

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ  
CARDIOLOGIE**

*Restenoza în stent la bolnavii*

*revascularizați în programul STEMI*

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. NANEA TIBERIU**

**Student-doctorand:**

**ALICE ELENA  
MUNTEANU**

**2021**

## CUPRINS

ABREVIERI

INTRODUCERE

I. PARTEA GENERALĂ .....	1
1. ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA CORDULUI ȘI A CIRCULAȚIEI CORONARIENE 1	
1.1. CIRCULAȚIA ARTERIALĂ – ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE .....	1
1.2. FIZIOLOGIA CIRCULAȚIEI CORONARIENE .....	2
2. INFARCTUL MIOCARDIC CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST .....	6
2.1. FIZIOPATOLOGIA SINDROMULUI CORONARIAN ACUT .....	7
2.2. FIZIOPATOLOGIA ISCHEMIEI .....	8
2.3. MODALITĂȚILE DE PREZENTARE CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ - CRITERII DE DIAGNOSTIC CLINIC, PARACLINIC, ECOCARDIOGRAFIC ȘI ANGIOGRAFIC AL SINDROAMELOR CORONARIENE ACUTE .....	9
2.4. COMPLICAȚIILE SINDROMULUI CORONARIAN ACUT CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST .....	11
2.4.1. Insuficiența cardiacă .....	12
2.4.2. Disfuncția ventriculară stângă.....	12
2.4.3. Șocul cardiogen.....	12
2.4.4. Tulburările de ritm .....	12
2.4.5. Bradicardia sinusală și blocurile atrioventriculare.....	13
2.4.6. Complicațiile mecanice.....	13
2.4.7. Insuficiența mitrală acută .....	14
2.4.8. Pericardita – Sindromul Dressler .....	14
2.4.9. Depresia .....	14
2.4.10. Complicații ischemice.....	15
2.4.11. Tromboza murală a ventriculului stâng .....	15
2.5. COMORBIDITĂȚI FRECVENT ÎNTÂLNITE LA BOLNAVUL CU SINDROM CORONARIAN ACUT ȘI IMPORTANȚA LOR PE TERMEN SCURT ȘI LUNG ....	16
3. EVALUAREA CORONAROGRAFICĂ A BOLNAVULUI CU SINDROM CORONARIAN ACUT.....	18
3.1. PRINCIPIILE INVESTIGAȚIEI LEZIUNILOR ANGIOGRAFICE .....	18
4. TRATAMENTUL INTERVENȚIONAL AL SINDROAMELOR CORONARIENE ACUTE - REVASCULARIZAREA CORONARIANĂ.....	21
4.1. ANGIOGRAFIA CORONARIANĂ INVAZIVĂ (ICA) ȘI REVASCULARIZAREA .....	21

4.2. ABORDAREA INVAZIVĂ DE RUTINĂ VS ABORDAREA INVAZIVĂ SELECTIVĂ.....	21
4.3. INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII PCI.....	22
4.4. TERAPIA MEDICAMENTOASĂ ASOCIATĂ TRATAMENTULUI INTERVENȚIONAL LA PACIENTUL CU STEMI.....	22
4.5. TIPURI DE STENTURI.....	23
4.6. INDICAȚIILE PRIVIND TRATAMENTUL INTERVENȚIONAL VERSUS TRATAMENTUL CHIRURGICAL ÎN STEMI (PCI vs CABG).....	25
4.7. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS POST-STEMI.....	26
4.8. COMPLICAȚIILE CORONAROGRAFIEI ȘI ANGIOPLASTIEI CU IMPLANTARE STENT.....	29
5. FIZIOPATOLOGIA RESTENOZEI ÎN STENT.....	32
5.1. DEFINIȚIA RESTENOZEI ÎN STENT.....	32
5.2. ASPECTE FIZIOPATOLOGICE GENERALE.....	33
5.3. EVOLUȚIA TEMPORALĂ A RESTENOZEI INTRASTENT.....	37
5.4. FACTORI DE RISC ASOCIAȚI CU FENOMENUL DE RESTENOZĂ INTRASTENT.....	38
5.5. FACTORI CORELAȚI CU RESTENOZA ÎN STENT.....	39
5.6. EVALUAREA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ (NON-INVAZIVĂ ȘI INVAZIVĂ) ANGIOGRAFICĂ A PACIENȚILOR REVASCULARIZAȚI INTERVENȚIONAL..	48
5.7. MODALITATE DE PREZENTARE CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ A RESTENOZEI ÎN STENT.....	52
5.8. REEVALUARE IMAGISTICĂ ȘI ANGIOGRAFICĂ A RESTENOZEI INTRASTENT.....	53
6. TRATAMENTUL RESTENOZEI INTRASTENT.....	59
6.1. TRATAMENT SISTEMIC ADJUVANT PENTRU PROCEDURILE INTERVENȚIONALE.....	59
6.2. TRATAMENT INTERVENȚIONAL AL RESTENOZEI INTRASTENT.....	60
6.3. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL RESTENOZEI INTRASTENT.....	64
7. INCIDENȚA COVID 19 LA PACIENȚII CU STEMI.....	65
7.1. DATE GENERALE PRIVIND INFECȚIA CU SARS-CoV-2.....	65
II. PARTEA SPECIALĂ. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	68
8. IPOTEZĂ DE LUCRU ȘI OBIECTIVE GENERALE.....	68
8.1. MATERIALE ȘI METODE DE LUCRU ALE STUDIULUI PRINCIPAL.....	69
Scopul studiului:.....	69
Motivația efectuării studiului:.....	69
Obiectivele studiului:.....	69

8.2. LOTUL STUDIAT .....	70
Criterii de includere în studiu: .....	71
Criterii de excludere în studiu:.....	71
8.3. METODE DE STUDIU .....	71
8.4. PROTOCOLUL DE STUDIU. ANAMNEZA, EXAMENUL CLINIC ȘI PARACLINIC .....	76
8.4.1. Materiale folosite.....	78
8.4.2. Tratamentul antitrombotic folosit în timpul și după angiografie la lotul studiat....	79
8.5. DEFINIȚIA ȘI CUANTIFICAREA LEZIUNII DE RESTENOZĂ ÎN STENT.....	80
8.6. REZULTATE - ANALIZA LOTULUI DE STUDIU .....	81
8.6.1. Analiza factorilor demografici .....	81
8.6.2. Analiza factorilor de risc .....	83
8.6.3. Analiza lotului de studiu în funcție de antecedentele personale patologice .....	85
8.6.4. Analiza lotului de studiu în funcție de istoricul STEMI .....	88
8.6.5. Analiza lotului de studiu în funcție de tratamentul administrat .....	106
8.6.6. Analiza lotului în funcție de complicațiile POST-STEMI .....	109
8.6.7. Analiza pacienților care au prezentat restenoză intrastent - date demografice	110
8.6.8. Analiza pacienților cu restenoză în funcție de modul de prezentare .....	111
8.6.9. Analiza pacienților cu restenoză în funcție de factorii de risc .....	113
8.6.10. Analiza pacienților cu restenoză în funcție de artera afectată și caracteristicile stentului .....	116
8.6.11. Analiza pacienților cu restenoză în funcție de tratamentul administrat .....	118
8.6.12. Analiza pacienților cu restenoză în funcție de antecedentele personale patologice și comorbidități .....	120
8.6.13. Analiza pacienților cu restenoză în funcție de complicații .....	123
8.7. ANALIZA STATISTICĂ .....	125
8.8. DISCUȚII STUDIU 1 .....	178
8.9. CONCLUZII .....	206
III. SUBSTUDIU.....	208
9. RESTENOZA ÎN STENT LA PACIENȚII REVASCULARIZAȚI ÎN PROGRAMUL RO-STEMI ÎN CONTEXTUL INFECȚIEI SARS-CoV2 .....	208
9.1. MATERIALE ȘI METODE DE LUCRU .....	208
Scopul studiului .....	208
Motivația efectuării studiului.....	208

Obiectivele studiului: .....	208
9.2. LOTUL STUDIAT .....	208
Criterii de includere în studiu: .....	209
Criterii de excludere din studiu:.....	209
9.3. REZULTATELE SUBSTUDIULUI .....	210
9.4. DISCUȚII .....	216
10. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	217
10.1. PORTRETUL ROBOT AL PACIENTULUI CU RESTENOZĂ ÎN STENT .....	217
10.2. LIMITELE STUDIULUI .....	218
BIBLIOGRAFIE .....	219
ANEXA 1 .....	237
ANEXA 2 .....	247
ANEXA 3 .....	258

## 1. INTRODUCERE

Imaginea actuală a cardiologiei este rezultatul marilor progrese terapeutice și a marilor studii clinice. Poate cel mai spectaculos impact observat în ultimele decenii a fost în rândul pacienților cu boală coronariană ischemică, a căror speranță de viață și calitate a vieții au fost profund modificate de introducerea în practică a revascularizării miocardice percutane.

**Definiția actuală** acceptată la nivel internațional afirmă că termenul de „infarct miocardic acut” (IMA) ar trebui utilizat când există dovezi de necroză miocardică într-un cadru clinic compatibil cu ischemia miocardică [1].

Termenul de IMA trebuie utilizat când există injurie miocardică acută cu dovezi clinice de ischemie și detectarea unor creșteri ale troponinei cTnI cu cel puțin o valoare peste percentila 99 și cel puțin una dintre situațiile următoare: simptome de ischemie miocardică, modificări ale fazei de repolarizare nou apărute pe ECG, apariția și progresia undei Q patologice, dovada imagistică a pierderii viabilității al unui teritoriu al cordului sau tulburări de cinetică parietală, identificarea unui tromb coronarian prin arteriografie sau autopsie [2].

