

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL VI: CARDIOLOGIE**

**LAZĂR MIHAI-ANDREI**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**ROLUL ECOCARDIOGRAFIEI SPECKLE TRACKING ÎN  
EVALUAREA REMODELAJULUI VENTRICULAR PRECOCE ȘI  
TARDIV, RESPECTIV A PROGNOSTICULUI PACIENȚILOR CU  
INFARCT MIOCARDIC ACUT**

## **R E Z U M A T**

**Conducător de doctorat**

**PROF. UNIV. DR. PETRESCU LUCIAN**

**Timișoara**

**2024**



## CUPRINS

Lista lucrărilor publicate.....	VIII
Lista cu abrevieri.....	IX
Lista cu figuri .....	XIII
Lista cu tabele .....	XVII
INTRODUCERE .....	1

### **PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII..... 6**

1. Remodelajul ventricular stâng după un infarct miocardic acut.....	6
1.1. Date epidemiologice.....	6
1.2. Fiziopatologia remodelajului ventricular stâng.....	7
1.2.1. Definiție.....	7
1.2.2. Modificările structurale și funcționale apărute în remodelajul advers.....	7
1.2.3. Predictorii remodelajului ventricular stâng.....	9
1.2.4. Mecanismele celulare ale remodelajului cardiac.....	11
1.2.4.1. Cardiomiocitele.....	13
1.2.4.2. Celulele endoteliale.....	14
1.2.4.3. Fibroblastele.....	15
1.2.4.4. Leucocitele.....	16
1.2.5. Mecanismele biochimice ale remodelajului cardiac.....	17
1.2.5.1. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron.....	17
1.2.5.2. Sistemul nervos simpatic.....	17
1.2.5.3. Peptidele natriuretice.....	18
1.2.6. Biomarkerii remodelajului advers.....	18
1.2.6.1. <i>Biomarkerii leziunii cardiace și ai necrozei</i> .....	18
1.2.6.2. Biomarkerii turnover-ului colagenului.....	19
1.2.6.3. Biomarkerii stresului parietal.....	20
1.2.6.4. Acizii ribonucleici circulanți.....	21
1.2.7. Atitudini terapeutice pentru remodelajul advers.....	21
1.2.7.1. Revascularizarea miocardică.....	22
1.2.7.2. Recuperarea cardiovasculară.....	23
1.2.7.3. Inhibarea neurohormonală.....	23

1.2.7.3.1. Blocarea SNS.....	23
1.2.7.3.2. Blocarea SRAA.....	24
1.2.7.4. Inhibitorii cotransportorului sodiu-glucoză de tip 2.....	27
1.2.7.5. Statinele.....	27
1.2.7.6. Modulatorii inflamației.....	28
1.2.7.7. Terapia genică.....	28
1.2.7.8. Terapia celulară.....	29
1.2.7.9. Tratamentul chirurgical și intervențional.....	29
2. Metode imagistice de diagnostic al remodelajului ventricular.....	30
2.1. Date generale.....	30
2.2. Ecocardiografia.....	33
2.2.1. De la mecanică la ecocardiografie.....	33
2.2.2. Ecocardiografia speckle tracking.....	38
2.2.2.1. Aplicabilitatea ecocardiografiei speckle tracking în evaluarea remodelajului ventricular.....	40
<b>PARTEA SPECIALĂ - CONTRIBUȚII PROPRII.....</b>	<b>44</b>
1. INTRODUCERE .....	44
1.1. Ipoteza de studiu .....	44
1.2. Originalitatea temei.....	46
1.3. Designul cercetării .....	47
2. Îndeplinirea obiectivelor.....	49
2.1. Studiul I: contribuții privind evaluarea remodelajului ventricular la pacienții cu STEMI.....	49
2.1.1. Definirea obiectivelor de studiu.....	49
2.1.2. Materiale și metode.....	50
2.1.2.1. Selecția pacienților.....	50
2.1.2.1.1. Criterii de includere.....	50
2.1.2.1.2. Criterii de excludere.....	51
2.1.2.2. Ecocardiografia.....	51
2.1.2.2.1. Tehnicile 2D și Doppler.....	51
2.1.2.2.2. Tehnicile Doppler tisular și Speckle Tracking.....	52
2.1.2.2.2.1. Tehnica Doppler tisular.....	52
2.1.2.2.2.2. Tehnica Speckle Tracking.....	53
2.1.2.3. Explorările clinice și biologice.....	54
2.1.2.4. Analiza statistică a datelor.....	55
2.1.3. Rezultate.....	56

