

## FOAIE DE INFORMARE MEDICALĂ

Publicație a Filialei București a Societății Române de Cardiologie

Fondator Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea

### Programul sesiunii de lucrări din 22 noiembrie 2010 a Filialei București a S.R.C. **Evaluarea programului de tratament intervențional al infarctului miocardic acut STEMI în regiunea București**

Sesiunea se va desfășura ca **Masă Rotundă**, după următorul program:

18<sup>00</sup> - 18<sup>10</sup>: Programul STEMI de la utopie la realitate.

**Dr. Dan Deleanu**, Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „C. C. Iliescu” Președintele Societății Române de Cardiologie

18<sup>10</sup> - 18<sup>20</sup>: Protocolul și rezultatele primelor 3 luni ale Programului STEMI

București. **Prof. Dr. Dragos Vinereanu**, Spitalul Universitar de Urgență, Președintele Comisiei de Cardiologie din Ministerul Sănătății

18<sup>20</sup> - 18<sup>30</sup> Organizarea serviciilor medicale de urgență în cadrul Programului STEMI. **Dr. Raed Arafat**, subsecretar de stat Ministerul Sănătății Președintele Comisiei Naționale de Coordonare a Programului STEMI

18<sup>30</sup> - 18<sup>40</sup> Contribuția serviciului de ambulanță la desfășurarea programului. **Dr. Alice Grasu**, Coordonatorul Serviciului de Ambulanță al Municipiului București

18<sup>40</sup> - 18<sup>50</sup> Desfășurarea Programului STEMI în Spitalul Clinic de Urgență Floreasca. **Conf. Dr. Serban Balanescu, Dr. Rodica Niculescu, Prof. Dr. Maria Dorobantu**, Spitalul Clinic de Urgență, Floreasca

18<sup>50</sup> - 19<sup>00</sup> Desfășurarea Programului STEMI în Centrul de Boli Cardiovasculare al Armatei. **Dr. Florina Pinte, Conf. Dr. Gabriel Cristian, Prof. Dr. I. Tintoiu**, Centrul Clinic de Urgență de Boli Cardiovasculare al Armatei

19<sup>00</sup> - 19<sup>10</sup> Registrul RO-STEMI 4.

**Dr. Gabriel Tatu-Chitoiu**, Spitalul Clinic de Urgență Floreasca Vicepreședinte Societatea Română de Cardiologie

**Dr. Cristian Udroi**, Spitalul Universitar de Urgență

19<sup>10</sup> - 20<sup>00</sup> Discuții Concluzii.



## **Cuprinsul revistei numărul 19.**

### **A. Rezumatul lucrărilor prezentate la sesiunea din 25 octombrie 2010**

#### **ROLUL ACIDULUI URIC ÎN CONTINUUMUL CARDIO-VASCULAR; WORKSHOP: proiect CNCISIS-UEFISCSU IDEI nr 1451/2008**

1. Implicațiile acidului uric în progresia factorilor de risc către insuficiența cardiacă  
A. Ilieșiu, A. Câmpeanu, Clinica Medicală Caritas, Acad N Cajal
2. Relația dintre acidul uric seric, stressul oxidativ și inflamație în insuficiența cardiacă .  
A. Câmpeanu, A Ilieșiu, E Moldoveanu, G. Uscoiu, D. Dusceac, Clinica Medicală Caritas,  
Acad. N. Cajal
3. Acidul uric- posibil biomarker al severității insuficienței cardiace?  
D. Dusceac, B. Străjean, G. Uscoiu, D. Nistorescu, A. Câmpeanu, A. Ilieșiu, Clinica  
Medicală Caritas, Acad. N. Cajal

#### **EVALUAREA VIABILITĂȚII MIOCARDICE ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ PRIN ANALIZA MODIFICĂRILOR MORFO- FUNCȚIONALE INDUSE DE ARITMIILE CE REALIZEAZĂ UMLERE VENTRICULARĂ VARIABILĂ- WORKSHOP proiect CNCISIS-UEFISCSU IDEI 587/2008**

1. Viabilitatea miocardică-parametru biologic esențial în indicația de revascularizație.  
C. Nicolae, N. Păun, S. Vișan, G. Gheorghe, T. Nanea, Clinica Medicală Caritas, Acad.  
N. Cajal
2. Rezerva miocardică diastolică -relații morfo-funcționale  
G. Gheorghe, A. Ilieșiu, N. Păun, C. Nicolae, S. Vișan, T. Nanea, Clinica Medicală  
Caritas, Acad. N. Cajal
3. Identificarea rezervei diastolice prin studii ecocardiografice  
T. Nanea, A. Ilieșiu, G. Gheorghe, N. Păun, C. Nicolae, S. Vișan, Clinica Medicală  
Caritas, Acad. N. Cajal

#### **OLMESARTANUL-UN NOU SARTAN PRINTRE SARTANI**

Adriana Ilieșiu, Clinica Medicală Caritas, Acad N. Cajal

- B. Întrebări, răspunsuri, comentarii**
- C. Interpretarea electrocardiografei din numărul precedent**
- D. Imagistică: ecocardiografie- blitz**



**EFECTELE ALLOPURINOLULUI ASUPRA STRESULUI  
OXIDATIV, ACIDULUI URIC SERIC, REMODELARII SI  
FUNCTIEI CARDIACE LA BOLNAVI CU  
INSUFICIENTA CARDIACA CRONICA: WORKSHOP:  
proiect CNCISIS-UEFISCSU IDEI nr 1451/2008**

**Director de proiect: Conf Dr Adriana Mihaela Iliesiu  
Membrii: Prof. Dr. Alexandru Campeanu, Dr. Conf Diana Nistorescu,  
Dr. Brandusa Stajean, Dr. Gabriela Uscoiu, Dr Dinu Dusceac**

## Implicațiile acidului uric în progresia factorilor de risc către insuficiența cardiacă

A. Ilieșiu, A. Campeanu, Clinica Medicala Caritas, Acad N Cajal

Relația dintre acidul uric seric (AUs) și bolile cardiovasculare și renale, cunoscută de la sfârșitul secolului XIX, a fost confirmată de studiile epidemiologice efectuate după 1960 (tabel 1).

Boli și condiții asociate cu creșterea acidului uric
• Hipertensiunea și prehipertensiunea
• Boli renale
• Sindrom metabolic
• Sindromul de apnee în somn
• Boala vasculară aterosclerotică (carotidiană, periferică, coronară)
• Stroke și demență vasculară
• Preeclampsia
• Insuficiența cardiacă
• Sex și rasă (femei după menopauză, negrii)
• Demografie (comunități urbane vs rurale)

Tabel 1. Boli și condiții asociate cu creșterea acidului uric

Ipoteza că AUs este însă un factor de risc cardiovascular a stârnit controverse în literatura de specialitate iar datele din studii sunt contradictorii (tabel 2).

Acidul uric și riscul cardiovascular
• <u>Asociere între nivelul acidului uric și boli cardiovasculare</u>
NHANES I
PIUMA
LIFE
ELITE II
• <u>Acidul uric nu este un FR cardiovascular</u>
Framingham Study Group
<small>Ann Intern Med 1999;131:7</small>

Tabel 2. Acidul uric și riscul cardio-vascular

În First National Health and Nutrition Study I ( NHANES I) fiecare creștere de 1,01 mg/dl a AUs s-a asociat cu creșterea mortalității cardiovasculare de aproximativ 1,3 ori. Dimpotrivă, în Framingham Heart Study nu s-a găsit o relație între AUs și incidența bolilor cardiovasculare. Aceste rezultate diferite ale studiilor epidemiologice se datorează dificultății analizei AUs ca factor de risc cardiovascular independent, deoarece hiperuricemia se asociază adesea cu alți factori de risc cardiovascular.

**HTA și AUs.** Asocierea dintre HTA și hiperuricemie este frecventă: 25-40% dintre bolnavii cu HTA netratată și peste 80% dintre cei cu HTA malignă au hiperuricemie.

Creșterea AUs în HTA are multiple mecanisme: creșterea reabsorbției uratului în tubul contort proximal prin reducerea fluxului renal, reducerea secreției de AU, cât și ischemia tisulară secundară bolii renale microvasculare.

Recent, s-a demonstrat atât în studiile experimentale, cât și în studiile clinice, că hiperuricemia *per se* poate precede și induce HTA. În studiile experimentale, creșterea AUs a indus după câteva săptămâni HTA, iar normalizarea AUs sub tratament a determinat scăderea tensiunii arteriale la valorile normale. În studiile clinice asocierea dintre hiperuricemie și HTA a fost mai frecventă la tineri și în HTA esențială. În studiul Multiple Risk Factor Intervention (MRFIT), la bărbații normotensivi care nu aveau sindrom metabolic, un AUs de peste 7 mg/dl a avut un risc de peste 80% de dezvoltare a HTA. Într-un alt studiu care a cuprins adolescenți cu HTA recentă și hiperuricemie, tratamentul cu alopurinol a redus AUs la < 5mg/dl și, în același timp, s-a asociat cu normalizarea TA la 86% dintre pacienți. Mecanismele prin care hiperuricemia induce HTA sunt multiple și sunt ilustrate în figura 1.

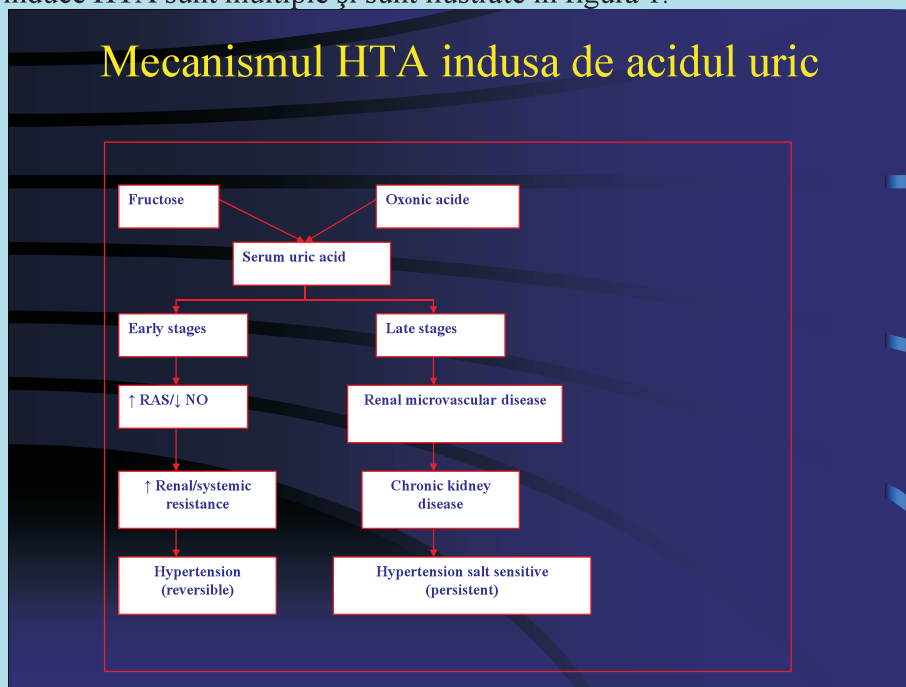


Fig. Nr 1. Mecanismul HTA indusă de acidul uric

**Sindromul metabolic și AUs.** Sindromul metabolic (SM) se asociază frecvent cu hiperuricemie. Creșterea AUs în SM se datorează hiperinsulinemiei care reduce excreția renală a AU. În Third National Health and Nutrition Examination Survey, care a cuprins peste 8500 participanți, s-a urmărit prevalența SM la pacienți cu diferite niveluri serice ale AU. Subiecții cu AUs > 10 mg/dl au avut o prevalență a SM de 70% în raport cu cei cu AUs < 6 mg/dl care au avut o prevalență a SM de numai 19% (figura 2).

## Acidul uric și sindromul metabolic

The Third National Health and Nutrition Examination Survey - 8669 participanți

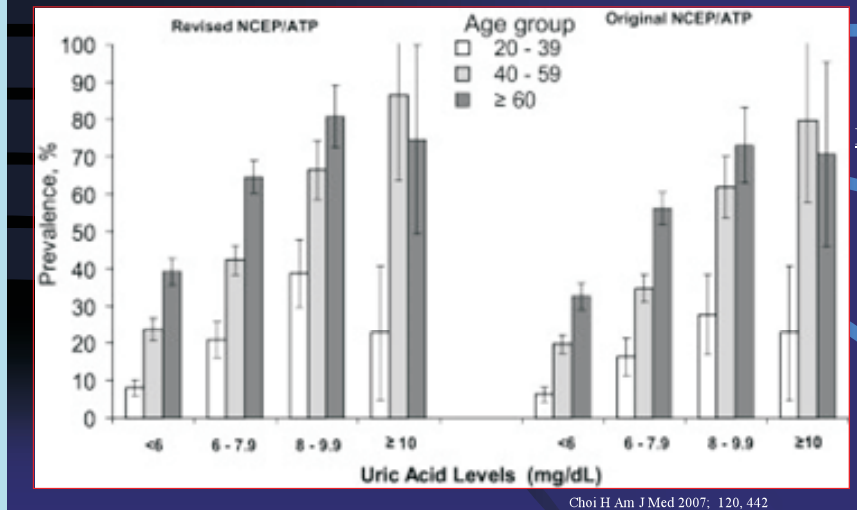


Fig. nr 2. Acidul uric și sindromul metabolic

Hiperuricemia determină apariția SM prin inducerea rezistenței la insulină. Hiperuricemia reduce sinteza endotelială de oxid nitric (NO), iar insulina necesită NO pentru a stimula captarea glucozei în mușchii scheletici. Hiperuricemia induce de asemenea, așa cum arată datele experimentale, modificări inflamatorii și oxidative la nivelul adipocitelor.

**Ateroscleroza și AUs.** AUs ca factor de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei coronariene este controversat. Mai multe studii au arătat însă asocierea dintre hiperuricemie și creșterea riscului de accident vascular cerebral ischemic (NHANES I, studiile Rotterdam și ARIC). Relația fiziopatologică dintre hiperuricemie și ateroscleroză se datorează relației complexe dintre acidul uric, stressul oxidativ, disfuncția endotelială și inflamație. Creșterea stressului oxidativ prin creșterea activității xantinoxidazei în timpul ischemiei induce scăderea biodisponibilității de NO și favorizează inflamația. Acidul uric are proprietăți antioxidante, contrabalansând generarea de radicali liberi.

**Insuficiența cardiacă (IC) și AUs.** În IC hiperuricemia este frecventă și are o prevalență crescută, atât în fazele avansate ale IC, cât și în IC acută. Recent s-a demonstrat că hiperuricemia este un factor independent de prognostic la pacienții cu IC congestivă (figura 4). În studii recente s-a demonstrat faptul că AU este un factor de risc independent de apariție a IC (figura 3). Mecanismele implicate în relația dintre AU și IC sunt multiple: creșterea substratului pentru xantinoxidază, creșterea activității xantinoxidazei, scăderea perfuziei renale, prezența inflamației, a activării leucocitare și a producției de citokine. În studiile clinice de IC în care la tratamentul convențional s-au asociat inhibitori de xantinoxidază (allopurinol sau oxipurinol) rezultatele legate de prognostic au fost diferite. În studiul cel mai amplu, OPT-CHF, administrarea de oxipurinol a ameliorat prognosticul pacienților cu IC numai la grupul care asocia hiperuricemie.

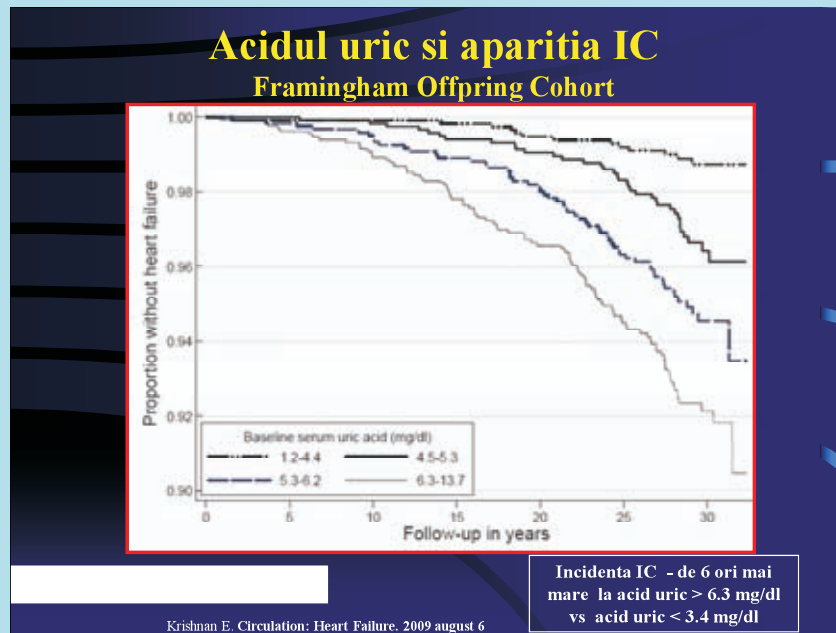


Fig. nr 3 Relația între acidul uric și apariția insuficienței cardiace

În Clinica Medicală a Spitalului Clinic Caritas se desfășoară în prezent un studiu clinic de cercetare (grant CNCIS 1451 din 2008) care evaluează efectele tratamentului cu alopurinol în doze mari în IC prin disfuncție sistolică asupra parametrilor clinici, hemodinamici (remodelare cardiacă, biologici (acid uric, funcția endotelială, stres oxidativ și inflamație) și evenimente cardiovasculare (fig. 4)

### Efectele alopurinolului asupra stresului oxidativ, remodelării și funcției cardiace la bolnavi cu IC cronică

- Pacienți cu IC cronică clasa II-IV NYHA cu disfuncție sistolică (FE<40%), de etiologie ischemică și idiopatică
- Alopurinol 600 mg/zi timp de un 24 luni
- **End point-uri** - Influența alopurinolului asupra:
  - SO, acidului uric și inflamației (parametri plasmatici)
  - funcției endoteliale
  - remodelării cardiace
  - funcției cardiace sistolice și diastolice
  - capacității de efort
  - calității vieții (scor Minnesota),
  - evenimente cardiovasculare

A. Ilesiu, A. Campeanu; Clinica Medicală Spitalul Clinic Caritas

Fig. nr 4. Design-ul studiului ALLO-HF

**Paradoxul AU.** Mecanismele care leagă AUs și riscul de boli cardiovasculare nu sunt bine cunoscute. Nivel seric de AU are determinanți multipli, iar o cauză frecventă de hiperuricemie este insuficiența renală. Relația dintre AUs și bolile cardiovasculare poate să fie explicată prin metabolismul acidului uric (figura 4).

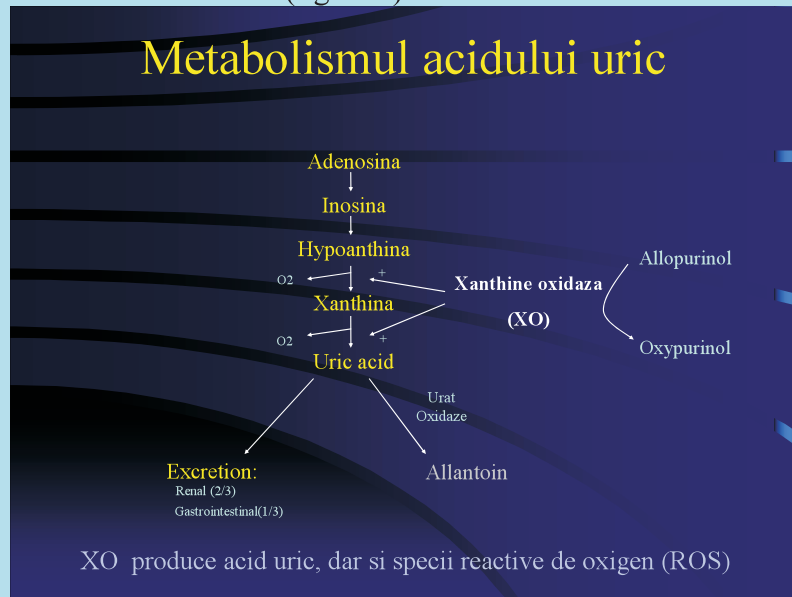


Fig. nr 5 Metabolismul acidului uric

AU este produsul final al catabolismului purinelor, iar conversia de la hipoxantină la AU se face prin enzima xantinoxidază. Aceasta este implicată și în producerea speciilor reactive de oxigen și creșterea stressului oxidativ. Activitatea xantinoxidazei s-a dovedit a fi crescută în numeroase boli cardiovasculare (de exemplu, în ischemia miocardică sau în insuficiența cardiacă).

Paradoxul acidului uric constă în faptul că, deși AUs este un puternic antioxidant, reprezentând peste 60% din capacitatea antioxidantă a serului, nivelele serice crescute se asociază cu activarea SRAA, leziuni renale și creșterea riscului cardiovascular. O explicație ipotetică legată de efectele nocive ale hiperuricemiei ar fi modificarea proprietăților acidului uric care devine, într-un mediu aterosclerotic, dintr-un antioxidant puternic, un prooxidant cu efecte adverse cardiovasculare.

**În concluzie**, din datele clinice și epidemiologice reiese relația dintre AUs și apariția și dezvoltarea bolilor cardiovasculare. Pentru a se demonstra că AUs este un factor de risc cardiovascular, sunt necesare noi studii clinice și epidemiologice.

*Bibliografie selectivă*

1. Ann Intern Med 1999;131:7
2. Dzau & Braunwald (1991)
3. Mazzali M Hypertension. 2001;38:1101
4. Feig DI JAMA. 2008;300(8):924-932
5. Mazzali M Am J Renal Physiol 2001;282:F997
6. Choi H Am J Med 2007; 120, 442
7. Struthers AD Heart 2002;87:229
8. Anker SD Circulation. 2003;107:1991



## Relația dintre acidul uric seric, stressul oxidativ și inflamație în insuficiența cardiacă .

A. Câmpeanu, A Ilieșiu, E Moldoveanu, G. Uscoiu, D. Dusceac, Clinica Medicală Caritas, Acad. N. Cajal

Insuficiența cardiacă este caracterizată prin **prevalență mare** (2% în populația generală, 10% la vârste > 65 ani), **mortalitate ridicată la 5 ani** (75% la bărbați, 64% la femei-studiu Framingham). Terapia actuală, cu toate progresele ei, a redus mortalitatea numai cu 12 % .