**Criteriile pentru IMA asociat procedurilor coronariene** apar la mai puțin de 48 h de la procedură, definit arbitrar ca o creștere a cTnI mai mare de 5 ori față de valoarea normalului și de 10 ori în caz de CABG, la care se adaugă situațiile: IMA asociat PCI, IMA asociat CABG, alte tipuri de IMA, ce includ tromboza în stent și restenoza în stent [3].

În lucrarea de față discutăm despre o subcategorie de IMA asociat PCI, **restenoza intrastent**.

Restenoza intrastent reprezintă o potențială complicație pe termen lung ce survine la nivelul arterelor coronare anterior stentate, rezultând ischemie miocardică prin diminuarea fluxului sangvin în teritoriul coronarian respectiv.

Restenoza intrastent poate fi definită în mai multe moduri, în funcție de prezentarea clinică și gradul de stenoză decelat angiografic. Astfel, se consideră restenoză intrastent stenoza evidențiată angiografic ce ocupă mai mult de 50% din lumenul unui stent, în contextul prezenței unor semne sau simptome asociate ischemiei miocardice, cum ar fi: angină recurentă, modificări electrocardiografice în repaus sau la efort apărute în teritoriul miocardic irigat de artera coronariană stentată [4].

Există mai multe categorii de medicamente utilizate pentru a preveni sau trata restenoza: medicamente care inhibă coagularea, cum ar fi anticoagulante, agenți antitrombotici și agenți antiplachetari precum clopidogrelul și heparina; agenți antiinflamatori precum dexametazona și tranilastul; medicamente care inhibă proliferarea și se opun factorilor de creștere, cum ar fi trapidilul, tirostina; medicamente citostatice, care inhibă proliferarea celulelor musculare netede și inflamatorii, cum ar fi paclitaxelul și rapamicina; agenți hipolipemianți, cum ar fi statinele; antioxidanți precum probucol sau resveratrol [5].

În ciuda apariției stenturilor cu eluție de medicamente (DES) și a designului îmbunătățit al stentului, restenoză intrastent (RIS) rămâne o problemă. Opțiunile disponibile în prezent pentru tratamentul RIS includ angioplastia, repetarea stentării cu SEM sau baloane acoperite cu medicamente.

În cazurile de restenoză intrastent, revascularizarea intervențională este tratamentul standard.

În aceste cazuri, stenturile active farmacologic sunt superioare, inhibând proliferarea neointimală. Prin urmare, utilizarea stenturilor farmacologic active a devenit opțiunea principală pentru tratamentul hiperplaziei neointimale.

Cercetătorii au demonstrat că restenoza stenturilor farmacologic active apărută în urma unei complicații mecanice (subdimensionarea stentului, disecția, fractura stentului) poate fi tratată cu succes prin implantarea unui alt stent activ farmacologic [4, 6, 7].

## 2. CONTRIBUȚII PERSONALE

### 2.1. IPOTEZĂ DE LUCRU ȘI OBIECTIVE GENERALE

Bolile cardiovasculare reprezintă principala cauză de deces la nivel mondial, dintre acestea, 20% înregistrându-se în Europa, iar IMA este răspunzător de 15% din totalul global de decese anuale. În 2015 au murit 7,4 milioane de persoane din cauza infarctului miocardic acut. Se estimează că 23,6 milioane de oameni vor muri din cauza bolilor cardiovasculare până în 2030.

IMA este expresia ocluziei bruște a unei artere coronare printr-un embol sau tromb ce se formează cel mai frecvent pe o placă de aterom ulcerată, ce determină absența fluxului de sânge într-un teritoriu miocardic, ce duce la necroza țesutului aferent.

**Clinic** se manifestă cu **durere anginoasă** mai mult de 20 minute, care nu cedează la administrarea de NTG. **Paraclinic** – ECG, care în contextul STEMI prezintă supradenivelare de segment ST cu amplitudine de minim 1 mm, în cel puțin 2 derivații cu subdenivelare de segment ST în teritoriile în oglindă sau apariția unui BRS nou. **Enzimele de necroză miocardică cu dinamică specifică** – troponina cTnI crescută peste percentila 99, CK, CK-MB, de asemenea, crescute.

Pacienții cu IMA din programul RO-STEMI sunt evaluați angiografic de urgență și tratați prin revascularizare miocardică intervențională – PCI și implantare de stent BMS sau DES.

**Restenoza în stent** este o complicație pe termen lung a arterelor coronare anterior stentate. Angiografic se decelează o stenoză focală sau difuză, asociată în stentul implantat sau adiacentă stentului, însoțită de simptome clinice cum ar fi angină recurentă de efort sau SCA, modificări electrocardiografice în repaus sau la efort în teritoriul miocardic irigat de artera coronariană stentată.

Restenoza în stent este un fenomen complex care implică mai mulți factori clinici, genetici, tehnici și lezionali.

Acest studiu se referă la monitorizarea pacienților din programul RO-STEMI ce au beneficiat de tratament de revascularizare miocardică per primam și au dezvoltat restenoză în stent. Având în vedere situația pandemică determinată de SARS-CoV-2, am considerat oportună efectuarea unui studiu secundar, în vederea identificării caracteristicilor populației de pacienți cu COVID-19 care au dezvoltat fenomene de restenoză la nivelul stenturilor implantate, în contextul sindromului coronarian cu supradenivelare de segment ST.

#### 2.1.1. MATERIALE ȘI METODE DE LUCRU ALE STUDIULUI PRINCIPAL

##### Scopul studiului:

- identificarea caracteristicilor populației de pacienți care vor dezvolta fenomene de restenoză la nivelul stenturilor implantate, în contextul sindromului coronarian cu supradenivelare de segment ST;
- caracterizarea detaliată și generarea de concluzii aplicabile unor loturi semnificative de pacienți legate de importanța, impactul și fiziopatologia specifică a fenomenului de restenoză intrastent la pacienții cu STEMI;



**Motivația efectuării studiului:**

- lipsa unor date în ceea ce privește restenoza în stent la pacienții români diagnosticați cu STEMI;
- subinvestigarea pacienților români cu STEMI, tratarea lor la spitalele județene de care aparțin conservator, fără a fi trimiși la centrele terțiare;
- identificarea pacienților care dezvoltă restenoză în stent după PCI în context de STEMI;
- caracteristicile acestor pacienți.

**Obiectivele studiului:**

- monitorizarea pacienților cu sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST și implantare de stent per primam;
- identificarea pacienților care au dezvoltat fenomene de restenoză (subacut, tardiv și foarte tardiv);
- identificarea factorilor clinici, paraclinici, anatomici și lezionali care se pot corela cu restenoza în stent;
- obiectivarea dinamicii restenozei în stent în funcție de tipul de stent folosit
- identificarea unor măsuri de prevenție a restenozei;
- estimarea prevalenței restenozei în stent la pacienții români cu antecedente de sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST.

**2.1.2. LOTUL STUDIAT**

Studiul a fost efectuat în Spitalul Universitar de Urgență Militar Central Carol Davila București, pe un lot de pacienți cu sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST, tratați intervențional în centrul nostru prin programul RO-STEMI. Intervențiile de revascularizare miocardică percutană, cât și angiografia de control, au fost efectuate în departamentul de Angiografie, unde se efectuează aproximativ 2400 de proceduri anual.

În perioada 2015-2018, au fost efectuate 1316 de proceduri STEMI, dintre care 107 au prezentat restenoză în stent de diferite grade, cuantificată vizual de către medicul angiografist.

Studiul prezentat este observațional, analitic, retrospectiv. Acest studiu poate fi considerat unul de tip "real world", deoarece fenomenul de restenoză în stent a fost studiat și obiectivat corelat cu practica clinică, reflectând experiența centrului nostru. În lotul de studiu nu am inclus pacienți cu ocluzie completă în stent și au supraviețuit.

**Criterii de includere în studiu:**

- simptomatologie coronariană la pacienții cu istoric de STEMI tratat intervențional, la care se face coronarografie de control;
- decelarea stenozei de peste 50% la nivelul stentului, identificată invaziv;
- istoricul de infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST cu angioplastie percutană primară cu implantare de stent la diagnostic la nivelul leziunii coronariene culprit;
- pacienți cu vârsta peste 18 ani, aflați pe teritoriul României.

### **Criterii de excludere din studiu:**

- pacienții cu rezultat angiografic postprocedural suboptimal;
- pacienții cu boală cronică de rinichi și eRFG < 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>;
- pacienții cu trombofilii documentate (FV Leiden, sindrom antifosfolipidic);
- pacienții cu evenimente cardiace majore în prima lună postprocedural;
- pacienții cu tromboză acută intrastent;
- pacienții fără dificultăți de implantare a stentului (aprecierea cardiologului intervenționist);
- pacienții cu implantare de stenturi la nivelul grafturilor arteriale sau venoase;
- pacienții la care culegerea completă a datelor clinice și paraclinice nu s-a putut efectua din diverse motive.

### **2.1.3. METODE DE STUDIU**

Pentru atingerea scopului și obiectivelor studiului nostru am folosit un ansamblu de secvențe decizionale, structurate în două protocoale distincte:

#### **Situația 1:**

- A) Identificarea pacienților cu sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST din centrul nostru.
- B) Monitorizarea acestora pe o durată de 2 ani.
- C) Selectarea pacienților eligibili pentru studiu, adică pacienții cărora le-a fost repetată angiografia pe durata perioadei de monitorizare.
- D) Includerea pacienților eligibili (conform criteriilor) în studiu și culegerea datelor relevante.