2.1.3.1. Caracterizarea demografică a populației la includerea în studiu.....	56
2.1.3.2. Caracteristicile ecocardiografice la includerea în studiu și la follow-up.....	60
2.1.3.3. Remodelajul ventricular stâng.....	67
2.1.4. Discuții.....	86
2.1.5. Concluzii de etapă.....	91
2.2. Studiul II: Contribuții privind evaluarea prognosticului pacienților cu infarct miocardic acut, utilizând tehnicile de ecocardiografie speckle tracking.....	92
2.2.1. Introducere.....	92
2.2.2. Ipoteza de studiu.....	94
2.2.3. Definirea obiectivelor de studiu.....	94
2.2.4. Materiale și metode.....	94
2.2.4.1. Criterii de includere.....	94
2.2.4.2. Criterii de excludere.....	95
2.2.4.3. Ecocardiografia.....	95
2.2.4.4. Explorări clinice și biologice.....	97
2.2.4.5. Datele prognostice.....	97
2.2.4.6. Analiza statistică a datelor.....	98
2.2.5. Rezultate.....	98
2.2.5.1. Caracterizarea populației la includerea în studiu.....	99
2.2.5.2. Curbele ROC de prezicere a evenimentelor cardiace.....	102
2.2.5.3. Agravarea raportului GLS/MD pe perioada de urmărire.....	104
2.2.6. Discuții.....	111
2.2.7. Concluzii de etapă.....	114
2.3. Studiul III: Contribuții privind evaluarea prognosticului pacienților cu infarct miocardic acut, utilizând tehnicile de ecocardiografie Speckle Tracking.....	115
2.3.1. Ipoteza de studiu.....	115
2.3.2. Materiale și metode.....	115
2.3.3. Ecocardiografia.....	116
2.3.4. Analiza statistică a datelor.....	116

2.3.5. Rezultate.....	117
2.3.6. Concluzii de etapă.....	118
<b>CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PROPRII.....</b>	<b>119</b>
<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>123</b>
<b>ARTICOLELE PUBLICATE IN EXTENSO.....</b>	<b>144</b>

# REZUMAT

## PARTEA GENERALĂ

Motivația alegerii acestei teme de cercetare a rezultat din faptul că, pe plan mondial, boala coronariană reprezintă cea mai frecventă cauză de deces și, în ultimul deceniu, prevalența insuficienței cardiace (IC) a crescut, eforturile îndreptându-se înspre identificarea metodelor de încetinire a remodelajului cardiac. Se remarcă o scădere a mortalității în faza acută și pe termen lung la pacienții cu infarct miocardic acut (IMA), în paralel cu creșterea utilizării terapiei de reperfuzie coronariană, intervențiilor coronariene percutane, terapiei antitrombotice moderne, precum și a măsurilor de prevenție secundară. Cu toate acestea, mortalitatea rămâne ridicată.

Insuficiența cardiacă reprezintă una dintre principalele probleme de sănătate la nivel internațional, fiind rezultatul tuturor afecțiunilor care perturbă contractilitatea normală a miocardului. Este de înțeles interesul pentru diagnosticarea precoce a acestui sindrom, cu scopul de a reduce progresia spre stadiile finale și deces. În acest sens, tehnicile imagistice, în general, și ecocardiografia, în particular, joacă un rol important.

Deși imagistica Doppler tisular a ameliorat diagnosticul precoce al disfuncției VS, metoda este limitată de prelucrarea informatică excesivă a imaginilor, de o aliniere cât mai paralelă cu direcția de mișcare a structurii de analizat, de necesitatea obținerii unei rate a cadrelor înaltă, de buna delimitare între miocard și endocard sau de mișcarea globală a miocardului (translație, rotație, inclinație), a fost necesară îmbunătățirea evaluării imagistice a remodelajului ventricular. Astfel, a apărut, odată cu necesitatea de a cuantifica deformarea intrinsecă a miocardului, o nouă metodă ecocardiografică, care înlătură în mare parte limitele Dopplerului tisular: analiza speckle tracking. Ea permite atât analiza deformării longitudinale, cât și rotația, și respectiv torsiunea miocardului VS în plan transversal.

Partea generală este destinată înțelegerii procesului complex al remodelajului cardiac după un IMA. Mai mult decât atât, descrie principalii indici ecocardiografici de evaluare a funcției cardiace, cu precădere a celei sistolice, de la mecanică, la datele ecocardiografice, punând accent pe tehnica speckle tracking.

## PARTEA SPECIALĂ

## **1. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE PRINCIPALE**

În prezent, ecocardiografia reprezintă cea mai folosită tehnică imagistică în evaluarea funcției ventriculare, datorită multitudinii de informații pe care le poate furniza, acurateței probate a metodei, caracterului neinvaziv, raportului cost-eficiență și posibilității urmăririi în dinamică a funcției cardiace, prin repetarea, fără riscuri, a examinării.

Designul cercetării a presupus evaluarea pacienților cu sindroame coronariene acute (SCA), internați în cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare din Timișoara. Pentru obținerea obiectivelor, în principal acela de a identifica parametri ecocardiografici cei mai sensibili și cei mai specifici, capabili de a evalua progresia către remodelajul ventricular advers, dar și prognosticul pacienților după un SCA, am inclus în studiu atât bolnavii cu STEMI, cât și pe cei cu NSTEMI-ACS, caracterizarea lor fiind efectuată separat.

