

TEZĂ DE DOCTORAT

Rolul terapiei antiagregante periprocedurale în evoluția pe termen lung a bolnavilor cu infarct miocardic acut anterior

Doctorand: **Mădălin Constantin Marc**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Adrian Corneliu Iancu**



CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. SINDROMUL CORONARIAN ACUT CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST (STEMI)	19
1.1. Definiț	19
1.2. Aspecte biumorale	19
1.3. Aspecte morfopatologice	20
1.3.1. Placa vulnerabilă	21
1.3.2. Placa complicată și tromboza coronariană	23
1.4. Aspecte terapeutice	26
1.4.1. Terapia de reperfuție	26
2. MICROCIRCULAȚIA CORONARIANĂ ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT ȘI FENOMENUL DE "NO-REFLOW"	29
2.1. Definiție	29
2.2. Aspecte fiziopatologice	30
2.3. Aspecte clinice	31
2.4. Management diagnostic	32
2.5. Management terapeutic	36
2.6. Prognostic	46
3. DETERMINĂRI PRESIONALE INTRACORONARIENE ȘI ROLUL LOR ÎN DIAGNOSTICUL NO-REFLOW	49
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. OBIECTIVE	53
2. STUDIUL 1. AMELIORAREA MICROCIRCULAȚIEI CORONARIENE CONSECUTIV ANGIOPLASTIEI PRIMARE CORONARIENE ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT	59
2.1. Introducere	59
2.2. Ipoteza de lucru/obiective	60
2.3. Material și metode	60
2.4. Rezultate	68
2.5. Discuții	75
2.6. Concluzii	78
3. STUDIUL 2. MĂSURAREA PRESIUNII INTRACORONARIENE ÎNAINTE DE ANGIOPLASTIA CORONARIANĂ PRIMARĂ LA PACIENȚII CU SINDROM CORONARIAN ACUT CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST CA MARKER DE REMODELARE NEGATIVĂ VENTRICULARĂ STÂNGĂ PE TERMEN LUNG	81
3.1. Introducere	81
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	82
3.3. Material și metode	83
3.4. Rezultate	87
3.5. Discuții	99
3.6. Concluzii	104

4. STUDIUL 3. CORELAREA MARKERILOR CLASICI DE SEVERITATE A BOLII MICRO-VASCULARE OBSTRUCTIVE CU DATELE OFERITE DE EXAMINAREA PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ NUCLEARĂ CARDIACĂ _____	105
4.1 Introducere _____	105
4.2 Ipoteza de lucru _____	106
4.3 Metode _____	106
4.4 Rezultate _____	107
4.5 Discuții _____	114
4.6 Concluzii _____	114
5. DISCUȚII GENERALE _____	115
6. CONCLUZII GENERALE _____	121
7. ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI _____	123
REFERINȚE _____	125

INTRODUCERE

Bolile cardiovasculare în general, și în mod particular, infarctul miocardic acut, continuă să reprezinte principala cauză de mortalitate pe plan mondial, în ciuda progreselor înregistrate în înțelegerea mecanismelor fiziopatogenetice și a implementării terapiei moderne actuale.

Din perspectiva morfopatologică, infarctul miocardic acut apare ca o consecință a reducerii bruște a fluxului sangvin coronarian, cauzat de procesul de ateroscleroză, complicat cu tromboza intracoronariană.

Procesul de ateroscleroză începe cu modificări ale endoteliului vascular care joacă un rol critic în cadrul aterosclerozei, prin funcțiile sale complexe metabolice și endocrine.

Un rol important îl dețin și lipidele plasmatiche, care se acumulează în matricea subendotelială, la nivel intim, suferă procese oxidative, sunt fagocitate de către macrofage, și contribuie astfel la întreținerea inflamației endoteliului vascular.

Placa aterosclerotică se află într-o dinamică continuă. Acumularea progresivă a particulelor lipidice creează condiții favorabile pentru apariția principalelor complicații ale plăcii ATS: ruptura sau fisura plăcii cu inițierea unui proces de tromboză la acest nivel. Trombul format poate conduce la ocluzia vasului epicardic, dar și la embolizarea unor fragmente ale acestuia rezultând obstrucția microvasculară.

Actual, restabilirea fluxului coronarian epicardic și reperfuzia miocardică sunt primordiale în terapia infarctului miocardic acut. Din păcate, restabilirea fluxului epicardic nu este întotdeauna echivalentă cu o reperfuzie miocardică eficientă din prisma imposibilității de obținere a unei repermeabilizări și la nivelul vaselor microcirculației.

Restabilirea fluxului coronarian epicardic se poate efectua prin măsuri farmacologice sau, preferabil, mecanice, prin angioplastie percutană primară cu implantare de stent.

Integritatea microcirculației după procedura de revascularizare este corelată destul de bine cu remodelarea ventriculară stângă, cu dimensiunea infarctului și supraviețuirea pacienților.

Investigații precum angiografia, electrocardiografia, ecocardiografia, scintigrafia miocardică reprezintă modalități de evaluare a integrității funcționale a patului microvascular, însă de departe RMN cardiacă cu gadolinu reprezintă astăzi metoda de elecție în aprecierea obstrucției microvasculare, fiind foarte bine corelată cu prognosticul acestor pacienți.