#### **Situația 2:**

- A) Identificarea pacienților cu restenoză decelată la coronarografia de control.
- B) Selectarea pacienților cu istoric de sindrom coronarian acut și supradenivelare de segment ST la care restenoza s-a produs la nivelul stentului implantat, în contextul sindromului coronarian acut;
- C) Selectarea acestora în studiu conform criteriilor de includere și excludere;
- D) Culegerea retrospectivă a datelor legate de angiografia inițială, tratamentul intervențional și restul datelor relevante.

Indicațiile pentru repetarea angiografiei coronariene au fost:

- durerile toracice recurente cu caracter anginos tipice sau atipice;
- echivalențele anginoase ( fatigabilitatea, dispnee de la efort, tulburările de ritm nou apărute posibil în context ischemic, modificările de cinetică parietală etc.);
- modificările în dinamică ale electrocardiografiei de repaus la controalele efectuate;
- modificările în dinamică ale ecocardiografiei de repaus (tulburări de cinetică ale pereților ventriculului stâng, scăderea fracției de ejeecție a ventriculului stâng, mișcarea restrictivă a valvei mitrale posterioare etc);
- testele de efort pozitive ( ECG sau ecocardiografic);

- elementele sugestive pentru ischemia silențioasă la monitorizarea ECG continuă pe 24 de ore (extrasistolele ventriculare cu tendință la sistematizare, subdenivelarea orizontală sau descendentă a segmentului ST etc.);
- fenomenele de insuficiență cardiacă congestivă (de novo sau agravarea celor pre-existente);
- în contextul revascularizării miocardice percutane a unei alte leziuni coronariene pre-existente;
- în anumite cazuri, coronarografia a fost repetată cu ocazia evaluării invazive în cadrul protocoalelor preoperatorii pentru chirurgia cardiacă sau non-cardiacă.

În final, pacienții au fost reuniți într-o bază de date comună ce a cuprins mai multe informații relevante, datele astfel obținute fiind prelucrate și obținându-se o serie de concluzii. Baza de date construită în Microsoft Excel 2019 a cuprins următoarele câmpuri:

- codul de identificare;
- sexul și vârsta;
- numărul de zile de internare;
- factorii de risc cardiovascular prezenți la momentul diagnosticului (hipertensiunea arterială esențială și gradul acesteia conform ESC, diabetul zaharat și necesitatea tratamentului insulinic, fumatul, indicele de masă corporală, dislipidemia obiectivată prin valorile profilului lipidic – LDL colesterol, HDL colesterol);
- antecedentele personale de boală cardiovasculară (istoricul de angină pectorală, istoricul de revascularizare miocardică, istoricul de accident vascular cerebral ischemic, hemoragic și/ sau tranzitoriu, prezența ateromatozei carotidiene și impactul hemodinamic al acesteia, istoricul de boală arterială periferică);
- reperfuția farmacologică prin tromboliză anterior prezentării;
- elementele clinice și paraclinice la momentul prezentării (durata durerii în ore, nivelul troponinei high-sensitive măsurat prin *PATH – FAST*, elemente electrocardiografice ca valoarea maximă a supradenivelării segmentului ST, numărul de derivații în care se observă supradenivelarea și alura ventriculară, clasa Killip);
- parametrii ecografici la momentul prezentării (fracția de ejecție apreciată vizual, hipertrofia ventriculară stângă, numărul de segmente ce prezintă tulburare de cinetică);
- teritoriul afectat (anterior, lateral, inferior, ventricul drept);
- localizarea leziunii *culprit* (a. interventriculară anterioară, a. diagonală, a. marginală, a. circumflexă, trunchi comun stâng, a. coronară dreaptă);
- caracteristicile stentului implantat (activ farmacologic/simplu, grosimea și lungimea stentului, numărul de stenturi implantate concomitent);
- fluxul TIMI;
- timpul până la angiografia de control;
- prezența restenozei și cuantificarea acesteia în raport cu lumenul vascular;
- prezența simptomelor la pacienții cu restenoză;
- rezultatul testelor de efort (ecocardiografic/ electrocardiografic) la pacienții cu restenoză;
- prezența tulburărilor de cinetică pe ecocardiografia de repaus la pacienții cu restenoză;

- obiectivarea restenozei cu ocazia unui sindrom coronarian acut;
- diagnosticul de fibrilație atrială, indiferent de formă;
- diagnosticul de boală cronică de rinichi;
- tratamentul farmacologic (tipul de statină și doza, tratamentul cu ezetimib, tipul de inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei 1 sau de sartan folosit, antiagregantul folosit pe lângă aspirină – ticagrelor sau clopidogrel);
- complicații mecanice și electrice;
- tulburări de ritm apărute după restenoza în stent (FIA, TVNS etc.);
- decesul în perioadă după efectuarea angiografiei de control.

#### 2.1.4. PROTOCOLUL DE STUDIU. ANAMNEZA, EXAMENUL CLINIC ȘI PARACLINIC

Pacienții incluși în studiu au fost examinați în Unitatea de Primiri Urgențe din cadrul Spitalului Clinic de Urgență Militar Central București "Dr. Carol Davila", de către medicul cardiolog de gardă sau în Ambulatoriul de specialitate integrat, prin consult de specialitate sau internare de zi, aceștia fiind supuși unei examinări complete clinice și paraclinice, ce a permis identificarea pacienților cu indicație de reevaluare angiografică. Datele obținute au fost introduse în foaia de observație clinică a pacientului (FOCG), în momentul internării.

**Probele de laborator** au fost recoltate la internare în camera de gardă, la bolnavii internați prin serviciul de urgență, și au inclus setul de analize uzuale cu markerii de necroză miocardică: CK, CK-MB și lipidograma completă (colesterol total, LDL-c, HDL-c, trigliceride). Troponina și echilibrul acido-bazic au fost efectuate pe aparatul PATHFAST.

**ELECTROCARDIOGRAMA** a fost înregistrată standard (25mm/sec și 10 mm/mv) în cele 12 derivații standard pentru toți pacienții. Pe traseele EKG au fost urmărite supradenivelarea de segment ST, ritmul cardiac, prezența undelor Q patologice sau BRS nou apărut.

**EVALUAREA ECOCARDIOGRAFICĂ** a fost efectuată la toți pacienții în camera de gardă. Ecocardiografia poate ajuta la stabilirea diagnosticului în cazuri incerte, dar nu ar trebui să întârzie efectuarea angiografiei coronariene. La pacienții cu infarct miocardic acut, ecocardiografia evidențiază tulburări de cinetică segmentară sau pierderea îngroșării normale a unor segmente de la nivelul VS. Ecocardiografia ajută la identificarea teritoriului ischemic și a extinderii zonei de infarct.

**TESTUL EKG DE EFORT** a fost efectuat la pacienții cu simptomatologie care sugera angină de efort sau prezentau aritmie ventriculară pe ECG de repaus sau scăderea toleranței la efort.

**ECOCARDIOGRAFIA DE STRES** este investigația efectuată la anumiți pacienți din lotul de studiu la care s-a urmărit ischemia inductibilă în timpul și după efort. Este recomandată pentru aprecierea viabilității miocardice (miocard siderat, hibernat) și evaluează rezerva contractilă și ischemia reziduală.

**EVALUAREA ANGIOGRAFICĂ** este o metodă invazivă de diagnostic care presupune vizualizarea arborelui coronarian și a leziunilor asociate prin injectarea selectivă de substanță de contrast. Măsurarea gradului de stenoză coronariană s-a estimat vizual în majoritatea cazurilor. O stenoza de minimum 70% a fost

considerată semnificativă angiografic și s-a efectuat angioplastie, când această leziune a fost considerată responsabilă de simptomatologia pacientului.

**IMPLANTAREA DE STENT** este o procedură invazivă de clarificare și tratare a leziunilor coronariene. Alegerea tipului de stent, a numărului, lungimii sau diametrului a fost decizia cardiologului intervenționist care a efectuat procedura.

#### **2.1.5. MATERIALE FOLOSITE**

- **Electrocardiograf 6 canale General Electric MAC 800**
- **Ecocardiograf Vivid S60N**

#### **2.1.6. TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC FOLOSIT ÎN TIMPUL ȘI DUPĂ ANGIOGRAFIE LA LOTUL STUDIAT**

**Terapia antitrombotică** folosită a fost dublă antiagregare plachetară cu ASA și Clopidogrel sau Ticagrelor, fiind singura medicație disponibilă la momentul studiului și cea mai studiată. La pacienții supuși PCI, o doză de încărcare de Clopidogrel (300 până la 600 mg pe cale orală o dată), sau Ticagrelor (180 mg pe cale orală, o dată) îmbunătățește rezultatele. Pentru pacienții care au fost revascularizați cu implantare de stent, ASA este continuată pe termen nelimitat. Clopidogrel 75 mg pe cale orală o dată pe zi, sau Ticagrelor 90 mg pe cale orală de două ori pe zi trebuie prescris cel puțin o lună la pacienții cu un stent metalic. Pacienții cu un stent farmacologic au un risc prelungit de tromboză și pot beneficia de 6 până la 12 luni de tratament cu Clopidogrel (sau Ticagrelor).

#### **2.1.7. DEFINIȚIA ȘI CUANTIFICAREA LEZIUNII DE RESTENOZĂ ÎN STENT**

Restenoza în stent este definită ca o complicație pe termen lung a arterelor coronare anterior stentate. Angiografic se decelează o stenoză focală sau difuză, ori o leziune complexă, asociată în stent sau adiacentă stentului, însoțită creșterii ale troponinei cTnI, cu diametru procentual >50% la nivelul stentului adiacent acestuia, proximal sau distal. Lungimea stentului (lungimea stentată) este definită ca lungimea specificată de producător la presiunea nominală de inflație a balonului; diametrul stentului a fost definit în funcție de diametrul minim specificat de producător ca presiunea nominală de inflație.