Astfel, cercetarea de față are la bază trei studii: un studiu care a inclus pacienți diagnosticați cu STEMI, la care s-a încercat identificarea parametrilor ecocardiografici care pot prezice progresia remodelajului ventricular; cel de-al doilea studiu, care a inclus pacienți diagnosticați cu NSTEMI-ACS, la care s-a încercat identificarea parametrilor ecocardiografici capabili să prezică prognosticul acestor bolnavi, și cel de-al treilea studiu, care a evaluat rolul ecocardiografiei speckle tracking în prezicerea remodelajului ventricular stâng, la pacienții cu fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) păstrată și moderat scăzută, pacienți care au suferit un IMA revascularizat prin PCI, în primele 12 ore de la debutul simptomelor.

## **2. STUDIUL I: CONTRIBUȚII PRIVIND EVALUAREA REMODELAJULUI VENTRICULAR LA PACIENȚII CU STEMI**

### **2.1. DEFINIREA OBIECTIVELOR DE STUDIU**

Studiul propus este unul prospectiv observațional și își propune identificarea și implementarea unor parametri speckle tracking de evaluare a remodelajului ventricular la pacienții cu STEMI. Obiectivele acestui prim studiu au fost următoarele: identificarea parametrilor optima de evaluare ecocardiografică la pacienții cu STEMI, evaluarea prognostică a datelor clinice, de laborator, ecocardiografice și invazive la includere și pe parcursul urmăririi, precum și determinarea parametrilor speckle tracking capabili să identifice precoce remodelajul ventricular advers (RVA).

### **2.2. MATERIALE ȘI METODE**



Studiul a inclus pacienți cu sindroame coronariene acute cu supradenivelare persistentă a segmentului ST, diagnosticați conform Ghidului de Management al pacienților cu infarct miocardic acut al Societății Europene de Cardiologie, din anul 2017, internați în cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare Timișoara în perioada Decembrie 2018- Decembrie 2021.

Am analizat prospectiv un număr de 200 de pacienți cu STEMI. După evaluarea criteiilor de excludere, 151 de pacienți au format populația de studiu. Din păcate, din cauza problemelor legate de pandemia de Covid-19, nu am putut reevalua toți acești pacienți, iar cohorta finală a fost formată din 60 de pacienți.

După perioada de urmărire, pacienții au fost împărțiți în două grupuri: un grup al pacienților care au suferit remodelaj ventricular advers, respectiv un grup al pacienților care au înregistrat un proces de remodelaj revers. Cei care nu s-au încadrat în nicio categorie au fost definiți ca fiind normali (sau fără remodelaj).

### **2.3. ECOCARDIOGRAFIA**

Pacienților li s-a efectuat o ecocardiografie transtoracică în primele 12 ore de la internare, în repaus, în decubit lateral stâng. Toate ecocardiografiile au fost efectuate înainte de revascularizarea miocardică. Atât ecocardiografia convențională bidimensională, cât și ecocardiografia speckle tracking au fost efectuate la momentul inițial și la urmărire. RVA este definit ca o creștere a VTDVS și/sau VTSVS cu 15%. În contrast, remodelajul ventricular revers, ce presupune recuperarea funcției miocardice, este definit ca o îmbunătățire a indicelui de contractilitate parietală (WMSI) sau o creștere a FEVS mai mare de 5% sau scăderea VTSVS cu mai mult de 15%.

Pentru a evalua atât cele trei tipuri de deformare (longitudinală, circumferențială și radială), cât și deformarea specifică a fiecărui strat (endocardic, mijlociu și epicardic), am utilizat incidențele apicale cu patru, trei și două camere, precum și incidențele parasternale ax scurt (la nivelul valvei mitrale, mușchilor papilari și al apexului inimii).

După trasarea manuală a marginii endocardice a VS în trei incidențe apicale, s-au obținut strain-urile longitudinale globale (GLS) și segmentare endocardice, medii și epicardice, folosind LSendo, LSmid și, respectiv LSepi.

Vâfurile strain-urilor radial și circumferențial (SR și SC) bazale și apicale ale VS au fost definite ca valoarea medie a strain-urilor celor șase segmente bazale și patru apicale, din incidența parasternală ax scurt.

Rotația (în grade) a fost obținută la nivelul bazal și la vârful VS. Raportul dintre endocard și epicard a fost, de asemenea, calculat în funcție de LSendo și LSepi. Twistul VS a

fost definit ca diferența netă (în grade) a rotațiilor apicale și bazale la puncte de timp identice, fiind calculată automat de soft, utilizând valorile rotațiilor bazale și apicale.

## 2.4. REZULTATE

La urmărire, după  $6 \pm 1.5$  luni, a existat o diferență semnificativă între diametrul telediastolic al VS ( $p < 0,001$ ) și volumul telediastolic al VS ( $p = 0,033$ ), ambele valori fiind mai mari.

În ceea ce privește funcția sistolică a ventriculului drept, atât S' VD, cât și TAPSE, au crescut la 6 luni (0,15 m/s, respectiv 24 mm;  $p = 0,036$  pentru S' și  $p = 0,002$  pentru TAPSE).

Mediana FEVS a fost de 46,00% (40,75, 51,00), iar GLS a fost de -13,25% (-14,57, -11,55) la momentul inițial. La reevaluare, acești doi parametri au crescut semnificativ: FEVS a fost de 50,00% (41,75, 53,00) ( $p = 0,018$ ), iar deformarea longitudinală globală a fost de -15,60% (-18,25, -12,38) ( $p < 0,001$ ).