Fiziopatologic, obstrucția microvasculară se pare că este cel mai bine explicată de afectarea vaselor intramiocardice, deși există diverse supoziții cu privire la implicarea unor factori locali citotoxici,

inflamatori și biomorali. Tratamentul tintit al acestei entități rămâne încă la stadiul experimental, neputând fi elaborat, până în prezent, un protocol terapeutic standardizat eficient.

Au fost publicate diverse metode farmacologice și mecanice, singure sau în asociere, care însă nu au înregistrat beneficii semnificative.

Atât aplicarea unor diverse protocoale de trombaspirație, cât și terapia antiagregantă plachetară cu inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa, administrați intracoronarian pe cateter, au reprezentat încercări în ameliorarea MVO, însă fără un succes deosebit.

Pornind de la ideea că orice manoperă de reducere fizică a cantității de material trombotic, cel puțin teoretic, ar putea reduce gradul de embolizare și dimensiunea infarctului, s-a aplicat trombaspirația, însă, aparent, obstrucția microvasculară apare precoce, de la momentul ocluziei.

Administrarea intracoronariană de GPIIb/IIIa a arătat rezultate contradictorii care lasă loc de interpretare, prin prisma neajunsurilor legate de modul de administrare.

În acest context, s-a considerat necesară elaborarea unei metode de eficientizare a administrării medicației antiagregante, care s-a constituit în lucrarea de față prin definirea unei tehnici inovative de administrare intracoronariană a eptifibatidei, care să permită obținerea unor concentrații ridicate de eptifibatidă, la nivelul ocluziei coronariene și distal de sediul acesteia.

Studiul 1 - Ameliorarea microcirculației coronariene consecutiv angioplastiei primare coronariene în infarctul miocardic acut

Introducere

Infarctul miocardic acut reprezintă, în continuare, principala cauză de morbiditate și mortalitate în întreaga lume, în ciuda progreselor obținute în urma terapiei de reperfuție.

La cca 30-40% din cazuri revascularizarea cu succes a vasului epicardic nu conduce implicit și la reperfuția microcirculației coronariene în teritoriul vasului afectat, aparând fenomenul de "no reflow".

Măsurile profilactice și terapeutice au fost propuse și investigate până în prezent, însă nici o strategie nu a oferit un beneficiu net în ceea ce privește îmbunătățirea rezultatelor clinice la acești pacienți.

Ipoteza de lucru/obiective

În studiul nostru, am încercat să combinăm trombaspirația cu administrarea de inhibitor de glicoproteina IIb/IIIa administrat într-o manieră inovativă, aditională protocolului clasic de angioplastie, tehnica pe care am numit-o "wash-out therapy" WOT.

Scopul a fost acela de a obține o concentrație locală cât mai ridicată de substanță activă, respectiv eptifibatidă, în încercarea de a preveni sau chiar trata obstrucția microvasculară, dar și de a reduce încărcătura trombotică coronariană încercând astfel să prevenim apariția obstrucției microvasculare.

Material și metode

Am inclus 50 de pacienți internați de urgență în serviciul nostru, în perioada de timp 1 noiembrie 2010 și 31 decembrie 2011, cu diagnosticul de infarct miocardic acut anterior cu supradenivelare persistentă de segment ST.

Criteriile de includere au fost cele de STEMI anterior în primele 12 ore de la debut, și modificări angiografice constând din ocluzia completă sau stenoza semnificativă a arterei descendente anterioară stângi (LAD) în segmentul proximal sau mediu.

Design-ul studiului

Pacientii înrolați în studiul de față au fost împărțiți în două grupuri, pe baza posibilităților de măsurare a presiunilor coronariene distale de ocluzie.

Grupul la care s-a putut măsura CWP, a fost denumit grupul WOT ("wash-out therapy"), iar celălalt, grupul CG (grupul de control).

La pacienții din grupul WOT s-au efectuat măsurători de presiune coronariană blocată (CWP), și s-a administrat bolus eptifibatide atât distal de ocluzie, cât și la nivelul ocluziei, precum și perfuzie iv continuă 12 h postprocedural, alături de pasaje de trombaspirație și stentare directă.

Celalți pacienți, la care nu s-a putut efectua măsurarea presiunii distale de ocluzie, au fost incluși în CG.

Urmărirea pacienților s-a efectuat prin parametrii clinici, angiografici (TMP), electrocardiografici (supradenivelare de segment ST măsurată la punctul J) și ecocardiografici (DDT, SRF, APSV, APDV), precoce, pe parcursul internării, la externare și la o lună de la externare.

Parametri tardivi ecocardiografici ai obstrucției microvasculare au fost considerați următorii: un DDT < 600 ms, prezența SRF, o APSV < 6.5 cm/s și o APDV > 28.5 cm/s.

Endpoint-ul primar a constat în aprecierea fluxului TIMI după administrarea eptifibatidei intracoronariană și aprecierea dimensiunii infarctului pe baza valorii maxime a CK-MB.

Endpoint-urile secundare au fost reprezentate de parametrii precoce și tardivi ai obstrucției microvasculare, evoluția parametrilor ecocardiografici ai ventriculului stâng și mortalitatea.

Rezultate

În grupul WOT, la toți pacienții s-a constatat că administrarea eptifibatidei a transformat fluxul TIMI care inițial era 0 în TIMI 1 sau 2.

S-a observat că fluxul TIMI și parametrul TMP au avut tendința de ameliorare în grupul WOT.

În ceea ce privește valoarea maximă înregistrată a CK-MB-ului, nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele două grupuri.