Mecanismele insuficienței cardiace sunt multiple iar, de-a lungul anilor, au evoluat mai multe concepții fiziopatologice: modelul cardio-renal, modelul hemodinamic, modelul neurohormonal . La acestea, în ultimii ani, se adaugă modelul biomecanic, în care pierderea miocitelor se explică prin mecanismele inflamatorii și imunologice, legate mai ales de activarea stressului oxidativ (fig. 1)

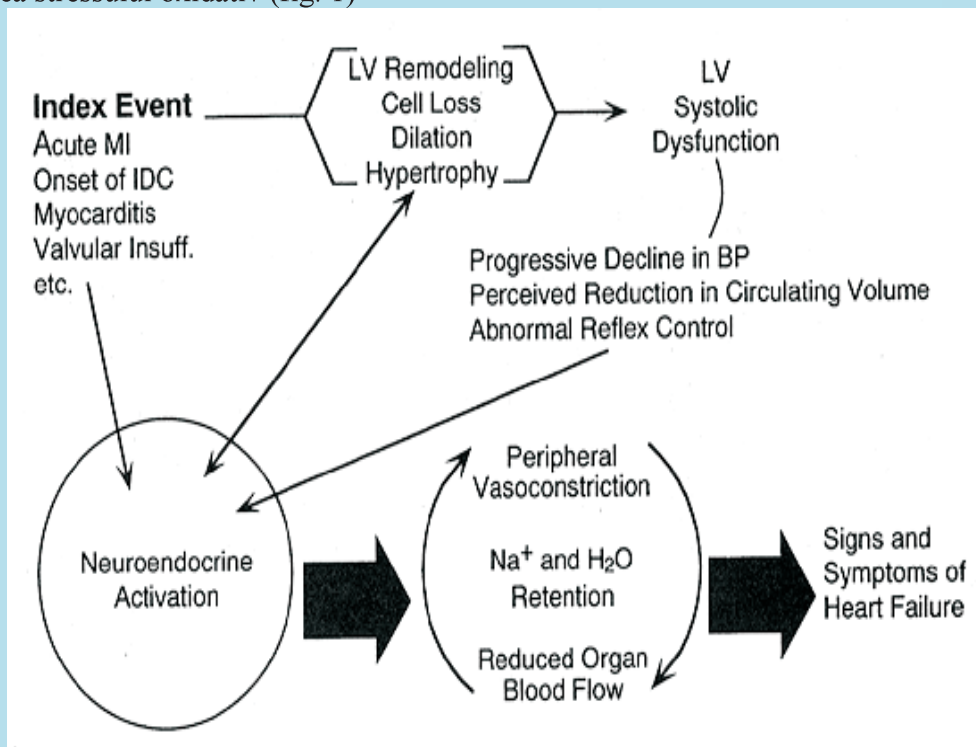


Fig. 1 Mecanismele fiziopatologice ale insuficienței cardiace

Evoluția insuficienței cardiace poate fi privită ca un continuum cardio-vascular, de la factorii precipitanți la etapele finale ale bolii, în care rolul inflamației, stressului oxidativ și al disfuncției endoteliale pare a fi din ce în ce mai pregnant.

Stressul oxidativ, prin radicalii liberi de oxigen, apa oxigenată, induce peroxidarea lipidelor, disfuncția endotelială și apoptoza miocitelor (fig. 2).

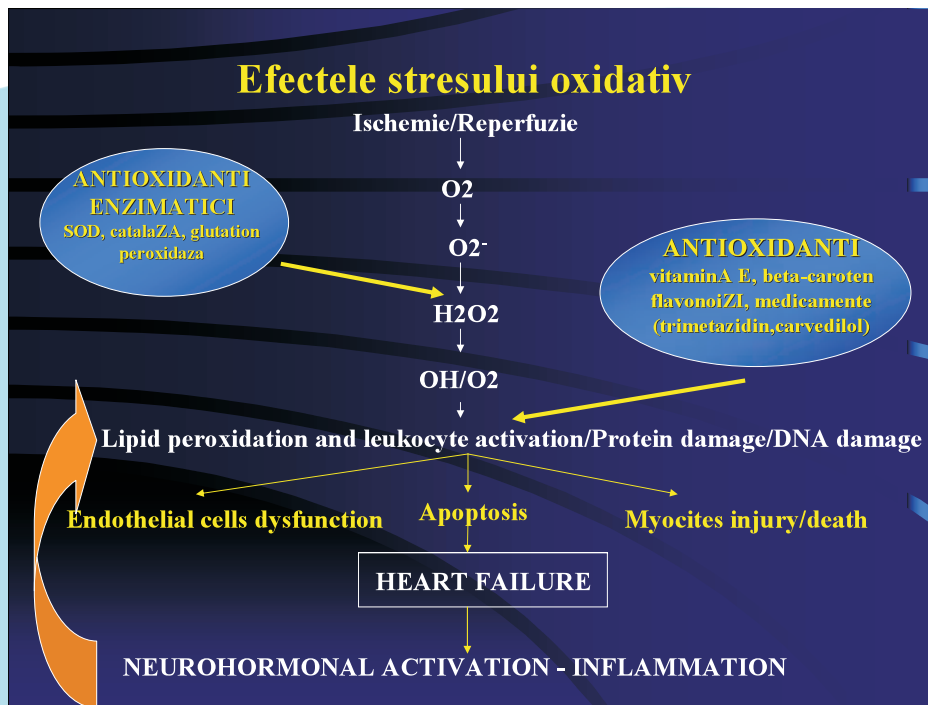


Fig. 2 . Mecanismele stressului oxidativ în insuficiența cardiacă

Xanthin oxidaza generează anioni superoxizi (ROS) în vase, limitând efectele NO pe agregarea plachetară, proliferarea celulelor musculare netede, determinând oxidarea ADN-ului și a lipidelor; se favorizează **ateroscleroza**. Creșterea anionilor superoxizi favorizează remodelarea, hipertrofia, fibroza. Se inactivează NO și se induce disfuncția endotelială.

Acidul uric are proprietăți antioxidante în condiții normale. Totuți, hiperuricemia se asociază cu HTA, sindrom metabolic, ischemie miocardică, tromboză coronariană, sugerând nu un efect protector, ci, din contră, unul deletpriu. Se pare că în mediu aterosclerotic, bogat în ROS, acidul uric devine din antioxidant, prooxidant. S-a sugerat recent că acidul uric poate fi un "**danger signal**," trigger de inflamație, ca răspuns imun puternic eliberat de celulele lezate. Creșterea acidului uric cu 0,1mmol se asociază cu o creștere de 4,23 X a riscului de deces prin ICC. Hiperuricemia reprezintă un factor independent al mortalității în insuficiența cardiacă și stroke, mai ales la persoanele tinere. Studiul NAHNES1 a cuprins 20 000 bolnavi cu HTA, diabet, BCI, consum de tutun, nivele crescute de acid uric (AU) , cu vârste de 25-74 ani, observați 16 ani.

- ✓ Bolnavii cu AU > 6mg% : 25% au decedat, jumătate din ei prin boală cardiovasculară
- ✓ Fiecare creștere cu 1 mg% a AU crește riscul de moarte cardiovasculară cu 9% la bărbați și cu 26% la femei.

Unele medicamente hipouricemiantre reduce mortalitatea cardio-vasculară.

**Fenofibratul reduce:**

- LDL-cholesterol și colesterolul total, cu 15%,
- concentrația trigliceridelor,
- incidența evenimentelor vasculare la pacienții dislipidemici, cu boală coronariană, mai ales la pacienți cu diabet tip 2
- progresia aterosclerozei,
- concentrația serică a AU prin creșterea excreției renale.

- **crește** HDLc. Acest efect nu-l au alți fibrati.  
*Asociat cu allopurinolul, reduce cu 29% riscul relativ de boală cardiovasculară (LIFE study) atribuit săderiiAU, reducerii stressului oxidativ.*

**Statinele** scad concentrația serică a AU, inhibând xanthine oxidaza (GREACE study, 8.2% vs3.3%la placebo).

**Allopurinolul** îmbunătățește funcția endotelială la bolnavii cu diabet zaharat tip 2, hipertensivi, mai ales la fumători.

Studiile viitoare trebuie să lămurească mai multe probleme:

- Existența evidențelor epidemiologice asupra rolului valorilor crescute ale AU în AVC la pacienți cu risc și la sănătoși.
- Controverse asupra rolului AU în AVC, cauzal sau simplu marker, date care ar sugera beneficiul unor strategii terapeutice.
- Trebuie să se stabilească efectele protrombotice ale AU în dezvoltarea bolii cardiovasculare.
- Stressul oxidativ mediat de xanthine oxidase are rol semnificativ în dezvoltarea aterosclerozei, iar inhibiția xantinoxidazei ameliorează funcția endotelială și markerii stressului oxidative în diferite stadii de boală cardiovasculară.

**Obiectivele studiului ALLO-HF** au fost **evaluarea relațiilor între acidul uric seric, stressul oxidativ și inflamație în insuficiența cardiacă congestivă (ICC).**

**Material și metoda de studiu:**

- Au fost evaluați clinic, ecocardiografic și biologic 25 bărbați cu cardiomiopatie dilatativă (CMD) ischemică (20) și idiopatică (5), clasa NYHA II-III și FE < 40%, stabili sub tratament medicamentos, cu vârsta medie de 64±11ani
- Funcția cardiacă a fost evaluată prin determinarea NT-proBNP și ecocardiografic.
- Stressul oxidativ a fost evaluat prin malondialdehida (MDA) (N:0,27-1,02nmol/ml) și acid uric seric ( N < 6,4 mg/dl la femei și < 7,2mg/dl la bărbați)
- Inflamația vasculară a fost evaluată prin fosfolipaza A2 asociată LDL (LpPLA2) (N: 150-260U/ml) și mieloperoxidaza (N: 225-271U/L)
- Rezultatele au fost analizate statistic

**Rezultate (tabel 1)** . Nu au existat diferențe semnificative statistic între nivelul acidului uric la bolnavii în insuficiența cardiacă clasa a III-a NYHA și la cei aflați în clasa a IV-a. Stressul oxidative, evaluat prin MDA, a fost mai important la bolnavii aflați în clasa a IV-a NYHA. Hiperuricemia s-a corelat cu sseveritatea disfuncției cardiace (fig. 3) și cu intensitatea stressului oxidative (fig. 4). Hiperuricemia nu s-a corelat cu markerii de inflamație (LpPLA2) (fig. 5).

Parametru	Medie +/- DS	NYHA II	NYHA III	p
Acid uric	6,781 ± 1,933	5,76±1,47	7,39±1,98	p =0,10
Clearance creat	76,412 ± 18,306	86±20,79	71,18±15,32	p=0,11
Creatinina	1,071 ± 0,211	0,96±0,22	1,12±0,19	0,13
LpPLA2	419,651 ± 105,025	423,09±90,42	417,77±116,39	p=0,9
MDA	1,147 ± 0,293	0,95±0,19	1,30±0,27	p=0,03
MPO	309,226 ± 12,987	306,02±13,58	310,97±12,96	p=0,47
NTproBNP	1496,75 ± 1178,46	239,2±216.71	2068,36±956,16	p=0,001
E/E'	20,468 ± 13,304	14,39±5,20	23,78 ± 15,34	p=0,17
FE	33.017 ± 5,196	36,16 ± 3,7	31,3±5,20	p=0,06

Tabel 1. Rezultatele preliminare ale studiului ALLO-HF

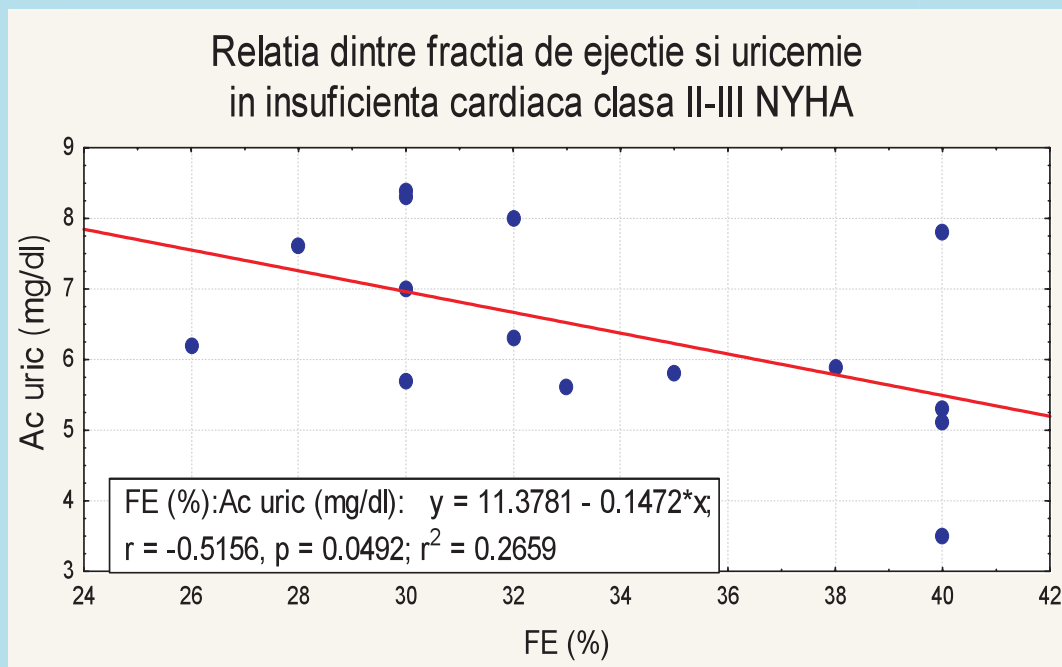


Fig. 3 Relația dintre acidul uric seric și fracția de ejecție

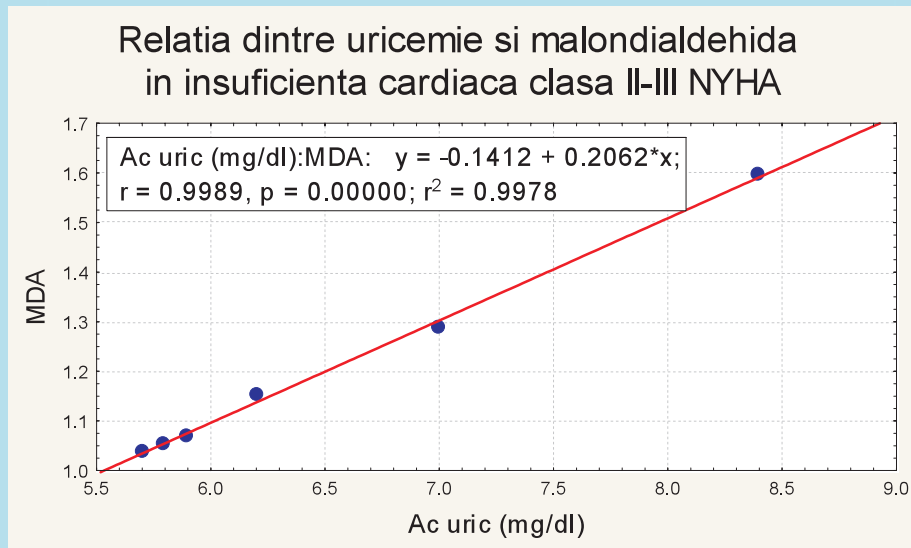


Fig. 4 Relația dintre uricemie și malondialdehidă în insuficiența cardiacă

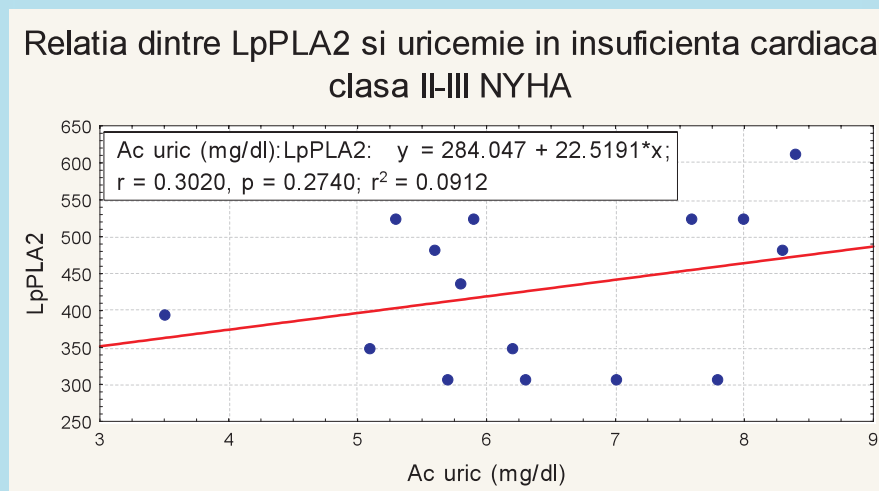


Fig. 5 Relația între uricemie și inflamație

**În concluzie**, valorile acidului uric seric cresc progresiv în insuficiența cardiacă cronică, corelându-se cu fracția de ejeție a VS și stressul oxidativ (malondialdehida serică)

Valorile sale nu se corelează cu inflamația (lipoproteinfosfolipaza A2 serică)

**Acidul uric este implicat în progresia insuficienței cardiace, apărând necesitatea unei terapii specifice.**

*Bibliografie selectivă*

1. Mazzali M Am J Renal Physiol 2007;282:F997
2. Struthers AD Heart 2002;87:229
3. Dzau & Braunwald (1991)
4. Seddon M et al. Heart 2007;93:903-907

## ARIXTRA\*

### CÂND?

La pacienții cu SCA NSTEMI, LA CARE NU ESTE NECESARA INTERVENȚIA INVAZIVA CRITICA

### DE CE?

Este cel puțin *la fel de eficientă* cu enoxaparine 1mg/kg/12h

DAR *scade mortalitatea*, semnificativ statistic, cu peste **17%**, diferența menținută până la 180 zile

Și este *mai sigură*, prin scăderea ratei hemoragiilor majore cu **48%**

### CUM?

ARIXTRA 2.5 mg/zi, sc, cel puțin 5 zile sau până la externare

\* OASIS 5 Trial

## Acidul uric-posibil biomarker al severității insuficienței cardiace?

D. Dusceac, B. Strajean, G. Uscoiu, D. Nistorescu, A. Campeanu, A. Iliesiu, Clinica Medicală Caritas, Acad. N. Cajal

**Premize:** Hiperuricemia este un marker al stresului oxidativ, dar și un marker prognostic în insuficiența cardiacă (IC) acută cronică și acută<sup>1,2</sup>, într-un studiu de validare fiind cel mai puternic predictor de supraviețuire la pacienții cu IC clasa NYHA III sau IV<sup>2</sup>. În ICC acută cu disfuncție sistolică, nivelele crescute de acid uric seric (AUS) au fost asociate cu un risc mai mare de deces și de respitalizare pentru decompensarea IC<sup>3</sup>. Hiperuricemia a fost un predictor independent pentru mortalitatea de orice cauză într-un grup de pacienți internați consecutiv cu IC acută<sup>4</sup>.

Mecanisme ale creșterii acidului uric seric în IC:

- ↑ Adenozina și hipoxantina (substratul xantinoxidazei) prin degradarea ATP-ului
- Up-regularea și ↑ activității xantinoxidazei
- Eliberare crescută din tesuturi necrotice
- ↓ Fluxului sangvin renal

**Obiectivul lucrării:** Evaluarea modificărilor concentrațiilor serice ale acidului uric la bolnavii spitalizați cu IC recent decompensată în relație cu severitatea IC.

**Material si metodă:** Screening “real-world” al nivelelor acidului uric seric la 90 bolnavi internați în spital cu ICC clasa II-IV NYHA decompensată.

Bolnavii au fost evaluați clinic, ECG, ecocardiografic (funcție sistolică și diastolică) și biochimic (acid uric, creatinină). Acidul uric a fost dozat folosind metoda colorimetrica. Au fost excluși din studiu bolnavii care aveau diateză urică cunoscută și cei cu valori ale creatininemiei > 2mg/dl.

**Caracteristicile bazale ale lotului:**

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Demografice<br/>         Număr: 90<br/>         B/F: 44/46<br/>         Vârsta: 62 (±19) ani</p> <p>2. Etiologia IC<br/>         Ischemică și HTA: 76%<br/>         Valvulopatii și alte: 24%</p> <p>3. Clasa funcțională NYHA<br/>         II: 32 bolnavi<br/>         III: 51 bolnavi<br/>         IV: 7 bolnavi</p> | <p>4. Cauzele decompensării:<br/>         embolii pulmonare: 1%<br/>         infectii: 7%<br/>         SCA: 10%<br/>         aritmii: 29%<br/>         abateri terapeutice și nerespectarea regimului alimentar: 53%</p> <p>5. Tratament:<br/>         IEC/ARB: 93%<br/>         BB: 81%<br/>         diuretic: 97%<br/>         digoxin: 31%</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Rezultate:**

Nivelele AUS au fost crescute la 58% dintre bolnavi. Valoarea medie a acidului uric a fost 7,3mg/dl. (tabel)

Parametri	Valoare medie ac. uric
Total bolnavi	7,3 mg/dl
Femei	6,7 mg/dl (N < 6.4 mg/dl)
Barbati	7,7 mg/dl (N < 7.2 mg/dl)
Clasa NYHA II	7,39 mg/dl
Clasa NYHA III	7,83mg/dl
Clasa NYHA IV	6,68 mg/dl
FE > 40% (62,3% din pacienti)	7,45 mg/dl
FE < 40% (37,7% din pacienti)	7,15 mg/dl
Disfuncție diastolică - relaxare întârziată (42%)	6,9 mg/dl
Disfuncție diastolică – pseudonormal (29%)	7,3 mg/dl
Disfuncție diastolică – restrictiv (26%)	7,9 mg/dl (p<0,05)
IC etiologie HTA si BCI	7,4 mg/dl
IC de alte etiologii	7,06 mg/dl



### **Concluzii:**

- Insuficiența cardiacă decompensată care a necesitat internarea în spital s-a asociat cu nivele crescute de AUS la peste 50% dintre bolnavi.
- Nivelele AUS: - nu s-au corelat cu FE sau clasa NYHA,  
- se corelează cu patternul restrictiv al disfuncției diastolice
- Nivelele AUS au fost mai crescute la bolnavii cu IC de cauză hipertensivă sau ischemică.
- Rezultatele sugerează că AUS poate fi un biomarker al agravării IC.

### **Limitele studiului:**

- Studiu retrospectiv
- Lot de bolnavi în care evaluarea ecografică a funcției cardiace s-a făcut neomogen și fără determinarea NT-proBNP
- Au fost incluși în lot bolnavi cu ICC cu FE păstrată
- Modificările acidului uric nu au fost reevaluate pe parcursul internării și nu s-au realizat corelații cu evoluția pacientului
- Sunt necesare noi studii sistematice.

