare hepatică prin metabolizare la nivelul enzimelor complexului citocromului P450 în două etape. Acest fapt produce o variabilitate importantă a agregabilității in vitro a clopidogrelului, cu impact clinic însă incomplet asociată cu aceasta.

După apariția clopidogrelului în tratamentul evenimentelor aterosclerotice a urmat evidențierea limitărilor acestuia și, simultan, nevoia de o nouă moleculă. *Ticagrelorul* este un inhibitor reversibil al receptorului P2Y12 pentru ADP ce prezintă o acțiune directă. Spre deosebire de tienopiridine, ticagrelorul nu necesită activare hepatică. (20)

Având în vedere efectul direct al ticagrelorului, acțiunea acestuia este semnificativ mai rapidă comparat cu clopidogrelul (1-2 ore față de 4 ore), totodată natura moleculei asigurând o inhibiție a agregării și activării plachetare mai intensă. (21) Superioritatea demonstrată a ticagrelorului a dus la includerea lui în ghidurile europene *ca primă intenție* în tratamentul SCA și a STEMI în mod special, înaintea clopidogrelului. (22)

Principalul agent anticoagulant adjuvant utilizat în tratamentul STEMI este *heparina*. Aceasta se utilizează atât pe scară largă periprocedural, dar și adjuvant la terapia fibrinolitice. Nu există date cu privire la utilizarea upstream a heparinei la pacienții ce urmează a li se efectua angioplastie primară. Ghidurile de practică medicală actuală recomandă heparina nefracționată ca primă intenție de anticoagulare la pacienții cu STEMI ce urmează să li se efectueze angioplastie primară. (22) Este cel mai utilizat agent anticoagulant în laboratoarele de cateterism din Europa, cu un raport cost-beneficiu excelent (23) și cu o tradiție îndelungată în timpul intervențiilor cardiace ce precede semnificativ dezvoltarea cardiologiei intervenționale în forma ei modernă.

Deși până recent au constituit piatra de temelie a managementului STEMI, participând la formarea paradigmei de rețea a tratamentului STEMI, *fibrinoliticele* au rol în prezent doar de a suplini revascularizarea intervențională până când aceasta este disponibilă. În prezent, sunt recomandate ca primă intenție tromboliticele specifice pentru fibrină, cum ar fi alteplaza, tenecteplaza sau reteplaza față de streptokinază.

Reperfuzia intervențională

În prezent, reperfuzia intervențională, mecanică, este piatra de temelie a tratamentului infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. Înlăturarea de la nivelul arterei coronare complet ocluzionate a obstacolului fizic reprezentat în general de tromb, reluarea fluxului sanguin prin arteră și, dacă se impune, sigilarea leziunii responsabile de ocluzie cu un stent, asigură cea mai bună reperfuzie, cel mai bun prognostic și cea mai mică mortalitate atât pe termen scurt cât și pe termen lung. (22) Angioplastia, fie că este *primară* – actul medical inițial de reperfuzie, fie că este *facilitată*, survenind după reperfuzia chimică sau spontană sau *de salvare*, în contextul unei trombolize nereușite, se realizează obligatoriu în cadrul unei săli de angiografie coronariană sau laborator de cateterism cardiac. Abordul vascular este practic primul pas al angioplastiei primare și printre cele mai importante. În prezent, abordul radial este recomandat de primă intenție în angioplastia primară. După efectuarea coronarografiei și vizualizarea leziunii responsabile, urmează efectiv procedura de revascularizare. Având în vedere că ocluzia coronariană este trombotică, una din etapele esențiale este manipularea minimală a trombului pentru a scădea embolizarea distală. Tromboaspirația manuală este în prezent metoda cea mai pe larg utilizată pentru manipularea încărcăturii trombotice. În prezent, în Ghidul european de tratament al STEMI, tromboaspirația de rutină are indicație de clasă III. (2) Este demn de menționat faptul că studiile au apreciat tromboaspirația de rutină, indiferent de caracteristicile clinice și angiografice ale pacienților, inclusiv artere de dimensiuni mici și absența ocluziei sau a imaginii trombotice la momentul evaluării.

Relativ frecvent, angioplastia primară se finalizează prin implantarea stenturilor coronariene. Acestea sunt în prezent de mai multe tipuri, de la stenturile metalice simple până la stenturi de generația a treia, care prezintă substanțe antiproliferative cu eliberare rapidă, cu polimer biogradabil sau chiar fără polimer, cu structuri extrem de subțiri și rezultate clinice net superioare generațiilor anterioare, cu rate de complicații tardive extrem de mici. O meta-analiză a 22 de studii cuprinzând 12453 pacienți a demonstrat o scădere semnificativă a decesului și IMA sau ale trombozei de stent la pacienții cu STEMI care au primit stenturi DES de a doua generație, cu everolimus, în comparație cu stenturile cu paclitaxel sau BMS. (24)

Prognostic

În ciuda tuturor progreselor efectuate, STEMI rămâne o afecțiune gravă, cu un prognostic sumbru în absența celor mai moderne metode coroborate de tratament farmacologic, intervențional

și logistic, cu o mortalitate până la 12% în spital. (22) Multipli predictori pentru deces sau evoluție clinică nefastă au fost definiți, cum ar fi vârsta, sexul feminin, fracția de ejeție a VS, localizarea infarctului, parametri hemodinamici la prezentare inclusiv clasa Killip, stopul cardiorespirator în afara spitalului, antecedente de angină, infarct miocardic, AVC, insuficiență cardiacă, etc. (2,25,26) Având în vedere prognosticul semnificativ mai rezervat în cazul apariției fenomenului de no-reflow, (11) au fost cercetați multipli factori de risc pentru obstrucția microvasculară în STEMI. Vârsta peste 55-60 de ani, creatinina, glicemia, concentrația HDL, leziuni excentrice sau de bifurcație, leucocitoza, încărcătura trombotică, clasa Killip, timpul de ischemie, infarctul anterior și indexul lipidic sau încărcătura aterosclerotică determinate intravascular au fost citați ca predictori pentru apariția no-reflow-ului. (12)(27,28)

PARTEA SPECIALĂ

Obiectivele propuse

Obiectivul central al studiului este reprezentat de **caracterizarea terapiei pre-spital, mai specific primit de pacient înaintea sosirii la centrul spitalicesc terțiar și a evaluării invazive, în vederea obținerii celor mai bune rezultate din punct de vedere al reperfuziei miocardice, fapt ce traduce și cea mai bună evoluție clinică a pacienților.**

Obiectivele secundare sunt reprezentate de:

- caracterizarea pacienților ce prezintă reperfuzie coronariană spontană sau facilitată prin administrarea medicației adjuvante antitrombotice, înainte de a ajunge la centrul capabil de PCI, situație extrem de favorabilă pentru pacient, plecând de la premisa că reperfuzia este elementul esențial, indiferent de modalitate

- determinarea predictorilor reperfuziei eficiente la nivel tisular, caracterizată prin evolutivitatea segmentului ST, precum și definirea rolului pe care reperfuzia la nivel tisular îl are din punct de vedere al evoluției clinice.
- cercetarea rolului tromboaspirației în reperfuzia coronariană
- cercetarea relevanței tratamentului fibrinolitic comparat cu tratamentul antitrombotic prin realizarea de perechi de pacienți bazate pe propensiune.