Spre deosebire de grupul CG, majoritatea pacienților din grupul WOT diagnosticați cu obstrucție microvasculară pe baza CWP preprocedurală, postprocedurală au înregistrat valori ale parametrilor angiografici, electrocardiografici și ecografici sugestivi pentru o microcirculație prezervată.

După procedura de revascularizare, dintre pacienții cu obstrucție dovedită, 85.72%, au avut parametrii fluxului TMP 2 sau 3, STR > 30%, DDT > 600ms și doar 14.28% din ei au înregistrat un flux TMP 0 sau 1, STR < 30%, DDT < 600ms, cu un $p=0.03$. Acești parametri au atins semnificație statistică, confirmând potențialul de reversibilitate al bolii obstructive microvasculare sub influența protocolului WOT aplicat.

Urmărirea pacienților după externare s-a făcut la o lună pe criteriile clinice și ecocardiografice observându-se o ameliorare a mortalității în grupul WOT.

Mai mult, în grupul WOT a existat un subgroup de pacienți, cu obstrucție microvasculară documentată preprocedurală la care s-au observat ameliorări semnificative statistic în ceea ce privește parametrii TMP, STR, DDT, sugerând că terapia WOT poate induce reversibilitatea obstrucției microvasculare coronariene.

Concluzii

Acest studiu a fost primul care a utilizat administrare intracoronariană, distală și la nivelul trombului, a inhibitorilor GPIIb/IIIa, la care s-a asociat trombaspirația convențională cuplată cu un ultim pasaj de aspirație coronariană.

Procedura terapeutică nu a fost însoțită de evenimente adverse și a dovedit eficacitate chiar și în cazurile considerate cu risc înalt de evenimente adverse prin extensia ariei miocardului la risc.

Chiar și în prezența unei încărcături trombotice importante, tehnica a dovedit superioritate în comparație cu revascularizarea percutană convențională, dacă ne raportăm la prevenția și ameliorarea obstrucției microvasculare.

Studiul 2 - Măsurarea presiunii intracoronariene înainte de angioplastia coronariană primară la pacienții cu sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST ca marker de remodelare negativă ventriculară stângă pe termen lung

Introducere

Suprafața infarctului, obstrucția microvasculară și cel mai probabil inflamația locală sunt considerați cei mai importanți factori determinanți ai remodelării ventriculare stângi după infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST.

Toate eforturile trebuie îndreptate în direcția ameliorării acestor parametri, întrucât remodelarea ventriculară stângă este un important factor în dezvoltarea insuficienței cardiace și totodată un predictor al mortalității.

Ipoteza de lucru/obiective

Considerand faptul ca valori presionale preprocedurale ridicate ale CWP prezic remodelarea adversa ventriculara stângă pe termen lung, scopul acestui studiu a fost sa stabileasca o corelație între presiunea coronariană distal de ocluzie, apreciată anterior revascularizării și evoluția pe termen lung a remodelării ventriculare stângi.

Material și metode

Studiul a fost unul prospectiv, observațional, dublu orb, desfasurat in Institutul Inimii Cluj-Napoca, pe o perioada de 14 luni, pe 25 de pacienți eligibili: prezentati pentru un prim episod de STEMI anterior, care angiografic au prezentat ocluzia completă a LAD proximale, apreciată ca flux TIMI 0, fără a prezenta semne angiografice de colateralizare.

Pacienții au fost împărțiți în două grupuri, conform valorii CWP. Grupul A a fost format din 13 pacienți cu CWP ≤ 38 mmHg, iar Grupul B, din 12 pacienți CWP > 38mmHg.

După diagnosticul angiografic și punerea în evidență a ocluziei proximale a LAD, s-au efectuat: măsurarea CWP, administrarea eptifibatidei, aspirația manuală trombului și stentarea directă în toate cazurile.

Au fost analizati parametri precum: timpul ischemic total (TIT), materialul aterotrombotic aspirat, gradul fluxului TMP, EKG în 12 derivații pentru aprecierea remisiei supradenivelării segmentului ST(peste 70% - completa, între 30 și 70% - parțială, sub 30% - absentă), valori seriate ale CK-MB și troponinei la internare și post-procedural, parametrii ecocardiografici - LVESV, LVEDV, și LVEF.

Evaluările ecocardiografice au fost făcute la externare și la consulturile ulterioare de o lună, 6, 24 și 60 de luni.

O creștere cu 20% a volumelor ventriculare stângi a reprezentat criteriu pentru definirea remodelării adverse a ventriculului stâng.

Rezultate

La 24 de luni, LVESV a crescut semnificativ in grupul B comparativ cu grupul A , iar ceilalți doi parametri urmăriți - LVEDV și LVEF nu au suferit modificări semnificative între cele două grupuri.

La 60 de luni, în grupul B, LVESV și LVEDV au crescut semnificativ în comparație cu valorile de bază și LVEF medie a scăzut cu 10%.

Prin comparatie, 64% dintre pacienții Grupului A au avut LVEF mai mare de 50% în comparație cu 27% dintre pacienții Grupului B , rezultand o evoluție favorabilă în grupul cu CWP ≤ 38mmHg.

Pe termen lung , remodelarea negativa VS a fost observata la toti pacientii , indiferent de valoarea CWP, insa patern-ul si magnitudinea remodelarii au fost diferite .