### *Bibliografie selectivă:*

- 1.Stefan D Anker, Andrew JS Coats: Metabolic, functional, and hemodynamic staging for CHF? The Lancet 1996, 348 : 1530
- 2.Anker SD et al. Uric acid and Survival in Chronic Heart Failure: Validation and Application in Metabolic, Functional, and Hemodynamic Staging Circulation, 2003; 107: 1991 - 1997
- 3.Pascual-Figal DA et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. Eur J Heart Fail 2007; 9:518–24.
- 4.Alimonda AL et al. Hyperuricemia in acute heart failure. More than a simple spectator? European Journal of Internal Medicine 2009; 20: 74–79

## **EVALUAREA VIABILITĂȚII MIOCARDICE ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ PRIN ANALIZA MODIFICĂRILOR MORFO- FUNCȚIONALE INDUSE DE ARITMIILE CE REALIZEAZĂ UMLERE VENTRICULARĂ VARIABILĂ- WORKSHOP proiect CNCSIS-UEFISCSU IDEI 587/2008**

**Director de proiect: Prof Dr Ioan Tiberiu Nanea**

**Membrii: Conf. Dr Adriana Mihaela Iliesiu, Dr Gabriela Silvia  
Gheorghe, Dr. Nicolae Paun, Dr Camelia Nicolae, Dr Sorin Visan**



## **Viabilitatea miocardică-parametru biologic esențial în indicația de revascularizație.**

*C.Nicolae, N. Păun, S. Vișan, G. Gheorghe, T. Nanea, Clinica Medicală Caritas, Acad. N. Cajal*

Funcția ventriculului stâng reprezintă cel mai important factor de prognostic la bolnavii cu boală coronariană ischemică. Creșterea numărului bolnavilor cu afecțiune coronariană ischemică reprezintă o importantă problemă clinic. Potențiala reversibilitate a funcției ventriculare stângi reprezintă o importantă considerație clinică la bolnavii cu indicație de revascularizație.

Pentru a defini conceptul de viabilitate miocardică trebuie evocată noțiunea de hibernare miocardică. Hibernarea miocardică reprezintă afectarea la repaus a funcției ventriculului stâng datorită reducerii cronice a fluxului sanguin și care poate fi normalizată prin revascularizare.

Fiziopatologic, hibernarea miocardică reprezintă o condiție prin care miocardul reduce contractilitatea și, în consecință, necesarul de oxigen, pentru a se adapta perfuziei reduse și a asigura viabilitatea celulară.

În acest context, Paolo Camici definește miocardul viabil ca pe un miocard disfuncțional, perfuzat de artere coronare anormale, care nu prezintă cicatrici sau acestea sunt de dimensiuni reduse și care este reperfuzabil funcțional.

Semnificația fenomenului de viabilitate miocardică este diferită de cea a hibernării miocardice; viabilitatea miocardică presupune o definiție prospectivă, care nu implică evidența recuperării după reperfuzie, iar hibernarea miocardică presupune o definiție retrospectivă bazată pe evidența recuperării funcționale după revascularizație.

Viabilitatea miocardică poate fi evaluată electrocardiografic, funcțional, structural și metabolic.

I. Din punct de vedere electrocardiografic, absența undei “Q” având caracter patologic sugerează prezența viabilității miocardice. Această situație se poate regăsi într-o multitudine de variante aflate între cea a unui infarct transmural cu posibilă absență a prezervării viabilității miocardice și cea a unei hibernări transmurale cu posibilă funcție recuperabilă.

II. Din punct de vedere funcțional, viabilitatea miocardică a fost investigată în cursul timpului prin mai multe tehnici:

- 1) Stimularea inotropică funcțională utilizată în anii '60 detecta funcția miocardică “latentă sau reziduală”. Astfel, experimental, Teicholtz (1964), utilizează epinefrina, iar Hood (1969) izoproterenol, însă rezultatele sunt limitate. Se înregistrează astfel răspunsuri atenuate cauzate de hipoperfuzii variabile, care nu induc anomalii de cinetică. Există, de asemenea, riscul accentuării ischemiei în straturile profunde miocardice și fenomenul de “furt coronarian”.
- 2) Potențarea postextrasistolice detectează, de asemenea, funcția miocardică “reziduală”. Dintre toate studiile experimentale și clinice publicate în anii '70, poate cel mai cunoscut este cel comunicat în 1974 de către Dyke, Gorlin, Cohn și Sonnenblick. Astfel, la un grup de 18 pacienți cu boală coronariană ischemică și anomalii de cinetică se induce o extrasistolă programată cu ajutorul unui stimulator (fig. 1).

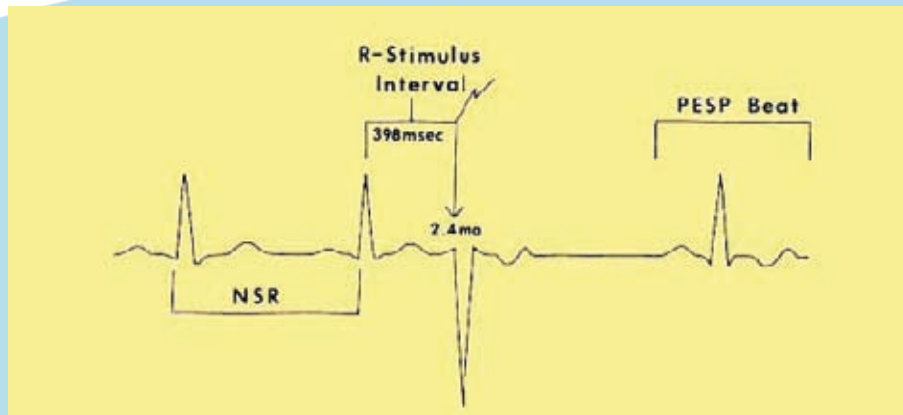


Fig.1 – Inducerea unei extrasistole cu ajutorul unui stimulator *Circulation*, vol.50, oct. 1974

Bolnavii sunt evaluați ventriculografic înainte și după stimulare, utilizându-se următorii parametri: fracția de ejeție, volumul end-sistolic și viteza de scurtare circumferențială. Rezultatele inducerii extrasistolei (vezi fig.2) au constat în ameliorarea parametrilor cardiaci.

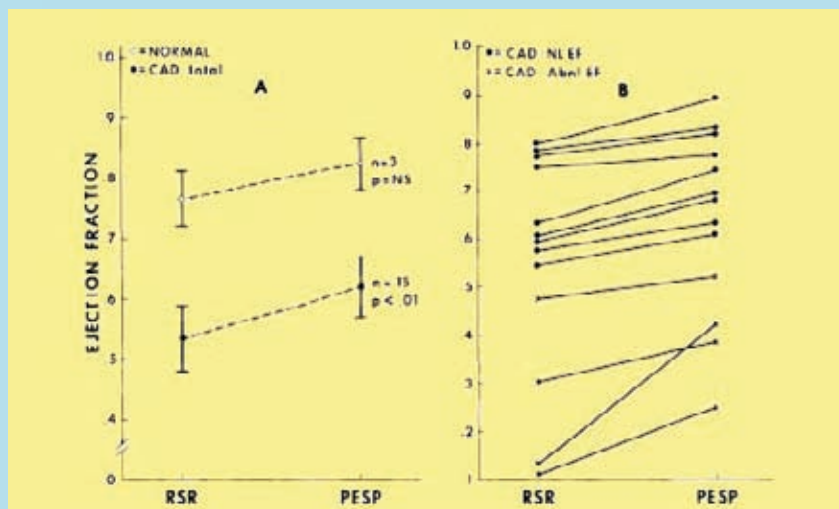


Fig. 2 – Efectul inducerii extrasistolei asupra fracției de ejeție la normal și la bolnavii cu afecțiune coronariană ischemică, *Circulation*, vol.50, oct. 1974

Autorii au dovedit utilizând această metodă că potențarea postextrasistolică poate detecta funcția miocardică reziduală la bolnavii cu boală coronariană ischemică și disfuncție miocardică. Efectul inotrop postextrasistolic poate induce ameliorarea funcțiilor ventriculare cu ameliorarea semnificativă a zonelor hipokinetice și posibilitatea inducerii contracției în zonele akinetice.

- 3) Ecografia cardiacă a cunoscut o dezvoltare clinică de excepție începând cu anii '80 și în privința evaluării funcționale a viabilității miocardice.
- a) Ecografia de stress cu dobutamină este cea mai utilizată metodă clinică de evaluare funcțională a viabilității miocardice (vezi fig.3)

“REZERVA CONTRACTILĂ MIOCARDICĂ”

- DOZE MICI : - 5-10  $\gamma$  / kg corp / MIN

- creșterea contractilității segmentelor disfuncționale/viabile

- DOZE MARI : - 40  $\gamma$  /kg corp / MIN + atropina

Tipuri de răspuns:

1. Răspuns bifazic – ameliorarea kineticii  
- accentuarea anomaliei de cinematică (viabilitate + ischemie)
2. Agravarea kineticii (ischemie – stenoză critică)
3. Ameliorarea susținută (necroză subendocardică)
4. Kinetica modificată – cicatrice

TIPUL : 1 - AMELIORARE DUPA REVASCULARIZATIE

2, 3 - POSIBIL AMELIORARE

4 - FARA AMELIORARE

Sensibilitate : 74 - 87% , Specificitate : 73 - 86%

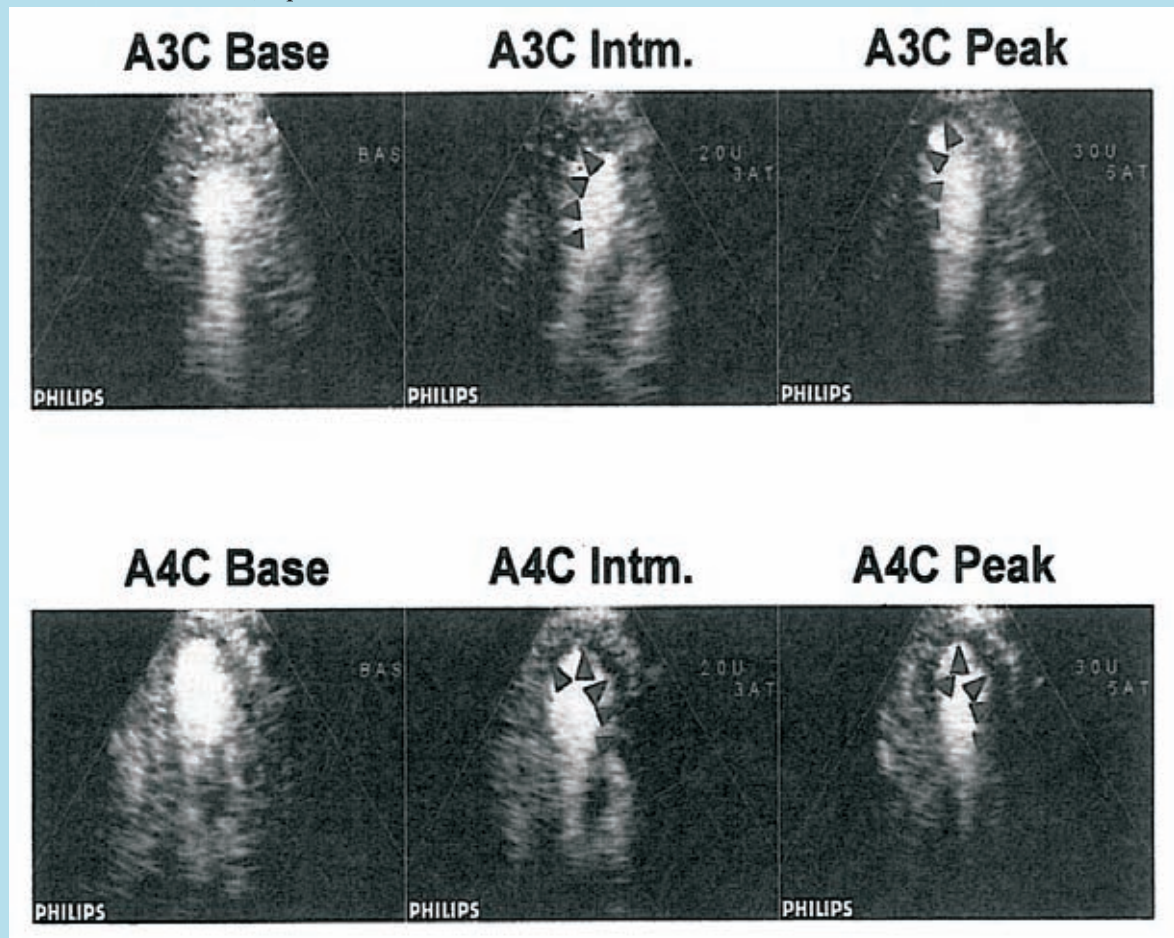


Fig. 3 - Ecografie cardiacă, de stres, cu dobutamină (a) și cu substanțe de contrast (b)

Ecografia de stress utilizează agenți farmacologici și efortul fizic (vezi fig.4)

EFORT FIZIC	FARMACOLOGIC
EFORT - COVOR RULANT	DOBUTAMINA
CICLOERGOMETRU	DIPIRIDAMOL
“HANDGRIP”	DIPIRIDAMOL / DOBUTAMINA
URCAT SCARI	ADENOZINA
	PACING
	ERGONOVINA

Fig.4. Modalitățile de efectuare a ecocardiografiei de stress

Pentru evaluarea cineticii parietale se utilizează indicele de cinetică parietală, obținut prin delimitarea în 17 segmente a pereților ventriculului stâng (vezi fig. 5)

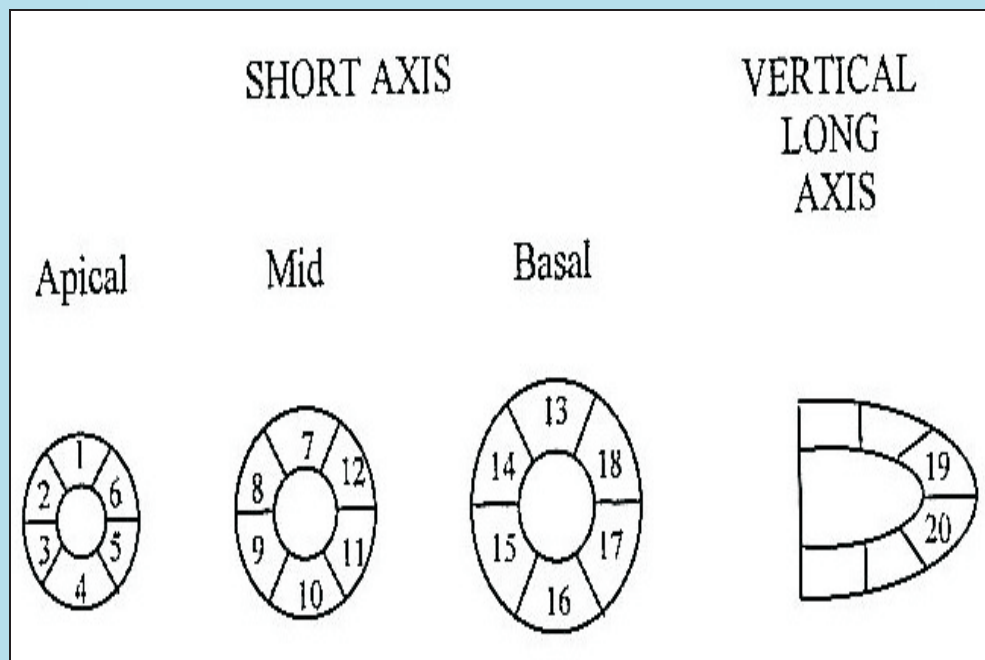


Fig.5 – Segmentarea pereților VS conform recomandărilor AHA

Se recomandă astfel, pentru atingerea unui prognostic favorabil după revascularizație, obținerea a minimum 5 puncte.

Testul de efort cu dobutamină poate prezenta riscuri; cazul comunicat în literatura de specialitate (fig.6) se referă la un pacient care a prezentat infarct miocardic acut cu supradenivelare ST urmat de asistolă. Imaginile obținute la finalul probei decelau dilatație apicală. Bolnavul a fost resuscitat, iar coronarografia efectuată, urmată de by-pass, a arătat obstrucție a trunchiului comun.

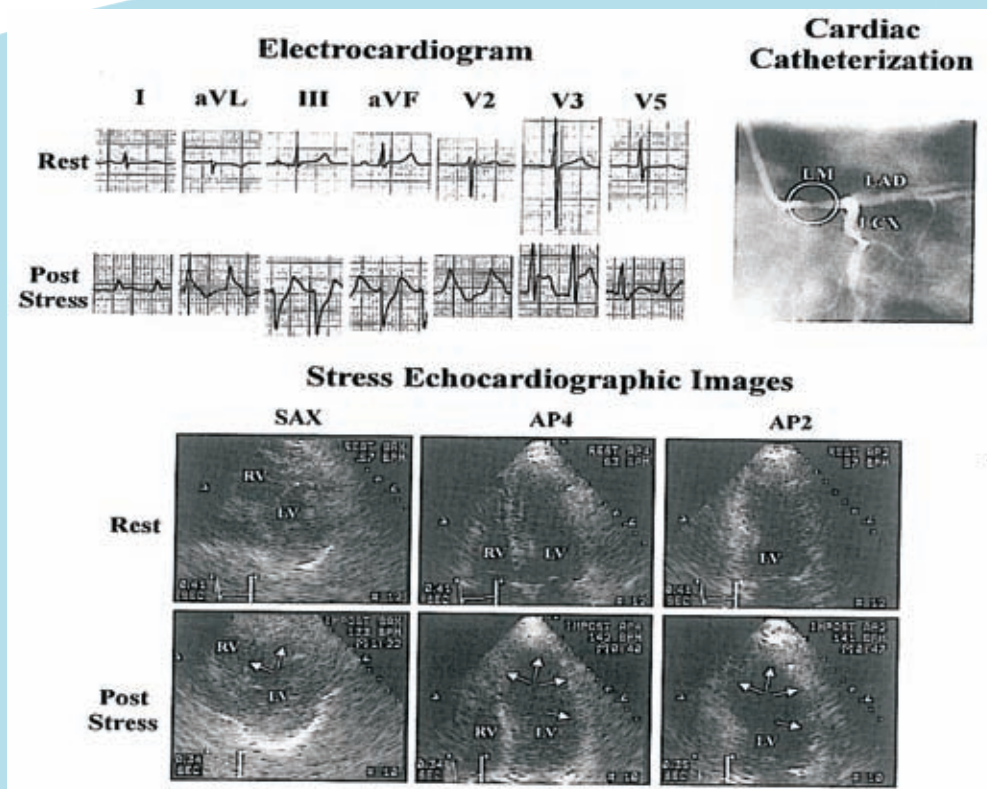


Fig.6 – Oprire cardiacă după ecografia de stress cu dobutamină

Ecografia de contrast presupune folosirea microparticulelor de  $7\mu$ ; acestea rămân în spațiulvascular și permit obținerea unor imagini cu rezoluție superioară după testul de stress fizic sau farmacologic.

- b) Ecografia cardiacă tip “strain”, modalitatea “tissue Doppler” sau a scalei gri, permite calculul deformării cu ajutorul fracției de scurtare longitudinală și a fracției de scurtare radială. Tehnica prezintă limite cauzate de orientarea complexă a miofibrilelor, de necesitatea unei ferestre ecografice de calitate și de dependența de unghiul de insonație.

III. Evaluarea structurală a viabilității miocardice se bazează pe utilizarea tehnicilor nucleare de imagistică. Premisa care stă la baza acestor investigații o constituie prezența fluxului coronarian suficient la nivelul miocardului hibernant pentru a susține integritatea structurală. Conform recomandărilor actuale, bolnavii care prezintă indicație de revascularizație îndeplinesc criteriul de evaluare a viabilității miocardice atât prin tehnica ecografică, cât și prin cea nucleară.

Evaluarea radionuclidică prin tehnica Single Photon Emission Tomography (SPECT) utilizează trăsori marcați radioactiv: taliu  $^{201}$ , tehneciu  $^{99}$ , rubidiu  $^{82}$  sau agenți noi în studiu, cum este  $^{18}\text{F}$ BNS74715802. Radiotrasorii sunt considerați analogi de K a căror dinamică presupune prezența membranelor celulare intacte care conțin K, reflectând astfel spațiul tisular viabil. Taliu  $^{201}$  prezintă un timp de înjumătățire de 73h, care cunoaște un vârf de concentrație la 5 min de la injectare și o redistribuție precoce și tardivă la 3-4h și la 24h respectiv. Aceasta este corelată cu rata de clearance din miocard, astfel încât în miocardul ischemic rata de clearance este scăzută, permițând apariția fenomenului de “differential washout”.

În repaus miocardul viabil dar ischemic se caracterizează prin extinderea defectului inițial de la injectare la 3-4h.

La efort viabilitatea miocardică se evidențiază prin reversibilitatea defectului de la vârful efortului la momentul de redistribuție precoce(3-4h) și tardivă(24h). miocardul sever ischemic dar viabil se comportă prin absența redistribuției precoce și tardive a radiotrasorului. Pentru identificarea acestei situații se reinjectează la 24h o doză redusă (1mCi) ded radiotrasor, care decelează miocard viabil. Taliul este transportat intracelular prin Na/K adenozintrifosfataza și prin fenomenul de difuzie facilitată.

Technețiul este cunoscut în variantele sestamibi, tetrofosmin și teboroxim(neaprobat pentru utilizare de către FDA). Technețiul prezintă un timp de înjumătățire de 6h, conferind astfel o dinamică diferită față de taliu, fiind necesară injectarea la vârful efortului și în repaus. Cunoaște o redistribuție minimă, traversând membranele celulare intacte prin gradient electrochimic și fiind reținut în mitocondrii.

