UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA



INFLAMAȚIA ȘI ATEROSCLEROZA

De la mecanisme la medicina personalizată

ALINA BRIE
DANIEL BRIE

HIPPOCRATE

Editura „Victor Babeș”
Timișoara, 2026

Editura „Victor Babeş”
Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timişoara
Tel./ Fax 0256 495 210
e-mail: evb@umft.ro
https://www.umft.ro/ro/organizare-evb/

Director: Prof. univ. dr. SORIN URSONIU

Colecția: HIPPOCRATE

Coordonator colecție: Prof. univ. dr. ANDREI MOTOC

Referent ştiințific: Prof. univ. dr. NICOLAE BALICA

© 2026 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.
Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă şi se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-786-617-9

Capitolul 1. Regândirea bolilor cardiace aterosclerotice

De la ipoteza colesterolului la revoluția inflamației

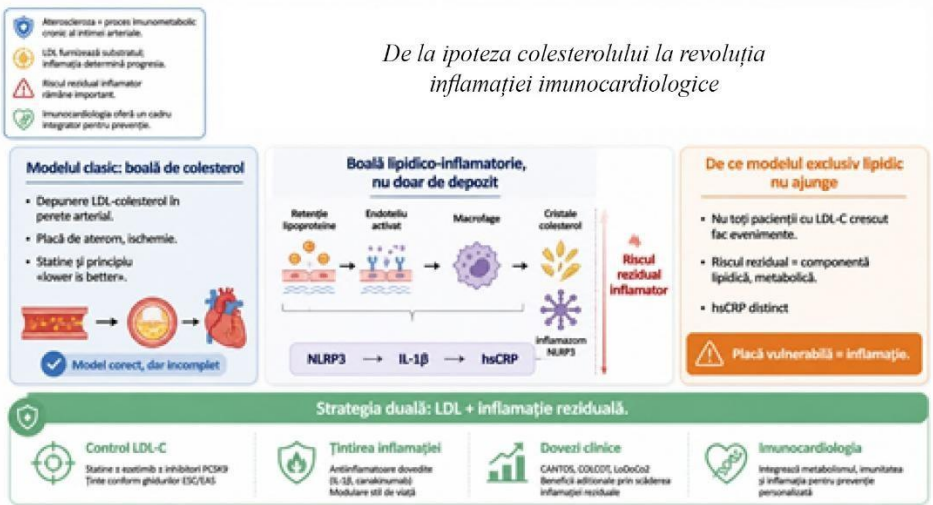


Figura 1.1. Regândirea bolilor cardiace aterosclerotice.

Infograficul ilustrează tranziția de la modelul clasic, predominant lipidic, al bolii de „colesterol” la conceptul modern de ateroscleroză ca proces imunometabolic cronic al intimei arteriale, în care interacțiunea dintre lipoproteinele aterogene, endoteliul activat, macrofage și inflamazomul NLRP3 generează o axă inflamatorie NLRP3–IL-1β–IL-6–hsCRP, responsabilă pentru o parte importantă a riscului rezidual persistent chiar la valori optime ale LDL-colesterolului. Panoul stâng rezumă paradigma tradițională (depunere progresivă de LDL-C în peretele arterial, formare de placă, stenoză și ischemie, tratată prin intensificarea terapiei hipolipemiante conform principiului „lower is better”), recunoscută ca fiind corectă, dar insuficientă pentru a explica întreaga povară de evenimente. Panoul central descrie ateroscleroza ca boală lipidico-inflamatorie, cu retenția și modificarea lipoproteinelor aterogene (LDL, remanenți, Lp(a)), disfuncția endotelială cu expresie de molecule de adeziune și chemokine, recrutarea monocitelor, transformarea macrofagelor în celule spumoase și formarea cristalelor de colesterol care activează inflamazomul NLRP3, culminând cu producția de IL-1β, IL-6 și creșterea hsCRP ca marker al inflamației reziduale. Panoul drept evidențiază de ce un model exclusiv lipidic nu este suficient: nu toți pacienții cu LDL-C crescut dezvoltă evenimente, iar mulți suferă infarct sau AVC în pofida atingerii țintelor de LDL-C, ceea ce

reflectă un risc rezidual complex (lipidic, metabolic, trombotic și inflamator), din care un subgrup distinct este definit de hsCRP ≥ 2 mg/L sub tratament cu statine și de heterogenitatea vulnerabilității plăcilor (documentată prin OCT, NIRS-IVUS, FAI). Banda inferioară sintetizează strategia terapeutică dual – controlul non-negociabil al LDL-C (statine, ezetimib, inhibitori PCSK9, acid bempedoic, inclisiran) și țintirea inflamației reziduale ghidată de hsCRP și IL-6 – susținută de principalele studii clinice (JUPITER, CANTOS, COLCOT, LoDoCo2, CLEAR Outcomes) și încadrată în conceptul de imunocardiologie, care integrează axa cardio-reno-metabolică și inflamația cronică în prevenția și tratamentul personalizat al bolilor cardiace aterosclerotice.

1.1. Introducere

Ateroscleroza nu mai poate fi înțeleasă adecvat ca o simplă boală de „depunere de colesterol", ci ca un proces imunometabolic cronic în care retenția și modificarea lipoproteinelor aterogene inițiază un răspuns inflamator persistent al peretelui arterial (1–3). Paradigma actuală nu înlocuiește ipoteza colesterolului, ci o integrează într-un model mai larg, în care LDL-C furnizează substratul, iar inflamația – locală și sistemică – determină progresia, vulnerabilitatea plăcii și o parte importantă a riscului rezidual de evenimente cardiovasculare (1–3,16).