Astfel , in grupul A, cu CWP ≤ 38 mmHg, s-a observat un patern de “remodelare tardiva”, in sa cresterea volumelor ventriculare pana la 60 luni a fost nesemnificativa statistic.

In plus s-a observat o tendinta de crestere a LVEF la 60 de luni demonstrand astfel prezenta unei remodelari pozitive ventriculare stangi -“reverse remodeling”.

Prin comparatie cu grupul A, in grupul B ,cu CWP >38 mmHg , a fost constatat un patern de “remodelare progresiva negativa” cu cresterea in volume a VS si reducerea LVEF .

TIT a fost independent de remodelarea ventriculului stâng si nu a variat în raport cu valoarea CWP înregistrată, la pacienții cu remodelare negativă ventriculară la 6 luni.

CWP mai mare de 38 mmHg, a putut prezice creșterea LVESV la 60 luni. Astfel, endpointul primar a fost atins, LVESV a crescut cu doar 24.24% în Grupul A, spre deosebire de 87.70% în Grupul B.

Concluzii

Valoarea CWP reprezinta predictor impotant pentru remodelarea ventriculului stâng, iar cantitatea de tromb aspirat se coreleaza bine cu evoluția dilatării ventriculare stângi.

În ceea ce privește TIT, rezultatele au fost neașteptate. În contextul unui infarct de dimensiune similară, TIT singur nu a putut prezice remodelarea ventriculară stângă.

Studiul de fata a constat din masurarea preprocedurala a CWP ca parametru de obstructie microvasculara preprocedurala, si stabilirea unei corelatii intre CWP si remodelarea ventriculara stanga la pacienti considerati ” high-risk”cu STEMI anterior.

S-a demonstrat ca CWP a fost predictor de remodelare negativa VS, sporind interesul unor cercetari ulterioare care sa defineasca exact utilitatea CWP la aceasta categorie de pacienti .

Studiul 3 - Corelarea markerilor clasici de severitate a bolii microvasculare obstructive cu datele oferite de examinarea prin rezonanță magnetică nucleară cardiacă

Introducere

Determinările invazive , reprezentate prin CWP, CFI și IMR constituie parametri importanți în definirea MVO precoce, intraprocedural și implicit în stabilirea unei terapii adecvate specifice inițiale. Toți acești parametri se corelează foarte bine cu evoluția pacienților cu infarct miocardic acut din punct de vedere al remodelării ventriculare stângi. Examinarea prin RMN cardiac definește foarte bine MVO și este „gold standard” la acest moment , dar din păcate însă greu accesibilă în timp util.

În cadrul acestui studiu, având la dispoziție posibilitatea de a efectua RMN cardiac la pacienții revascularizati percutan primar pentru STEMI, am încercat să stabilim corelația dintre markerii surogați clasici ai MVO și rezultatele RMN-ului cardiac.

Ipoteza de lucru

Obiectivul a fost acela de a urmări interdependenta dintre parametri surogați clasici ai MVO reprezentați prin: STR, fluxul TIMI postprocedural și fluxul tisular (MBG) și parametrii derivati din examinarea „gold standard”, RMN cardiac.

Metode

Timp de un an, au fost inregistrati treizeci si cinci de pacienti consecutivi cu STEMI sub 12 ore de la debut, in absenta unui infarct miocardic anterior, a trombolizei și care sa nu se incadreze in clasele Killip III și IV.

Pacienți înrolați în studiu au fost tratați conform protocolului standard. Remisia supradenivelării segmentului ST(STR) s-a măsurat la 60 min după procedura de revascularizare. Fluxul TIMI a fost evaluat pre și postprocedural, iar fluxul tisular angiografic(MBG) a fost evaluat post procedural MBG. TIT a fost definit ca și timpul de la debutul simptomelor până la trecerea cu ghidul de angioplastie.

Troponina "high-sensitivity" a fost determinată la momentul internării, la 24 și respectiv la 48 de ore după reperfuzie.

În zilele 3-5 după PCI a fost aplicat protocolul RMN cardiac care a constatat în urmărirea dimensiunii zonei de necroză, cuantificarea edemului tisular, prezența și extensia MVO, a IMH (hemoragia intramiocardică) și măsurarea volumelor ventriculare stângi, fracția de ejeție a VS și eventuale regurgități valvulare.

Dimensiunea infarctului, edemul miocardic, MVO și IMH au fost raportate ca procent din masa ventriculului stâng.

Rezultate

Edemul miocardic a fost prezent la toți pacienții, MVO a fost detectată la mai mult de jumătate din pacienți, iar IMH la mai mult de o treime.

Necroza, MVO, edemul miocardic și IMH s-au corelat pozitiv cu valoarea de vârf a troponinei T, dar au fost independente de durata TIT.

Amplitudinea supradenivelării ST la internare, la 30 și 60 min post-revascularizare, s-a corelat pozitiv atât cu aria de necroză, cât și cu zona de MVO, edemul miocardic și IMH.

STR la 30min post-revascularizare s-a corelat negativ cu valoarea MBG.

De asemenea, FEVS s-a corelat negativ cu aria de necroză și cu zona de edem miocardic.

Necroza s-a corelat pozitiv cu MVO, edemul miocardic și IMH.

Extinderea MVO a fost mai mare la pacienții cu flux postprocedural TIMI<3 și MBG<3. Fluxul TIMI inițial s-a corelat pozitiv cu valoarea MBG.