Taliul și technețiu pot fi folosiți împreună în studiile duale (vezi fig.7)

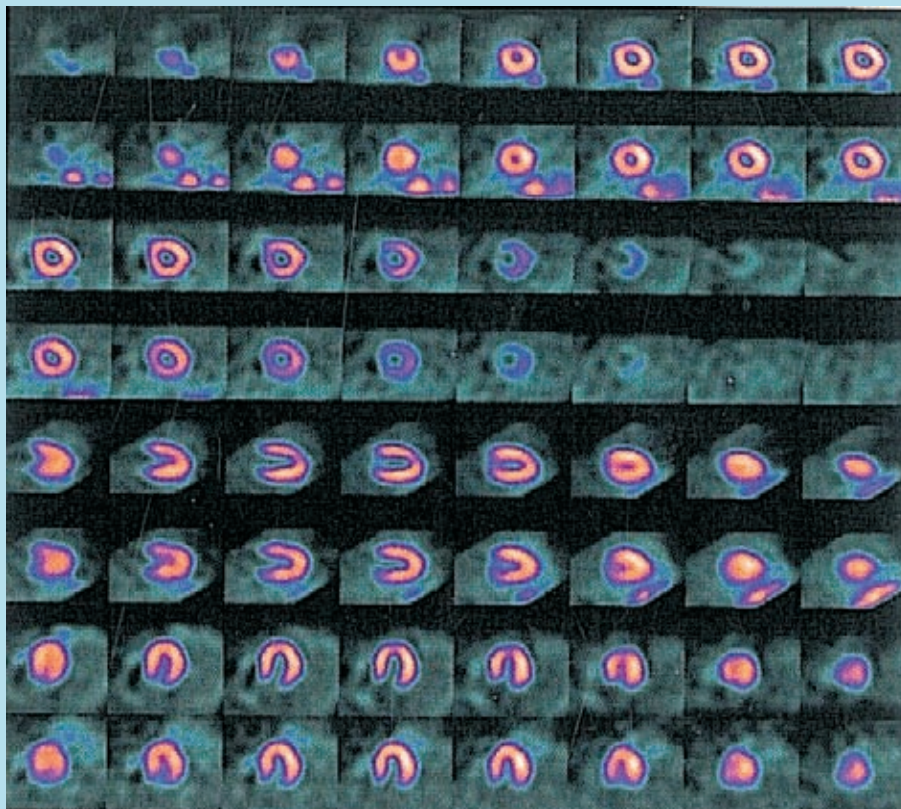


Fig.7 – SPECT cu technețiu sestamibi și cu taliu(ultimele 4 rânduri)

Tehnicile radionuclidice sunt limitate de expunerea la radiații ionizante, de rezoluția parțială redusă cu prezența artefactelor. Ameliorarea performanțelor diagnostice se poate efectua prin tehnica „multislice computed tomography”(MCT)(vezi fig.8)

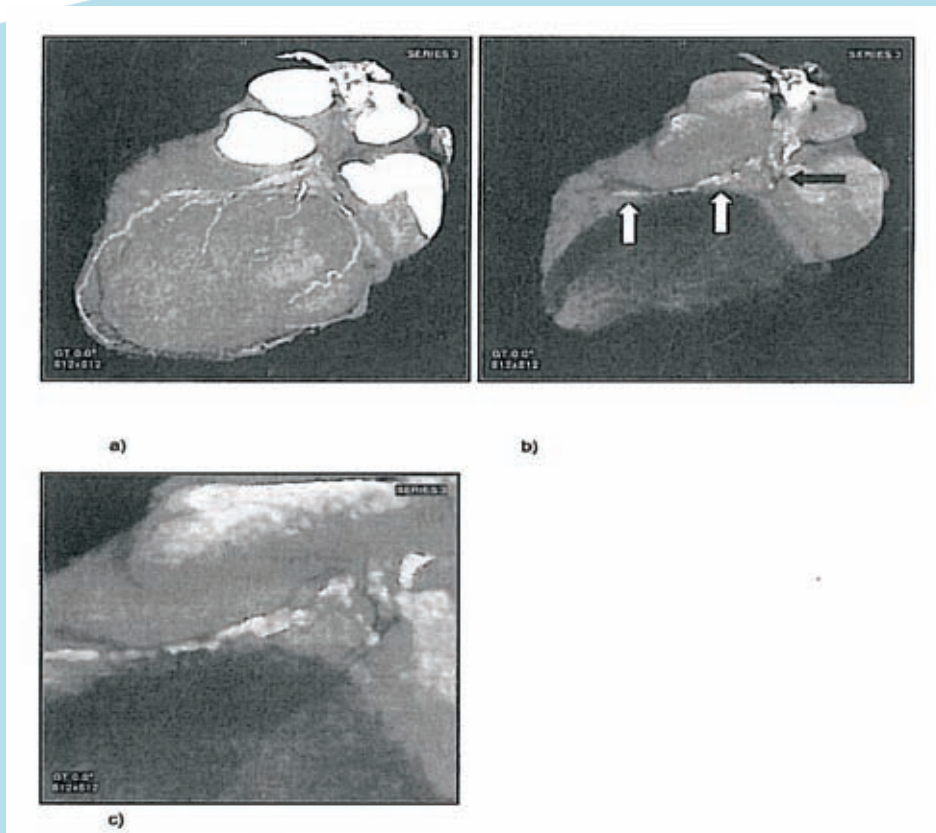


Fig.8 – Imagine MCT: a)vizualizarea vascularizației coronariene b)scor de calcificare crescut c)imagine mărită cu depozite crescute de calciu Feigenbaum' Ecocardiography

Evaluarea structurală a viabilității miocardice printehnica rezonanței magnetice nucleare utilizează agenții de contrast ca gadolinium pentru a decela defectele de perfuzie, obstrucția microvasculară și zonele de cicatrice. Gadoliniumul nu pătrunde în celulele cu membrana celulară intactă și se acumulează în spațiul extracelular în exces, reprezentat de fibroză. La 15min de la injecție nu se regăsește în miocardul normal, persistan în forma semnalului luminos („light is dead”) în zonele de cicatrice sau infarct. Viabilitatea miocardică presupune absența semnalelor luminoase în zonele hipokinetice cu grosime mai mică de 5mm.

IV. Evaluarea metabolică a viabilității miocardice utilizează tehnica tomografiei cu emisie de pozitroni(PET). Principiul metodei îl constituie păstrarea metabolismului intermediar în calulele miocardice viabile. Metabolitul utilizat este  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxiglucoza administrat după încărcare cu glucoză succesiv unei perioade de post alimentar („hiperinsulinemic euglicemic clamp”). Este facilitată astfel preluarea deoxiglucozei de către miocite cu obținerea a două tipuri de comportamente: 1-„flow metabolic match”, în care se înregistrează reducerea concomitentă a fluxului și a captării(leziuni ireversibile) și 2-„flow metabolic mismatch”, cu păstrarea relativă a captării cu defect de perfuzie(miocard viabil). Metoda este des utilizată (fig.9) în asociere cu tehnici de perfuzie radionuclidică.

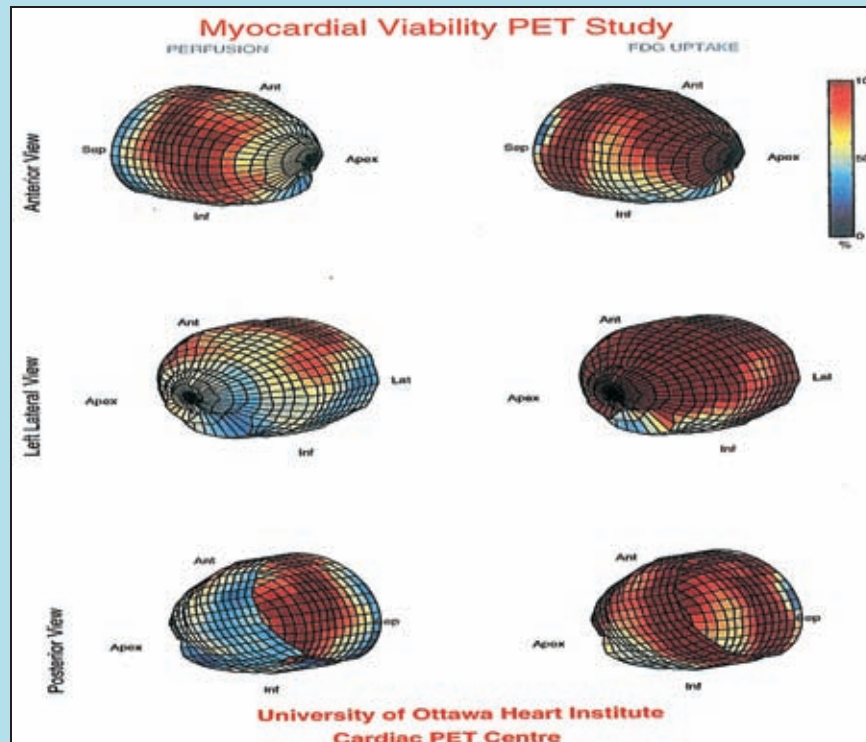


Fig.9 - Distribuția tridimensională obținută prin perfuzie cu tehneciu, sestamibi și captare metabolică cu deoxiglucoză, *Circulation*, nov. 1998

Limitele metodei constau în dependența de statusul postprandial, prezența diabetului și/sau a rezistenței la insulină, de severitatea ischemiei, nivelul de catecolamine.

În ultimele două decenii au fost publicate nenumărate studii care analizau comparativ sensibilitatea și specificitatea diferitelor tehnici de evaluare a viabilității. Un studiu recent arată importanța comparabilă a tehnicii „speckle tracking” versus IRM+contrast.(vezi fig.10,11,12) (J. Nuc. Cardiol. 2010; 17; 646-54)

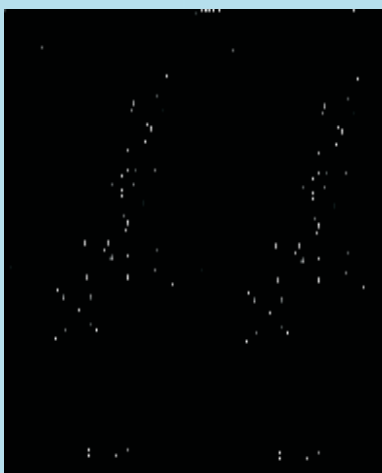


Fig.10 - relația între imaginea funcțională automată strain și scorul cicatriceal RMN

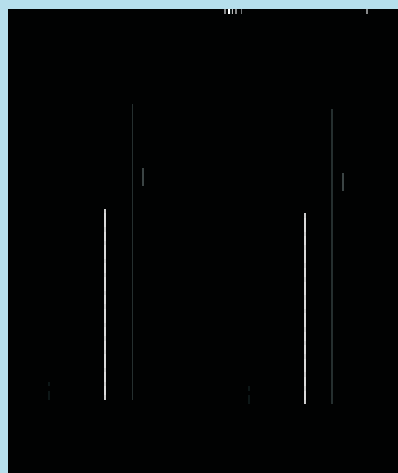


Fig.11-deformare regionala a zonei cicatriceale la RMN



Fig.12-cicatrice transmurală în segm. grupate corespunzător regiunilor ecografice



Trialul clinic cel mai cunoscut – PARR 2 – a înrolat între 2000 și 2004 prin 9 centre 430 de pacienți. Bolnavii prezentau boală coronariană cu disfuncție ventriculară și FE<35%, care aveau indicație pentru revascularizație. Tehnica utilizată pentru decelarea viabilității miocardice a fost PET-deoxiglucoză în combinație cu tehnica de perfuzie radioizotopică cu <sup>99</sup>Tc. Trialul este cel mai mare studiu randomizat care evaluează utilitatea PET-FDG în stabilirea evoluției clinice. Concluziile trialului arată că evenimentele cardiovasculare reduse la 1 an în grupul asistat PET nu prezintă semnificație statistică față de grupul tratat standard. Beneficii s-au înregistrat totuși la grupul care a urmat indicațiile PET. Neaderența la recomandările PARR2 reprezintă limita principală a acestui studiu.

Trialurile STICH și HEART, care includ bolnavi coronarieni cu FE<35% sunt în derulare. Trialul STICH a comunicat primele date preliminare în martie 2010 și acestea au consemnat că prezența viabilității miocardice se asociază cu afectarea mai puțin severă a structurilor cardiace.

O primă metaanaliză publicată în 2002(fig.13) analizează 24 de studii cuprinzând în total 3088 de bolnavi. Studiile evaluează supraviețuirea pacienților care au beneficiat de revascularizație versus cei tratați medical după evaluarea viabilității miocardice.

**Table 1. Individual Studies**

Technique	Author	Year	Imaging Technique	Viability Criterion	Patients Entered	Age (yrs)	Follow up (months)	LVEF (%)	
Thallium	Giola (14)	1995	rest/redistribution TI SPECT	TI uptake score	85	65	31	30	
	Giola (15)	1996	rest/redistribution TI SPECT	rest redistribution	89	69	31	27	
	Payley (18)	1997	rest/redistribution planar TI	Viability index 0.67	70	66	37	28	
	Petretta (19)	1997	rest/reinjection TI SPECT	TI uptake score	104	57	22	40	
	Cuocolo (24)	1998	rest/redistribution TI SPECT	rest redistribution	84	55	17	37	
	Paquet (31)	1999	stress/rest/reinjection TI SPECT	TI reversibility	141	62	33	35	
	FDG	Eitman (8)	1992	FDG PET	flow/FDG mismatch	110	59	12	34
		Tamaki (9)	1993	stress redistribution TI SPECT/ FDG PET	FDG uptake	158	60	23	46
		Yoshida (10)	1993	rubidium/FDG PET	Rubidium/FDG uptake	35	54	36	44
		Dreyfus (12)	1994	rest redistribution TI SPECT/ FDG PET	rest redistribution/FDG uptake	50	58	18	23
Di Carli (11)		1994	FDG PET	flow/FDG mismatch	107	65	14	25	
Lee (13)		1994	FDG PET	flow/FDG mismatch	137	62	17	38	
Hass (17)		1997	FDG PET	FDG uptake	34	62	15	28	
Vom Dahl (20)		1997	multi SPECT/FDG PET	flow/FDG mismatch	161	57	29	45	
Di Carli (25)		1998	FDG PET	flow/FDG mismatch	93	68	46	25	
Beanlands (23)		1998	multi SPECT/FDG PET	viability score	85	62	18	26	
Echocardiography	Huitink (26)	1998	rest planar TI and FDG	flow/FDG mismatch	59	61	47	51	
	Williams (16)	1996	DASE	regional wall motion	136	67	16	30	
	Afidi (21)	1998	DASE	-	353	64	18	27	
	Anselmi (22)	1998	LDDE	-	210	59	16	33	
	Meluzin (27)	1998	LDDE	-	274	58	20	35	
	Smarr (33)	1999	DASE	-	350	61	18	30	
	Senior (32)	1999	LDDE	-	87	62	40	25	
	Bax (30)	1999	DASE	-	76	61	19	28	
						3,088	61	25	33

DASE = dobutamine/atropine stress echocardiography, FDG = F-18 fluorodeoxyglucose, LDDE = low-dose dobutamine echocardiography, multi = Tc-99m sestamibi, PET = positron emission tomography, SPECT = single photon emission computed tomography, TI = thallium.

Fig.13 – testarea viabilității miocardice și impactul revascularizației (J. Nuc. Cardiol. 2010; 17; 646-54)

Rezultatele obținute (fig.14,15) au demonstrat o puternică asociație între viabilitatea miocardică dovedită la testele noninvazive și supraviețuirea ameliorată după revascularizație la bolnavii cu boală coronariană ischemică și disfuncție de ventricul stâng. Absența viabilității a fost asociată cu absența unei diferențe semnificative în evoluție, indiferent de strategia terapeutică.

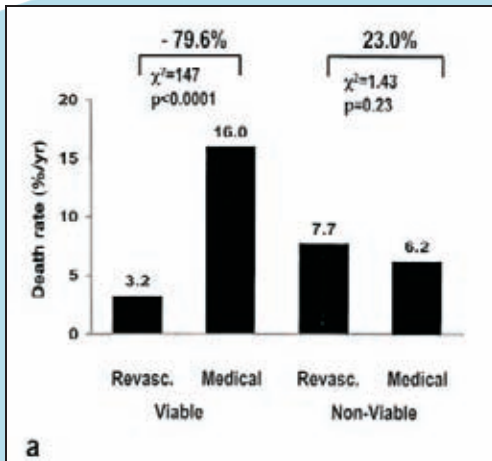


Fig.14-rata de deces la bolnavii cu și fără viabilitate

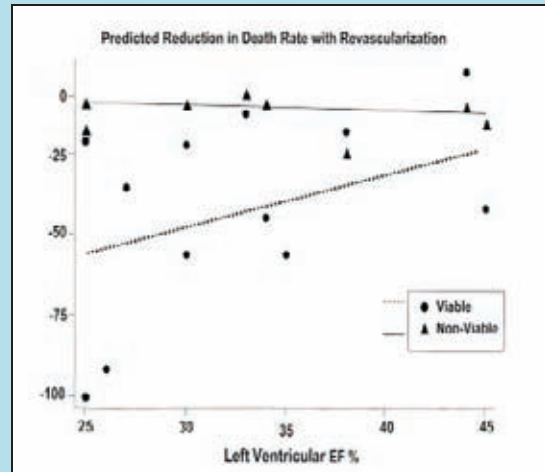


Fig.15-relația între FE și reversibilitatea prezisă la Pacienți cu miocard viabil (1)

Ultima metaanaliză publicată în 2010 (fig.16,17) a analizat 29 de studii publicate până în 2008.

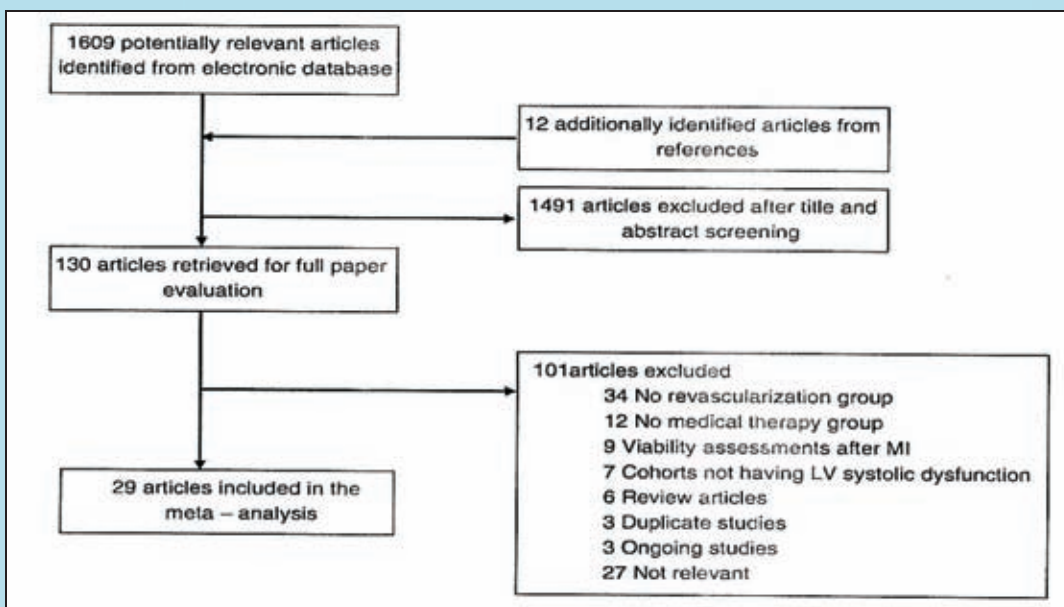


Fig.16 – metaanaliză, Cantitatea de miocard viabil necesar pentru a ameliora supraviețuirea după revascularizație. *J. Nuc. Cardiol.* 2010; 17; 646-54

Imaging techniques (number of studies)	Mean viable myocardium (SD), %	Optimal threshold for viability, %
PET overall (N = 7)	21 (13)	25.8 (16.6-35.0)
PET with FDG/NH <sub>3</sub> (N = 3)	20 (15)	22.5 (10.1-34.8)
PET with FDG/Tc-99m (N = 3)	22 (16)	29.2 (20.7-37.8)
Stress echo overall (N = 8)	32 (24)	35.9 (31.6-40.3)
Stress echo with LDDE (N = 4)	33 (28)	33.6 (27.4-39.8)
Stress echo with HDDE (N = 2)	35 (31)	44.1 (37.2-50.9)
SPECT overall (N = 6)	38 (25)	38.7 (27.7-49.7)
SPECT with Tl-201 (N = 5)	41 (35)	38.0 (26.2-49.7)

*Echo, Echocardiography; FDG, fluorine-18 fluorodeoxyglucose; HDDE, high-dose dobutamine echocardiography; LDDE, low-dose dobutamine echocardiography; NH<sub>3</sub>, nitrogen-13 ammonia; PET, positron emission tomography; SD, standard deviation; Tc-99m, technetium-99m; and Tl-201, thallium-201.*

Fig.17-valorile cutoff optime pentru prezența viabilității (1)

Analiza a avut scopul de a determina valoarea cutoff de miocard viabil indiferent de tehnica utilizată, pentru care revascularizația să ofere un beneficiu de supraviețuire. Astfel, cantitatea de miocard viabil (vezi fig.17) determinat a fost diferit pentru fiecare din tehnicile diferite de evaluare. Alte concluzii ale metaanalizei au fost: a) bolnavii cu disfuncție de ventricul stâng prezintă riscul periprocedural cel mai crescut; b) prezența anginei în contextul disfuncției severe de ventricul stâng reprezintă un marker de prognostic favorabil după revascularizație; c) se înregistrează o tendință de creștere a mortalității la bolnavii revascularizați, dar fără dovada viabilității miocardice.

### Concluzii

I. Prezența viabilității miocardice se corelează cu ameliorarea supraviețuirii după revascularizație la bolnavii cu boală coronariană ischemică și disfuncție ventriculară stângă

II. Probabilitatea ameliorării supraviețuirii este cea mai pronunțată la bolnavii cu viabilitate miocardică și disfuncție severă a ventriculului stâng

III. Nu este dovedit beneficiu clinic și/sau evoluție favorabilă la bolnavii fără dovada viabilității

IV. Există dovedită corelație inversă între severitatea disfuncției ventriculare și prognosticul după revascularizație la bolnavii cu viabilitate miocardică

V. Tehnicile imagistice de evaluare a viabilității miocardice sunt utile în formularea indicației de revascularizație

VI. Studiul viabilității miocardice presupune limite: absența unui protocol standardizat, limite tehnice care impun dificultăți în compararea rezultatelor, interpunerea în dinamică a regiunilor adiacente care prezintă kinetică diferită.

#### Bibliografie selectivă

1. J. Nuc. Cardiol. 2010; 17; 646-54
2. Circulation, nov. 1998
3. Feigenbaum Echocardiography 7<sup>th</sup> edition, 2010, Wolters Kluwer
4. Circulation, Vol.50, Oct 1974

## Rezerva miocardică diastolică -relații morfo-funcționale

G. Gheorghe, A. Ilieșiu, N. Păun, C. Nicolae, S. Vișan, T. Naneu, Clinica Medicală “Caritas”, Acad N. Cajal, București

Funcția diastolică a ventriculului stâng este compusă dintr-o secvență complexă de evenimente dependente de:

- Proprietățile intrinseci ale miocardului
  - Reculul elastic și suțțiunea ventriculară
  - Relaxarea activă
  - Complanța ventriculară
- Caracteristicile de umplere
  - Presarcina
  - Funcția atrială
  - Deplasarea inelului mitral
- Factori adjuvanți
  - Frecvența cardiacă
  - Postsarcina
  - Pericardul și umplerea ventriculului drept

Diastola debutează cu reducerea presiunii în ventriculul stâng, puțin înainte de închiderea valvelor atrio-ventriculare și se termină cu închiderea valvei mitrale (fig. 1) incluzând mai multe faze: suțțiunea și relaxarea activă, umplerea precoce, diastaza și umplerea tardivă, prin contracția atrială (fig. 2)

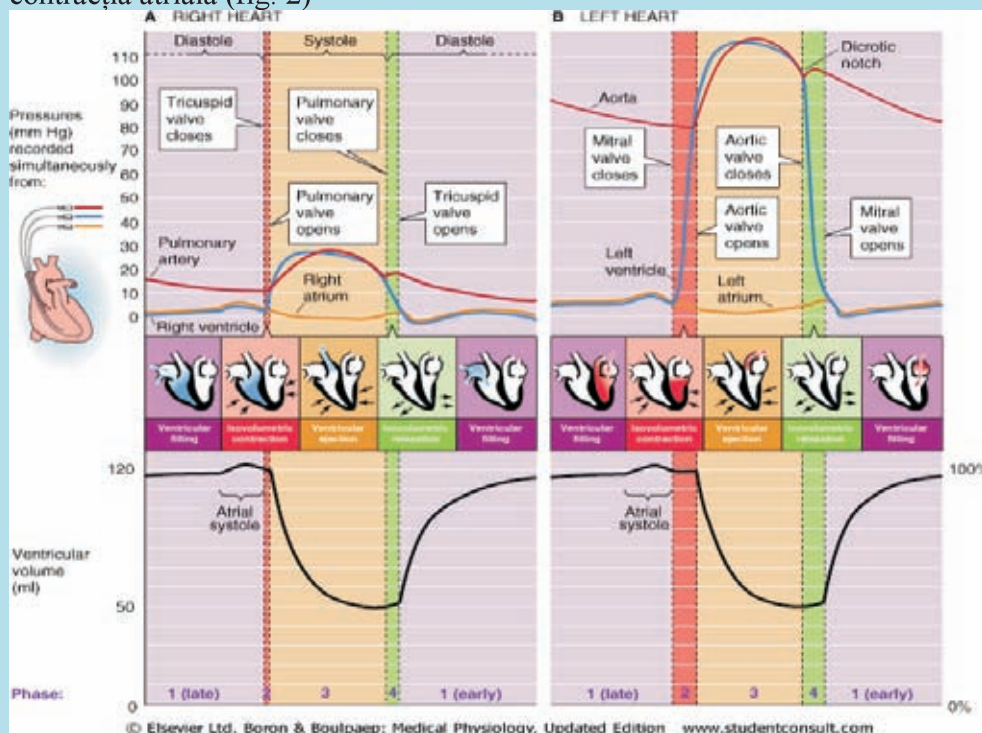


Fig. 1. Fazele ciclului cardiac.