#### **2.2. REZULTATE - ANALIZA LOTULUI DE STUDIU**

În studiu au fost incluși 107 pacienți cu STEMI și restenoză în stent, din mediul rural și urban, care provin din București și județele din proximitate (Ilfov, Ialomița, Argeș, Buzău, Brăila, Prahova, Călărași, Dolj, Teleorman), bărbați și femei, media de vârstă 61 ani. Din lotul studiat, au fost 86 de bărbați (80,16%) și 21 de

femei (22%), pacienți care au beneficiat de coronarografie de urgență în primele 24h de la debutul simptomatologiei și revascularizare miocardică intervențională per primam, în contextul infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST, în centrul nostru, în perioada ianuarie 2016 - decembrie 2019 și care au efectuat ulterior o angiografie coronariană de control. La prezentare, aceștia aveau vârste cuprinse între 36 și 78 de ani. Timpul mediu până la angiografia de control a fost de 200 de zile.

Numărul de evenimente a fost cu 10% mai mare la pacienții de sex feminin, în vreme ce mediana de apariție a restenozării a fost cu o lună mai mică. Nu au fost influențe cu semnificație statistică,  $p > 0.05$ .

Pe perioada de studiu au fost identificați pacienții eligibili, tratați intervențional pentru STEMI, prin implantare de stent (PCI) BMS sau DES.

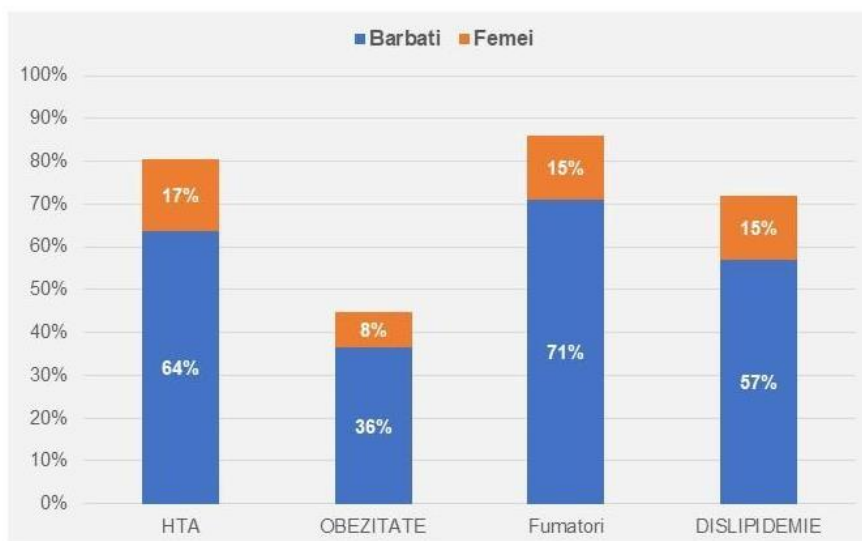
Distribuția pe grupe de vârstă a fost următoarea: 8 bărbați între 38-48 ani (9%), 29 în grupa 49-59 ani (34%), 37 în grupa 60-70 ani, (43%) și 12 în grupa 71-78 ani (14%). Pentru femeii: 1 între 38-48 ani (5%), 6 în grupa 49-59 ani (29%), 9 în grupa 60-70 ani (43%) și 5 în grupa 71-78 ani (24%).

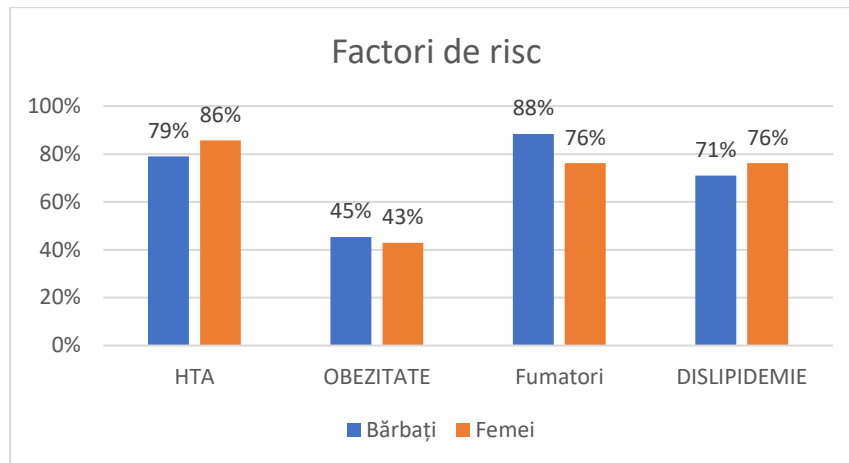
O valoare de cut-off a fost de 67 de ani, pacienții fiind împărțiți în două categorii: pacienți cu vârste sub 67 de ani și pacienți cu vârste mai mari sau egale cu 67 de ani. Pacienții vârstnici au avut cu 30% mai multe evenimente, iar mediana de apariție a restenozării a fost cu o lună mai mică față de pacienții din categoria de vârstă mai tânără, cu semnificație statistică ( $p < 0,05$ )

După mediul de proveniență, 75 de pacienți erau din mediul urban (70%), iar 32 din mediul rural (30%).

Dintre parametri urmăriți pentru identificarea comorbidităților cu potențial de risc în apariția IMA, respectiv HTA, DZ, obezitate, fumat, dislipidemie.

Repartiția factorilor de risc în figurile 2.1 și 2.2 de mai jos este următoarea: HTA, obezitatea, fumatul și dislipidemia. HTA este mai frecvent întâlnită la bărbați – 68 (64%) la fel și fumatul – 76 (71%), dislipidemici sunt 61 (57%), iar obezi 39 (36%), o proporție așteptată, având în vedere ponderea bărbaților din lotul de studiu; la femeile din lotul studiat, 18 au HTA (17%), 16 sunt fumătoare (15%), 16 sunt dislipidemice (15%), iar 9 obeze (8%).





Figurile 2.1 și 2.2. Distribuția grafică a factorilor de risc cardiovasculari în lotul de studiu pe sexe

Analizând în lotul de studiu procentul prezenței DZ, acesta se menține cu precădere ridicat atât cel în tratament cu ADO, cât și cel insulinonecesitent, fiind ceva mai mult întâlnit la bărbați – 8 (7%,) față de femei – 4 (5%), relativ apropiat. Din lotul de studiu, cei mai mulți pacienți au prezentat diabet zaharat tip 2, dar în tratament cu antidiabetice orale, bărbații - 31 (29%), față de femei - 8 (7%).

La pacienții cu DZ, procentul de evenimente a fost cu 20% mai mare față de pacienții fără DZ. Prezența DZ nu influențează hazardul de restenozare,  $p > 0.05$ .

Repartiția pe sexe a complicațiilor vasculare, conform Figurii 2.3, a fost astfel: 12 (11%) bărbați au prezentat AVC, 25 (23%) BOAP și 69 (64%) ATS carotidiană, prevalența în rândul femeilor fiind mai mică: AVC 4 (4%), BOAP doar 6 (6%), însă ATS carotidiană 19 (18%).

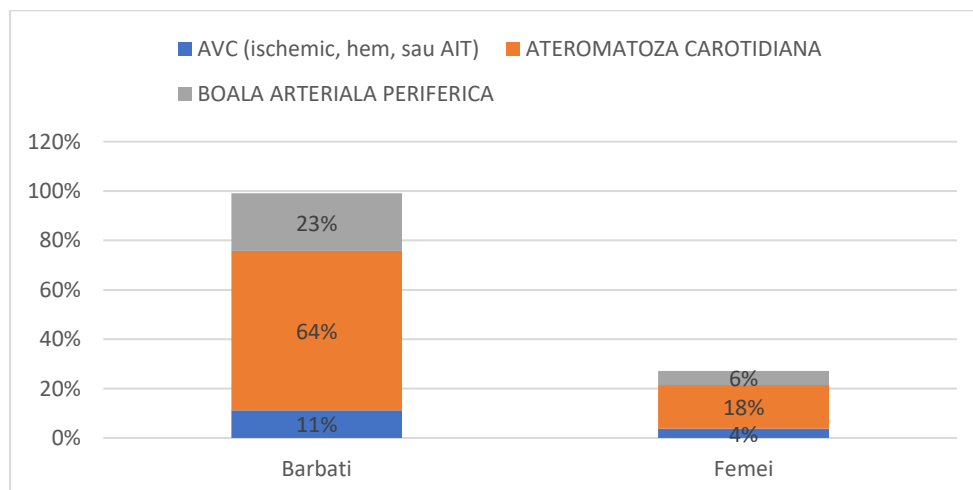


Figura 2.3. Distribuția complicațiilor vasculare pe sexe în lotul de studiu

Prezența ateromatozei carotidiene (avansate) cu semnificație hemodinamică a fost un alt element de prognostic negativ pentru pacienții cu STEMI, asociind un risc triplu de evenimente cardiovasculare majore ( $p < 0,001$ ). Procentul de evenimente a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu accident vascular anterior implantării de stent pentru STEMI.

Boala arterială periferică are un impact semnificativ asupra prognosticului pacienților cu STEMI. Pacienții cu STEMI care asociază și boală arterială periferică au un risc cvadruplu de evenimente cardiovasculare majore, comparativ cu cei fără boală arterială periferică, semnificația statistică fiind înaltă ( $p < 0,01$ ).