Concluzii

Studiul de față a urmărit corelația dintre markerii clasici ce atestă prezența MVO, reprezentați prin STR, MBG și fluxul TIMI pre și post procedural și rezultatele obținute la actualul "gold standard" diagnostic al MVO, RMN-ul cardiac.

Rezultatele obținute au fost surprinzătoare arătând, cu excepția TIT, o valoare predictivă importantă a acestor markeri în diagnosticul și severitatea MVO.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Per ansamblu, lucrarea urmărește impactul procesului de aterotromboză asupra evoluției clinice a pacienților care au suferit un STEMI.

Cercetarea reușește să definească entități implicate în lanțul fiziopatologic al SCA, studiind practic forma cea mai severă a acestuia - STEMI.

Toate cele 3 studii au adus contribuții ce se remarcă prin elemente originale și inovative.

Esenta inovativă a tezei de față se regăsește în aplicarea conceptului Wash-out therapy. Pentru prima dată în literatură s-a practicat administrarea intracoronariană a GP IIB/IIIa, distal și la nivelul trombului, denumită WOT, la care s-a asociat trombaspirația convențională cuplată cu un ultim pasaj de aspirație coronariană. Totodată, până la acest moment, aceste studii au fost singurele care au apreciat obstrucția microvasculară preprocedurală, prin măsurarea CWP și au elaborat o strategie terapeutică în încercarea inducerii reversibilității acesteia.

De asemenea, a fost primul studiu care a examinat și comparat, în mod direct, efectele CWP preprocedurală asupra remodelării ventriculare stângi, pe termen scurt, mediu și lung, la pacienții cu infarct miocardic acut.

Rezultate obținute descrise anterior atestă faptul că terapia WOT poate determina reversibilitatea obstrucției microvasculare.

Rezonanța magnetică nucleară cardiacă, considerată la acest moment standardul de aur în evaluarea MVO, a edemului interstițial, a volumelor ventriculare stângi, a fracției de ejeție și a dimensiunii infarctului, a putut fi utilizată în cel de-al treilea studiu.

S-a observat că parametri surogat ai MVO: STR, MBG și fluxul TIMI pre- și postprocedural, valoarea maximă a troponinei serice s-au corelat bine cu prezența și extensia la examinarea RMN a zonei de necroză, edem, MVO și IMH.

Am dovedit că aceste entități atestă prezența remodelării negative precoce după infarctul miocardic acut și deschid noi orizonturi în terapia precoce a edemului și MVO la bolnavii cu STEMI.

Acest fapt oferă garanția continuării cercetărilor în această direcție, a căror rezultate, până în prezent, au sporit interesul pentru acest domeniu încă incomplet elucidat.

PhD THESIS

The role of periprocedural antiaggregation therapy in the long-term evolution of patients with anterior acute myocardial infarction

PhD Student : **Mădălin Constantin Marc**

PhD Supervisor: **Prof. Dr. Adrian Corneliu Iancu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

Table of Contents

INTRODUCTION _____	15
ACTUAL STATE OF KNOWLEDGE	
1. ACUTE ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION (STEMI) _____	19
1.1. Definition _____	19
1.2. Bioumoral aspects _____	19
1.3. Morphopathological aspects _____	20
1.3.1. <i>Vulnerable plaque</i> _____	21
1.3.2. <i>Complicated plaque and coronarian thrombosis</i> _____	23
1.4. Therapeutical aspects _____	26
1.4.1. <i>Reperfusion therapy</i> _____	26
2. CORONARY MICROCIRCULATION IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND "NO-REFLOW" PHENOMENON _____	29
2.1. Definition _____	29
2.2. Physiopathological aspects _____	30
2.3. Clinical aspects _____	31
2.4. Diagnostic management _____	32
2.5. Therapeutical management _____	36
2.6. Prognostic _____	46
3. INTRACORONARY PRESSURE MEASUREMENT AND THEIR ROLE IN NO REFLOW DIAGNOSTIC _____	49
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. OBJECTIVES _____	53
2. STUDY 1. IMPROVING MYOCARDIAL MICROCIRCULATION AFTER PRIMARY PCI IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION _____	59
2.1. Introduction _____	59
2.2. Working hypothesis/ objectives _____	60
2.3. Materials and methods _____	60
2.4. Results _____	68
2.5. Discussions _____	75
2.6. Conclusions _____	78
3. STUDY 2. PRE-PCI MEASUREMENT OF CORONARY WEDGE PRESSURE AS A MARKER OF NEGATIVE LONG-TERM REMODELING IN STEMI PATIENTS _____	81
3.1. Introduction _____	81
3.2. Working hypothesis/ objectives _____	82
3.3. Materials and methods _____	83

3.4. Results_____	87
3.5. Discussions_____	99
3.6. Conclusions _____	104
4. STUDY 3. THE CORRELATION BETWEEN CARDIAC MAGNETIC RESONANCE DATA AND CLASSICAL SEVERITY MARKERS IN MICRO VASCULAR OBSTRUCTION_____	105
4.1 Introduction _____	105
4.2 Working hypothesis/ objectives_____	106
4.3 Metods_____	106
4.4 Results_____	107
4.5 Discussions_____	114
4.6 Conclusions_____	114
5. GENERAL DISCUSSIONS_____	115
6. GENERAL CONCLUSIONS _____	121
7. ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS	123
REFERENCES _____	125

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVD) and, particularly, myocardial infarction, is the leading cause of death, despite significant improvements made in the overall physiopathological mechanisms and offered by the newest modern therapy strategies.