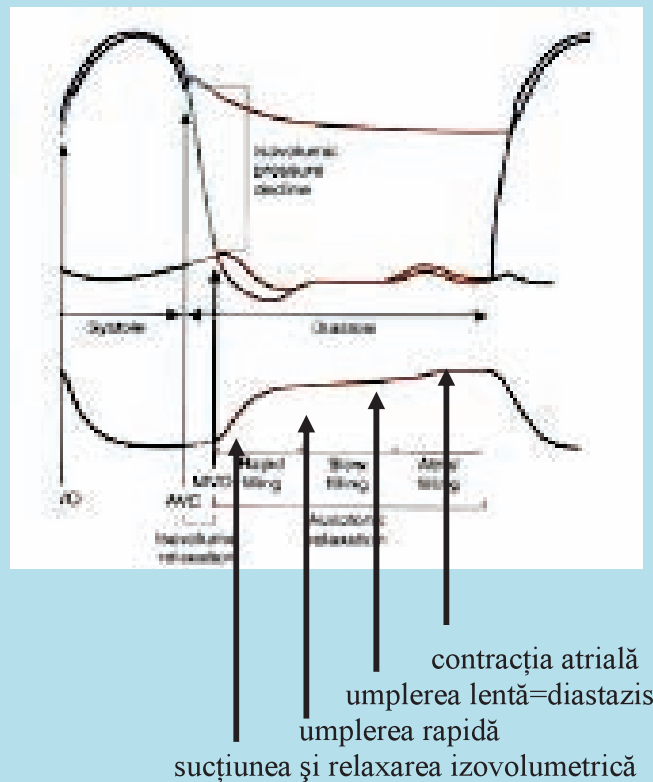


Fig. 2 Etapele diastolei (4).

**Sucțiunea** sau reculul elastic este definită experimental ca presiunea intraventriculară negativă când ventriculul se relaxează complet, în absența umplerii. La om, un model poate fi realizat în valvuloplastia mitrală cu balon. În timpul inflației balonului orificiul mitral este ocluzionat iar fluxul mitral este nul. La 17 pacienți investigați în timpul valvulopatiei cu balon s-a arătat că presiunea intraventriculară scade sub zero iar valoarea negativă de vârf (-2; -12 mmHg) se corelează cu indexul volumului telesistolic ( $r=0,8, p=0,0001$ ). Energia elastică stocată în timpul contracției este eliberată în timpul relaxării ca recul elastic. Aceasta depinde de gradul scurtării sarcomerelor, adică de volumul telesistolic, este influențată de contractilitatea cardiacă, compoziția matricei extracelulare, proteinele sarcomerice cum este titina, proprietățile vâsco-elastice. Efectul de sucțiune este maxim în cordul cu volum telesistolic redus și fracție de ejeecție mare.

**Relaxarea activă** se face cu consum de energie, întrucât implică hidroliza ATP pentru desfacerea legăturilor actină-miozină și reintroducerea Ca în reticulul sarcoplasmatic. Presiunea intraventriculară scade rapid în timpul relaxării izovolumetrice (presiune de relaxare, PR) și evoluează ca o undă monoexponențială caracterizată printr-o constantă de timp tau ( $\tau$ ) determinată invaziv ( $N=30-40$  ms). Tau este timpul necesar presiunii din VS să scadă la aproximativ 2/3 din valoarea sa inițială. Scăderea presiunii depinde și de forțe mecanice pasive: dacă relaxarea este lentă, cresc presiunile de umplere precoce iar, când relaxarea este foarte lentă, și presiunile de umplere tardive. Acest fapt se produce mai ales la frecvențe înalte, cum ar fi la efort. Totuși, în general, relaxarea lentă crește presiunile de umplere precoce și nu pe cele tardive.

**Umplerea precoce** este datorată gradientului transmitral (aproximativ 5 mmHg) prin scăderea presiunii în timpul relaxării izovolumetrice și asigură 80% din umplerea ventriculară. Umplerea ventriculară se face inițial fără creșterea presiunii intraventriculare (PM) (fig. 3)

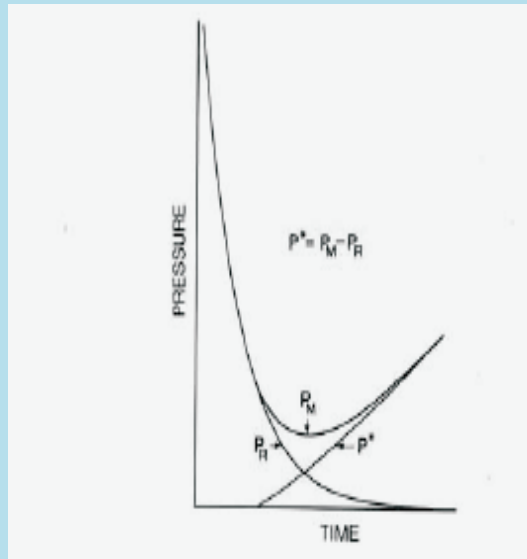


Fig. 3 Umplerea ventriculară în timpul distolei precoce se face fără creșterea presiunii intraventriculare (PM). Presiunea diastolică instantanee în VS măsurată (PM) ca sumă a presiunii de relaxare (PR) și a presiunii pasive de umplere (P\*) (5)

**Diastazisul** apare după umplerea rapidă, când presiunile din VS și AS se egalizează și fluxul transmitral încetează.

**Contractia atrială** crează un gradient final atrio-ventricular care asigură trecerea sângelui din atriilor în ventriculi și contribuie cu 20% la umplerea ventriculară.

Relația dintre presiunea intraventriculară și volumul ventricular definește **compliancea ventriculară**: variația de volum ventricular pentru o variație dată de presiune

- Se poate măsura rigiditatea pasivă diastolică a inimii măsurând presiunea la diverse volume cardiace.
- Această relație liniară este adesea descrisă printr-o funcție exponențială și exprimată prin coeficientul exponențial al rigidității beta, care descrie relația presiune diastolică-volum.
- Compliancea ventriculară (DPDV) variază cu rigiditatea pereților ventriculului, presarcina și influența pericardului și a ventriculului drept.
- La normali, variația de volum se face cu variații minime de presiune intraventriculare (fig 4, a). Reducerea compliancei ventriculare face ca să fie necesare presiuni mai mari pentru a realiza același volum de umplere (fig 4 b). Când reducerea compliancei se datorează structurilor vecine VS (pericard, dilatarea VD), cresc de la început presiunile de umplere (fig 4c). La unii pacienți umplerea se face cu creșteri mari ale presiunii diastolice, pe panta abruptă a curbei presiune-volum (fig 4d)
- Scăderea compliancei ventriculare diastolice este descrisă prin creșterea curburii drepte ce reflectă relația presiune-volum, creșterea valorii beta, conform ecuației

$$P = \alpha e^{\beta V} + P_0$$

, unde  $\alpha$  este un coeficient scalar,  $V$  =volumul,  $P_0$ = presiunea intraventriculară la momentul  $V=0$

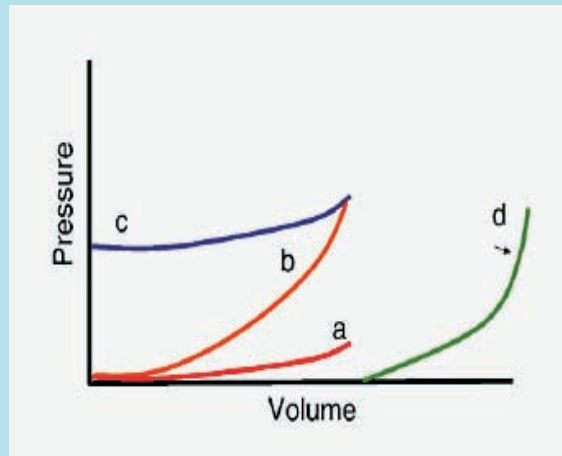


Fig 4 a,b,c,d. Variația complianței ventriculare în insuficiența VS ușoară (b), severă (d) și în tamponada cardiacă (c), față de normal (a) (4).

Umplerea ventriculară crează premisele dezvoltării de tensiune pasivă și activă de către miocard.

**Tensiune pasivă:** umplerea ventriculară întinde miocitele și crează o tensiune pasivă în fibre. Tensiunea pasivă începe să crească la dimensiuni mici ale sarcomerului și atinge optimul la 2,2  $\mu\text{m}$ . Structurile necontractile (elastice) ale muschiului cardiac sunt mai puțin distensibile decât ale muschiului scheletic. Cea mai importantă componentă elastică este proteina **titina**.

**Tensiunea activă:** crește brusc când lungimea sarcomerului variază de la 1,8 la 2,2  $\mu\text{m}$ , probabil prin două mecanisme:

- La creșterea lungimii sarcomerului peste 1,8  $\mu\text{m}$  crește sensibilitatea miofilamentelor la Ca. Se recrutează mai multe legături între miofilamentele de actină și miozină.
- Creșterea lungimii sarcomerului peste 1,8  $\mu\text{m}$  activează canalele de Ca sensibile la întindere și crește intrarea Ca din mediul extracelular.
- Când lungimea sarcomerului depășește 2,4  $\mu\text{m}$ , tensiunea activă scade repede **Titina** crește rigiditatea pasivă a muschiului cardiac și împiedică dezvoltarea tensiunii active la lungimi mari ale sarcomerelor

Punerea sub tensiune a miocitelor în timpul diastolei și alungirea sarcomerelor la nivelul optim de 2,2  $\mu\text{m}$  preced și condiționează contracția ventriculară sistolică.

**Diastola și sistola sunt interdependente la multiple nivele:**

- Reculul elastic și suțiuina depind de gradul de golire al ventriculului stâng în timpul sistolei
- Alungirea fibrei miocardice în timpul diastolei, dependentă de condițiile de umplere și de complianța ventriculară, condiționează forța de contracție (legea Starling)

Caracteristicile diastolei ventriculului stâng sunt influențate de factori externi:

- Umplerea VD și pericardul. 40% din presiunea diastolică a VS rezultă din influența forțelor extraventriculare care își au originea în umplerea ventriculului drept și presiunea intrapericardică. Pentru a determina corect rigiditatea VS (DPVR) ar trebui măsurată presiunea transmurală a VS, mai degrabă decât presiunea intracavitară, în timpul diastazei.
- Hiperactivitatea simpatică are efecte duale. Pe de o parte, duce la retenție hidrică și creșterea presiunilor de umplere ventriculară, chiar în absența disfuncției diastolice; pe de altă parte, prin influențarea mecanismelor celulare, favorizează relaxarea diastolică.

- Postsarcina crescută reduce relaxarea cardiacă, mai ales când creșterea de postsarcina apare tardiv în timpul ejeției. Îmbătrânirea vasculară duce la creșterea postsarcinii în ejeția tardivă. Fosforilarea TnI ar fi importantă în interdependența dintre postsarcină și relaxare. Există controverse în privința gradului în care alungirea fazei inițiale a relaxării, evaluată prin constanta  $\tau$  (N 30-40 milisec) crește presiunea telediastolică. Normal, presiunea în VS scade cu  $< 2$  mmHg după aprox 125 msec. Diastola în general durează 400 msec. Chiar alungirea importantă a constantei  $\tau$  este improbabil să ducă la creșterea importantă a presiunii telediastolice. Experimental, la animale, postsarcina trebuie să crească la 80% din maximum contracției isovolumetrice pentru a crește presiunea telediastolice.

**Mecanismele biochimice** ale relaxării ventriculare sunt complexe:

- eliminarea Ca în lichidul extracelular;
- recaptarea Ca în reticulul sarcoplasmatic;
- disocierea Ca de troponina C.

Ultimele 2 procese sunt intens reglate. Relaxarea diastolică este un proces consumator de energie. Ca se desprinde de filamentele de TnC și este reintrodus în reticulul sarcoplasmatic (via SERCA2a) sau expulzat în afara celulei (via receptorii NCX)

SERCA2a este reglată negativ de fosfolambam (PLB). Când SERCA2a este fosforilată cu proteinkinaza A (PKA) sau kinazele Ca-calmodulin dependente, inhibiția prin PLB este atenuată și se accelerează relaxarea. Disociația Ca de troponina C se produce când Ca intracelular scade.  $\beta_1$  agoniștii accelerează relaxarea favorizând fosforilarea troponinei I, care crește disocierea Ca de troponina C (fig. 5).

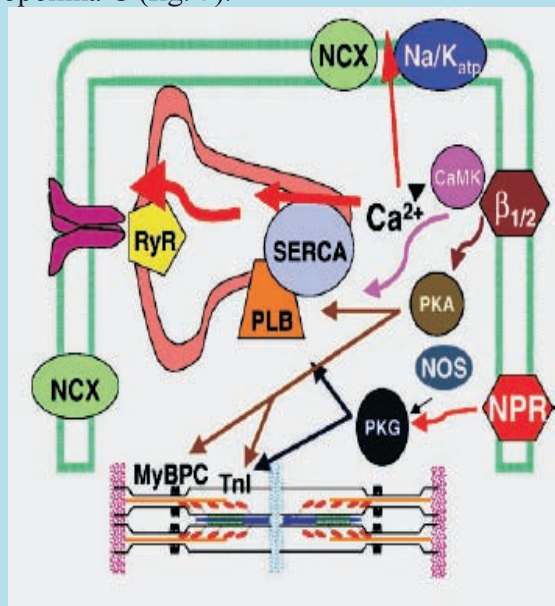


Fig. 5. Mecanismele moleculare ale relaxării active în diastola ventriculară (vezi textul) (5)

**Viteza de relaxare este influențată de:**

- **Sensibilitatea miofilamentelor la Ca:** reglată de
  - proteinele filamentelor subțiri, mai ales **troponina I**. AMP c și fosforilarea troponinei I prin sistemul guanozin monofosfat dependent de PK, modulată de activarea sistemului  $\beta$ adrenergic și sistemul oxid nitric/peptidele natriuretice, scad aviditatea de legare a Ca și accelerează relaxarea.
  - **PKA și Rho-kinaza**, care acționează asupra TnT, reduce contracția și prelungeste relaxarea în insuficiența cardiacă



- **creșterea fosforilării PLB**, legată de scăderea activității PKA, CaMK și/sau creșterea activității protein fosfatazei (PPI), determină relaxare accentuată.
  - **Recul elastic al elementelor comprimate în timpul contracției ventriculare: titina**
    - Titina străbate întregul sarcomer și este exprimată ca 2 isoforme: mică, mai rigidă, (N2B); mare, mai compliantă, (N2BA). Aceste isoforme sunt exprimate în grade diferite la diferite specii, în diferite momente, în timpul dezvoltării cordului și în insuficiența cardiacă. Când miocitele se scurtează sub o anumită limită de echilibru, titina reinstaurează rapid dimensiunea inițială. Fosforilarea ei afectează relaxarea precoce. În timpul distensiei ventriculare diastolice, titina, prin proprietățile ei visco-elastice, conferă rezistența la deformare.
  - **Matricea extracelulară:** cantitatea și tipul de colagen; calitatea colagenului (legături neîncrușate, glicate); localizare (perimisium, mai degrabă decât endomisium)
- Evaluarea funcției diastolice** necesită determinarea simultană a presiunilor și a volumelor diastolice, prin tehnici invazive și/sau neinvazive, urmărindu-se:
- **Rata relaxării izovolumetrice:** tehnici invazive, folosind micromanometre
    - -dP/dt de vârf
    - Constanța de timp a scăderii presiunii în perioada izovolumetrică (constanta tau)
    - Timpul de relaxare izovolumetrică (ecocardiografie)
  - **Rata și gradul umplerii ventriculare:** ecocardiografie
    - Viteza fluxului transmitral (Doppler)
    - Vitezele tisulare E' (TDI)
    - Strain și strain rate
    - Time-to peak filling rate (TPFR) (tehnici invazive)
  - **Proprietățile pasive elastice:** determinarea volumului ventricular angiografic, ecocardiografic, cu radioizotopi; determinarea presiunilor invaziv sau estimarea neinvazivă, ecografică, a presiunii pulmonare capilare blocate
    - Curbele presiune-volum diastolice
    - Raportul E/E' pe vol bătaie evaluează elastația ventriculară (inversul complianței)

## DEFINIȚII.

**Disfuncția diastolică:** anomalii de relaxare, dinamică de umplere, distensibilitate, în repaus

**Insuficiența cardiacă diastolică:** semne clinice de insuficiență cardiacă, fracție de ejeecție normală, funcție diastolică anormală

### A.Criterii:

1. Evidența clinică de insuficiență cardiacă:
  - criteriile Boston sau Framingham
  - BNP plasmatic crescut sau radiografie toracică cu stază pulmonară
  - Test de efort anormal (VO<sub>2</sub> scăzut)
2. Frație de ejeecție normală,  $\geq 50\%$

**B.Confirmare:** HVS sau remodelare concentric; dilatare de AS în absența fibrilației atriale; disfuncție diastolică evidențiată la ecografie Doppler sau cateterism

**C.Excludere:** bolile nonmiocardice

**Rezerva diastolică:** comportament anormal al parametrilor funcției diastolice la efort

La efort, umplerea diastolică la normali se realizează prin accentuarea relaxării active și creșterea umplerii precoce, (viteza undei E a fluxului transmitral), fără creșterea presiunilor intracavitare (în atriul stâng și în ventriculul stâng) și fără creșterea umplerii tardive. În caz de rezervă diastolică alterată, umplerea ventriculară la efort crește (viteza undei E a fluxului transmitral) prin creșterea presiunii în atriul stâng, nu prin accentuarea relaxării active (fig. 6)

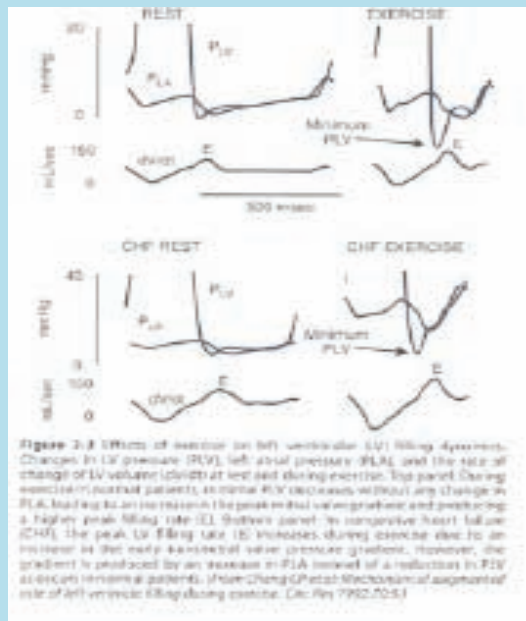


Fig. 6 Umplerea ventriculară la efort, la normali (sus) și în insuficiența cardiacă (jos)  
S-au studiat anomaliile morfologice ce ar putea fi asociate cu diverse afecțiuni în care  
reducerea rezervei diastolice și disfuncția diastolică sunt frecvente (5).

- Pacienții cu relaxare întârziată pot să nu aibă diastazis, mai ales când diastola este scurtă, ca în tahicardie
- În **HTA, la vârstnici**, crește cantitatea de collagen în miocard.
- Collagenul crește sub acțiunea mediatorilor profibrotici, solubili: transforming growth factor beta (TGF-beta), angiotensina II, chimaza mastocitară. Inhibarea lor farmacologică nu a dus însă constant la ameliorarea relaxării.
- La **vârstnici și diabetici crește numărul de legături glicate ale fibrelor de collagen** și scade complianța ventriculară diastolică.
- Alterarea și activarea matrix metaloproteinazelor (MMPs) și inhibitorul tisular al metaloproteinazelor (TIMPs), produse în stressul neurohormonal, scad complianța ventriculară.
- O parte din efectele favorabile ale beta blocantelor s-ar explica prin modificarea proteinelor menționate ale matricei extracelulare
- În **HVS și ICC**, MMP-2 și MMP-13 sunt scăzute iar TIMP-1 crescut.

Rezerva diastolică a fost evaluată în studii clinice.

- Testul de încărcare salină la bolnavii hipertensivi a arătat reducerea rezervei diastolice, exprimată prin răspuns de tip restrictiv al fluxului transmitral.
- La pacienții hipertensivi cu disfuncție diastolică tip relaxare întârziată, exercițiul fizic s-a asociat cu creșterea elastanței ventricule și reducerea complianței în corelație cu reducerea toleranței la efort.

S-au studiat proprietățile diastolice prin biopsie miocardică la bolnavii cu ICC sistolică și diastolică. și diferențele funcționale (tabel 1)

- Conținutul în collagen a fost asemănător
- Diametrul miocitelor, sensibilitatea la Ca, tensiunea pasivă, expresia relativă a isoformei rigide a titinei au fost mai mari în ICC diastolică
- În ICC diastolică tensiunea pasivă a scăzut mai mult la activarea PKA, prin care este fosforilată titina, ceea ce ar putea fi o țintă terapeutică.