Incidența pacienților cu STEMI trombolizat a fost de 19 (18%) din lotul studiat. S-a observat în lotul de lucru că existența tratamentului cu tromboliză, anterior PCI, scade riscul de evenimente fatale și nonfatale de 2 ori față de cei fără tromboliză, rata de apariție a restenozei este 2 ori mai mică la cei fără tromboliza, cu semnificație statistică ( $p < 0,05$ ).

Prezența de stent anterior, înainte de prezentarea pentru STEMI, la 29 (27%) de persoane din lotul de studiu. Prezența unui stent implantat la nivelul unei artere coronare la momentul evenimentului acut este un alt predictor pentru apariția restenozei. A fost asociată cu un risc de evenimente grave de 2,3 ori mai mare ( $p < 0,05$ ).

Un alt parametru studiat la internarea pacienților a fost FEVS gradual, care s-a dovedit a fi în cea mai mare parte între 40-50% la 58 (54%) de pacienți studiați, urmată de valori între 25-34% la 17 (16%) pacienți, iar la 21 (20%) dintre cei evaluați, FEVS a fost mai mare de 50%; la restul cu proporții mici - 5 (5%) cu FEVS sub 30%.

Troponina a avut valoarea medie între 1000 și 2000 la bărbați, față de femei, cu între 700-1000, făcându-se corelații între aceasta și FEVS. Din datele reprezentate în figura 9.19, distribuția FEVS asociată cu troponina demonstrează că FEVS la bărbați este predominant 40-50%, corespunzător unui nivel de troponină 1000-2000, respectiv în jur de 1000 (700-1000) la femei; astfel, cu cât nivelul troponinei a fost mai mare, și FEVS a fost mai scăzută.

În lotul de studiu la pacienții cu restenoză în stent din ambele categorii am observat că prezența simptomatologiei de ICC este predominantă la clasa II NYHA. Asta înseamnă un procent de de aproximativ 32 (72%), pacienții au prezentat simptome ușoare la restenoză 50%. Se remarcă că la restenoza în stent peste 70 %, simptomatologia este de clasă III un procent de 7 (15%) dintre pacienți, sau clasă IV NYHA 8 (4%) din ei adică în șoc cardiogen, totuși pacienții au prezentat și simptomatologie ușoară 32 (67%).

Prognosticul pacienților care au asociat și insuficiență cardiacă nu a fost omogen. Astfel, clasele NYHA 3 și 4 au asociat un risc de 3 ori mai mare de evenimente cardiovasculare decât clasele NYHA 1 și 2 semnificativ statistic ( $p < 0,01$ ). Totuși, fracția de ejeție a ventriculului stâng la debut nu a influențat semnificativ prognosticul pacienților ( $p = 0,0957$ ).

Observă o incidență crescută pentru localizarea anterioară a teritoriului afectat în lotul studiat, atât la bărbați cât și la femei, urmată de cea inferioară. Distribuția pe sexe arată astfel: IMA cu localizare anterioară pentru bărbați 44 (41%), iar la femei 10 (9%), IMA inferior 34 (32%) bărbați și la femei 9 (8%), IMA lateral 10 (9%) la bărbați, iar la femei doar 2 (2%), IMA de VD fiind mult mai puțin întâlnit în lotul studiat.



În lotul studiat am realizat repartiția infarctului în funcție de artera afectată, astfel: ADA este afectată într-o proporție de 40%, iar ACD 24 %, urmată de ACX cu 12%, 6% TCS, iar sub 5 % celelalte artere, marginala și diagonală.

În lotul studiat, toți pacienții au fost revascularizați per primam, beneficiind 51 (59%) de pacienți de sex masculin au primit stent farmacologic activ – DES și 35 (41%) dintre ei au fost tratați cu BMS. Femeile au fost repartizate astfel: 12 (57%) au fost tratate cu stent DES și 9 (43%) au primit stent metalic – BMS.

Caracteristicilor stenturilor în funcție de lungime și grosime: stent peste 2,5 mm - 42 (45%), stent sub 30 mm - 44 (47 %), stent peste 30 mm - 3 (3% ) sau stent sub 2,5 mm - 4 (5%).

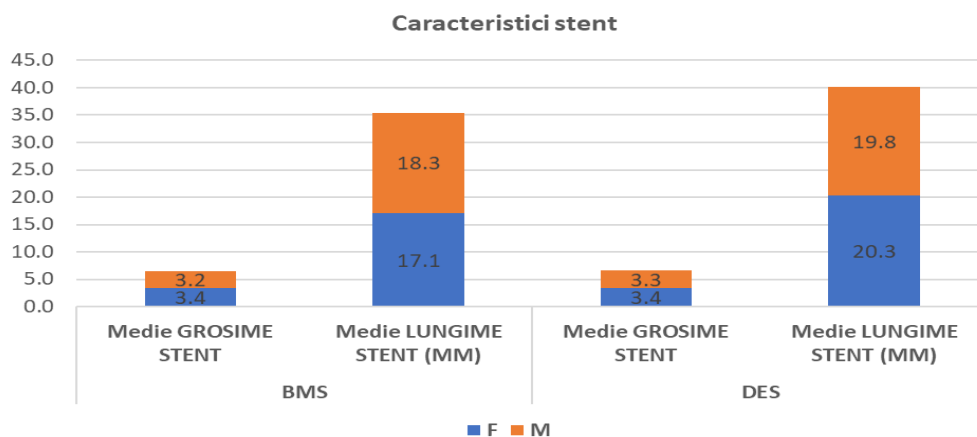


Figura 2.4 Caracteristicile stenturilor folosite în lotul de studiu

În lotul studiat al pacienților angioplastiați, 39 (42%) au fost în tratament cu Clopidogrel și Aspirină, 42 (45%) în tratament cu Ticagrelor și Aspirină și restul de 12 (13%) cu triplă asociere medicamentoasă (Aspirină, Clopidogrel și Anticoagulant - Acenocumarol).

De asemenea, distribuția medicației pentru tratarea factorilor de risc la pacienții cu STEMI postangioplastie a fost evaluată statistic, pentru a vedea cum a influențat restenoza în stent. Medicația factorilor de risc din lotul de studiu a fost efectuată cu IECA la 66 (71%) din pacienți, iar cu sartani la 20 (22%) pacienți. Tratamentul cu statină, Atorvastatină sau Rosuvastatină: 75 (80%) cu Atorvastatină, 19 (20%) Rosuvastatină, 6 (6%) cu Ezetimibă, este tratamentul de elecție la acest tip de pacienți.

În lotul de studiu, 20 (21%) pacienți au prezentat complicații electrice și/sau mecanice, 13 (14%) au prezentat complicații vasculare de tipul AVC, iar 4 (4%) pacienți au prezentat EPA.

Din lotul studiat cu STEMI postangioplastie s-a analizat care dintre pacienți au prezentat restenoză în stent - inițial din tot lotul, ulterior pe vârsta și sex. Astfel, au fost depistați la angiografia de control 93 (87%) dintre pacienții luați în studiu cu restenoză în stent de diferite grade: 44 (48%) pacienți cu restenoză peste 50% și 49 (52%) pacienți cu restenoză peste 70%.

Distribuția restenozei în stent la lotul studiat în funcție de sex arată că restenoza în stent peste 70%, semnificativă angiografic, a fost la 37 (50%) bărbați și la 12 (63%) femei.

Și în cazul restenozei intrastent în studiu media de vârstă a întregului lot de studiu este de 60 ani. Distribuția pe grupe de vârstă a fost următoarea; bărbați între 38-48 ani sunt 8(9%), pentru grupa 49-59ani au fost 29 (34%), urmată de grupa 60-70 ani, 37 bărbați (43%), 71-78ani 12 bărbați (14%). Pentru femei între 38-48 ani sunt 1(5%), pentru grupa 49-59ani au fost 6(29%), urmată de grupa 60-70 ani 9 (43%), 71-78ani 5 femei (24%). Astfel vârsta este un important factor predictiv pentru restenoza în stent așa cum am evaluat în studiul efectuat, vârsta mai mare de 67 de ani a asociat un risc de apariție a restenozei de 2 ori mai mare decât altă grupă de vârstă ( $p < 0,005$ ). Vârsta are influență asupra hazardului de apariție a restenozării, o creștere cu un an a vârstei este asociată cu o creștere cu 3% a hazardului de apariție a restenozării, efectul fiind cu semnificație statistică,  $p < 0.01$ .

Astfel, la pacienții cu restenoză în stent de 70%, modul de prezentare a fost preponderent ca SCA: 20 (42%) pacienți; testul de efort a fost efectuat la 28 (31%) dintre pacienți, iar prezența FIA sau alte tulburări de ritm au fost constatate la 12 (13%) pacienți. Cealaltă categorie de restenoză în stent, de peste 50%, s-a prezentat la spital astfel: 18 (39%) cu SCA, iar cu angor de efort documentată prin testul de efort 15 (33%) și numai 5 (11%) cu FIA. S-a remarcat prezența apariției SCA drept modalitate de prezentare frecventă la pacienții cu restenoză în stent peste 50%.