La evaluarea inițială, strainul longitudinal a crescut de la stratul epicardic (LS epi) la stratul endocardic (LS endo) (LSendo și LSepi au fost -15,15 (-16,50, -13,20) și, respectiv, -11,00 (-12,72, -9,80)). Acest model a fost observat și la 6 luni, când LS endo a fost -18,10 (-20,62, -14,10) ( $p < 0,001$ ) și LS epi a fost -13,80 (-16,45, -10,88) ( $p < 0,001$ ).

În plus, au existat valori mai mari la 6 luni ale următorilor parametri: SC bazal, SC apical și SR apical (la includere: -10,80 (-13,40, -6,40), -11,70 (-16,40, -8,80), și, respectiv, 21,00 (13,00, 31,20), respectiv -11,40 (-14,20, -9,40), -13,20 (-18,45, -9,50), și 24,33 (16,10, 40,05), la 6 luni) ( $p = 0,004$ ,  $p = 0,033$  și  $0,009$ ).

Analiza de regresie liniară multivariată a fost utilizată pentru a evalua factorii predictorii independenți pentru LS endo la urmărire. Rezultatele noastre evidențiază faptul că valorile inițiale ale FEVS și raportul E/e', în rândul diabeticilor, celor care au primit terapie trombolitică și tratament cu IECA/BRA au explicat 61,1% din varianța LS endo ( $R^2 = 0,611$ ).

Remodelajul a fost clasificat ca fiind revers ( $n = 13$ , 21,67%) și advers ( $n = 26$ , 43,33%), iar pacienții care nu se încadrau în nicio categorie au fost definiți ca fiind normali (fără remodelaj) ( $n=21$ , 35%).

Pacienții cu remodelaj advers au avut o incidență mai mare a hipertensiunii arteriale ( $p = 0,035$ ). Mai mult, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește distribuția pe vârstă, sex, fumat, diabet zaharat și obezitate între cele trei grupuri.

Pacienții cu remodelaj advers au avut o suprafață corporală mai mică și o incidență mai mare a infarctului miocardic anterior, dar și o implicare mai frecventă a arterei circumflexe ca leziune vinovată de infarct.

Pentru a evalua factorii independenți care prezic riscul de a dezvolta remodelaj advers în populația de studiu, am folosit un model de regresie logistică multivariată. Au fost utilizate criteriile de informare Akaike (AIC) pentru a determina cel mai bun model. Au fost calculate odds ratio (OR) și un interval de încredere (CI) de 95%. Ecuația noastră de regresie s-a dovedit a fi potrivită pentru model, explicând 36,2% din remodelajul advers ( $R^2 = 0,286$ ). Riscul de remodelaj advers crește odată cu vârsta (de 1,1 ori), trigliceridele (de 1,009 ori) și SR mid (de 1,06 ori). Un twist inițial crescut scade șansele de remodelaj advers (de 0,847 ori)

Regresia logistică multivariată a factorilor de risc independenți pentru remodelaj advers ne-a arătat că valoarea inițială a twistului are un impact mare atunci când vine vorba de prezicerea RA la 6 luni. Din acest motiv, am folosit o analiză ROC pentru a găsi valoarea prag care prezice RA

AUROC (area under the receiver operating characteristic) a twistului pentru remodelajul advers a fost de 0,648; 95% CI [0,506;0,789],  $p = 0,04$ . Indicele Youden indică o valoare limită optimă de  $11^\circ$  pentru twist. O valoare a twistului mai mare de  $11^\circ$  are o specificitate de 76,9% și o valoare predictivă pozitivă de 72,7% pentru remodelajul normal la 6 luni.

## **2.5. DISCUȚII ȘI CONCLUZII**

Din câte știm, acesta este primul studiu care a evaluat twistul ca un predictor al remodelajului cardiac după un STEMI. Importanța predicției prognosticului la pacienții cu STEMI a crescut semnificativ în ultimii ani.

Remodelajul VS reprezintă principalul proces responsabil de apariția și progresia insuficienței cardiace după un IMA. Ecocardiografia speckle tracking poate detecta modificările precocce ale deformării miocardice și poate anticipa progresia remodelajului ventricular stâng pe termen lung. Scopul acestui studiu a fost să identifice parametrii ecocardiografici utili în prezicerea remodelajului VS după PCI, la pacienții cu STEMI. Atingerea obiectivelor propuse reprezintă concluziile de etapă care derivă din această temă de cercetare. Atât la evaluarea inițială, cât și la 6 luni postinfarct, strainul longitudinal a crescut de la stratul epicardic la stratul endocardic. Rezultatele noastre evidențiază faptul că valorile inițiale ale FEVS și raportul E/e', în rândul diabeticilor, celor care au primit terapie trombolitică și tratament cu IECA/BRA au explicat 61,1% din variația LS endo.

Dintre parametrii clinici, hipertensiunea arterială recunoaște o prevalență mai mare în rândul pacienților care dezvoltă remodelaj advers. Riscul de remodelaj advers crește odată cu vârsta (de 1,1 ori), valoarea trigliceridelor (de 1,009 ori) și SR mid (de 1,06 ori).