Metodologia generală a cercetării

Lucrarea prezentată este un studiu realizat retrospectiv dar și prospectiv, longitudinal, care a inclus 1132 pacienți prezentați la Spitalul Clinic de Urgență București și care au primit diagnosticul de infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. Pacienții studiați au fost internați în perioada noiembrie 2015 – august 2017. Studiul este de tip cohortă – registru, fiind incluși pacienți consecutivi care prezintă criteriile de includere. Pacienții au fost prezentați sau transferați la centrul nostru pentru tratamentul invaziv al STEMI. Tratamentul pre-spital a fost administrat la latitudinea medicilor care au tratat pacienții în teritoriu, nefiind influențat de cei care au realizat studiul. Pacienții au fost evaluați în clinica noastră sau transferați după câteva zile la clinici auxiliare.

Pacienții au fost incluși pe baza registrului de protocol operator al laboratorului de angiografie, cei care nu au fost supuși la o evaluare invazivă nefiind selectați în faza preliminară.

Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a S.C.U.B. și a Clinicii de Cardiologie, pacienții semnând consimțământul informat de participare la cercetare sau învățământ, respectiv oferindu-și consimțământul pentru oferirea informațiilor telefonice.

Criterii de includere

Criterii de includere

Criterii de excludere

STEMI (<24h) evaluat angiografic	Debutul peste 24h
Supradenivelare segment ST neechivocă, și	Alte patologii suspectate/interpretate ca STEMI: miocardită, Tako-Tsubo, pericardită, CMD, BRS, MINOCA fără criteriile de includere, TEP, BAV complet
Markeri necroză miocardică, și/sau	
Aspect angiografic sugestiv/relevant, și/sau	
Aspect ecografic corespondent, și/sau	
Diagnostic tranșat de doi alți cardiologi	Absența ECG/markeri necroză caracteristici
Vârsta 18 ani	Tromboliza
Acordul de urmărire/intervievare	Absența acordului pacientului

Protocolul de evaluare al pacienților

S-au înregistrat mulți parametri cum ar fi date generale demografice, factori de risc, antecedente, medicație anterioară, date despre timpii de transfer și ischemie, medicația pre-spital, date ECG cu evaluarea supradenivelării segmentului ST înregistrată în patru etape, date procedurale, date imagistice și de prognostic.

Pacienții au fost reevaluați prin interviu telefonic peste o medie de 2 ani și 7 luni, (timp mediu de urmărire 930 zile) obținându-se date despre evoluția clinică, evenimente cardiovasculare adverse, tratament și statusul actual. Informațiile la distanță au fost obținute în mod direct, indirect sau prin baza de date națională a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

Statistica studiului

Baza de date a fost alcatuită în programul MS Access 2007 și apoi exportată și prelucrată inițial în Excel. Ulterior, după ajustarea și pregătirea tuturor variabilelor pentru utilizarea în SPSS. S-au efectuat analize statistice descriptive, compararea variabilelor continue și categorice, analize de regresie și funcții de supraviețuire.

Descrierea lotului de pacienți

Lotul de pacienți ce au fost incluși în studiu însumează 1132 pacienți internați în clinica de cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență București între noiembrie 2015 și septembrie 2017. Aceștia au fost selectați din registrele de sală din perioada respectivă sau selectați prospectiv, aplicându-se criteriile de selecție, datele fiind introduse în baza de date și ulterior prelucrate. În perioada respectivă au fost incluși în program și evaluați invaziv cu suspiciunea de STEMI 1745 pacienți. Fiecare pacient a fost evaluat și selectat conform criteriilor de includere. Din cei 1745 pacienți au fost excluși 300 de pacienți trombolizați, obiectivul principal al studiului fiind impactul terapiei antiagregante și anticoagulante și relația cu reperfuzia spontană. Din acești 300 pacienți, au fost incluși 180 de pacienți pentru a fi utilizați ca și cazuri control. Ulterior, au fost evaluate cazurile individuale pentru a exclude cazurile de miocardită, miopericardită, cardiomiopatie Tako-tsubo, pacienți care nu îndeplineau criteriile ECG sau concordanța angiografică sau biologică, etc, în număr de 203 cazuri. Suplimentar, pentru 280 de pacienți din perioada sept – ianuarie 2016 nu s-au putut obține foile de observație din motive nonmedicale și independente de procesul de cercetare. Astfel, în final s-au obținut 962 pacienți. Din aceștia, 11 au refuzat acordarea consimțământului pentru interviul telefonic, obținându-se 951 pacienți netrombolizați, în lotul principal, și 1131 pacienți în total.

Semnificativ din descrierea lotului general de pacienți, reținem că lotul total de pacienți are o vârstă medie de 62.19 ani, 27.5% din aceștia fiind femei. Întregul lot urmărit a avut o mortalitate în spital de 9,8% și la finalul perioadei de urmărire o mortalitate totală de 17.2%. Din

punct de vedere al factorilor de risc, 59.4% sunt fumători, 71.7% sunt hipertensivi, 60.2% dislipidemici și 26,4 % diabetici.

Din punct de vedere a datelor legate de prezentare, pacienții au sosit din centre din provincie prin transfer într-o proporție de 48.9 % (554), de la un alt centru din București 21.2% (241) iar 29.7% din pacienți s-au prezentat sau au fost aduși direct la SCUB. Timpul mediu de prezentare de la debutul simptomelor până la primul contact medical a fost la nivelul întregului grup de studiu de 374 minute, iar timpul mediu până la sosirea la SCUB a fost de 531 minute. La sala de angiografie, coronarografia s-a efectuat în proporție de 86.4% prin abord radial drept sau stâng (0.9% abord radial stâng), decelându-se ocluzia arterei coronare responsabile de evenimentul actual în proporție de 54.8%. S-a efectuat tromboaspirație în proporție de 29.1%; la 77.3% din pacienți implantându-li-se cel puțin un stent iar la 9.6% s-a efectuat doar angioplastie simplă.