Parametru	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție alterată	Insuficiență cardiacă cu frecție de ejeecție păstrată
Contractilitatea (dP/dt max)	foarte. redusă	reducă
Viteza maximă de scădere a presiunii (dP/dt min)	Foarte redusă	reducă
Constanta de timp de relaxare ( $\tau$ )	crescută	Crescută
Indexul masei VS	crescută	foarte crescută
Masa VS/diametrul telediastolic VS	nemodificată	Foarte crescută
Diametrul miocitar	crescută	crescută
Conținutul în colagen/fibroză	Crescută	crescută
Tensiunea pasivă miocitară (F pasiv)	crescută	Foarte crescută
Scăderea F pasivă după PKA	nemodificată	crescută
Titin N2BA/N2B	nemodificată	scăzută
Sensibilitatea miocitelor la Ca	bemodificată	crescută

Tabel 1. Diferențele funcționale între insuficiența cardiacă cu frecție de ejeecție alterată și pastrată (5)

**Concluzii. Diastola este un moment complex al ciclului cardiac, a cărui integritate funcțională depinde de structura histologică a cordului, integritatea mecanismelor energetice, parametrii hemodinamici, influența structurilor adiacente**

**Nu se pot complet separa funcțional sistola și diastola,**

**Modificări subclinice celulare, metabolice, structurale pot induce anomalii ale umplerii diastolice cu consecințe clinice**

**Alterarea precoce a rezervei diastolice poate explica simptomatologia de insuficiență cardiacă la bolnavi cu fracție de ejeecție păstrată și funcție diastolică în repaus normală**

**Cunoașterea factorilor implicați în desfășurarea etapelor diastolei poate oferi noi perspective terapeutice.**

#### *Bibliografie selectivă*

1. Rowland T, Mannie E, Gawle L. Dynamics of left ventricular diastolic filling during exercise: a Doppler echocardiographic study of boys 10 to 14 years old. Chest. 2001 Jul;120(1):145-50.
2. TRIPOSKIADIS F. ; MOYSSAKIS I. ; MAKRI S T ; HATZIZAHARIAS A. HADJINIKOLAOU L. ; KYRIAKIDIS M. ; Assessment of the left ventricular diastolic reserve in essential hypertension : the acute saline load test European journal of clinical investigation 2001, vol. 31, no8, pp. 690-697
3. J-W Ha1, D Choi1, S Park1, E-Y Choi1, C-Y Shim1, J-M Kim1, J-A Ahn1, S-W Lee1, K Oh2, N Chung1 Left ventricular diastolic functional reserve during exercise in patients with impaired myocardial relaxation at rest Heart 2009;95:399-404 doi:10.1136/hrt.2008.145441
4. Barry A Borlaug, David A Kass, Mechanism of Diastolic Dysfunction in Heart Failure, Trends Cardiovascular Medicine, 2006; 16:273-279
5. Allan L Klein, Mario Garcia, Diastology Clinical Approach to Diastolic Heart Failure, Saunders, 2008

## Identificarea rezervei diastolice prin studii ecocardiografice

*T. Nanea, A. Ilieșiu, G. Gheorghe, N. Păun, C. Nicolae, S. Vișan, A. Deutsch*, Clinica Medicală Caritas, Acad. N. Cajal

Reducerea rezervei diastolice se definește prin funcție diastolică și presiuni de umplere normale în repaus și disfuncție diastolică manifestă, presiuni de umplere crescute și dispnee la efort.

Datele din literatură arată modificarea parametrilor contractili și de relaxare după extrasistolele ventriculare.

Extrasistolele, atât atriale cât și ventriculare, survenind precoce, scurtează diastola bătăii preextrasistolice. În extrasistola atrială umplerea ventriculară se realizează prin umplerea precoce (redușă) și contracția atrială iar debitul extrasistolei este scăzut. În extrasistola ventriculară umplerea se realizează prin umplerea precoce (redușă), cu participarea aleatorie a contracției atriale (funcție de intervalul de cuplare) iar debitul extrasistolei este, de asemenea, redus. Postextrasistolic, atât în extrasistola atrială, cât și în cea ventriculară, intervalul diastolic este prelungit, umplerea precoce este prelungită și contribuie la umplere contracția atrială; debitul postextrasistolic este marit. Doppler-ul spectral arată creșterea vitezelor undelor E și E (fig. 1 a și b, 2 a și b)

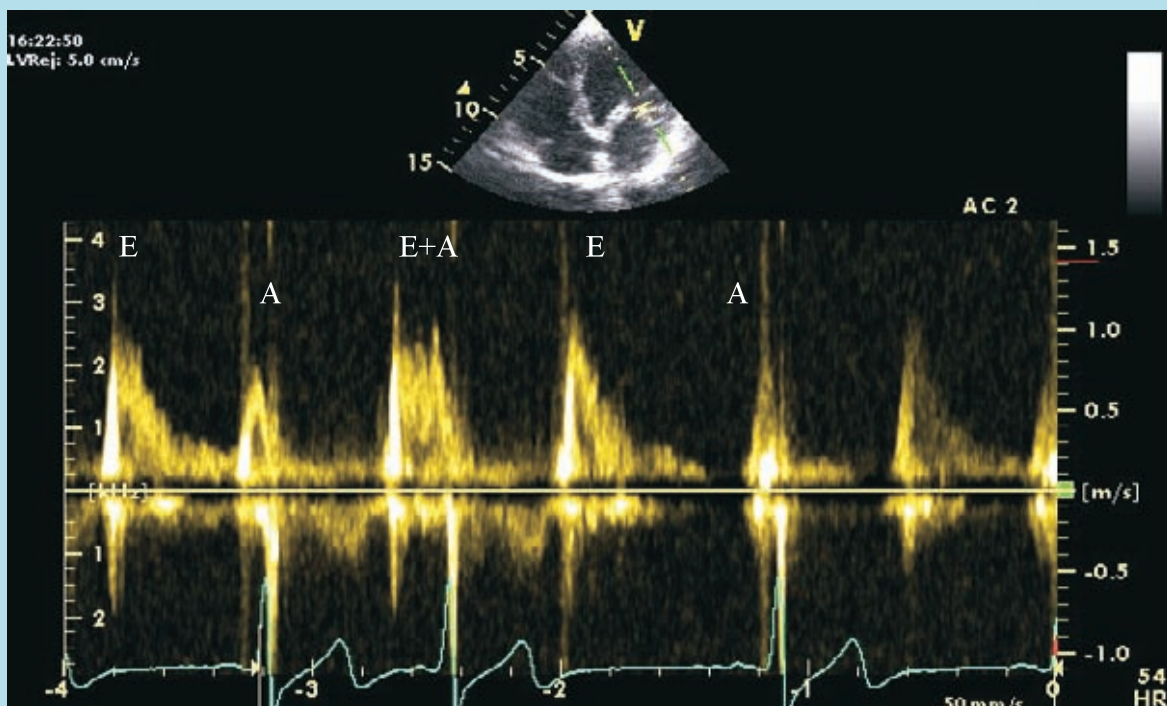


Fig. 1a. Modificările fluxului transmitral în extrasistolia atrială

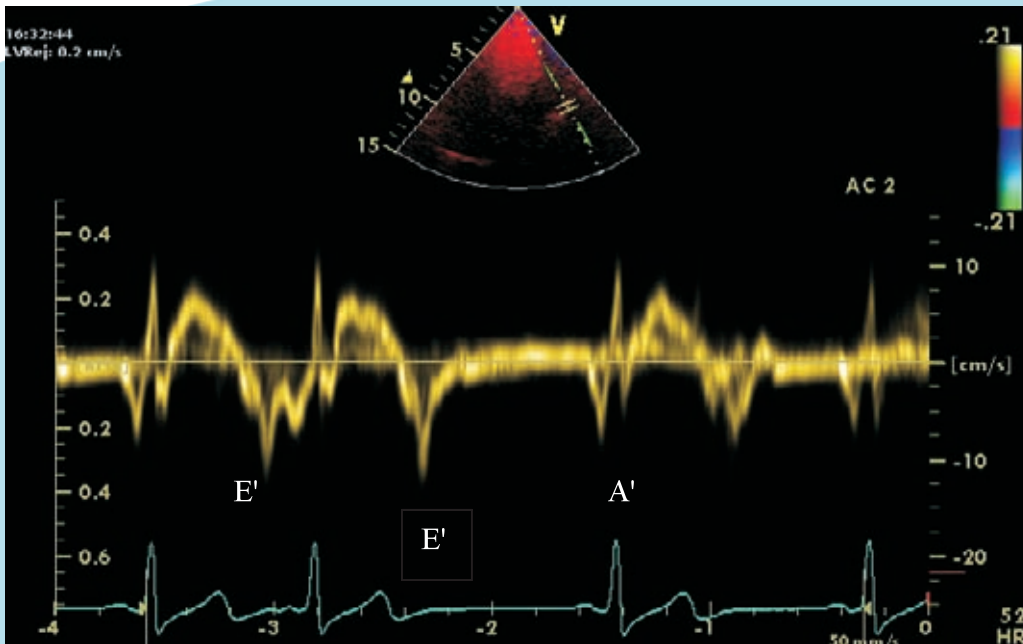


Fig. 1b Modificările TDI în extrasistolia atrială

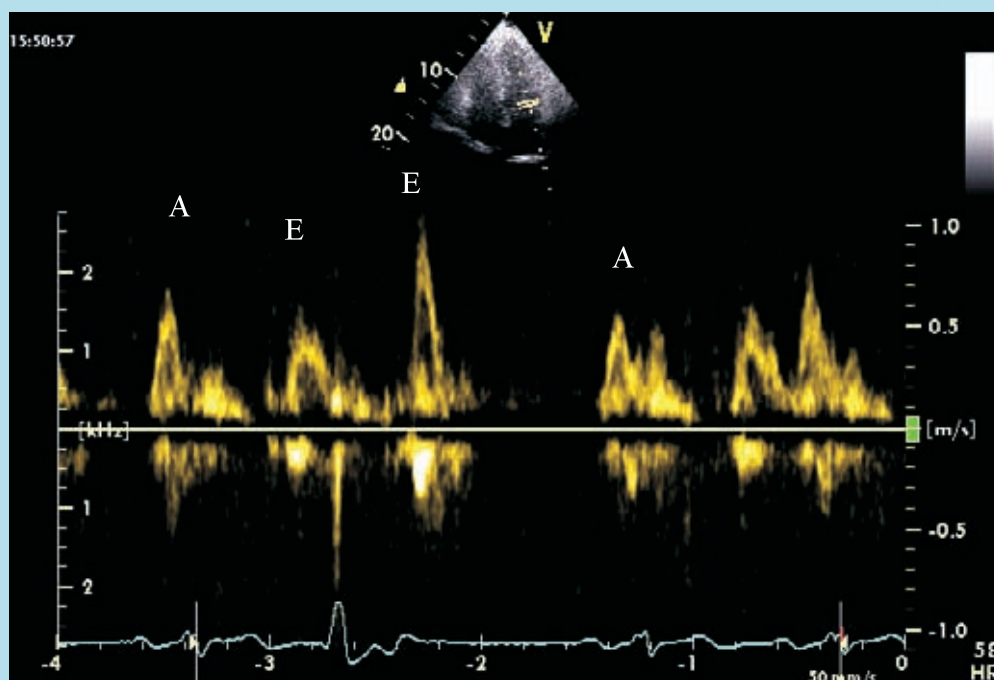


Fig. 2a Modificările fluxului transmitral în extrasistolia ventriculară

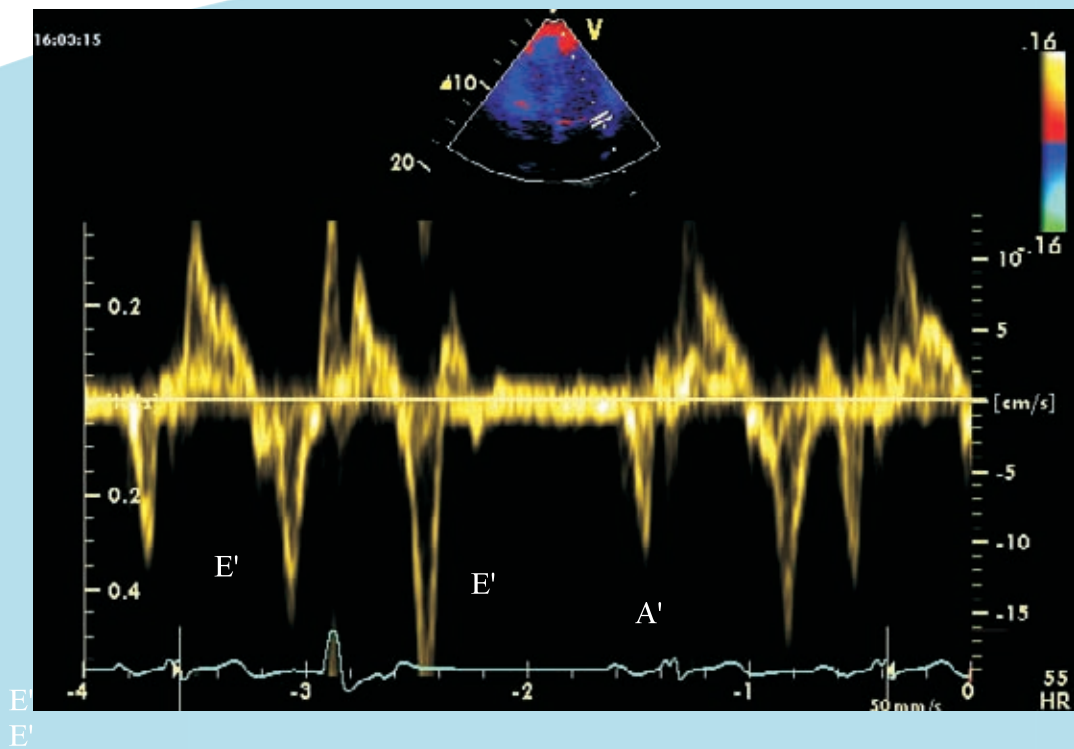


Fig. 2 b Modificările TDI în extrasistolia ventriculară

Creșterea amplitudinii undelor E și E' este cu atât mai mare cu cât intervalul de cuplare este mai mic (fig. 3 a și b).

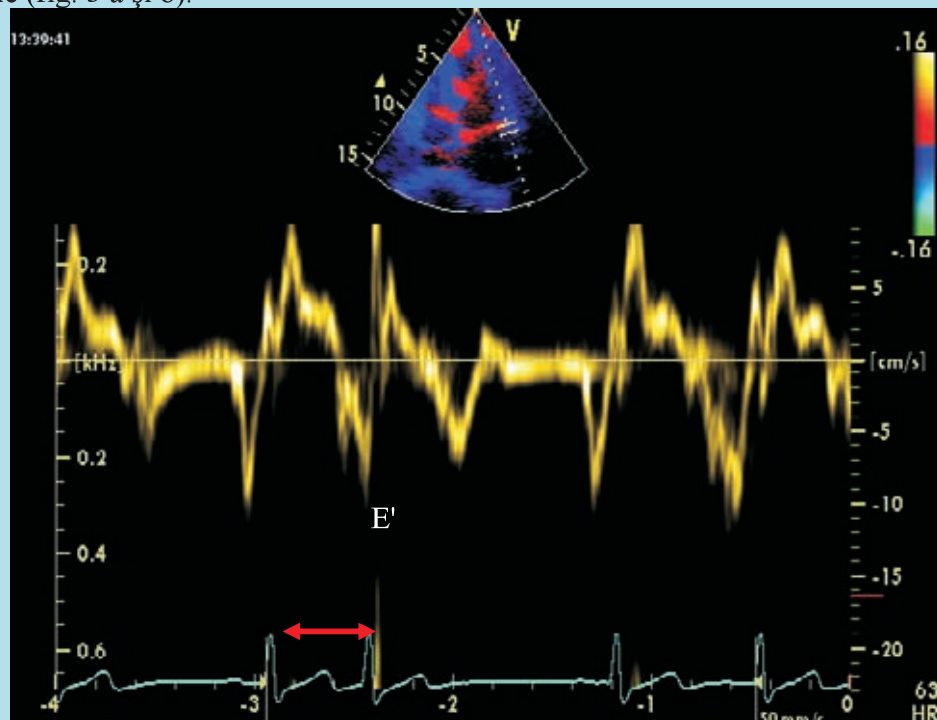


Fig. 3 a Când intervalul de cuplaj este mai mic, viteza E' a bătăii postextrasistolice crește mai mult

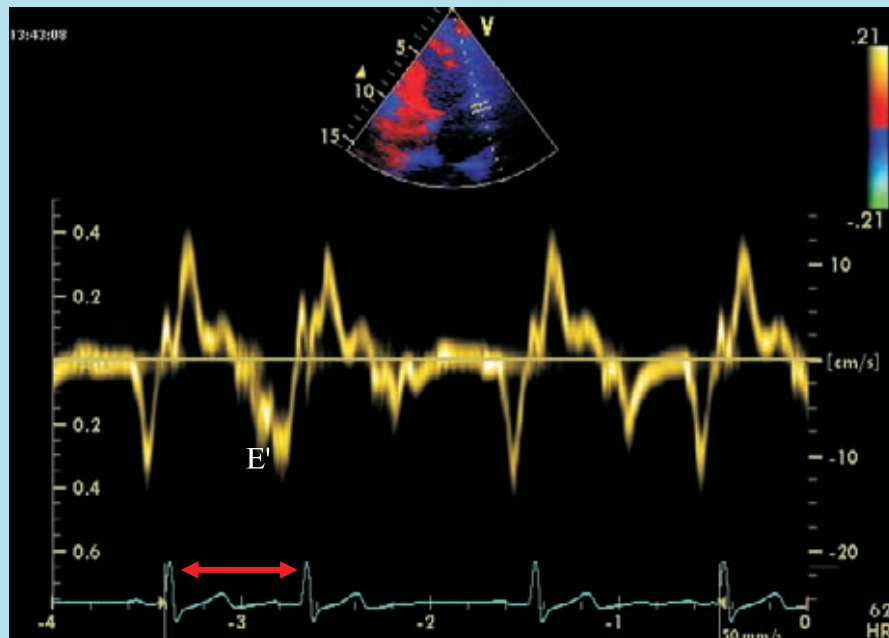


Fig. 3 b. Când intervalul de cuplare este mai mare, viteza undei E' postextrasistolică crește mai puțin

**Scopul lucrării.** Ne-am propus să evaluăm aportul modificărilor ecocardiografice Induse de aritmia extrasistolică spontană și programată în evaluarea rezervei diastolice.

**Material și metodă.** Am efectuat stimulare programată la 2,5 volți 0,4 ms (cel puțin de 2 ori pragul de stimulare) la 2 pacienți purtători de pace-maker bicameral. Un pacient era stimulat permanent pentru boală de nod sinusal ischemică și prezenta ecocardiografic în condiții bazale pattern transmitral tip pseudonormal iar celălalt era stimulat permanent pentru bloc total atrio-ventricular ischemic și prezenta ecocardiografic în condiții bazale disfuncție diastolică de tip relaxare întârziată. Am comparat modificările ecocardiografice obținute prin stimularea programată cu acelea de la un lot martor de 25 pacienți (11 femei, 14 bărbați, vârsta medie 50 $\pm$ 15 ani) cu extrasistole ventriculare pe cord normal. Am evaluat viteza undei E bazal și postextrasistolic (Doppler transvalvular mitral) și viteza undei E' bazal și postextrasistolic la nivelul inelului mitral lateral (Doppler tisular), raportul E/E', fracția de ejeție (FE) (Simpson), intervalul de cuplaj extrasistolic, integrala fluxului aortic. Raportul E/E' normal a fost definit ca fiind sub 8. El a fost utilizat ca marker al presiunilor de umplere în ventriculul stâng.

Rezultatele au fost exprimate în procente pentru variabilele categoriale și ca medii ( $\pm$  deviația standard) pentru variabilele numerice. Pragul de semnificație statistică a fost  $p < 0,05$ . Pentru compararea variabilelor numerice s-a folosit testul t Student. De asemenea, s-a folosit regresia liniară simplă pentru a examina relația dintre interval de cuplaj extrasistolic și parametrii ecografici. Calculele și reprezentările grafice s-au efectuat folosind programul STATISTICA versiunea 8.0 și Microsoft Excel 2003.