Un twist inițial crescut scade șansele de remodelaj advers (de 0,847 ori). O valoare a twistului mai mare de 11° are o specificitate de 76,9% și o valoare predictivă pozitivă de 72,7% pentru remodelajul normal la 6 luni.

### **3. STUDIUL II: CONTRIBUȚII PRIVIND EVALUAREA PROGNOSTICULULUI PACIENȚILOR CU INFARCT MIOCARDIC ACUT, UTILIZÂND TEHNICILE DE ECOCARDIOGRAFIE SPECKLE TRACKING**

#### **3.1. DEFINIREA OBIECTIVELOR DE STUDIU**

Sindromul coronarian acut (SCA) este responsabil de o proporție semnificativă a deceselor cauzate de bolile cardiovasculare și este un contributor important la morbiditate și mortalitate în timpul și după spitalizare. Stratificarea riscului la acești pacienți este importantă, pentru a fi supuși corect unei strategii de tratament intensificat și pentru a preveni reinternările ulterioare în spital.

S-a demonstrat că ecocardiografia 2D speckle tracking, cu măsurarea deformării longitudinale globale (GLS) și a dispersiei mecanice (MD) a VS poate fi utilă pentru prezicerea rezultatelor adverse în SCA. MD este, de asemenea, un marker derivat din 2D-STE și reflectă heterogenitatea contracției. MD este descrisă ca un predictor al aritmiilor ventriculare, independent de FEVS și este asociată semnificativ cu moartea subită cardiacă (MSC).

Grupul nostru a propus un nou indice, GLS/MD, pentru a prezice evenimentele cardiace la pacienții cu NSTEMI-ACS în antecedente. Ne-am propus să examinăm relația dintre raportul GLS/MD și evenimentele cardiace și valoarea agravării GLS/MD în timpul urmăririi la o populație de pacienți cu NSTEMI-ACS după ce a fost supusă terapiei de PCI.

Studiul propus este unul prospectiv observațional și își propune identificarea și implemențarea unor parametri speckle tracking de evaluare a prognosticului pacienților cu un NSTEMI-ACS. Obiectivele studiului sunt următoarele: identificarea parametrilor optimi de evaluare ecocardiografică la pacienții cu NSTEMI-ACS, evaluarea prognostică a datelor clinice, de laborator, ecocardiografice și invazive la includere și pe parcursul urmăririi, precum și determinarea parametrilor ecocardiografici capabili de a prezice prognosticul pacienților cu NSTEMI-ACS.

#### **3.2. MATERIALE ȘI METODE**

Acest Studiu prospectiv a inclus pacienți cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă a segmentului ST, diagnosticați conform Ghidului de Management al pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă a segmentului ST al Societății Europene de Cardiologie, din anul 2015, internați în cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare Timișoara în perioada Ianuarie 2018- Mai 2019.

Astfel, am examinat prospectiv 402 de pacienți cu NSTEMI-ACS, în ritm sinusual, care au fost tratați cu succes prin tehnici de PCI, în timp ce erau internați în clinica noastră.

### 3.3. ECOCARDIOGRAFIA

Incidențele apicale patru, două și trei camere au fost obținute în modul 2D. Pentru fiecare incidență, au fost înregistrate trei cicluri cardiace. Momentul închiderii valvei aortice a fost determinată utilizând Dopplerul tisular, plasând volumul eșantion la nivelul valvei aortice. Vârful sistolic al curbei strainului longitudinal a fost măsurat pentru toate segmentele VS, iar GLS a fost calculat făcând media valorilor fiecărui segment. MD a fost calculată ca timpul mediu dintre vârful undei R de pe electrocardiogramă și vârful curbei de deformare negativă în diferitele segmente ale VS. La patru până la șase săptămâni după externare, măsurătorile au fost făcute din nou.

### 3.4. REZULTATE

Nivele mai mari ale NT-proBNP, PSAP, E, raportului E/A, raportului E/e', GLS și raportului GLS/MD, suprafața și diametrul mai mari ale AS, VAS și VAS indexat, precum și diametrul telediastolic al VS, toate au fost observate la pacienții care au prezentat evenimente cardiace. De asemenea, FEVS și vitezele undelor A, e' și s' au fost scăzute.

Pacienții fără incidente au avut un raport GLS/MD mediu la externare de  $0,418 \pm 0,2$ , în timp ce cei care au avut un incident au avut un GLS/MD mediu la externare de  $0,239 \pm 0,13$  ( $p < 0,001$ ).

Acuratețea maximă pentru indicele GLS/MD a fost determinată de aria de sub curba ROC (AUC = 0,849, 95% CI = 0,805–0,893,  $p < 0,001$ ). Raportul inițial E/e', MD și GLS (AUC = 0,794, 95% CI = 0,741–0,847,  $p < 0,001$ ; ASC = 0,738, 95% CI = 0,684–0,792,  $p < 0,001$ ; și AUC2 = 0,5 95%CI = 0,587–0,717,  $p < 0,001$ , respectiv) au fost predictorii semnificativi ai obiectivelor compozite.