Teza de doctorat este structurată în patru studii ce evaluează calitatea reperfuziei la nivel coronarian și epicardic în funcție de diferitele tipuri de medicație antitrombotică adjuvantă primită și de prezența tromboaspirației.

Studiul I. Semnificația tratamentului precoce pre-spital cu heparină sodică pentru reperfuzia miocardică

Ipoteza de lucru a acestuia presupune că **la pacienții** cu STEMI, apti pentru reperfuzie intervențională, heparina nefracționată administrată cât mai precoce, de preferat la primul contact medical, duce la parametri îmbunătățiți ai tratamentului.

Studiul actual cuprinde 614 pacienți cu STEMI, netrombolizați, transferați în clinica noastră de la alte centre. Toți pacienții au fost evaluați invaziv în clinica noastră cu intenția de a li se efectua angioplastie primară. Au fost formate două grupuri, cei care au primit heparină la primul contact medical, înainte de transfer și cei care au primit anticoagulantul în centrul nostru.

Rezultate

Inițial a fost evaluată omogenitatea loturilor pentru caracteristici bazale la prezentare, analiză împărțită după caracteristicile variabilelor urmărite. Nu au fost înregistrate diferențe semnificative statistic între cele două grupuri.

Tabel 13.8. Analiza datelor de prognostic, corespunzătoare variabilelor categorice

	LOT 1 (HNF precoce) (n = 338)	Lot B (HNF la PPCI) (n = 276)	Val P
Criteria ECG de reperfuzie la SCUB, n %	58 (17,6 %)	43 (17,4 %)	0.95
Necesar transfuzie, n %	1 (0,3 %)	0	0.45
Complicații acces vascular, n %	3 (0,9 %)	8 (2,9 %)	0.06
Complicații hemoragice, n %	11 (3,2 %)	7 (2,0 %)	0.70
AVC postprocedural, n %	0 (%)	1 (0,4 %)	0,26
Flux TIMI3 evaluare invazivă, n %	151 (44,7%)	103 (37,3 %)	0,056
Deces în spital, n%	31 (9,2%)	30 (10,9%)	0,48
Deces la final (suplimentar), n %	27 (8,0 %)	24 (8,7 %)	0.75

Analiza diferențelor statistice pentru variabilele continue ale celor două loturi

	HNF la FMC	Val. Medie	Val. P
REPERFUZIE SUMA	0	,059641	,040
ST inițial - SCUB	1	,134098	,050
REPERFUZIE inițial - 2h post	0	,519180	,786
	1	,530071	,780
REPERFUZIE inițial - 24H post	0	,678213	,020
	1	,744276	,025
Hb_minim	0	12,914071	,637
	1	12,843689	,637
Diametru stent	0	3,0655	,037
	1	3,1590	,037
Lungime stent	0	26,60	,312
	1	22,46	,353

Similar, s-a înregistrat o diferență la limita semnificației statistice între cele două loturi în ceea ce privește patența arterei coronare la evaluarea coronarografică, cu 151 cazuri (44.7%) vs 103 pacienti (37.3%), o diferență de 7.1%, $p = 0.06$. Rata diferenței de reperfuzie este de 7.4 la 100 de cazuri, acest lucru traducând un număr de cazuri ce trebuie să primească HNF la FMC (number needed to treat, NNT) de 13.5. Nu au fost înregistrate diferențe de deces între cele două loturi, cu 9.2% vs 10.9% $p = NS$ și 8.0% vs 8.7% $p = NS$, pentru decesul în spital respectiv după 2 ani și 9 luni de urmărire.

Tabel Analiză sub-grup pentru HNF LA FMC în primele 12 ore pentru patenta arterei

			Ocluzie		Total	
			Nu	Da		
HNF LA FMC	0	Count	75	139	214	P = 0.01
		% within HNF LA FMC	35,0%	65,0%	100,0%	
1	Count	120	137	257		
	% within HNF LA FMC	46,7%	53,3%	100,0%		
Total	Count	195	276	471		
	% within HNF LA FMC	41,4%	58,6%	100,0%		

Se obține o diferență a ratei de reperfuzie facilitată de heparină de 11.7 la 100 de cazuri (tabel 3). Acest lucru traduce un **NNT** pentru obținerea unei singur caz de reperfuzie de **8.55 cazuri**. De asemenea, grupul I a înregistrat o scădere a segmentului ST înregistrat la SCUB față de cel de la FMC cu 13.8% față de 6.7% în grupul II, $p=0.08$ la limita semnificației.

Concluzii

Heparina administrată precoce, la primul contact medical, a dovedit o îmbunătățire a calității reperfuziei prin **ameliorarea semnificativă statistic rezoluției segmentului ST la sosirea la centrul capabil de PPCI precum și la 24h de la prezentare**, majoritatea fiind și revascularizați. De asemenea, a fost dovedit că administrarea precoce a HNF duce la **creșterea gradului de patență a arterei responsabile** de evenimentul acut, practic cu semnificație statistică, fiind necesar un singur caz suplimentar pentru a coborî valoarea p sub pragul de semnificație. La sub-grupul prezentat sub 12h, efectul a fost puternic semnificativ statistic.

Pentru subgrupul de pacienți care se prezintă la centrul capabil de PPCI sub 12h, a fost dovedită **o creștere semnificativă a patenței arterei responsabile de IMA**, cu un NNT de 8.5 cazuri.

Studiul II. Impactul tratamentului antiagregant asupra reperfuziei miocardice

Obiective:

- Evaluarea efectului ticagrelorului administrat la FMC comparat cu administrarea la centrul capabil de PPCI; se urmărește atât impactul asupra macro- cât și asupra microcirculației coronariene, precum și a prognosticului pe termen lung
- Compararea efectului ticagrelorului cu clopidogrelul la nivelul întregului lot de studiu; se urmărește atât impactul asupra macro- cât și asupra microcirculației coronariene, precum și a prognosticului pe termen lung

Materiale și metodă

Pentru acest studiu s-a utilizat întreg lotul de pacienți inclus în proiectul de doctorat, cu excepția cazurilor control trombolizate, așadar 951 pacienți internați și evaluați invaziv la SCUB, ce prezintă criteriile de includere. Pentru substudiul ce evaluează efectul ticagrelorului administrat la FMC comparat cu cel administrat la SCUB, se va efectua o analiză de subgrup a studiului 1, ce cuprinde 261 pacienți.