**Rezultate.** La lotul normal s-a notat creșterea vitezei undelor E și E', maximă în situația în care intervalul de cuplare reprezintă 31,4% din intervalul R-R care include extrasistola (fig. 4a și b)

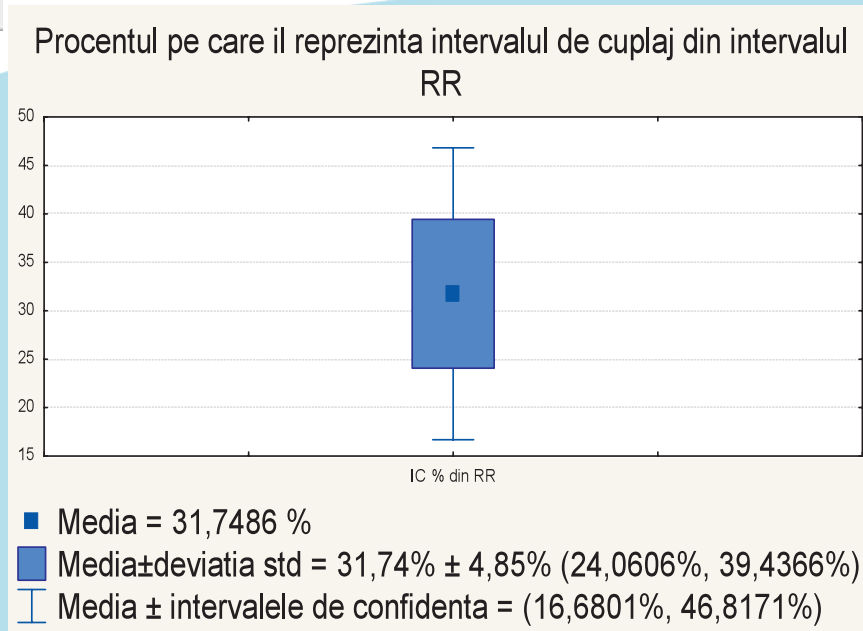


Fig. 4a Media și deviația standard a raportului dintre intervalul de cuplaj și intervalul R-R care include extrasistola, în relație cu creșterea maximă a vitezei E postextrasistolă

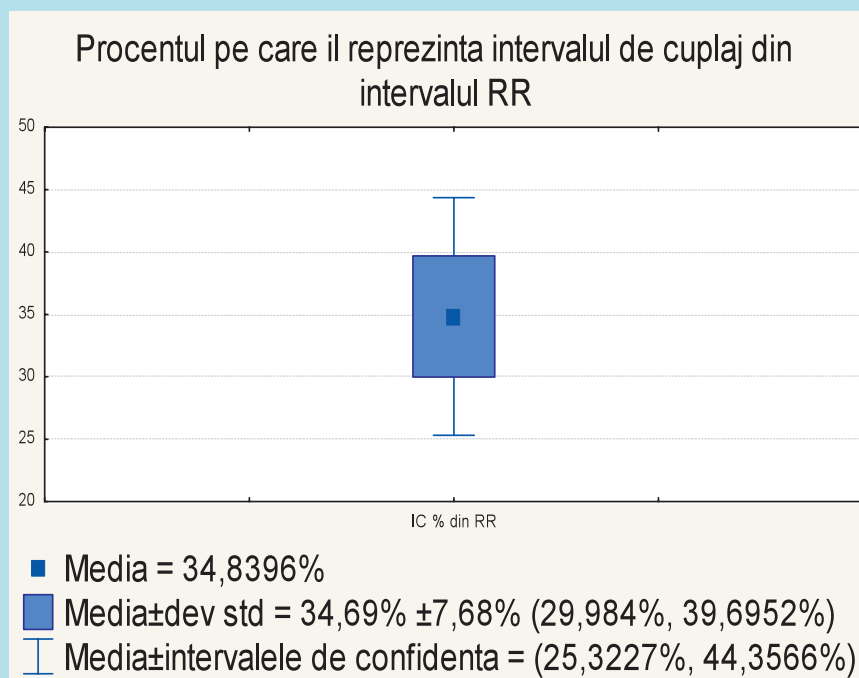


Fig. 4 b Media și deviația standard a raportului dintre intervalul de cuplaj și intervalul R-R care include extrasistola, în relație cu creșterea maximă a vitezei E' postextrasistolă



Raportul E/E' se menține normal la bătaia postextrasistolică, cu o tendință la reducere, dar fără semnificație statistică. Aceasta arată că, la normali, presiunile de umplere nu se modifică postextrasistolic (fig. 5)

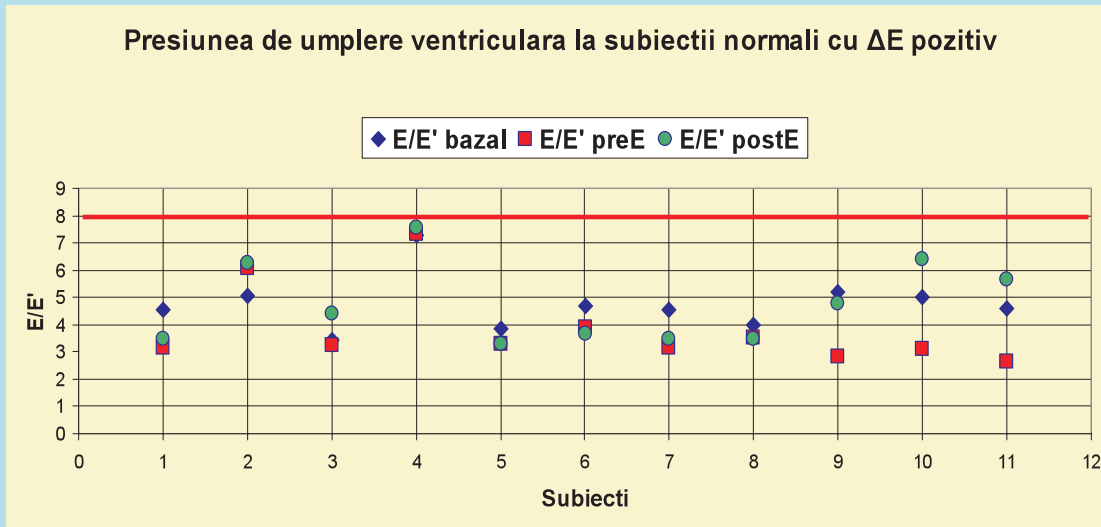


Fig. 5a Variația raportului E/E' la bătaia postextrasistolică, reflectând menținerea în limitele normale ale presiunilor de umplere

	E/E' bazal	E/E' preE	E/E' postE
<b>Medie <math>\pm</math> deviație standard</b>	4,74 $\pm$ 1,00	3,83 $\pm$ 1,47	4,76 $\pm$ 1,48

Fig 5b Valorile raportului E/E' înainte, la momentul și după bătaia extrasistolică

**Stimularea programată** în cazul pacientului cu **disfuncție diastolică de tip pseudonormal** a relevat apariția patternului transmitral tip relaxare întârziată atunci când intervalul de cuplare a fost mic (fig. 6, fig 7).

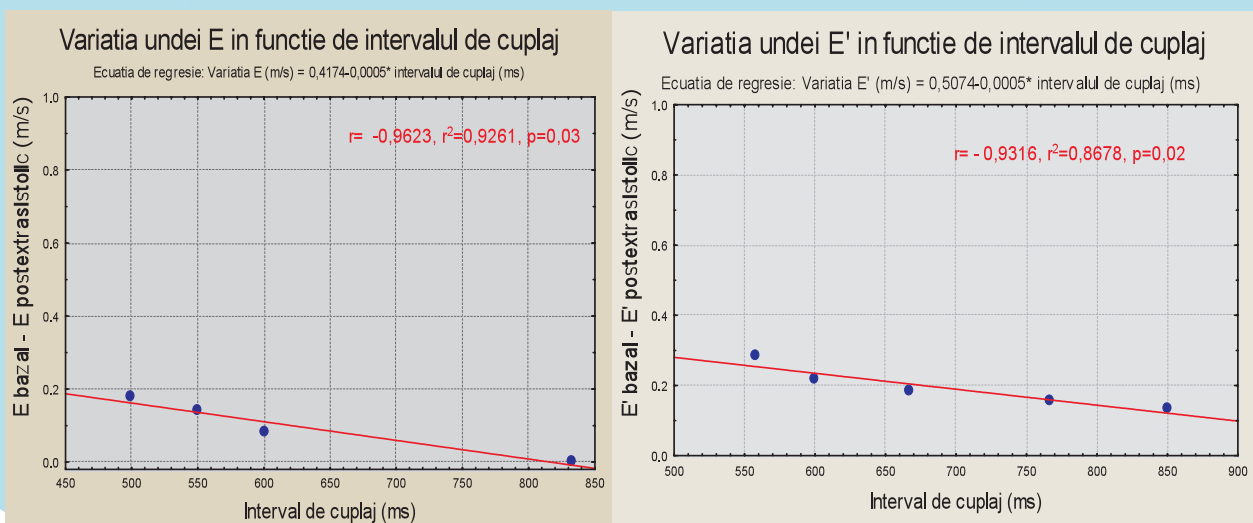


Fig. 6 Corelația înalt semnificativă statistic între reducerea undelor E și, respectiv E' o dată cu scăderea intervalului de cuplare prin stimulare programată în cazul disfuncției diastolice tip pseudonormal

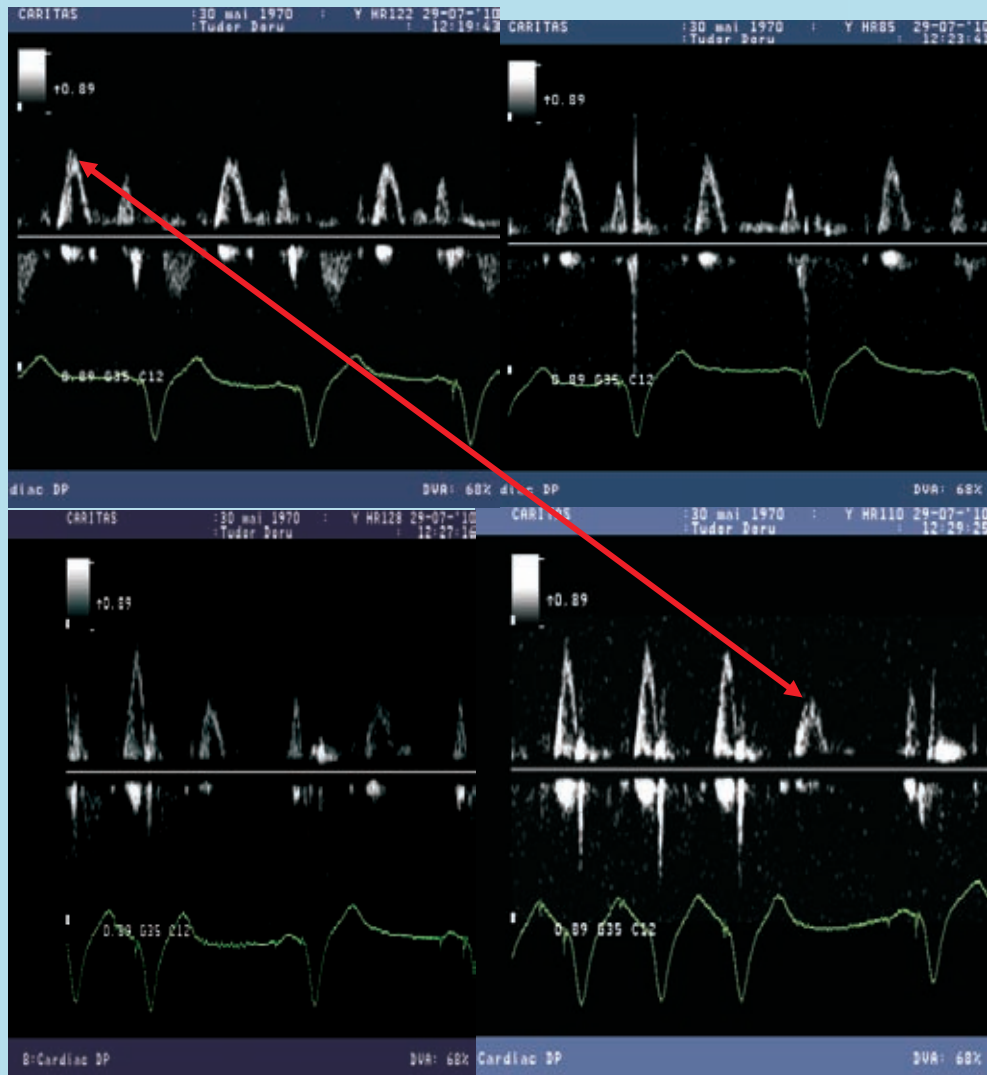


Fig. 7a. Transformarea pattern-ului transmitral tip pseudonormal în relaxare întârziată la stimularea programată, o dată cu reducerea intervalului de cuplare



Fig. 7b. La examenul TDI, reducerea intervalului de cuplaj prin stimularea programată a dus la scăderea amplitudinii undei E'

În cazul **disfuncției diastolice de tip relaxare întârziată**, stimularea programată nu modifică semnificativ viteza undei E ; se alungește intervalul de decelerare al undei E, în corelație cu reducerea intervalului de cuplare (fig. 8)

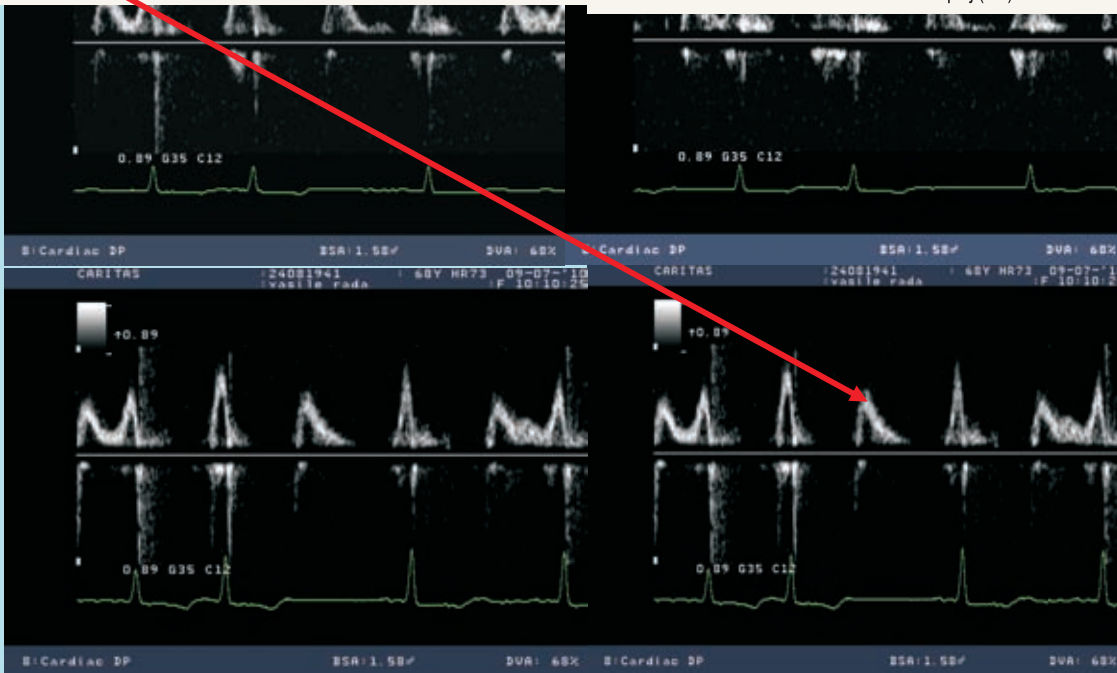
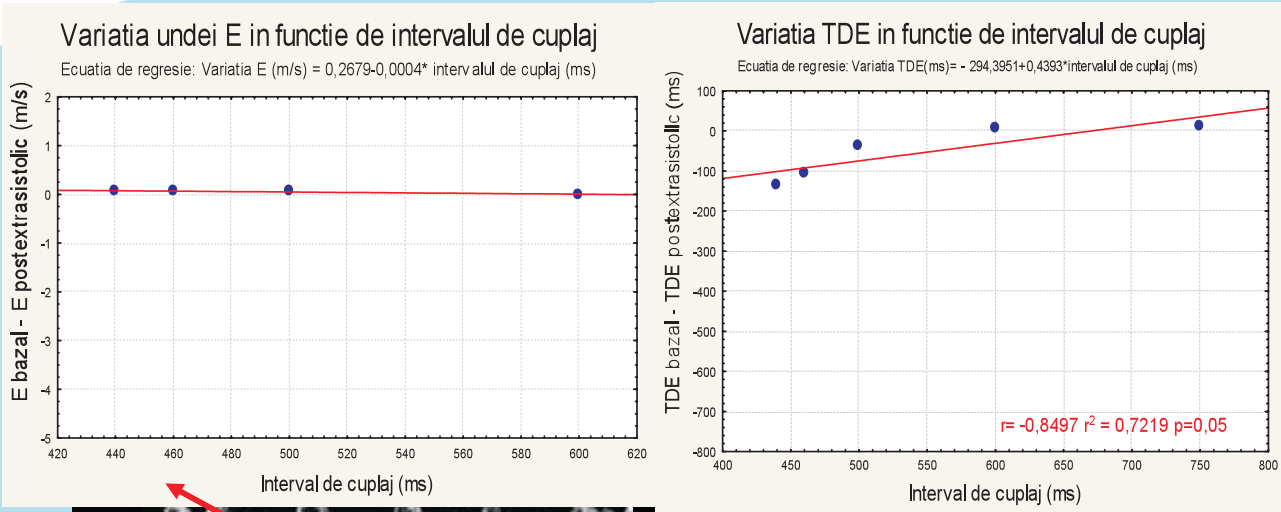


Fig. 10. Variația timpului de decelerație al unei E cu intervalul de cuplare, la stimularea programată, în cazul disfuncției diastolice tip relaxare întârziată

**Concluzii.**

- La subiecții normali există un interval optim de cuplaj al extrasistolelor pentru care se obțin viteze de relaxare diastolice maxime:  $34,83 \pm 4,85\%$  pentru E', respectiv  $31,74\% \pm 7,68\%$  pentru unda E, raportate la durata intervalului RR
- La subiecții normali scăderea presarcinii preextrasistolic se asociază cu scăderea presiunii de umplere a ventriculului stâng (VS)
- Presiunea de umplere a VS postextrasistolic nu se modifică semnificativ față de presiunea de umplere a VS în condiții bazale

- Magnitudinea vitezei tisulare diastolice precoce este dependentă de încărcarea volemică la subiecții normali
- Programarea stimulată extrasistolice certifică corelația dintre magnitudinea vitezelor E și E' și intervalul de cuplaj și heterogenitatea comportamentului pre și post extrasistolic al parametrilor care analizează rezerva diastolică la pacienții cu disfuncție diastolică

**Limitele studiului:** existența asincronismului interventricular, simultaneitatea determinărilor, heterogenitatea extrasistoliei, incidente (inducerea fibrilației atriale prin stimulare atrială)

**Perspective:** comparația rezultatelor obținute prin metoda umplerii variabile induse de extrasistolie cu alte metode ce identifică rezerva diastolică: testul de efort, teste de vasodilatație, supraîncărcare venoasă, manevra Valsalva.

*Bibliografie selectivă*

1. Thierry C Gilbert, University of Ghent, ESC Education Committee
2. Burgess, M et al J Am Coll Cardiol, 2006; 47:1891-1900, doi:10.1016/j.jacc.2006.02.042 (Published online 30 March 2006).
3. *Circulation*. 2009;119:1146-1157

# ARIXTRA®

PROGRAMUL DE DEZVOLTARE CLINICA

Prevenție TEV	Tratament TEV	Tratament SCA
<p>Major Orthopaedic Surgery</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PENTATHLON</li> <li>PENTATHLON 2000</li> <li>PENTAMAKS</li> <li>EPHESUS</li> <li>PENTHIFRA</li> <li>PENTHIFRA PLUS</li> <li>EXPERT</li> <li>FLEXTRA</li> </ul> <p>Medical Patients      ARTEMIS</p> <p>Abdominal Surgery PEGASUS</p> <p style="text-align: center;">APOLLO</p>	<p>Treatment of DVT &amp; PE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>REMBRANDT</li> <li>MATISSE DVT</li> <li>MATISSE PE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PENTALYSE</li> <li>PENTUA</li> <li>ASPIRE</li> <li>OASIS 5</li> <li>OASIS 6</li> </ul>

## Omesartanul - un nou sartan printre sartani

Adriana Ilieșiu, Clinica Medicală Caritas, Acad N. Cajal

Sartanii sau blocanții de receptori de angiotensină (BRA) sunt folosiți în tratamentul hipertensiunii arteriale (HTA) din anii 1990. Mecanismul antihipertensiv se datorează blocării selective a receptorilor AT<sub>1</sub>, receptori prin care angiotensina II determină efecte nocive (fig. 1)

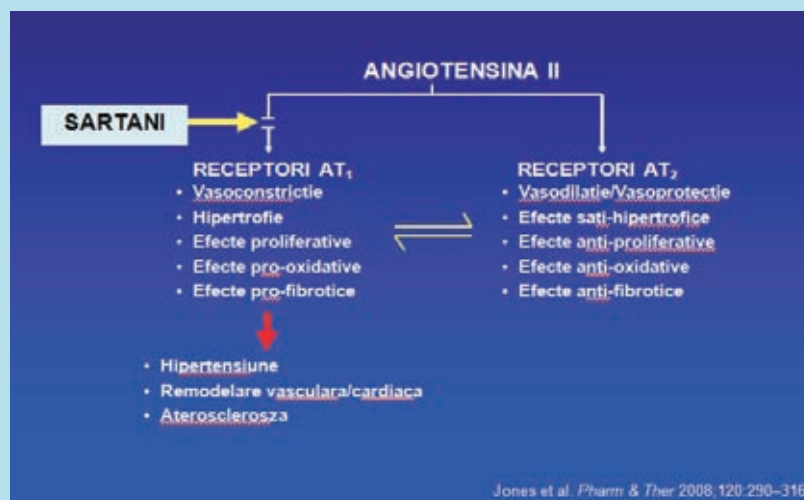


Fig. 1 Mecanismul de acțiune al sartanilor

Pe lângă efectul antiHTA, sartanii au și alte efecte benefice. Sunt indicați când sunt reacții adverse la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (tuse), în sindromul metabolic, pentru protecția renală (în nefropatia diabetică, microalbuminurie/proteinurie), în hipertrofia ventriculară stângă, post-infarct miocardic, în insuficiența cardiacă și în fibrilația atrială.

Olmesartanul medoxomil este cel mai nou sartan. Din punct de vedere farmacocinetic, el devine bioactiv în timpul absorbției intestinale și nu este metabolizat prin citocromul P450. Eliminarea se face mai ales pe cale digestivă și numai 40% pe cale renală. Se administrează în priză unică, deoarece are o durată de acțiune de peste 24 de ore, având un timp de înjumătățire de 13 ore. Durata blocării receptorilor AT<sub>1</sub> este dependentă de doză și este de peste 90% /24 ore la doza egală sau peste 40 mg/zi. În raport cu alți sartani, olmesartanul are o mai mare afinitate pentru receptorii AT<sub>1</sub>, care se reflectă prin creșterea activității reninei plasmatică și o afinitate de 12500 ori mai mare pentru receptorii AT<sub>1</sub> față de receptorii AT<sub>2</sub> (fig. 2, fig 3).

**Legarea OLMESARTANULUI de receptorii AT1  
fata de alti sartani**

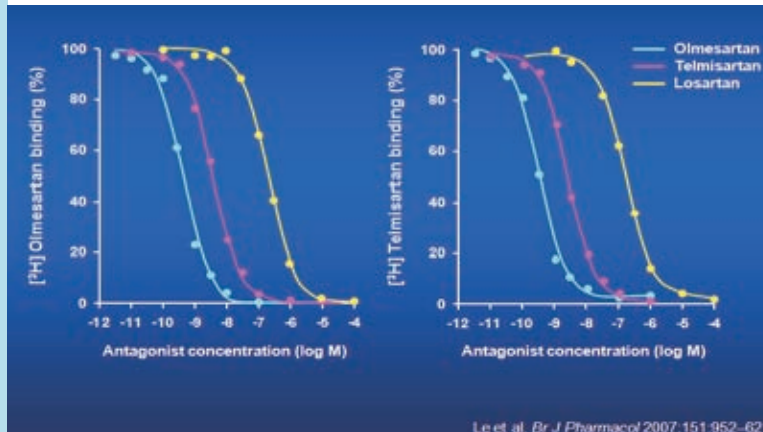


Fig. 2 Legarea Olmesartanului de receptorii AT1, comparativ cu alți sartani

**Nivelul reninei plasmatice reflecta gradul de blocare al  
receptorilor AT1 de catre sartani**

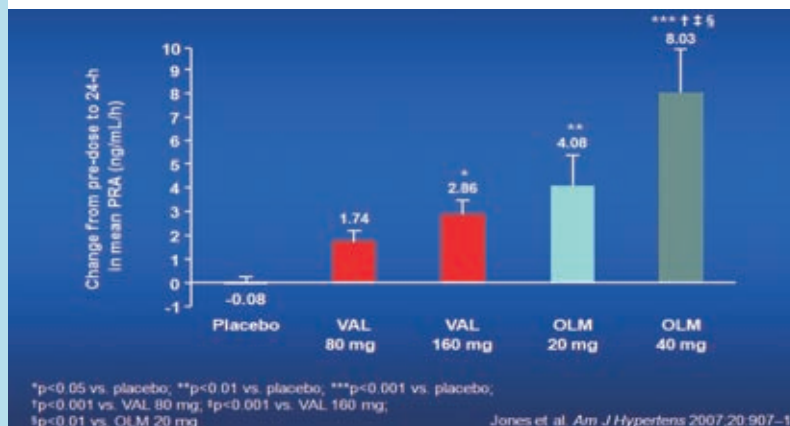


Fig. 3 Nivelul reninei plasmatice după legarea diferiților sartani de receptorii AT1

Ca și alți sartani, olmesartanul scade presiunea arterială prin vasodilatație arterială și scăderea retenției de sodiu. Gradul de scădere a presiunii arteriale este dependent de doză și controlul presiunii arteriale este susținut în timp. Asocierea olmesartanului cu hidroclorotiazida sau cu amlodipina, cât și tripla asociere are efecte adiționale în scăderea presiunii arteriale (fig. 4).