Comparația statistică a curbelor ROC arată diferențe semnificative între GLS/MD și MD ( $p = 0,029$ ) și între GLS/MD și E/e' ( $p = 0,015$ ). AUC a fost mai mică pentru fiecare alt parametru ecocardiografic care a fost examinat. Rezultatul compozit poate fi prezis folosind GLS/MD la externare cu o valoare prag de -0,229 (sensibilitate 82% și specificitate 73%).

Cel mai bun predictor ecocardiografic independent al obiectivelor compozite a fost GLS/MD înainte de externare (HR = 3,621, IC 95% = 2,167–5,075,  $p < 0,001$ ).

Am constatat că la 100 de pacienți (30,1%), la patru până la șase săptămâni după externare, raportul GLS/MD s-a înrăutățit. Un total de 33 (33%) dintre acești pacienți au avut o valoare inițială a GLS/MD mai mare de -0,229. Cu toate acestea, indiferent de valoarea GLS/MD la includerea studiului, agravarea GLS/MD a fost asociată cu rate mai scăzute de supraviețuire fără evenimente (18,2% față de 35,1% la pacienții cu GLS/MD inițial  $> -0,229$  și 76,1% vs. 88% la cei cu GLS/MD  $\leq -0,229$  la externare, respectiv; log-rank,  $p < 0,001$ ). Cel mai rău prognostic a fost pentru obiectivele compozite, mortalitatea cardiacă și aritmiile ventriculare, care au apărut în timpul urmăririi în subgrupul de pacienți cu un raport GLS/MD inițial  $> -0,229$  și care au înregistrat o deteriorare după 4-6 săptămâni. Indiferent de severitatea afecțiunii, grupul de pacienți cu GLS/MD inițial  $> -0,229$  a arătat o probabilitate mai mare de reinternare.

### 3.5. DISCUȚII ȘI CONCLUZII

După cunoștințele noastre, acesta este primul studiu care evaluează valoarea acestui indice în prezicerea evenimentelor cardiace (moarte de cauză cardiacă, aritmie ventriculară și rata de reinternărilor în spital) la pacienții cu NSTEMI-ACS care au fost tratați cu succes prin tehnici de PCI. În studiul nostru, raportul GLS/MD a oferit cea mai bună predicție ecocardiografică independentă a rezultatului compozit, arătând cea mai mare acuratețe. Pacienții cu un raport GLS/MD inițial  $> -0,229$  și cu agravarea acestuia după patru până la șase săptămâni, au prezentat cel mai rău prognostic în ceea ce privește rezultatul compozit, moartea cardiacă și aritmiile ventriculare. Grupul de pacienți cu un raport GLS/MD inițial  $> -0,229$  a prezentat o incidență mai mare a reinternării în spital, indiferent de agravarea acestuia. Am investigat valoarea prognostică a unui indice strain bidimensional care combină un parametru care evaluează funcția sistolică, fiind o măsurătoare a mărimei infarctului, adică GLS, și un parametru care poate prezice aritmiile ventriculare la pacienții cu diferite boli cardiace, fiind o măsurătoare a heterogenității deformării miocardice, adică MD.

Scopul acestui studiu a fost de a evalua rolul ecocardiografiei în general, și al ecocardiografiei speckle tracking, în particular, în prezicerea prognosticului pacienților care au suferit un sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST. Atingerea obiectivelor propuse reprezintă concluziile finale care derivă din această temă de cercetare.

Astfel, ecocardiografia convențională oferă date prognostice importante la pacienții cu NSTEMI-ACS. MD, GLS și raportul GLS/MD reprezintă factori de prognostic la pacienții cu NSTEMI-ACS. Cel mai bun predictor ecocardiografic independent al obiectivelor compuse a fost raportul

GLS/MD înainte de externare, Valoare prag predictivă a raportului GLS/MD este de -0.229; mai mult decât atât, o agravare a acestuia se corelează cu un prognostic mai prost.

#### **4. STUDIUL III: CONTRIBUȚII PRIVIND EVALUAREA RISCULUI DE APARIȚIE A REMODELAJULUI VENTRICULAR STÂNG LA PACIENȚII CU INFARCT MIOCARDIC ACUT ȘI FEVS PĂSTRATĂ SAU MODERAT REDUSĂ, UTILIZÂND TEHNICILE DE ECOCARDIOGRAFIE SPECKLE TRACKING**

##### **4.1. DEFINIREA OBIECTIVELOR DE STUDIU**

Pacienții cu infarct miocardic acut prezintă un risc ridicat de a dezvolta remodelaj al ventriculului stâng, dar și insuficiență cardiacă. Scopul acestui studiu a fost evaluarea rolului GLS și SR în prezicerea remodelajului VS, la pacienții cu FEVS păstrată și moderat scăzută, pacienți care au suferit un IMA revascularizat prin PCI, în primele 12 ore de la debutul simptomelor.

##### **4.2. MATERIALE ȘI METODE**

Acesta a fost un studiu observațional caz-control care a inclus toți pacienții internați consecutiv cu un prim IMA (STEMI/NONSTEMI cu risc ridicat), din ianuarie 2019 până în ianuarie 2020, în cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare din Timișoara, care au fost tratați cu succes printr-o tehnică de PCI în primele 12 ore de la debutul simptomelor. Pacienții cu NONSTEMI cu risc înalt au fost considerați cei cu cel puțin unul dintre următoarele criterii: scorul GRACE > 140, modificări dinamice ale segmentului ST/ undei T sau o creștere sau scădere relativă a biomarkerilor de necroză miocardică.