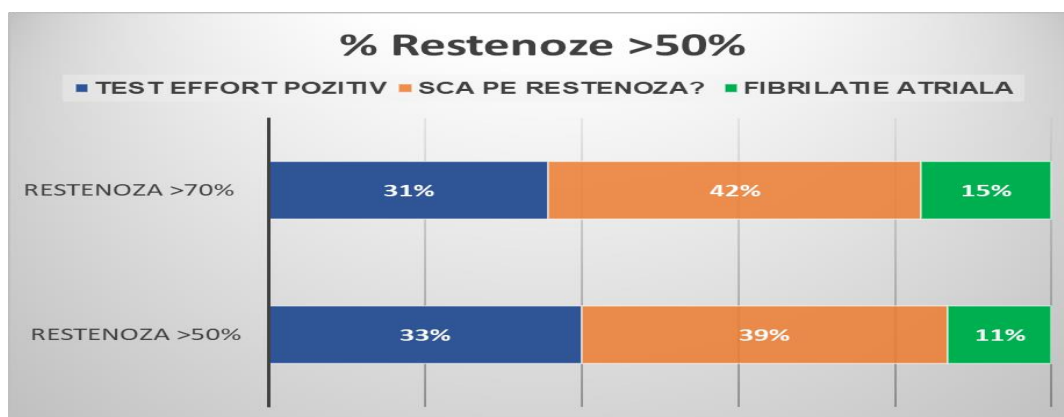


Figura 2.5. Repartiția lotului în funcție de modalitatea de prezentare

Bărbații cu restenoza >50% au prezentat tahicardie în 29 (33%) de cazuri, iar cei cu restenoză >70% în 28 (38%) de cazuri. Femeile cu restenoza >50% au prezentat tahicardie în număr de 6 (32%) și cele cu restenoză >70% în număr de 7 (37%).

Tahicardia (alura ventriculară >100 bătăi/ minut) la prezentare, în momentul evenimentului acut, a fost un predictor clinic pentru apariția restenozei, asociind un risc de 4,5 ori mai mare de apariție a restenozei, comparativ cu pacienții care nu au prezentat tahicardie ( $p < 0,005$ );

În cazul pacienților cu stenoza de peste 50% care au beneficiat de BMS media zilelor până la angiografia de control este de 196 de zile, iar la cei cu DES de 207 zile. La pacienții cu stenoză peste 70%, media zilelor până la angiografia de control a fost de 217 zile în cazul celor cu BMS și 162 de zile în cazul celor cu DES.

Într-o proporție asemănătoare la toate gradele de restenoză intrastent, ușor mai reprezentativă la lotul cu restenoza peste 70%, sunt prezenți ceilalți factori de risc, astfel la fumători un număr de 39 (81%), LDL36

(75%), iar supraponderea 43(89%), dar fără semnificație statistică în studiul nostru. dar creșterea în greutate a fost asociată cu o creștere a hazardului pentru evenimentele majore de 3,12 ori.

AVC este prezent în istoricul medical al pacienților la toate categoriile de restenoze, atât semnificative cât și nesemnificative, cu pondere mai mare la stenoze peste 70 %. Astfel, un număr de 10 (22 %) bărbați cu stenoză 50% au avut AVC și 6 (13%) femei.

BOAP este de asemenea frecvent întâlnită la restenoza peste 70% - 16 (33%) cazuri și la restenoza peste 50% - 13 (29%) pacienți. ATS carotidiană este prezentă la toate categoriile de restenoză: la cea peste 70% - 42 (87 %) pacienți, iar la cea medie 36 (80%) pacienți.

S-a observat că cele mai folosite stenturi au fost tip DES, mai ales dacă stenoza a fost semnificativă – 29 (60%) și 20 (42%) BMS. În lotul cu stenoze peste 50% s-au folosit 29 (64%) DES versus 16 (35%) BMS.

În cazul lotului de studiu cu restenoză semnificativă, lungimea a fost 19,41mm, iar grosimea de 3,2 mm; la lotul cu restenoză moderată, lungimea stentului a fost 19.13 mm, cu grosimea de 3,3 mm. De remarcat faptul că grosimea stentului implantat în contextul STEMI este un element predictiv pentru apariția evenimentelor cardiovasculare majore. Numărul de evenimente a fost triplu la pacienții cu stenturi cu o grosime mai mare de 3mm ( $p<0,05$ );

Pentru că în lotul cu restenoză intrastent semnificativă pacienții au urmat tratament cu Clopidogrel și Aspirină într-un număr de 29 (60%), deducem că stenozele au fost frecvente cu acest tip de tratament antitrombotic, urmat de Ticagrelor și Aspirină, în număr de 19 (39%); pentru stenozele peste 50%, 14 (31%) pacienți iau Clopidogrel și Aspirină, iar 22 (49%) Ticagrelor și Aspirină.

Pacienții din studiu au primit Atorvastatină sau Rosuvastatină, dar pentru restenoza în stent semnificativă 42 (87%) de pacienți urmau tratament cu Atorvastatină. În lotul nostru de studiu s-a observat asocierea tratamentului cu statine la apariția restenozei care nu a avut semnificație statistică la analiza făcută, însă procentul de apariție de evenimente majore cardiovasculare a fost ușor crescut la rosuvastatina comparativ cu atorvastatină.

În cazul pacienților din studiu, IECA a fost prezent la 36 (75%) pacienți cu restenoză > 70%, fiind prezent și la pacienții cu stenoze moderate, în comparație cu sartanii. Analiză statistică a tratamentului cu IECA administrat pacienților post PCI sau cu restenoză intra stent a observat o scădere a evenimentelor cu 7% dar fără semnificație statistică, în timp ce la administrarea terapiei cu sartani a determinat dublarea procentului de evenimente majore.

Repartiția clasei NYHA pe grupele de restenoză se observă ponderea clasei II NYHA la 32 (67%) pacienți, clasa III NYHA la 7 (15%) pacienți, iar în cazul pacienților cu stenoza peste 50%, 32 (72%) au prezentat clasa II NYHA.

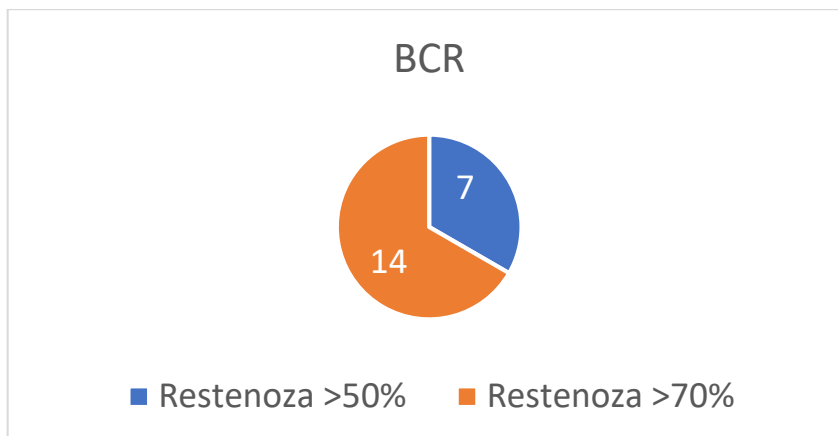


Figura 2.6 BCR și restenoza intrastent la pacienții cu restenoză

BCR au asociat 14 (29%) pacienți cu restenoză peste 70% și 7 (22%) pacienți cu restenoză moderată. Asocierea BCR cu diabetului e factor predictiv negativ pentru evenimentelor majore, DZ dublând procentul de apariție a acestora semnificativ statistic ( $p < 0,05$ ).

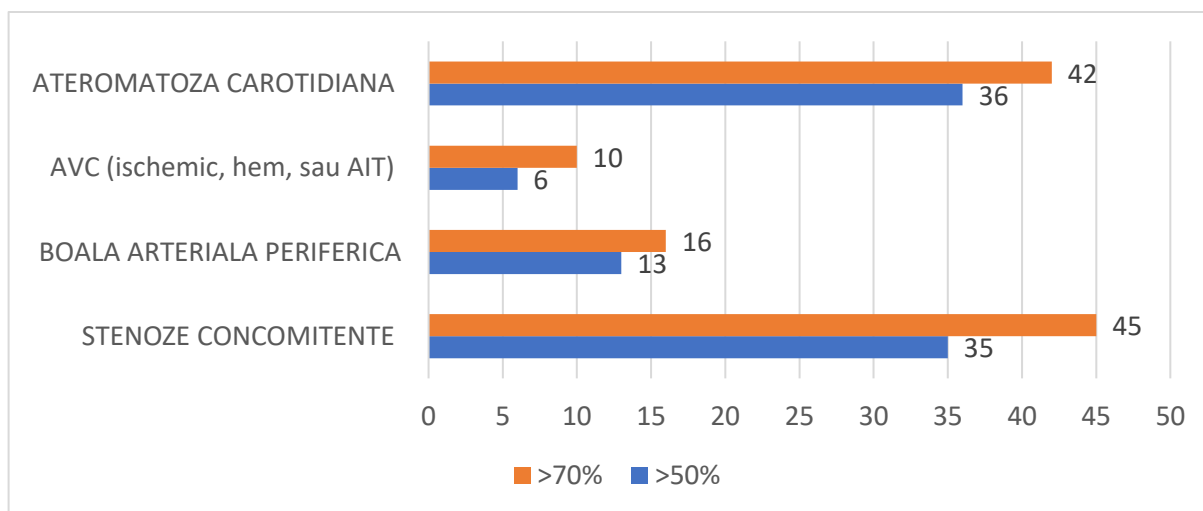


Figura 2.7 Distribuția în funcție de APP vasculare și prezența stenozele concomitente la pacienții cu restenoză

Din graficul de mai sus (Figura 2.7) se observă că dintre pacienții cu restenoză semnificativă, peste 70%, 42 (87%) de pacienți au istoric de ateromatoză carotidiană, 10 (21%) de AVC fie ischemic, fie hemoragic, fie AIT, 16 (33%) au istoric de BOAP și 45 (94%) prezintă stenoze coronariene concomitente. Totodată, dintre pacienții cu restenoză peste 50%, 36 (80%) au istoric de ateromatoza carotidiană, 6 (13%) de AVC fie ischemic, fie hemoragic, fie AIT, 13 (29%) au istoric de BOAP și 35 (78%) prezintă stenoze coronariene concomitente. Hazardul de restenozare a fost de două ori mai mare la pacienții cu AVC în antecedente, fiind semnificativ statistic ( $p < 0,05$ ).