Acute myocardial infarction is morphopatologically characterized by sudden decrease or stoppage of coronary blood flow as a result of atherosclerosis plaque complicated with intracoronarian thrombosis.

The vascular endothelium, with its distinct and unique metabolic and endocrine functions, plays a crucial role in providing the proper haemostatic vascular balance. Endothelial dysfunction, as a proinflammatory state, represents the cardinal feature of atherosclerosis.

The accumulation of oxidatively modified LDL in the subendothelial matrix represents a primary initiating event in atherosclerosis. This continuous accumulation leads to foam-cell formation, as a result of monocyte recruitment, and contributes to sustained inflammation of the endothelium.

Progressive accumulation of LDL particles leads to fibrous plaque formation, characterized by a growing mass, which creates favorable conditions for the most important plaque complications: plaque rupture or plaque erosion with superimposed thrombosis. The subsequent thrombus can totally occlude the lumen of the epicardic vessel or it may either *break off* and embolize distally resulting in microvascular obstruction.

Over the past decades, interventional cardiology has made significant progress in the treatment of acute myocardial infarction, regarding thrombolysis and PCI, managing to restore blood flow in the ischaemic territory and myocardial reperfusion. Unfortunately, despite achieving patency of the infarct-related epicardial coronary artery, many cases fail to obtain true optimal myocardial tissue reperfusion.

The absence of myocardial tissue reflow despite epicardial artery patency reflects the microvascular obstruction.

Alterations in the functional and structural integrity of coronary microcirculation after primary percutaneous intervention are increasingly associated with a poor prognostic, myocardial infarct extension and represent a marker of subsequent adverse LV remodeling.

Although microvascular obstruction can be assessed using various imaging modalities including coronary angiography, electrocardiography, echocardiography, nuclear scintigraphy, evaluation by cardiovascular magnetic resonance is the „gold-standard” in microvascular obstruction evaluation. Cardiovascular magnetic resonance provides myocardial tissue characterization and it correlates with patients prognosis and with future events.

Several theories are suggested to explain the pathophysiology of MVO. Apparently, microvascular obstruction is likely the result of pre-existing impairment of the myocardial microcirculation, although it is hypothesized that a number of interrelated factors – cytotoxic, bioumoral- contribute.

At this moment, we find ourselves only at an *experimental stage regarding MVO because* current reperfusion strategies have yet to realize the maximum potential in finding an appropriate treatment.

Although several strategies as thrombaspiration during primary percutaneous intervention or administration of intracoronary platelet antiaggregation agents were adopted, currently the evidence for effective and specific therapy in the treatment of MVO is limited.

Supposingly thromboaspiration before standard percutaneous coronary intervention improves coronary epicardial flow , prevents distal embolization and microvascular obstruction.

But thrombus removal before PCI does not have a significant effect because the disturbance in microvascular perfusion begins earlier, by the time the coronary artery is occluded.

Given the context, we considered necessary to develop an effective strategy of GP IIb/IIIa antagonist receptor administration. Therefore, our research defines an innovative technique of intracoronary artery eptifibatide administration, a technique that will allow obtaining a higher local eptifibatide concentration. The eptifibatide is delivered at high concentration directly to the thrombus and distally to it.

Study 1 - Improving myocardial microcirculation after primary PCI in acute myocardial infarction

Worldwide, myocardial infarction is the leading cause of mortality and morbidity, despite significant results obtained after reperfusion therapy.

Approximately 30-50% of cases with succesfull infarct-related coronary artery revascularization fail to obtain true optimal myocardial tissue reperfusion, reflecting the no-reflow phenomenon.

Given the context, over the past years, several preventive and therapeutic strategies were adopted and ivestigated , but no strategy offered a sustainable improvement regarding patients clinical outcome.

Therefore our study tries to provide a newer strategy treatment coupled with successful classical PCI and derived from the association between thrombaspiration with GP IIb/IIIa antagonist receptor administration, in order to obtain an optimal reperfusion. We entitled this newly-revealed strategy, the „wash-out therapy” – WOT.

Our aim was to obtain increased local intracoronary concentrations of GPIIb/IIIa antagonists – eptifibatide- as a potentially preventive and curative treatment of microvascular obstruction, and also in order to reduce trombotic intracoronary load.

Methods

We enrolled 50 patients who presented with anterior STEMI at the Heart Institute Cluj-Napoca emergency room during 1st Nov 2010 – 31th Dec 2011. We included all the patients within 12 hours of

anterior STEMI onset and patients with angiographic findings of LAD complete occlusion or severe stenosis of proximal or mid LAD segment.

Study design

Subjects were divided into two groups based on distally CWP measurement possibility. WOT group – where the CWP measurement distally to occlusion was possible – and CG group (control group) where the CWP couldn't be measured.

WOT group – 22 patients who presented persistent coronary occlusion and the CWP measurement was possible – and CG group (control group) where the CWP couldn't be measured. A CWP higher than 40 mmHg marks a preprocedural microcirculation dysfunction.

In the WOT group CWP was measured and the newer strategy treatment was applied: a single bolus of intracoronary artery eptifibatide administration, delivered directly at the occlusion and distally to it, intravenous administration of the drug for 12h after PCI, thromb aspiration and direct stenting in PCI.

Subjects where the CWP distally to occlusion could not be measured were included in the CG group.