Substudiul I - Evaluarea administrării precoce, la FMC, a dozei de încărcare de ticagrelor în raport cu calitatea reperfuziei miocardice

Rezultate

Tabel 14.4 Analiza datelor de prognostic, corespunzătoare variabilelor categorice

	LOT I – ticagrelor precoce, n = 215	Lot II – ticagrelor la SCUB, n = 46	Val P
Criterii ECG de reperfuzie la SCUB, n %	36 (17,1 %)	6 (18,8 %)	ns
Necesar transfuzie, n %	0	0	ns
Complicații acces vascular, n %	5 (2,3 %)	0	ns
Complicații	2 (1 %)	1 (2,2 %)	ns

Analiza datelor de prognostic corespunzătoare variabilelor categorice

	ticagrelor_fmc	Mean	P value
Suma supradeniv ST SCUB	1,00	8,69	0,7
	,00	8,39	
Reperfuzie suma ST inițial - SCUB	1,00	,081247	0,9
	,00	,072593	
Suma supradeniv 2h	1,00	5,40	0,14
	,00	4,35	
REPERFUZIE inițial - 24H	1,00	,699321	0,36
	,00	,639649	
Hb minim	1,00	13,076617	0,67
	,00	13,197619	
FEVS ext	1,00	40,88	0,40
	,00	42,17	

Din punctul de vedere al parametrilor categorici de prognostic, nu au fost obținute diferențe semnificative statistic. Se remarcă o tendință pentru mai multe cazuri cu arteră patentă la evaluarea invazivă în lotul I, 41.4% vs 37% precum și pentru decesul pacienților la finalul perioadei de urmărire 8.4% versus 10.9%. Din punctul de vedere al variabilelor de prognostic continue, nu au fost înregistrate diferențe statistice între cele două loturi.

Substudiul II - Evaluarea efectului ticagrelorului asupra reperfuziei coronariene și miocardice comparativ cu clopidogrelul

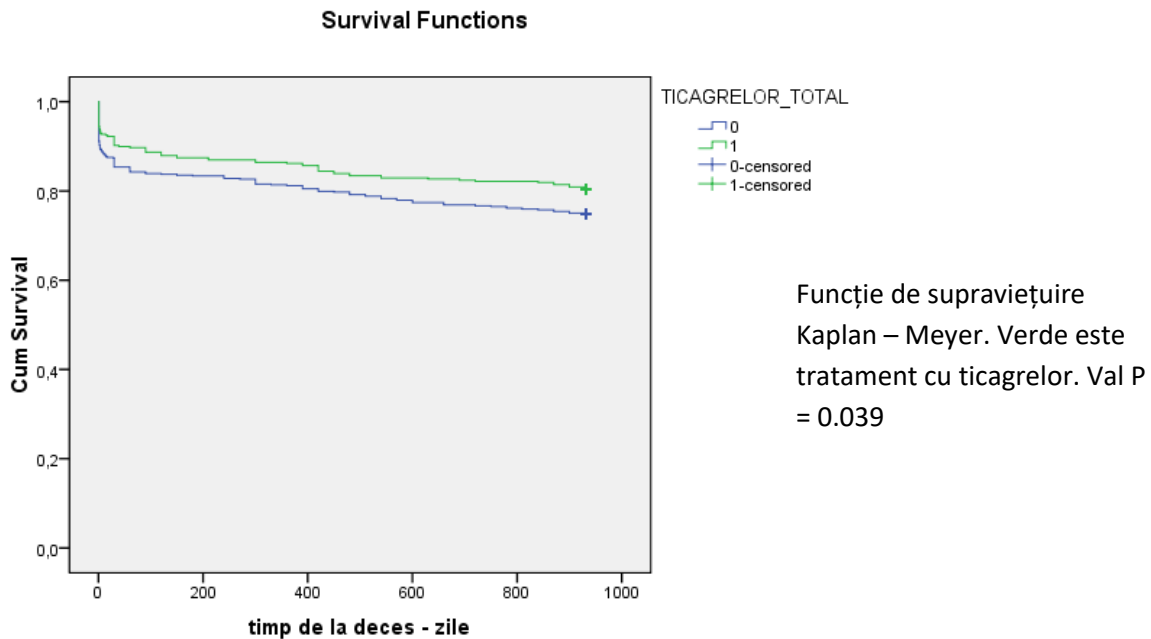
Rezultate

Tabel 14.11. Analiza datelor de prognostic corespunzătoare variabilelor categorice

	LOT 1 (ticagrelor) (n = 398)	Lot II (clopidogrel) (n = 553)	Val P
Necesar transfuzie, n %	1 (0.3%)	6 (1.1%)	P = 0.13
Complicații acces vascular, n %	6 (1,5 %)	10 (1,8%)	P = 0,46
Complicații hemoragice, n %	9 (2,4 %)	22 (4,0 %)	P = 0,53
din care AVC hemoragic	1 (0.3%)	2 (0.4%)	
AVC isch în spital, n%	4 (1.0%)	3 (0.5%)	P = 0,32
Flux TIMI3 evaluare invazivă, n %	168 (42,4%)	224 (40.5 %)	P = 0.59
Deces în spital, n%	32 (8,0%)	70 (12.7%)	P = 0.23
Deces la final (suplimentar), n %	31 (7,8 %)	46 (8,3 %)	P = 0.76
Deces global, n%	76 (19.2%)	135 (24.7%)	P = 0.05

Analiza datelor de prognostic corespunzătoare variabilelor continue			
	Ticagrelor	Val. Medie	Val. P
Suma supradeniv 2h	1	5,17	,337
	0	4,87	,348
REPERFUZIE INIT-2h	1	,465636	,189
	0	,504259	,211
Suma supradeniv 24h	1	3,25	,322
	0	2,99	,323
Reperf init - 24h	1	,693108	,185
	0	,722552	,188
FEVS ext	1	41,42	,279
	0	40,72	,274
CK MB max	1	170,22	,756
	0	166,61	,756
Diametru stent	1	3,1770	,040
	0	3,1019	,040
Lungime stent	1	22,87	,036
	0	21,77	,037

Am obținut rezultate similare din punct de vedere statistic în ceea ce privește complicațiile hemoragice și periprocedurale, precum și în ceea ce privește patența vasului la valuarea invazivă. Au fost semnificativ mai puțini pacienți care au decedat în grupul care a primit ticagrelor comparativ cu cel care a primit clopidogrel, 8% vs 12.7%, $p = 0.03$. Decesul global a fost prezent în grupul cu ticagrelor 19.2% vs 24.7%, $p = 0.05$. În ceea ce privește datele ce sunt reprezentate de variabilele continue, nu au fost diferențe semnificative între cele două grupuri referitor la rezoluția segmentului ST și la suma supradenivelării segmentului ST la 2 respectiv la 24h, fracția de ejeție sau titrul de CKMB. Stenturile utilizate în grupul ticagrelorului au avut un diametru semnificativ statistic mai mare 3.17mm vs 3.1, $p = 0.03$.