Dintre pacienții de sex feminin cu stenoză peste 50%, 7 (37%) au prezentat stenoze concomitente și 1 (5%) a prezentat stent anterior. Dintre pacienții de sex feminin cu stenoză peste 70%, 12 (63%) au prezentat stenoze concomitente și 5 (26%) au prezentat stent anterior. Dintre pacienții de sex masculin cu stenoză peste 50%, 28 (58%) au prezentat stenoze concomitente și 4 (8%) au prezentat stent anterior. Dintre pacienții de sex

masculin cu stenoza peste 70%, 33 (69%) au prezentat stenoze concomitente și 10 (21%) au prezentat stent anterior. O observație interesantă a fost ca pacienții cu leziuni concomitente depistate la angiografia de control, asociază și istoric de APP vasculare, având risc de 2 ori mai mare de evenimente vasculare (Figura 2.8).

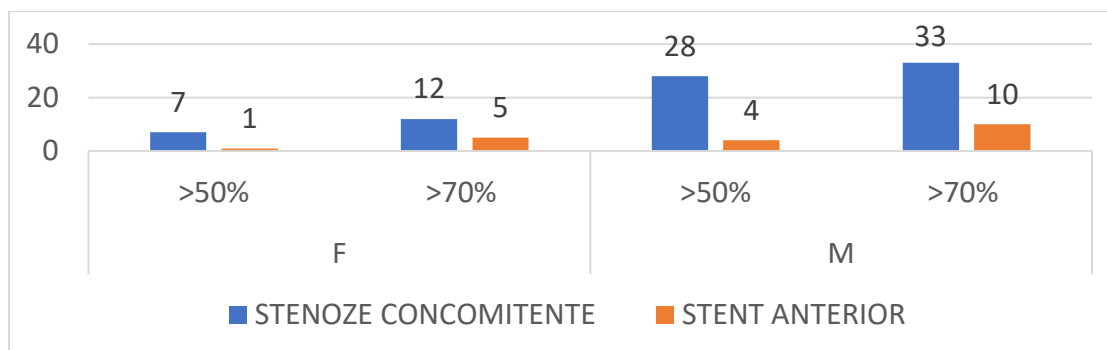


Figura 2.8 Distribuția pe sexe în funcție de existența stentului anterior și a stenozelor concomitente la pacienții cu restenoză intrastent

Majoritatea pacienților cu STEMI s-au prezentat la camera de gardă cu clasa Killip II, astfel: 22 (30%) dintre bărbații care au dezvoltat restenoza peste 70% și 6 (32%) dintre femeii, iar dintre cei cu restenoză peste 50% 22 (30%) bărbați și 3 (16%) femeii au avut clasa Killip II, în contextul STEMI. Clasa Killip IV au prezentat numai 4 (5%) bărbați, dintre care 2 (50%) au dezvoltat stenoza peste 50% și 2 (50%) peste 70%.

În cazul lotului de studiu, rata deceselor prin restenoză intrastent se prezintă astfel: la cei cu restenoza semnificativă a fost de 3 (6%) pacienți, iar în cazul restenozelor moderate 1 (2%) pacient.

### **3. SUBSTUDIU – RESTENOZA ÎN STENT LA PACIENȚII REVASCULARIZAȚI ÎN PROGRAMUL RO-STEMI ÎN CONTEXTUL INFECȚIEI SARS-COV2**

#### **3.1. MATERIALE ȘI METODE DE LUCRU**

Scopul studiului:

- caracterizarea detaliată și generarea de concluzii aplicabile unor loturi semnificative de pacienți legate de importanța, impactul și fiziopatologia specifică fenomenului de restenoză intrastent la pacienții cu STEMI în contextul infecției SARS-CoV2.

Motivația efectuării studiului:

- lipsa unor date în ceea ce privește restenoza în stent la pacienții români diagnosticați cu STEMI în contextul infecției COVID-19;
- identificarea pacienților care dezvoltă restenoză în stent după PCI per primam pentru STEMI în contextul infecției COVID-19;
- caracteristicile acestor pacienți.

Obiectivele studiului:

- monitorizarea pacienților cu infecție SARS-CoV2 și sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST și implantare de stent per primam;
- estimarea prevalenței restenozei în stent la pacienții români cu antecedente de sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST în contextul infecției SARS-CoV2.

#### **3.2. LOTUL STUDIAT**

Am studiat un lot special gândit în context pandemic, care a fost evaluat în 2020, când prezența pacienților la spital a fost mult redusă, din cauza fricii, a carantinei, din lipsa unor circuite speciale pentru acest tip de pacienți atât pentru sistemul de urgență, cât și pentru laboratorul de angiografie.

În anul 2020 s-au prezentat la camera de gardă prin programul STEMI 114 pacienți, iar dintre aceștia 14 (11 bărbați și 3 femei) prezentau infecția COVID 19. Acești pacienți, având media de vârstă 60 de ani, au fost diagnosticați cu STEMI și au fost revascularizați intervențional per primam, cu stent DES.

Studiul prezentat este observațional, analitic, prospectiv, în desfășurare la momentul susținerii tezei. Acest studiu poate fi considerat unul de tip "real world", deoarece fenomenul de restenoză în stent a fost studiat și obiectivat corelat cu practica clinică, reflectând experiența centrului nostru.

#### **Criterii de includere în studiu:**

- pacienții internați prin programul RO-STEMI în Spitalul Universitar de Urgență Militar Central "Dr. Carol Davila" București, diagnosticați cu STEMI, care asociază infecție SARS-COV2 și vor fi urmăriți pe o perioadă de minimum 2 ani.

#### **Criterii de excludere din studiu:**

- pacienții cu boală cronică de rinichi cu eRFG < 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>;
- pacienții cu trombofilii documentate (FV Leiden, sindrom antifosfolipidic);
- pacienții cu evenimente cardiace majore în prima lună postprocedural;
- pacienții cu implantare de stenturi la nivelul grafturilor arteriale sau venoase;
- pacienții la care culegerea completă a datelor clinice și paraclinice nu s-a putut efectua din diverse motive.

### **3.3. REZULTATELE SUBSTUDIULUI**

În studiu au fost incluși 14 pacienți (11 bărbați și 3 femei) prezentați la camera de gardă cu STEMI și infecție SARS-CoV2, cu media de vârstă 60 ani, care au fost revascularizați intervențional per primam cu stent farmacologic activ DES. Dintre aceștia, 1 pacient a făcut restenoză în stent, reprezentând 7% din total, și a survenit 1 (7%) deces în spital, posibil prin restenoză precoce sau complicație a infecției SARS-CoV2.

Formele de COVID prezente la lotul studiat sunt exemplificate în Figura 11.1 de mai jos, fiind repartizate astfel: formă ușoară - 5 (36%) pacienți, formă moderată - 3 (21%) pacienți și formă severă - 4 (29%) pacienți, dar și formă asimptomatică - 2 (14%) pacienți.

În lotul de studiu a fost 1 (7%) pacient cu vârsta între 35-50 ani cu formă ușoară de boală și 1 (7%) pacient cu formă asimptomatică, la grupa de vârstă 51-65 ani 1 (7%) cu forma asimptomatică de boală, 3 (21%) cu formă ușoară de boală, 2 (14%) pacienți cu forma moderată și 2 (14%) cu forma severă, iar în grupa de vârstă 66-80 ani 1 (7%) pacient cu formă ușoară, 1 (7%) pacient cu formă moderată și 2 (14%) pacienți cu forma severă.

De asemenea, s-a constatat că pacienții cu STEMI și COVID, predominanța teritoriului afectat este cel anterior la 8 (57%) dintre pacienți, 4 (29%) infarct cu localizare inferioară și 2 (14%) lateral, corespunzând arterei răspunzătoare de IMA.

Dintre pacienții cu forma asimptomatică, 2 (14%) au avut leziune de LAD și 1 (7%) leziune pe marginală. Dintre pacienții cu forma ușoară, 4 (28%) au avut afectare pe LAD, 1 (7%) pe TCS, 1 (7%) pe ACD și 2 (14%) pe marginală. Dintre pacienții cu formă moderată, 2 (14%) au avut afectare de LAD, 1 (7%) pe ACx, și 1 (7%) pe ACD. Dintre pacienții cu formă severă, 2 (14%) au avut afectare pe LAD și 2 (14%) afectare la ACD.

Toți pacienții luați în studiu sunt fumători, dislipidemici și supraponderali sau obezi.

La pacienții cu forme ușoare, 4 (28%) au prezentat ateromatoza carotidiană, dintre cei cu forme moderate 3 (21%) au prezentat ateromatoză carotidiană și 1 (7%) BOAP. Dintre cei cu forme severe, 1 (7%) pacient a prezentat istoric de AVC, 4 (28%) pacienți au prezentat ateromatoză carotidiană și 2 (14%) BOAP.

Nivelul de troponină a fost mai mare la pacienții cu forma severă – în medie 17490, față de 3469 la cei cu forma asimptomatică. În ceea ce privește amplitudinea supradenivelării de segment ST, aceasta a fost mai mare la pacienții cu forma asimptomatică de COVID-19 – 4,5 mm și mult mai mică – 3,3 mm la pacienții cu formă severă.

Tratamentul folosit la aceștia a fost cel standard, adică Heparina nefracționată pe parcursul procedurii și dublu antiagregant plachetar (ASA și Clopidogrel sau Ticagrelor). Cei mai mulți pacienți au primit Clopidogrel cu ASA – 6 (42%), Ticagrelor și ASA – 5(35%) și 2 (14%) au primit tripla asociere (DAP și anticoagulant).