Remodelajul VS a fost definit ca o creștere de  $\geq 20\%$  a volumului VTDVS de la momentul inițial până la urmărirea de 6 luni.

##### **4.3. ECOCARDIOGRAFIA**

Ecocardiografia inițială a fost efectuată la  $1,3 \pm 0,6$  zile după PCI, iar ecocardiografia de urmărire la 6 luni după debutul IMA, folosind un sistem ecocardiografic GE Vivid E7 (GE Health Medical, Milwaukee, WI, SUA).

O versiune modificată a formulei lui Simpson a fost utilizată pentru a calcula FEVS din incidențele apicale două și patru camere. FEVS a fost considerată pastrată când a înregistrat valori de cel puțin 50%, și moderat scăzută, când a înregistrat valori între 40 și 49%. Ecocardiografia bidimensională speckle-tracking a fost utilizată pentru evaluarea deformării VS. Datele au fost analizate off-line, folosind versiunea sistemului EchoPAC 11.0.1 (GE Vingmed). Strainul și SR au fost măsurate în direcțiile longitudinală, circumferențială și

radială. Segmentele afectate de ischemie (H-harmed) au fost considerate cele care au avut un  $LS < -15\%$ .

#### 4.4. REZULTATE

Din cei 271 de pacienți care au fost înrolați inițial, 18 au fost excluși și nu au fost evaluați pentru remodelaj VS. În cele din urmă, grupul de studiu a inclus 253 de pacienți, cu vârsta cuprinsă între 32 și 92 de ani (vârsta medie  $66 \pm 13$  ani), 185 (73%) fiind bărbați. La ecocardiografia de 6 luni, 61 (24%) au fost depistați cu remodelaj VS și au fost incluși în grupul II, în timp ce restul de 192 (66%) au fost incluși în grupul fără remodelare (grupul I). Pacienții cu remodelare VS au fost mai în vârstă, mai des hipertensivi, cu clase funcționale Killip mai mari, valori maxime mai mari ale izoenzimelor CK-MB și valori mai scăzute ale eFGR. De asemenea, au avut mai des boală coronariană multivasculară. Proporția pacienților cu STEMI a fost mai mare în grupul II decât în grupul I, dar acest rezultat nu a fost semnificativ statistic (94% vs 89%).

În ceea ce privește datele ecocardiografice, am constatat că, la momentul inițial, VTDVS și VTSVS au fost semnificativ mai mici în grupul de remodelaj, în timp ce diferențele dintre media FEVS și volumul bătaie, respectiv raportul E/A, nu au fost semnificative. La 6 luni de urmărire, am constatat că în grupul de remodelaj, VTSVS și WMSI au devenit semnificativ mai mari, în timp ce FEVS și indicele volumului bătaie au devenit semnificativ mai mici decât în grupul I. Raportul de șanse de dezvoltare a remodelării VS a fost de 1,81 când se compară pacienții cu STEMI cu pacienții cu NSTEMI cu risc ridicat (IC 95%: 0,66-5,00,  $P = 0,24$ ). La reevaluarea de 6 luni, performanța deformării VS a fost mult mai afectată, după cum arată valorile semnificativ mai mici ale GLSR ( $P=0,02$ ), SR ( $P<0,01$ ), și GRSR ( $P=0,02$ ), în comparație cu grupul I.

În regresia logistică univariată, am găsit 15 predictori pentru remodelajul VS ( $P<0,001$ ) la pacienții cu IMA revascularizați prin PCI și având o FEVS de cel puțin 40%. Aceștia au inclus vârsta, hipertensiunea arterială sistemică, hipercolesterolemia, istoricul de fumat, tensiunea arterială sistolică și diastolică la internare, clasa Killip, rata estimată a filtrării glomerulare, valorile de vârf ale izoenzimelor CK-MB, boala coronariană bi sau trivasculară, VTDVS, VTSVS, precum și HLS și HLSR. Regresia logistică multivariată a selectat 5 predictori independenți pentru remodelajul VS și aceștia au fost: clasa Killip, boala coronariană trivasculară și VTSVS, dar și HLS și HSR de bază. Pentru predictorii independenți ai remodelajului VS, curbele ROC au fost analizate și comparate. Cei mai puternici predictori ai remodelării VS au fost HLS (AUC=0,85, sensibilitate 83%, specificitate 84%,  $P<0,001$ ) și HLSR (AUC=0,77, sensibilitate 93%, specificitate 61%,  $P<0,001$ ). Ceilalți predictori



independenți au fost VTDVS (ASC=0,66, sensibilitate 67%, specificitate 58%,  $P<0,001$ ), boala coronariană trivasculară (ASC=0,62, sensibilitate 39%, specificitate 84%,  $P<0,001$ ) și clasa Killip (AUC=0,61, sensibilitate 88%, specificitate 34%,  $P<0,001$ ).