Având în vedere rezultatele testului chi square, am efectuat analiza supraviețuirii cu ajutorul funcției Kaplan Meyer. S-a obținut o valoare p de siguranță statistică pentru superioritatea ticagrelorului față de clopidogrel pentru supraviețuire de 0.039.

Tabel 14.17. Variabilele evaluate în regresia Cox, impactul asupra supraviețuirii și semnificația

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
TICAGRELOR_TOTAL	,045	,145	,097	1	,755	1,046	,787	1,392
HNFLAFMC	,080	,144	,311	1	,577	1,083	,817	1,436
Sex	,165	,146	1,275	1	,259	1,180	,885	1,572
Varsta	,050	,006	64,759	1	,000	1,051	1,038	1,064
IstoricAVC			26,073	4	,000			
IstoricAVC(1)	-2,412	,516	21,823	1	,000	,090	,033	,247
IstoricAVC(2)	-2,187	,565	14,988	1	,000	,112	,037	,340
IstoricAVC(3)	-1,138	,875	1,690	1	,194	,320	,058	1,782

Remarcăm ca rezultate un HR (hazard ratio) de 1.046 (CI 0.78 – 1.39) pentru administrarea ticagrelorului cu absența semnificației statistice pentru aceasta și pentru administrarea HNF la FMC.

Concluzii

Administrarea precoce a ticagrelorului în medie cu 200 minute înainte de administrarea la centrul de STEMI, în doză de încărcare, nu a condus la niciun beneficiu în ceea ce privește rezoluția segmentului ST la sosirea la SCUB, la 2h sau la 24h și nici nu a fost însoțită de o rată mai mare de reperfuzie epicardică. De asemenea, nici utilizarea ticagrelorului în comparație cu clopidogrelul nu a condus la diferențe în ceea ce privește rezoluția segmentului ST la 2h și la 24h și nici la o rată superioară de reperfuzie coronariană epicardică. Într-o analiză de subgrup, s-a dovedit că administrarea simultană a heparinei în doză de încărcare la primul contact medical este însoțită de o rezoluție completă a segmentului ST superioară, în combinație cu ticagrelorul.

Administrarea ticagrelorului a dus la o creștere semnificativă a supraviețuirii atât în spital cât și la finalul perioadei de urmărire, informație validată și prin funcția Kaplan – Meyer. La evaluarea consecutivă prin regresie Cox, acesta și-a păstrat tendința însă a pierdut din semnificația statistică.

Studiul III. Semnificația tratamentului trombolitic pre-spital pentru reperfuzia miocardică

Obiective

- Efectul administrării fibrinolitice asupra rezoluției segmentului ST la sosirea la centrul capabil de PCI, comparativ cu cei care au primit doar terapie antitrombotică simplă
- Efectul administrării fibrinolitice asupra perfuziei coronariene, respectiv a prognosticului
- Evaluarea tuturor parametrilor de mai sus la populația prezentată în primele 12h de la debutul simptomelor

Materiale si metode

În acest studiu, se va studia populația de la studiul I, respectiv 338 pacienți care au fost transferați la SCUB și care au primit HNF la FMC, reunită cu lotul de 180 pacienți trombolizați. S-a optat pentru această populație deoarece dorim să evaluăm efectul heparinei administrată precoce asupra parametrilor de reperfuzie în comparație cu lotul trombolizat. Se vor compara cele două grupuri urmărind rezoluția segmentului ST la sosirea la centrul de PPCI, la 2h și la 24h de la internare. Totodată, se vor aprecia efectele adverse/complicațiile dar, în mod limitat, și elementele prognostice, cum ar fracția de ejeție.

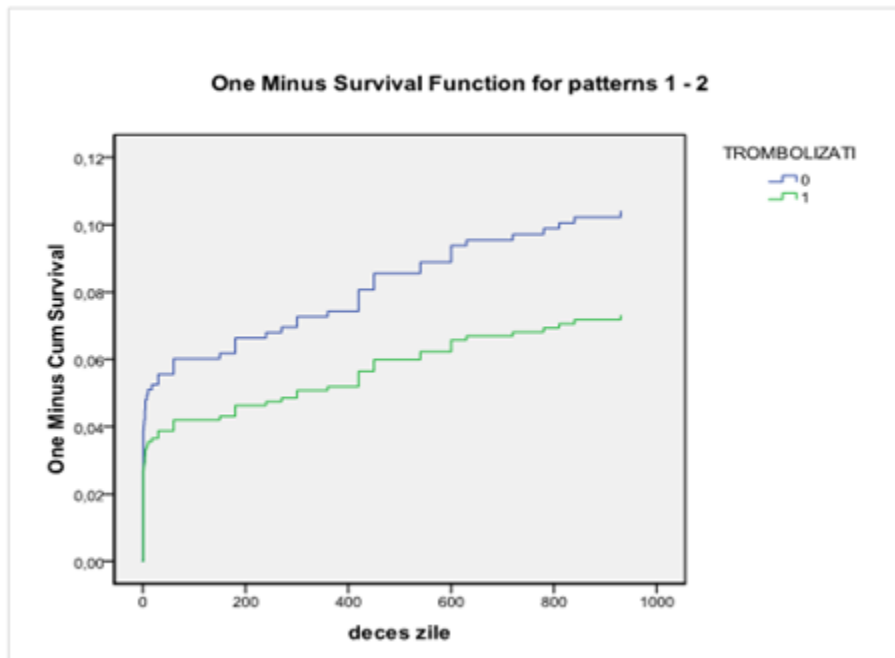
Rezultate

Analiza datelor de prognostic, corespunzătoare variabilelor categorice			
	LOT I (Tromboliză) (n = 180)	Lot II (HNF) (n = 356)	Val P
Criterii ECG de reperfuzie la SCUB, n %	74 (42,0 %)	65 (18,9 %)	0.0001
Necesari transfuzie, n %	3 (1,7 %)	1 (0,3%)	0.10
Complicații acces vascular, n %	3 (1,7 %)	3 (0,8 %)	0.40
Complicații hemoragice, n %	7 (3,9 %)	13 (3,7 %)	0.26
AVC periprocedural, n %	2 (1,1 %)	2 (0,6 %)	0,26
Rezoluție segm ST \geq 70% la 2h	68 (37.8%)	98 (27.5%)	0,01
Flux TIMI3 evaluare invazivă, n %	133 (73,9%)	156 (43,8 %)	0,0001
Deces în spital, n%	9 (5,0%)	32 (9,0%)	0,12
Deces la final (suplimentar), n %	7 (3,9 %)	28 (7,9 %)	0.09
Deces global, n%	16 (8.9%)	60 (16.9%)	0,01