Dintre pacienții cu formă asimptomatică, 2 (14%) au urmat tratament cu IECA și 2 (14%) cu Atorvastatină.

Complicațiile survenite în acest studiu în derulare au fost legate de patologia cardiacă (ICC, EPA sau TEP, reinfarctizare), dar nu putem să ne pronunțăm, având în vedere că infecția COVID 19 poate induce această boală. 1 (7%) pacient a prezentat tromboză acută intrastent, iar rata de deces tot de 7%.



#### 4. CONCLUZII

În urma studiului efectuat pe lotul de 107 pacienți cu antecedente de STEMI, tratați prin angioplastie percutană cu implantarea unui stent, la care s-a urmărit apariția restenozei, au fost elaborate o serie de concluzii, după cum urmează:

**Vârsta** este un important factor predictiv. Vârsta mai mare de 67 de ani a asociat un risc de apariție a restenozei de 2 ori mai mare decât altă grupă de vârstă ( $p < 0,005$ ). O creștere cu un an a fost asociată cu o creștere de 5% a hazardului de apariție a evenimentelor grave (fatale sau non-fatale), cu semnificație statistică ( $p < 0,005$ );

**Diabetul zaharat de tip II** afectează semnificativ riscul de restenoză. Pacienții cu diabet zaharat asociază un risc dublu de apariție a evenimentelor grave ( $p < 0,05$ );

Pacienții care au beneficiat de **revascularizare farmacologică** anterior revascularizării percutane au asociat o rată de apariție a restenozei de 2 ori mai mică, decât cei care la care s-a efectuat angioplastie per primam ( $p < 0,05$ );

**Prezența unui stent** implantat la nivelul unei artere coronare la momentul evenimentului acut este un alt predictor pentru apariția restenozei. A fost asociată cu un risc de evenimente grave de 2,3 ori mai mare ( $p < 0,05$ );

**Istoricul de accident vascular cerebral** la momentul evenimentului acut a asociat un risc dublu de apariție a restenozei ( $p < 0,005$ );

**Boala arterială periferică** are un impact semnificativ asupra prognosticului pacienților cu STEMI. Pacienții cu STEMI care asociază și boală arterială periferică au un risc cvadruplu de evenimente cardiovasculare majore, comparativ cu cei fără boală arterială periferică, semnificația statistică fiind înaltă ( $p < 0,01$ );

**Prezența ateromatozei carotidiene cu semnificație hemodinamică** a fost un alt element de prognostic negativ pentru pacienții cu STEMI, asociind un risc triplu de evenimente cardiovasculare majore ( $p < 0,001$ );

**Tahicardia** (alura ventriculară  $> 100$  bătăi/minut) la prezentare, în momentul evenimentului acut, a fost un predictor clinic pentru apariția restenozei, asociind un risc de 4,5 ori mai mare de apariție a restenozei, comparativ cu pacienții care nu au prezentat tahicardie ( $p < 0,005$ );

**Încadrarea pacienților la debut în clasele Killip 3 sau 4** a asociat un risc triplu de apariție a evenimentelor cardiovasculare majore pe durata urmăririi (curba ROC/  $p < 0,05$ );

**Grosimea stentului implantat** în contextul STEMI este un element predictiv pentru apariția evenimentelor cardiovasculare majore. Numărul de evenimente a fost dublu la pacienții cu stenturi cu o grosime mai mare de 3mm ( $p < 0,05$ );

Numărul de evenimente cardiovasculare majore a fost de cinci ori mai mare la pacienții cu **proliferarea neointimală la nivelul stentului** care realiza o stenoză mai mare de 45%, comparativ cu leziunile ce realizau o stenoză mai largă. (curba ROC/  $p < 0,01$ );

**Modularea farmacologică a sistemului renină-angiotensină-aldosteron** în vederea remodelării miocardice la pacienții cu boală coronariană ischemică este benefică. Cu toate acestea, în lotul studiat, folosirea sartanilor la pacienții cu istoric de STEMI a asociat un risc de 3 ori mare de evenimente cardiovasculare majore față de cei care au fost tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei ( $p < 0,01$ );

Prognosticul pacienților care au asociat și **insuficiență cardiacă** nu a fost omogen. Astfel, clasele NYHA 3 și 4 au asociat un risc de 3 ori mai mare de evenimente cardiovasculare decât clasele NYHA 1 și 2 ( $p < 0,01$ ). Totuși, fracția de ejecție a ventriculului stâng la debut nu a influențat semnificativ prognosticul pacienților ( $p = 0,0957$ ).

**Boala cronică de rinichi** a fost un alt element de prognostic negativ, indiferent de stadiu. Pacienții care asociază această comorbiditate au avut un număr dublu de evenimente cardiovasculare majore și un risc de 3 ori mai mare ( $p < 0,01$ ).

Urmărirea pe termen lung a pacienților cu STEMI este esențială atât pentru prognosticul acestora, cât și pentru individualizarea acestei populații prin studii. Totuși, experiența acestui studiu a relevat și dificultățile în urmărirea acestor pacienți. Ar fi utilă înființarea unui registru unic național pentru pacienții cu STEMI pentru a facilita urmărirea acestora, dar și studiile ulterioare pe loturi mai reprezentative.

Având în vedere numărul mai mare de evenimente majore (fetale sau nefatale) la pacienții tratați cu Clopidogrel, ar fi utilă efectuarea de **teste de adezivitate plachetară și de rezistență la Clopidogrel**.

Nu în ultimul rând, concluziile acestui studiu pot fi folosite ca **ipoteze pentru studii viitoare** care să aprofundeze dimensiunea reală a acestei complicații, dar și a altora, la pacienții români cu STEMI.

## 5. CONTRIBUȚII PERSONALE

Lotul studiat a cuprins pacienți români cu STEMI și incidența restenozei, acest aspect nefiind studiat anterior. Mai mult, studiul a reușit să individualizeze această populație și să descrie controlul deficitar al factorilor de risc cardiovascular și impactul acestuia asupra restenozei.

Boala arterială periferică și ateromatoza carotidiană sunt predictorii fideli ai restenozei la acești pacienți, fiind markeri surogați ai afectării aterosclerotice. Pacienții vulnerabili care ar beneficia cel mai mult de terapie maximală ar fi ușor de identificat folosind acești parametri.

Tromboliza este încă utilă la pacienții români cu STEMI ca metodă inițială de reperfuzie miocardică, pentru cazurile în care angioplastia nu ar putea fi efectuată în primele 2 ore, din motive logistice (distanța față de centrul STEMI). Ar trebui încurajată folosirea trombolizei, fără rezerve, date fiind beneficiile observate la pacienții din lotul nostru.

### 5.1. Portret robot al pacientului cu restenoză în stent

În urma concluziilor elaborate de studiul meu, am putut realiza un portret robot al pacientului care asociază restenoza în stent, care ar putea fi utilizat și în practica clinică ulterioară.

Așadar, subiectul nostru este un bărbat în vârstă de 65 de ani, cel puțin supraponderal, dislipidemic, hipertensiv, fumător sau fost fumător, care suferă de diabet tip 2. Acesta prezintă în APP istoric de boală vasculară (boală arterială periferică, ATS carotidiană, istoric de PCI anterior STEMI și/ sau AVC).

Se prezintă la camera de gardă pentru infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST în teritoriul anterior pentru care s-a practicat angioplastie percutană primară cu implantare de stent BMS (lungime peste 5 mm și grosime peste 3 mm). Pentru aceasta s-a administrat tratament antitrombotic cu Clopidogrel 75 mg/zi și Aspirină 75 mg/zi, statină în doză mare, inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei ca tratament antihipertensiv, plus tratamentul uzual al factorilor de risc.

La aproximativ șase luni după PCI pacientul revine cu simptomatologie anginoasă. Se efectuează angiografie de control care decelează stenoză de peste 50% în stentul implantat anterior.

### 5.2. Limitele studiului

Populația a fost una foarte heterogenă din punct de vedere al distribuției pe vârstă, al compliației la terapia recomandată și al prognosticului cardiovascular global. Cu toate acestea, studiul și-a propus să ilustreze experiența noastră clinică.

Nu a fost cuantificat impactul factorilor tehnici ce au ținut de revascularizarea percutană și de medicul angiografist, astfel că nu pot fi clar delimitat impactul factorilor de risc cardiovascular asupra restenozei în populația studiată.

Timpul de urmărire a fost în medie de 2 ani, cu toate acestea restenoza poate surveni și tardiv, fiind practic studiată apariția restenozei pe o perioadă limitată și oarecum arbitrară, dat fiind faptul că nu există studii similare la pacienții români. Ar fi utilă urmărirea acestor pacienți pe o durată mai lungă de timp (de exemplu, 5 ani).

## **BIBLIOGRAFIE**

1. Moustapha A, Assali AR, Sdringola S et al. Abciximab administration and clinical outcomes after percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;56:184-187
2. Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poolc-Wilson P. *Hurst's The Heart*, 12th Edition, McGraw's Hill Companies, 2007.
3. Alfonso F, Byrne RA, Rivero F et al. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Cardiol.* 2014;63:2659-2673
4. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-1530
5. Rao SV, Kaltenbach LA, Weintraub WS, et al. Prevalence and outcomes of same-day discharge after elective percutaneous coronary intervention among older patients. *JAMA.* 2011 Oct 5. 306(13):1461-7
6. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Nov 30;56(23):1897-1907
7. Chen HY, Moussa ID, Davidson C, Kassab GS. Impact of main branch stenting on endothelial shear stress: role of side branch diameter, angle and lesion. *Journal of the Royal Society Interface.* 2012;9(71):1187-1193