Patients follow-up was performed by clinical, angiographic(TMP), electrocardiographic(ST elevation) and echocardiographic (DDT,SRF,APSV,APDV) parameters, during hospitalization, at discharge and one month after discharge.

Late MVO parameters were considered as the following: DDT <600 ms, presence/absence of SRF, APSV <6.5 cm / s and APDV > 28.5 cm / s.

The primary end-points were the assessment of TIMI flow after intracoronary eptifibatide administration and the infarct size estimation based on the maximum CK-MB value.

Secondary endpoints were: early and late MVO parameters, echocardiographic LV parameters evolution and mortality.

Results

Each WOT group subject, with an initially TIMI flow grade 0, achieved TIMI flow grade 1 or 2 subsequently eptifibatide administration.

In WOT group, TIMI flow and TMP had tendency to improve.

The two groups were comparable with regard to CK-MB value.

In contrast to CG group, in the most of the WOT group patients with MVO assessed by preprocedural CWP measurement, the echocardiographic, electrographic and angiographic parameters showed a preserved postprocedural coronary microcirculation.

Following the revascularization procedure, 85,72% of patients with proven obstruction had TMP flow 2 or 3, STR > 30%, DDT > 600ms and only 14,28% of them had TMP flow 0 or 1, STR <30%, DDT <600ms (p=0.03). These parameters confirm the potential reversibility of MVO following WOT protocol.

At one month after discharge, patients were reassessed based on clinical and echocardiographic criteria.

Moreover, there was a subgroup of patients of the WOT group, with documented pre-procedural microvascular obstruction, in which TMP, STR and DDT parameters were statistically significant improved, implying that WOT therapy can determine MVO reversibility.

Conclusion

To our knowledge, this is the first study to combine intracoronary GPIIB / IIIA inhibitors administration, direct to the thrombus and distally to it with conventional thromboaspiration coupled with a last coronary aspiration passage.

The therapeutic procedure proven to be effective even in the cases at high risk of adverse events by extending the area of the myocardium to risk. No adverse events were noted during or after the procedure.

Even in the presence of an important thrombotic load, the technique has shown superiority compared to conventional percutaneous revascularization, when referred to prevention and improvement of microvascular obstruction.

Study 2 – Pre-PCI measurement of coronary wedge pressure as a marker of negative long-term remodeling in STEMI patients

Introduction

Infarct dimension, MVO and, probably, local inflammation are noted as the most important determined factors of LV remodelling after STEMI.

All strategies are applied and efforts are made in order to improve these factors, since LV remodelling is both an important factor in cardiac failure development and a mortality predictor.

Objectives

Considering that high preprocedural pressure values of CWP predict long-term negative left ventricular remodeling, the aim of the study was to establish a correlation between distal pre-procedural coronary occlusion pressure and long-term left ventricular remodeling.

Methods

The study was a prospective, observational, double blind study. There were included 25 eligible patients referred to Heart Institute of Cluj-Napoca, during 14 months, as following: patients presented for a first episode of anterior STEMI, with proximal LAD occlusion (appreciated as TIMI flow 0), without collaterals.

Patients were divided into two groups according to CWP value. Group A consisted of 13 patients with $CWP \leq 38$ mmHg, and Group B, 12 patients with $CWP > 38$ mmHg.

After angiographic diagnosis of proximal LAD occlusion, the following were performed: CWP measurement, eptifibatide administration, thromboaspiration and direct stenting in all cases.

The following parameters were studied: total ischemic time (TIT), the atherothrombotic load, TMP flow degree, the remission of ST segment elevation - STR(over 70% - complete, between 30 and 70% - partial, below 30% - absent), Serial creatinine kinase (CK) MB and high-sensitive troponin testing at admission and post-procedural, echocardiographic parameters - LVESV, LVEDV, and LVEF.

Based on Rentrop classification, collateral circulation was assessed and graded during the procedure.

The echocardiographic assessments were made at the discharge and at one, 6, 24 and 60 months follow-up.

A 20% increase in left ventricular volumes defined adverse remodeling of the left ventricle.

Results

At 24 months, LVESV increased significantly in group B compared to group A, while there were no significant differences in LVEDV and LVEF between the two patient groups. At 60 months, LVESV and LVEDV increased significantly in group B, compared to baseline values and mean LVEF decreased by 10%.

More than half the patients (64%) in Group A had $LVEF > 50\%$ compared to 27% of patients in Group B, implying a more favorable evolution in the group with $CWP \leq 38$ mmHg.

Long-term LV remodeling was registered in all patients, irrespective of CWP value, but the pattern and the importance of adverse LV remodeling were different.

Thus, in Group A, with a CWP ≤ 38 mmHg, there was observed a „late dilation” pattern, but the LVESV increase at 60 months follow-up was not statistically significant.

Moreover, there was noted an increase tendency of LVEF at 60 months follow-up proving the existence of a positive LV remodeling – „reverse remodeling”.

Compared to Group A, in Group B, with a CWP > 38 mmHg, there was noted a „negative progressive LV remodeling” pattern, with an increase in LVESV and EF reduction.

TIT was an independent predictor of left ventricular remodeling and did not vary with CWP value in patients with negative ventricular remodeling at 6 months.

CWP greater than 38 mmHg could predict LVESV improvement at 60 months follow-up. Thus, the study reached its primary endpoint, LVESV increased by 87.70% in Group B compared to 24.24% in Group A.