Grupul care a primit tratament fibrinolitic a prezentat semnificativ mai mulți pacienți care au avut criterii noninvazive de reperfuzie la sosirea la SCUB (42% vs 18.9%; $p \leq 0.0001$). S-a înregistrat o tendință pentru un necesar mai mare de transfuzie, însă cu numere absolute extrem de mici. De asemenea pacienții trombolizați au prezentat semnificativ mai multe cazuri cu flux TIMI3 la evaluarea invazivă (73.9% vs 43.8%; $p \leq 0.001$) și au prezentat o rezoluție a supradenivelării segmentului ST la 2h $\geq 70\%$ (37.8% vs 27.5%; $p = 0.01$). Din punct de vedere al ratelor de deces, grupul I a prezentat mai puține decese în spital (5% vs 9%, $p = 0.12$), după externare (3.9% vs 7.9%; $p = 0.09$), precum și global (8.9% vs 16.6%; $p = 0.01$).

Analiza datelor de prognostic corespunzătoare variabilelor continue					
TROMBOLIZA TI	N	Val. medie	Dev. std	Med. Erorii std	Val. p
REPERFUZIE 1	176	0,313759	,4217165	,0317881	0,0001
SUMA ST 1 - SCUB 0	344	0,142099	,3734319	,0201341	
reperfini - 2h 1	171	0,594023	,2790535	,0213398	0,007
0	325	0,509825	,3527152	,0195651	
reperfini - 24h 1	171	0,692175	,3214026	,0245783	0,425
0	321	0,715657	,3052448	,0170371	
Dif Hb 1	170	1,522	1,1862	,0910	0,127
0	327	1,362	1,0711	,0592	
Fe_ext 1	178	39,20	9,398	,704	0,09
0	351	40,65	9,666	,516	

Grupul care a primit tratament fibrinolitic a înregistrat o rezoluție a segmentului ST superioară la sosirea la centrul capabil de PPCI (31.3% vs 14.2%, $p \leq 0.0001$) și înregistrată la 2h după coronarografie (59% vs 50%; $p = 0.007$), dar nu la 24h (69% vs 71%; $p = 0.42$). S-a înregistrat un CKMB max semnificativ mai mare în grupul I (310 U/L vs 195 U/L; $p \leq 0.0001$)



Analiza curbei de supraviețuire prin regresie Cox (fig. 15.2) a arătat un raport al riscului (hazard ratio – HR) semnificativ pentru vârstă (o creștere a coef. exponential Beta (HR) 1.072 suplimentar pentru fiecare an de viață, CI 1.048 – 1.097; $p \leq 0.001$), pentru timpul scurs de la debutul simptomelor la FMC (HR 1.00 suplimentar pentru fiecare minut, CI 1000 – 1001, $p = 0.07$) și pentru prezența IM anterior (HR 2.2, CI 1.35 – 3.66; $p = 0.002$). Prezența trombolizei nu a fost asociată cu creșterea semnificativă statistic a ratei decesului.

Rezultatele au fost similare și în lotul de pacienti prezentat in primele 12 ore de la debut.

Concluzii

Studiul actual a tratat problema influenței medicației trombolitice asupra parametrilor reperfuziei, atingând toate obiectivele propuse. Astfel putem afirma că administrarea fibrinolitice a fost însoțită de o rezoluție superioară a supradenivelării segmentului ST la sosirea în centrul capabil de PCI, precum și de o rată net superioară de patență a arterei responsabile de evenimentul acut, cu un NNT de 3.3 pacienți pentru un pacient suplimentar cu artera patentă, față de administrarea de heparină la FMC. De asemenea, administrarea de trombolitic a dus la o

îmbunătățire a perfuziei miocardice la 2h după evaluarea invazivă semnificativ mai bun, cu o rezoluție completă a segmentului ST într-o proporție mai mare. Acest efect a fost demonstrat cu o semnificație și mai mare la pacienții cu un timp total de ischemie de sub 12h. Rata decesului global pe întreaga perioadă de urmărire a fost semnificativ mai mic la populația trombolizată. Acest fapt nu a fost însă susținut de funcția de analiză a supraviețuirii Cox, obținând o valoare a riscului de hazard de deces ne semnificativă statistic pentru utilizarea trombolizei după doi ani și șapte luni de urmărire.

Studiul IV. Semnificația tromboaspirației coronariene pentru reperfuzia miocardică

Obiective

- Evaluarea impactului tromboaspirației coronariene asupra rezoluției segmentului ST la 2h și 24h în comparație cu aspectul inițial
 - Evaluarea impactului prognostic al tromboaspirației, inclusiv la finalul perioade de urmărire – *subgrupul I*
- Totodată în cadrul unui substudiu, se vor evalua aceiași parametri în subgrupul care au prezentat ocluzie coronariană, cu flux TIMI 0 sau 1, la evaluarea invazivă – *subgrupul II*.

Materiale și metode

Suplimentar cercetării ipotezei de lucru pentru populația generală a studiului (951 pacienți), se vor aplica aceiași algoritmi statistici la subgrupul care au prezentat ocluzie coronariană, în subgrupul II, respectiv 559 pacienți. Se vor evalua evoluția segmentului ST, respectiv suma supradenivelărilor segm ST la 2h și 24h, precum și procentul de rezoluție a sumei supradenivelării segmentului ST.

Rezultate

Datele prognostice ce prezintă variabile continue obținute în urma analizei prin tabele de contingență – chitest pătrat nu a arătat diferențe semnificative între cele două grupuri. De remarcat absența diferențelor în ceea ce privește AVC în spital (0.8% vs 0.7%, $p = ns$) dar și tendințele de creștere a mortalității în lotul în care s-a efectuat tromboaspirație (deces în spital 12.3% vs 10%, $p = 0.3$; deces la finalul perioadei de urmărire 8.7% vs 7.8%, $p = ns$) precum și tendința de scădere a complicațiilor de orice natură în lotul cu tromboaspirație.