## Eficacitatea antihipertensivă a Olmesartanului

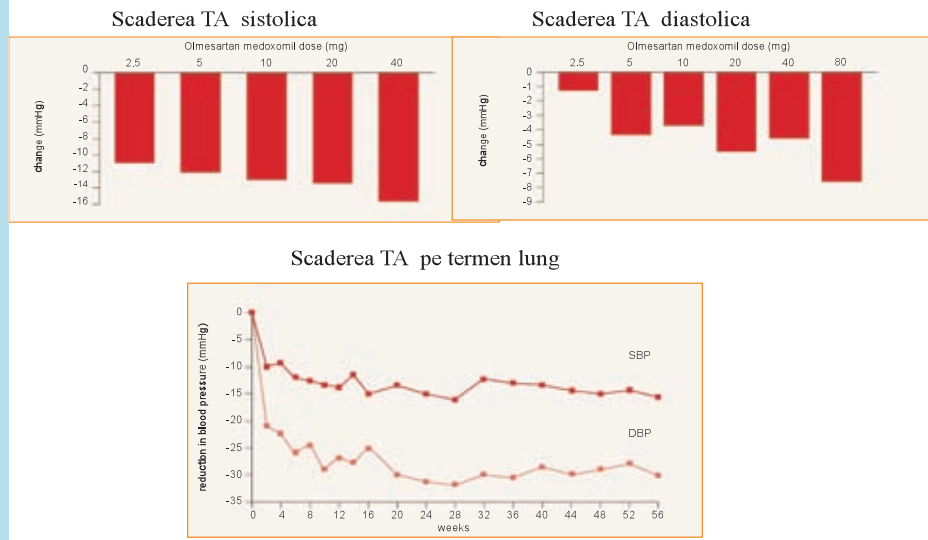


Fig. 5. Eficacitatea antihipertensivă a Olmesartanului

Olmesartanul are studii care demonstrează efecte benefice dincolo de controlul valorilor tensionale: ameliorează complianța arterială (studiul VIOS), scade inflamația asociată cu HTA (studiul EUTOPIA), are efecte antiaterosclerotice, de regresie a plăcii de aterom (studiul MORE). În prezent, eficacitatea olmesartanului este evaluată pe diferite arii terapeutice (fig. 5)

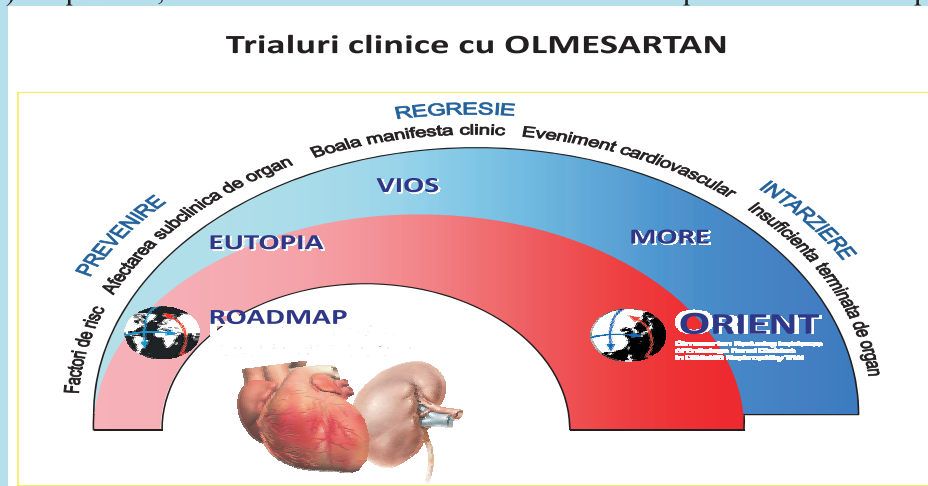


Fig. 6 Studii clinice cu Olmesartan

. Efectul protector renal este studiat atât în fazele precoce ale bolii renale, în prevenirea microalbuminuriei – studiul ROADMAP- cât și în evaluarea rolului olmesartanului în întârzierea progresiei către stadiul de boală renală terminală – studiul ORIENT (fig. 7)



## Studii in desfasurare cu OLMESARTAN

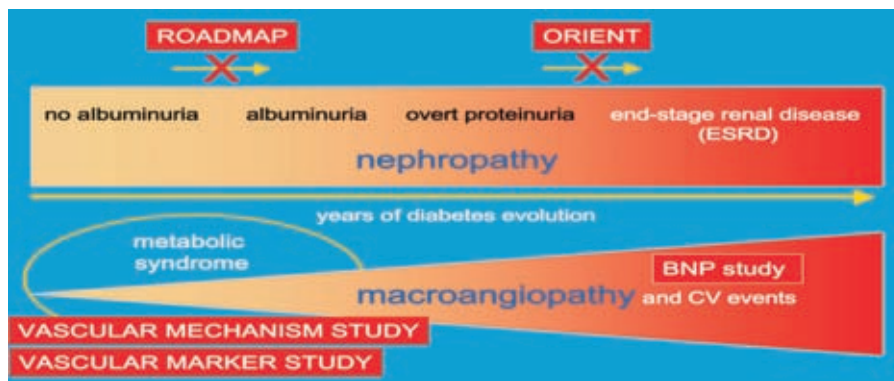


Fig. 7. Olmesartanul la pacienții cu nefropatie și macroangiopatie

. Alte studii în derulare evaluează efectele olmesartanului asupra rigidității arteriale în sindromul metabolic, cât și efectele în insuficiența cardiacă .

În România, olmesartanul are numele generic de SANTINI și se găsește sub forma de comprimate de 20 mg și, respectiv , de 40 mg.

*Bibliografie selectiva*

1. Conlin PR, Spence JD, Williams B, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? Am J Hypertens. 2000;13:418-426.
2. Mancia G. Clinical differences among angiotensin II antagonists. Blood Press. 2001;suppl 2:19-24.
3. Neutel JM. Clinical studies of CS-866, the newest angiotensin II receptor antagonist. Am J Cardiol. 2001;87(suppl):37C-43C.

## Întrebări, răspunsuri, comentarii

**Prof Dr.Tiberiu Nanea** Acidul uric în boala cardiacă ischemică are o acțiune duală, pe de o parte protectivă, pe de altă parte, prooxidantă. Ar fi posibil ca modificând nivelul seric al acicului uric acesta să devină din prooxidant antioxidant?

**Conf. Dr Adriana Ilieșiu** Nu am studiat acidul uric în boala cardiacă ischemică, ci în insuficiența cardiacă, excluzând insuficiența renală iar studiul este în desfășurare. Urmărim dacă adăugarea allopurinolului la medicația maximă de insuficiență cardiacă aduce o ameliorare suplimentară

**Prof Dr Alexandru Câmpeanu** Nu știm de la ce valori serice acidul uric devine antioxidant. Un studiu care a cuprins 20000 subiecți cu boală cardiacă ischemică a arătat că scăderea acidului uric cu 1 mg a scăzut mortalitatea cu 26%

**Conf Dr Corneliu Zeană** Ar trebui făcută o distincție între nivelul seric al acidului uric, responsabil de efectele antioxidante și nivelul tisular, din țesuturile inflamate. Exemplu clasic ce reflectă efectele deleterii ale acidului uric acumulat tisular, articular și periarticular, este guta. Am întâlnit un bolnav cu tofi gutoși și bloc total atrio-ventricular prin depunere de acid uric în nodul atrio-ventricular. Problema acidului uric este complexă. Hiperuricemia apare prin reabsorbție crescută renală a acidului uric și se însoțește de reabsorbția crescută a Na, ceea ce ar putea explica legătura cu hipertensiunea arterială. Rinichiul este organ țintă în insuficiența cardiacă și funcția sa este modificată, așa că este greu de interpretat creșterea acidului uric. Tratamentul insuficienței cardiace se îndreaptă către controlul apoptozei și al stressului oxidativ.

O problemă este acuratețea determinărilor de laborator a parametrilor stressului oxidativ, cum ar fi malonaldehida, supusă numeroaselor erori.

**Prof Dr Alexandru Câmpeanu.** Investigația stressului oxidativ se realizează la Institutul Victor Babeș.

**Prof Dr Tiberiu Nanea.** Cum puteți comenta tratamentul diuretic în insuficiența cardiacă, ținând cont de efectele diureticelor, mai ales al tiazidicelor.

**Conf Dr Adriana Ilieșiu** Diureticele nu sunt obligatorii în tratamentul insuficienței cardiace. Preferăm diureticele de ansă; nici unul dintre bolnavii noștri nu a primit diuretice tiazidice.

**Prof Dr Alexandru Câmpeanu** Diureticele nu acționează asupra sintezei de acid uric, ci asupra fluxului plasmatic renal. În insuficiența cardiacă monitorizarea funcției renale se face prin creatinină și nu prin acidul uric, influențat de fluxul plasmatic renal.

**Conf Dr Adriana Ilieșiu.** De altfel, includerea bolnavilor în studiu nu presupune hiperuricemia. Toți bolnavii primesc allopurinol ca antioxidant, indiferent de nivelul acidului uric.

**Prof Dr Tiberiu Nanea** Totuși, ați afirmat că efectele cele mai bune ale allopurinolului apar atunci când acidul uric este mai mare de 9 mg%

**Conf Dr Adriana Ilieșiu** Este cut-offul ales de noi, dar în literatură nu există o limită pentru acidul uric în insuficiența cardiacă

**Prof Dr Tiberiu Nanea** În studiul prezentat creatinina era sub 2 mg% e. Există vreun comportament particular al acidului uric la creatinine între 1,2-2 mg%?

**Dr. Dinu Dusceac** Am exclus pacienții cu creatinină peste 2 mg% pentru a nu introduce un factor de eroare. Acidul uric și creatinina au fost determinate în primele 24-48 ore de la internare. Creșterea ușoară a creatininei poate fi datorată insuficienței cardiace decompensate și se ameliorează după tratamentul acesteia.

**Prof. Dr Tiberiu Nanea** Ar trebui făcută o corelație între hiperuricemie și dislipidemie.

**Conf Dr Adriana Ilieșiu** Dislipidemia este redusă în insuficiența cardiacă și nu se poate face o corelație între acidul uric în formele severe de insuficiență cardiacă.

**Conf. Dr Corneliu Zeană.** Toate diureticele cresc acidul uric, dar numai la doze mari. Studii din America de Sud au arătat că efectul diuretic pe 24 ore al Nefrixului este mai important decât al Furosemidului. Efectul depinde de volumul circulant.

**Conf Dr Adriana Ilieșiu** Hiperuricemia apare la doze mari de diuretice și când există o contracție de volum

**Conf Dr Adriana Ilieșiu** O extrasistolă apare în timpul diastolei, fie în perioada de relaxare, fie tardiv, în timpul umplerii. Există diferențe între extrasistolele atriale și ventriculare?

**Prof Dr Tiberiu Nanea** Preextrasistolă, există o umplere mai mare la extrasistola atrială decât la cea ventriculară. Nu am găsit diferențe în ceea ce privește raportul E/E'. Presiunile de umplere nu au crescut. Este greu de stabilit intervalul de cuplaj optim în condiții patologice.

**Conf Dr Adriana Ilieșiu** Care sunt consecințele practice ale studiului?

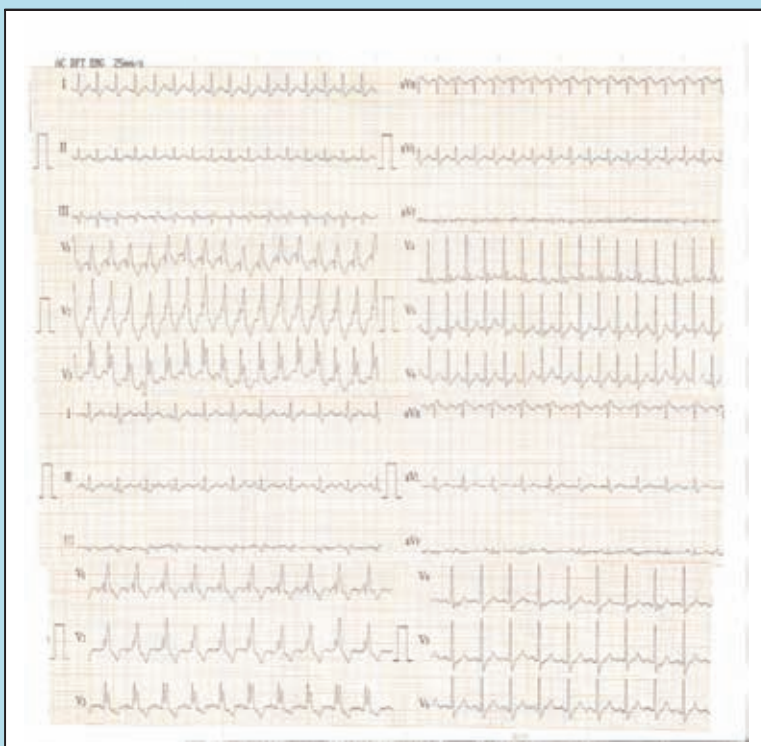
**Prof Dr Tiberiu Nanea** Constatările au valoare academică, oferă explicații. Dacă nu dovedim existența rezervei diastolice la testul de efort, manevra Valsalva, edicație vasodilatatoare, nu putem nega totuși existența ei. Rezerva diastolică s-ar putea exprima prin comportamentul ecocardiografic al pattern-ului mitral și la TDI în aritmia extrasistolică.

**Dr Radu Ciudin** Este pentru prima dată când se pune în practică ideea de a corela o tulburare de ritm cu aspectele ecocardiografice. Înainte de a avea o aplicabilitate practică trebuie făcut un studiu minuțios, inclusiv electrofiziologic. Lotul martor poate fi acela al pacienților cu tulburări paroxistice de ritm pe cord normal. Ați scanat toată diastola sau numai debutul ei? Trebuie să avem o corelație liniară în funcție de momentul apariției extrasistolei Răspunsul asupra

umplerii ventriculare este diferit în funcție de intervalul de cuplare. De asemenea, depinde de originea extrasistolei ventriculare.

**Prof Dr Tiberiu Nanea.** Am scanat doar perioada precoce diastolică (unda E, alungirea E' ). Frecvența a fost calculată iar intervalul de cuplaj a fost exprimat ca o proporție, raportat la frecvență.

## Interpretarea ECG din numărul precedent



Traseul 1

Traseul 2

Traseul nr. 1 identifică frecvența QRS de 180/min, regulată, complexe QRS largi (0,12s) cu aspect de BRD (rsR' cu modificări secundare ale fazei de repolarizare), axa QRS la aprox 15 grade. Amplitudinea undelor R în V4-V5 este de 13-14 mm. În derivația DII se distinge unda P retrogradă negativă, realiând  $RP' < P'R$ .

Traseul nr. 2 identifică tahicardie sinusală (unde P pozitive în DII, negative în aVR) cu frecvența 120/min, axa QRS la aprox 15 grade, complexe QRS largi cu aspect de BRD (rsR' cu modificări secundare ale fazei de repolarizare), morfologie similară cu cea de la traseul nr 1. Amplitudinea undelor R în V4-V5 este de 11-12 mm.

**Comentarii:** Aspectul electrocardiografic sugerează o tahicardie paroxistică supraventriculară cu complexe largi cu aspect de BRD. Preexistența BRD, aspectul trifazic al acestuia, amplitudinea unei r mai mică decât a unei R' în derivația V1 și  $R/s > 1$  în V5-V6 infirmă tahicardia ventriculară.

Creșterea amplitudinii unei R în timpul accesului tahicardic în derivațiile V4-V5 (comparativ cu amplitudinea unei R în afara tahicardiei supraventriculare) sugerează modificare electrică ischemică.

**Concluzii:** Tahicardie supraventriculară cu BRD preexistent prin mecanism de reintrare joncțională de tip lent-rapid. Ischemie miocardică.

Comentariu Prof Dr Ioan Tiberiu Nanea

## Imagistică ecocardiografie –blitz

Pacient de 70 de ani, cu insuficiența cardiacă clasa III NYHA și suflu holosistolic apexian iradiat în axilă.

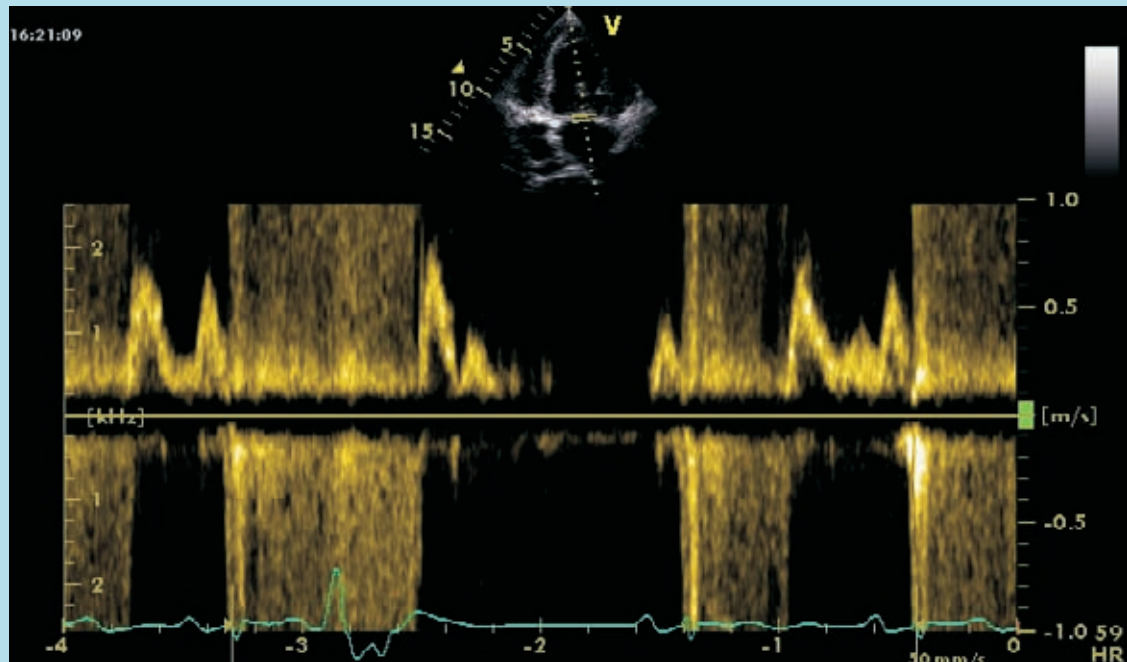


Fig 1

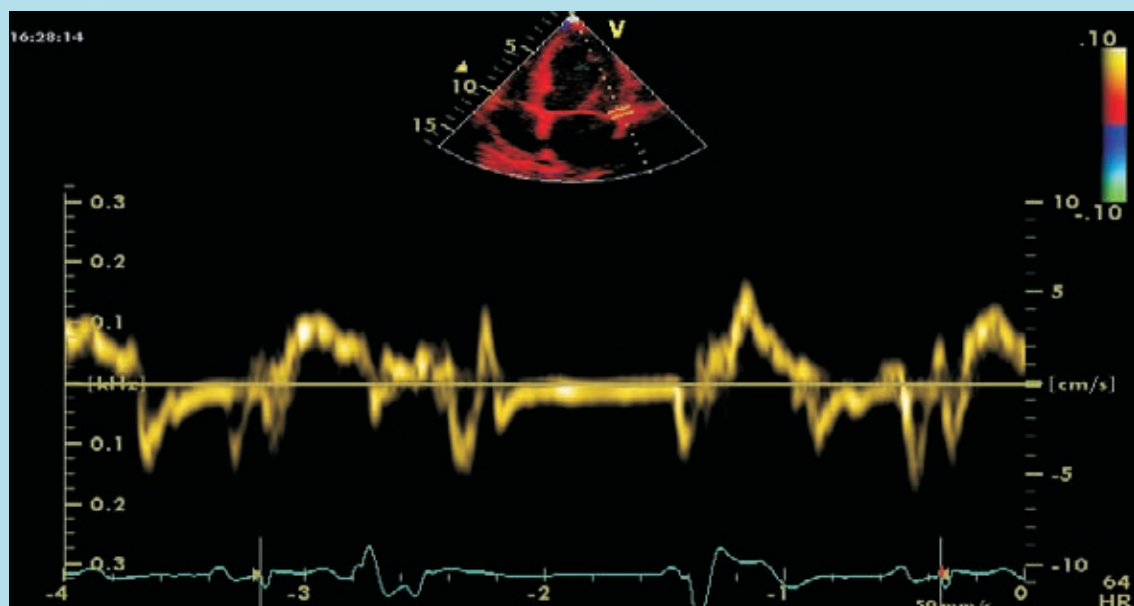


Fig 2.

Colectia Prof Dr Ioan Tiberiu Nanea

Răspunsurile se primesc până la data de 13 decembrie 2010 pe adresa de e-mail [filialabucsr@yahoo.com](mailto:filialabucsr@yahoo.com). Vor fi premiați cei care vor trimite cele mai multe răspunsuri corecte (minimum 6).



**Colectivul de redacție**

**Redactor Șef: Ioan Tiberiu Nanea**

**Redactori: Radu Ciudin**

**Gabriela Silvia Gheorghe**

**Adrian Mereuță**

**Tehnoredactor: Andrei Cristian Dan Gheorghe**

**ISSN: 2066-6659**

**Editura ETNA, str Anton Pann, nr 18 A, sector 3, Bucuresti,**

**Tipărit la PRINT DESIGN OUTDOOR Strada Aromei, nr 26-28, sector 2, Bucuresti; [www.printdesign.ro](http://www.printdesign.ro)**

**Foaia de informare medicală –revistă acreditată CMR**

*Departamentul Profesional-Stiințific*

*Email: [profesional@cmr.ro](mailto:profesional@cmr.ro)*

*Nr. 715/15/02/2010*

**Către Editura Etna**

Urmare a solicitării Dvs., vă comunicăm că publicația „**Foaie de informare medicală**” a fost introdusă în Nomenclatorul Publicațiilor Medicale al CMR pentru anul **2010**, fiind inclusă astfel între publicațiile creditabile conform Deciziei Nr.02/2009 a CN al CMR publicată în Monitorul Oficial Nr. 199/30.03.2009.

**Prin urmare, medicii abonați la această publicație sunt creditați cu 5 credite CMR/an.**

Cu stima,

Vicepresedinte

**Prof. Univ. Dr. Vlad Tica, Cordonator al Dep. Profesional-Științific**