Conclusions

Coronary wedge pressure is an important predictor of left ventricular remodeling. Moreover, there seems to be a strong correlation between the thrombotic load and the evolution of LV dilation.

Regarding TIT, the results were unexpected. Given the context of a similar size infarct, TIT alone could not predict left ventricular remodeling.

This study aimed to measure and note the preprocedural CWP as a MVO maker and to establish a correlation between CWP and LV remodeling in « high -risk » STEMI patients.

It has been proved that CWP was a LV negative remodeling predictor, increasing the interest of previous studies in order to precisely define the CWP potential and utility in this group of patients.

Study 3 – The correlation between cardiac magnetic resonance data and classical severity markers in microvascular obstruction

Introduction

Invasive measurements consisting of CWP, CFI and IMR represent key parameters in early MVO definition during the PCI and help to establish an adequate initial specific therapy. All these parameters correlate very well with STEMI patients out-come regarding LV remodeling. Currently, cardiac IRM is the „gold-standard” examination in MVO determination, but, unfortunately, it is hardly accesible and time consuming.

In this study, we aimed to establish a correlation between MVO classical markers and cardiac IRM results, given the fact that we had the possibility to investigate by cardiac IRM all patients with primary PCI

Objectives

We aimed to determine an interrelation between classical surrogate MVO parameters, consisting of STR, post-procedural TIMI flow and MBG, and IRM parameters, the gold-standard examination.

Methods

During one year, thirty-five consecutive patients with acute ST-elevation segment myocardial infarction within 12 hours after onset were registered.

STR was measured 60 min after the revascularization procedure. TIMI flow was assessed pre- and post-PCI and MBG was assessed post-procedurally. TIT was defined as the time from onset of symptoms to the passage of the guide-wire.

The high-sensitivity troponin was determined at the time of admission and at 24 and 48 hours respectively after reperfusion.

Cardiac MRI protocol was applied in days 3-5 after PCI and consisted of assessment of the surrogate markers of myocardial damage in STEMI: necrosis area, tissue oedema, presence and extension of MVO, IMH. Also, cardiac MRI provided measurements of LV volumes, LVEF and possible valve regurgitations.

The myocardial infarct size, myocardial oedema, MVO and IMH were reported as a percentage of left ventricular mass.

Results

Myocardial oedema was present in all patients, MVO was detected in more than half of patients, and IMH in more than one-third of them.

Necrosis, MVO, myocardial oedema and IMH were positively correlated with the peak value of cardiac troponin T, but were independent of TIT duration .

The amplitude of ST elevation at admission, at 30 and 60 min post-PCI was positively correlated with the necrosis area , the MVO area , the myocardial oedema and with IMH .

STR at 30 min post-revascularization was negatively correlated with MBG. Also, LVEF correlated negatively with the area of necrosis and with the area of myocardial oedema.

Necrosis was positively correlated with MVO, myocardial oedema and IMH .

MVO extension was greater in patients with post-procedural TIMI flow <3 and MBG <3. Initial TIMI flow was positively correlated with MBG.

Conclusions

The aim of this study was to investigate the correlation between the classical MVO markers, represented by STR, MBG and the TIMI flow and the results obtained at the current "gold standard" diagnosis of MVO - cardiac MRI.

The central result of the present study is the remarkable predictive value of these markers in the diagnosis and severity of MVO, apart from TIT, which was an independent marker for necrosis, oedema and IMH.

Originality and innovation

Overall, the research assesses the impact of the atherothrombosis process on the clinical outcome of patients who have experienced an acute ST-elevation myocardial infarction.

All 3 studies contribute significantly to nowadays literature by stating original and innovative elements regarding the most severe form of acute coronary syndrome – STEMI.

The true innovative essence of the thesis is the application of the „wash-out” therapy concept.

Currently, limited data are available regarding eptifibatide administration as IC bolus, even though several studies tested intravenous bolus and continuous administration of eptifibatide during PCI, non of them applied IC bolus eptifibatide directly to the thrombus and distal to it.

It was the first time when intracoronary GP IIB / IIIA administration direct to the thrombus and distal to it, associated with conventional thrombus aspiration coupled with a last coronary aspiration passage, was performed.

At the same time, until now, the efficacy of measures for reversing MVO was unclear. These three studies were the only ones that developed a therapeutic strategy regarding MVO reversibility, by using CWP measurements in order to appreciate the preprocedural microvascular obstruction.

The present results prove that WOT therapy is a strategy key for microvascular obstruction reversibility.

Currently, there is no evidence to support the correlation between CWP and adverse long-term LV remodeling. Therefore, study 2 was able to directly assess and compare the pre-revascularization CWP impact on the short-term, medium-term and long-term outcomes of the STEMI patients.

Cardiac MR, the „state-of-the-art“ in microvascular obstruction and function indices assessment, was applied in the third study. Given the fact that surrogate MVO markers (STR, MBG, TIMI flow) correlate with cardiac MR data, further consideration should be given in assessing these markers in order to add prognostic information and impact on future strategies to improve outcomes in revascularized patients.

The present research serves as clear evidence of early adverse LV remodeling after myocardial infarction and helps to realize the maximum potential for early treatment of oedema and MVO in STEMI patients.

The results of our work provide the opportunity to overcome many of the present limitations of a better outcome in reperfusion therapy, therefore future research needs to focus on developing a universal strategy regarding this aspect by using validated techniques and assessing effective therapies.