Tromboliza 1		Val. mediei	df	Val. P
0				
REPERFUZIE	EVA	,460130	905	,195
INIT-2H	EVNA	,500637	722,668	,150
Reperf init - 24h	EVA	,677398	904	,043
	EVNA	,725097	554,848	,043
Δ Hb g/dl	EVA	1,59	850	,002
	EVNA	1,31	498,641	,002
CK MB max	EVA	215,77	870	,000
	EVNA	146,45	457,492	,000
Fe_ext	EVA	40,18	934	,081
	EVNA	41,39	578,180	,078
Diametru	EVA	3,2412	835	,000
	EVNA	3,0790	564,748	,000
Lungime stent	EVA	22,50	835	,469
	EVNA	22,10	593,237	,462

În ceea ce privește variabilele continue prognostice, s-au înregistrat diferențe semnificative sau la limita semnificației în sensul de prognostic advers al pacientului, cum ar fi rezoluția segmentului ST la 24h (67% vs 72%, $p = 0.04$), rezoluția segm ST la 2h (46% vs 50%, $p = 0.15$), diferența dintre Hb la internare și cea minimă (1.59g/dl vs 1.31 g/dl), CK MB maxim (215U/L vs 146, $p \leq 0.001$) și FEVS (40.18 vs 41.3, $p = 0.081$). Diametrul stenturilor implantate a fost semnificativ mai mare în grupul pacienților în care s-a efectuat tromboaspirație. Rezultatele adverse în grupul în care s-a efectuat tromboaspirația coronariană se datorează diferențelor bazale importante între cele loturi.

Analiza datelor de prognostic corespunzătoare variabilelor categorice			
	LOT 1 (tromboaspirație) (n = 244)	Lot II (PCI direct) (n = 315)	Val P
Necesar transfuzie, n %	1 (0,4%)	3 (1%)	P = 0,63
Complicații acces vascular, n %	2 (0,8 %)	7 (2,2%)	P = 0,31
Complicații hemoragice, n %	7 (2,8 %)	13 (4,2 %)	P = 0,20
AVC isch în spital, n%	1 (0,4%)	3 (1,0%)	P = 1,00
Deces în spital, n%	27 (11,1%)	46 (14,6%)	P = 0,18
Deces ulterior (suplimentar), n %	24 (9,8 %)	26 (8,3 %)	P = 0,61
Deces total, n%	60 (24,5%)	85 (27%)	P = 0,56

Ca rezultate ale endpointului reprezentat de variabile discrete în lotul prezentat cu ocluzie coronariană, nu s-au obținut diferențe statistic semnificative atât în ceea ce privește complicațiile (complicații legate de abord, hemoragice sau AVC nou apărut) dar și în ceea ce privește decesul, atât intraspitalicesc cât și la finalul perioadei de urmărire. (tabel 16.11) De remarcat că decesul în spital a fost prezent la un număr mai mare de pacienți tratați cu PCI direct, fără tromboaspirație (11.1% vs 14.6%, p=0.18). Din punctul de vedere al datelor prognostice reprezentate de variabilele continue, nu s-au obținut rezultate diferite din punct de vedere statistic în ceea ce privește parametrii ECG ai reperfuziei, respectiv rezoluția segmentului ST la 2h și la 24h, rezultatele fiind extrem de apropiate.

Analiza datelor de prognostic corespunzătoare variabilelor continue, la pacienții prezentați sub 12h			
	TROMBOASPIRATIE	Val. medie	Val. p
REPERFUZIE INIT-2H	1	,465205	,326
	0	,496074	,322
Reperfini - 24h	1	,678624	,473
	0	,699901	,468
Δ Hb	1	1,6252	,189
	0	1,4807	,192
Fe_ext	1	40,43	,207
	0	39,35	,199
Diametru	1	3,2041	,000
	0	3,0171	,000
Lungime stent	1	22,17	,563
	0	22,55	,558

Concluzii

Studiul principal a fost extins la o analiză de subgrup pentru pacienții care s-au prezentat cu ocluzie coronariană. La nivelul întregii cohorte de studiu, s-au obținut date semnificative statistic (sau la limita semnificației) ce susțin efecte adverse ale efectuării tromboaspirației asupra parametrilor reperfuziei sau de prognostic. Aceste efecte au fost puse pe seama prezenței unui număr mult mai mare de pacienți cu artera patentă la evaluarea invazivă. În subgrupul pacienților cu ocluzie coronariană, aceste efecte adverse nu au mai fost observate, diferența dintre grupuri în ceea ce privește parametrii reperfuziei diminuând semnificativ. AVC-ul periprocedural a fost extrem de redus în număr absolut și cu diferențe între grupuri ne semnificative statistic. Decesul pacienților a fost numeric mai mic în grupul în care s-a practicat tromboaspirația. Analiza de regresie lineară multiplă a demonstrat absența asocierii tromboaspirației cu rezoluția segmentului ST. De asemenea, regresia Cox a demonstrat un efect ne semnificativ statistic al tromboaspirației asupra curbei de supraviețuire. Aceste rezultate sunt similare cu cele obținute în registrele sau studiile cu pacienți numeroși.

Limite ale studiului și perspective de cercetare

Studiul actual este un registru retrospectiv cu pacienți internați și tratați în acest centru, urmăriți în medie timp de 2 ani și 7 luni. Principala limită de design a studiului este reprezentată de natura retrospectivă a registrului. Aceasta conduce în primul rând la date lipsă și uneori la dificultăți de introducere a datelor. Totodată, studiile bazate pe o populație neselectată au în general caracteristici bazale ale lotului neomogene și niciodată perechi de pacienți grupați pe criterii de propensiune. Pe de altă parte, însă, registrul reflectă populația reală a pacienților cu patologia respectivă și nu o populație selectată conform unor anumite criterii, precum în studiile prospective.

O altă limitare a studiului este natura monocentrică a acestuia. Acest fapt are implicații importante pentru datele *prognostice* ce derivă din modificarea cursului bolii în centrul nostru raportat la alte centre din România și implicații importante pentru datele *globale*, inclusiv cele bazale, raportat la populații din alte țări sau de alte etnii. Este foarte important de menționat ca

pacienții provin dintr-un centru cu un număr extrem de mare de cazuri de STEMI, raportat la orice alt centru din lume. Principala limitare de conținut a studiului este reprezentată de modul prin care reperfuția tisulară este cuantificată. În prezent există metode, desigur, mult mai avansate și extrem de precise pentru aprecierea disfuncției microvasculare decât rezoluția segmentului ST. Metode endovasculare cum ar fi determinarea IMR sau fluxul total coronarian sau metode imagistice cum ar fi IRM sau PET-CT cardiac sunt metodele utilizate actual în avangarda studiilor pe această temă. Pe de altă parte însă, nu există în prezent studii prin aceste metode care să includă un număr la fel de mare precum registrul actual. Pe de altă parte, aprecierea simplă a rezoluției supradenivelării este un gest repetabil, inofensiv, extrem de cost-eficient și larg disponibil, care a fost dovedit a oferi informații fidele în acest sens. În prezent, dificultatea nu este reprezentată de a diagnostica disfuncția microvasculară în STEMI, ci de a o preveni, a-i identifica mecanismul o dată apărută și de a o trata.