Analiza ROC a evidențiat ca valori limită ale GLS și GLSR legate de infarct care prezic remodelajul VS -11% și, respectiv, -0,65 s<sup>-1</sup>. La analiza de regresie Cox, coeficienții pentru remodelajul VS au fost 1,4 pentru HLS inițial < -11% (IC 95% 0,66 până la 0,78,  $P<0,0001$  și 2,16 pentru valoarea inițială). HLSR<-0,65s<sup>-1</sup> (95% CI 0,10 până la 0,33,  $P<0,001$ ).

#### **4.5. DISCUȚII ȘI CONCLUZII**

Scopul acestui studiu a fost de a evalua rolul ecocardiografiei în general, și al ecocardiografiei speckle tracking, în particular, în prezicerea remodelajului VS după un SCA la pacienții cu FEVS păstrată sau moderat redusă. În concluzie, 24% din pacienții cu STEMI sau NONSTEMI cu risc înalt dezvoltă remodelaj ventricular stâng la 6 luni de la evenimentul coronarian acut. Pacienții cu STEMI au un risc de 1.57 ori mai mare de a dezvolta remodelaj VS decât pacienții cu NONSTEMI cu risc înalt. Valorile prag ale HLS și ale HLSR care prezic remodelajul VS la examenul ecocardiografic inițial au fost -11% pentru HLS și -0,65 s<sup>-1</sup> pentru HLSR. Un HLS inițial < -11% a crescut riscul pentru remodelaj de 1,4 ori, în timp ce pacienții cu IMA cu un HLSR inițial < -0,65 s<sup>-1</sup> au avut de 2,16 ori mai multe șanse de a dezvolta remodelaj. 2D-STE s-a dovedit a fi o tehnică neinvazivă eficientă, practică și de încredere pentru a prezice remodelajul VS la această categorie de pacienți.

### **5. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PROPRII ORIGINALE**

Rolul ecocardiografiei speckle tracking în evaluarea remodelajului ventricular stâng, respectiv al prognosticului pacienților cu SCA, reprezintă punctul central în jurul căruia a fost construit întreg designul acestei cercetări. Atingerea obiectivelor propuse reprezintă concluziile finale care derivă din această temă de cercetare:

I. Ecocardiografia speckle tracking are un rol esențial în evaluarea remodelajului ventricular după un infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. Mai mult decât atât, cel mai bun parametru speckle tracking capabil să identifice precoce progresia către remodelaj advers este twistul. O valoare a twistului mai mare de 11° are o specificitate de 76,9% și o valoare predictivă pozitivă de 72,7% pentru remodelajul normal la 6 luni.

II. Anticiparea prognosticului pacienților după un SCA este posibilă utilizând ecocardiografia speckle tracking. De aici rezultă cea de a doua ipoteză majoră a studiului,

aceea de a grupa un parametru al deformării, în speță GLS, cu un parametru al inomogenității contracției, dispersia mecanică, într-un parametru obținut făcând raportul celor doi indici ecografici.

III. Analiza impactului prognostic al noilor tehnici ecocardiografice speckle tracking asupra mortalității globale, a mortalității de cauză cardiacă, dar și a incidenței globale a evenimentelor cardiace a pacienților, arată că MD, GLS și raportul GLS/MD reprezintă factori de prognostic la pacienții cu NSTEMI-ACS.

IV. Cel mai bun predictor ecocardiografic independent al obiectivelor compuse a fost raportul GLS/MD înainte de externare.

V. Raportul GLS/MD este un indicator puternic al evoluției clinice la pacienții cu NSTEMI-ACS, mai ales dacă este însoțit de o deteriorare față de valoarea de la evenimentul coronarian acut.

VI. Valoare prag predictivă a raportului GLS/MD este de -0.229.

VII. Valorile prag ale HLS și ale HLSR care prezic remodelajul VS la examenul ecocardiografic inițial au fost -11% pentru HLS și -0,65 s-1 pentru HLSR, în grupul pacienților cu STEMI sau NONSTEMI cu risc înalt, la care FEVS are o valoare de cel puțin 40%.

Cercetarea de față se caracterizează prin cel puțin două elemente originale. În primul rând, se diferențiază prin evaluarea, în ansamblu, a funcției miocardice deprimată după un STEMI, luând în considerare efectul contracției tuturor straturilor miocardului ventricular stâng. Această contracție globală a fost caracterizată prin măsurarea strainului longitudinal, circumferențial și radial. Mai mult decât atât, am identificat o valoare prag de prezicere a remodelajului advers după STEMI pentru twistul ventricular stâng, parametru care evaluează mișcarea de rotație a cordului.

În al doilea rând, am imaginat un nou parametru ecografic care grupează doi parametri ai ecocardiografiei speckle tracking, în speță raportul GLS/MD. În plus, am reușit, și în această situație, identificarea unei valori prag de prezicere a prognosticului pacienților după un NSTEMI-ACS.

Mai mult decât atât, am imaginat primul studiu din România care a evaluat rolul ecocardiografiei speckle tracking la pacienții cu STEMI sau NONSTEMI cu risc înalt, la care FEVS are o valoare de cel puțin 40%.