O cauză importantă a eșecului studiilor ce abordează disfuncția microvasculară este reprezentată de fiziopatologia încă incomplet cunoscută dar și în mod cert multifactorială, foarte probabil cu factori independenți. Astfel, direcțiile de cercetare pentru îmbunătățirea prognosticului în STEMI trebuie să se îndrepte spre ameliorarea disfuncției microvasculare, pentru diminuarea microembolizării trombotice, a apariției agregatelor plachetare, a edemului vascular s.a.m.d. Centrul nostru, ca și câteva alte centre din România prezintă un număr extrem de mare de pacienți raportat la alte centre din Occident și prin urmare ar beneficia de posibilități de cercetare deosebite. O altă direcție pe care studiul actual o stabilește este necesitatea de ameliorare a factorilor agravanți, mai exact a timpului de ischemie și a timpilor săi subiacenți. Atât ca direcție de cercetare, ce e drept cu importanță strict națională, dar mai ales ca măsuri de sănătate publică, trebuie evaluate și corectate principalele cauze pentru timpul de transfer enorm pe care pacienții din România îl suferă până la centrul capabil de PPCI.

1. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, De Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: Description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(8):943–57.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–77.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237–69.
4. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van De Werf F. THE PRESENT AND FUTURE STATE-OF-THE-ART REVIEW Evolving Therapies for Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury [Internet]. 2015 [cited 2019 Dec 6]. Available from: <http://www.acc.org/jacc-journals-cme>
5. Heusch G, Gersh BJ. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: A continual challenge. Vol. 38, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2017. p. 774–84.
6. Reimer KA, Jennings RB. The “wavefront phenomenon” of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest*. 1979;40(6):633–44.
7. Hedström E, Engblom H, Frogner F, Åström-Olsson K, Öhlin H, Jovinge S, et al. Infarct evolution in man studied in patients with first-time coronary occlusion in comparison to different species - implications for assessment of myocardial salvage. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2009 [cited 2019 Dec 6];11(1):38. Available from: <http://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1532-429X-11-38>
8. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2005 Jun 15;293(23):2865–72.
9. Reffelmann T, Kloner RA. “The no-reflow” phenomenon: Basic science and clinical correlates. Vol. 87, *Heart*. 2002. p. 162–8.
10. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*. 1974;54(6):1496–508.
11. de Waha S, Patel MR, Granger CB, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J* [Internet]. 2017

Dec 14 [cited 2019 Dec 7];38(47):3502–10. Available from:
<http://academic.oup.com/eurheartj/article/38/47/3502/4055902>

12. Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. Vol. 68, *Indian Heart Journal*. Elsevier B.V.; 2016. p. 539–51.
13. No-reflow phenomenon predictors after primary PCI in STEMI patients | [Internet]. [cited 2019 Dec 7]. Available from: <https://www.romanianjournalcardiology.ro/arhiva/no-reflow-phenomenon-predictors-after-primary-pci-in-stemi-patients/>
14. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. [cited 2020 Apr 3]; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/37/13/1024/2398356>
15. Husser O, Bodí V, Sanchis J, Núñez J, Mainar L, Rumiz E, et al. The Sum of ST-Segment Elevation Is the Best Predictor of Microvascular Obstruction in Patients Treated Successfully by Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiovascular Magnetic Resonance Study*. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2010 Jan;63(10):1145–54.
16. Feldman LJ, Coste P, Furber A, Dupouy P, Slama MS, Monassier JP, et al. Incomplete resolution of ST-segment elevation is a marker of transient microcirculatory dysfunction after tenting for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003 Jun 3;107(21):2684–9.
17. Antman EM. Time Is Muscle. Translation Into Practice. Vol. 52, *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. p. 1216–21.
18. Koul S, Andell P, Martinsson A, Gustav Smith J, van der Pals J, Scherstén F, et al. Delay from first medical contact to primary PCI and all-cause mortality: a nationwide study of patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2014 Mar 4 [cited 2019 Nov 16];3(2):e000486. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595190>
19. Warner TD, Nylander S, Whatling C. Anti-platelet therapy: Cyclo-oxygenase inhibition and the use of aspirin with particular regard to dual anti-platelet therapy. Vol. 72, *British Journal of Clinical Pharmacology*. Wiley-Blackwell; 2011. p. 619–33.
20. Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K. Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of Ticagrelor in Healthy Subjects. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2010 Sep 1;38(9):1514 LP – 1521. Available from: <http://dmd.aspetjournals.org/content/38/9/1514.abstract>
21. Jiang X-L, Samant S, Lesko LJ, Schmidt S. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2015 Feb;54(2):147–

66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559342>
22. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* [Internet]. 2017 Aug 26;39(2):119–77. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
 23. Deharo P, Johnson TW, Rahbi H, Kandan R, Bowles R, Mozid A, et al. Bivalirudin versus heparin in primary PCI: clinical outcomes and cost analysis. *Open Heart* [Internet]. 2018 May 10 [cited 2019 Sep 14];5(1):e000767. Available from: <http://openheart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/openhrt-2017-000767>
 24. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabaté M, Valgimigli M, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 6;62(6):496–504.
 25. Karam N, Bataille S, Marijon E, Tafflet M, Benamer H, Caussin C, et al. Incidence, Mortality, and Outcome-Predictors of Sudden Cardiac Arrest Complicating Myocardial Infarction Prior to Hospital Admission. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 16];12(1):e007081. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30608874>
 26. Acharya D. Predictors of Outcomes in Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. Vol. 26, *Cardiology in review*. Wolters Kluwer Health; 2018. p. 255–66.
 27. Soeda T, Higuma T, Abe N, Yamada M, Yokoyama H, Shibutani S, et al. Morphological predictors for low phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction caused by plaque rupture. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(1):103–10.
 28. Wang JW, Zhou ZQ, Chen YD, Wang CH, Zhu XL. A risk score for No reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*. 2015 Apr 1;38(4):208–15.