Timp de mai multe decenii, explicația dominantă a bolii aterosclerotice a fost ipoteza colesterolului, consolidată de observații epidemiologice, de experimentele clasice ale lui Anitschkow pe modele animale și, ulterior, de beneficiile clinice constante ale reducerii LDL-colesterolului prin statine, ezetimib, inhibitori de PCSK9, acid bempedoic și inclisiran (4–6,17,18). Această perspectivă a avut o valoare istorică majoră, deoarece a fundamentat prevenția cardiovasculară modernă, a generat ținte terapeutice măsurabile și a permis dezvoltarea ghidurilor de practică bazate pe LDL-C ca țintă cauzală principală (4,6,17).

Totuși, modelul exclusiv lipidic s-a dovedit insuficient pentru a explica întreaga heterogenitate clinică a bolii. Nu toate persoanele cu LDL-colesterol crescut dezvoltă evenimente aterotrombotice, iar o parte importantă dintre pacienți continuă să prezinte infarct miocardic sau accident vascular cerebral în pofida unui control lipidic optim (2,7,8,19). Această discrepanță a dus la definirea conceptului de risc rezidual – în special a riscului rezidual inflamator – exprimat de obicei prin persistența unui hsCRP crescut, dar și prin biomarkeri precum IL-6, raportul neutrofile/limfocite și alți markeri de activare a inflamazomului (2,7,8,20).

În prezent, ateroscleroza este privită ca o boală inflamatorie cronică a intimei arteriale, întreținută de interacțiunea dintre lipoproteinele aterogene, disfuncția endotelială, activarea imună înnăscută și adaptativă, stresul oxidativ, tromboza și factorii sistemici cardio-reno-metabolici, precum diabetul, obezitatea viscerală, sindromul metabolic, boala renală cronică și clonalitatea hematopoietică legată de vârstă (1–3,9,21,22). Această schimbare de paradigmă are consecințe directe asupra diagnosticului, stratificării riscului și tratamentului și fundamentează emergența imunocardiologiei ca subspecialitate translațională (3,21,23).

Capitolul de față integrează aceste evoluții într-o sinteză critică: prezintă evoluția istorică a conceptelor de aterogeneză, examinează limitele modelului exclusiv lipidic, descrie mecanismele moleculare prin care colesterolul reținut declanșează un răspuns inflamator susținut, sintetizează dovezile clinice care au validat ipoteza inflamatorie – de la JUPITER (33) și CANTOS (24) la COLCOT (25), LoDoCo2 (26) și CLEAR Outcomes (70) – și examinează implicațiile pentru prevenție, prognostic și tratamentul personalizat al pacientului cu boală aterosclerotică (3,7,17,21,24–27). Spre deosebire de recenziile recente centrate predominant pe inflamație, capitolul integrează explicit dimensiunea cardio-reno-metabolică și articulează o strategie terapeutică dual (control lipidic agresiv plus control al inflamației reziduale), fiind conceput ca fundament transversal pentru capitolele următoare.



Figura 1.2. Mesajele-cheie ale capitolului: ateroscleroza ca boală lipidico-inflamatorie, limitele controlului LDL-C, rolul biomarkerilor inflamatori (hsCRP, IL-6) în ghidarea riscului și integrarea adusă de imunocardiologie.

1.2. Perspectiva tradițională asupra aterosclerozei și limitările acesteia

1.2.1. Modelul lipidic clasic

Modelul tradițional a descris ateroscleroza ca rezultat al acumulării progresive de lipide în peretele arterial, cu formarea plăcii de aterom, îngustarea lumenului și apariția ischemiei miocardice, cerebrale sau periferice (1,4,6). În această schemă, LDL-colesterolul a fost considerat determinantul central al inițierii și evoluției bolii, iar reducerea lui a fost un obiectiv terapeutic major. Dovezile epidemiologice clasice, studiile genetice de hipercolesterolemie familială, randomizarea mendeliană și trialurile clinice cu statine au consolidat principiul „lower is better" pentru LDL-C la pacienții cu risc cardiovascular crescut (4,6,17,18,28).

Această perspectivă rămâne corectă, dar este incompletă. Datele contemporane arată că simpla încărcare lipidică nu explică suficient de bine de ce unele plăci rămân stabile, în timp ce altele dezvoltă un miez necrotic mare, un capac fibros subțire, hemoragie intraplacă și tendință la ruptură sau eroziune endotelială (1,2,10,11,29). Cantitatea totală de colesterol explică o parte din risc, însă compoziția și activitatea biologică a plăcii depind în mare măsură de intensitatea inflamației locale și sistemice (1,2,10,29).

1.2.2. Limitele modelului exclusiv lipidic

În practica clinică, fenomenul cel mai elocvent care contestă o cauză strict lipidică este riscul rezidual aterotrombotic observat la pacienții cu LDLC optim controlat sub statine de intensitate ridicată. Datele cumulate din meta-analizele Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration arată că fiecare reducere de 1 mmol/L a LDL-C scade riscul de evenimente vasculare majore cu aproximativ 22%, însă riscul rezidual rămâne substanțial, în special la pacienții cu boală coronariană stabilită, diabet zaharat (DZ), boală cronică de rinichi (BCR) sau inflamație sistemică persistentă (2,7,17,19).

Acest risc rezidual este multifactorial: include o componentă lipidică reziduală (apoB total, particule lipoproteice mici și dense, lipoproteina(a), trigliceride și colesterolul remanent), o componentă trombotică, o componentă metabolică și o componentă inflamatorie distinctă, frecvent intricată cu primele (2,7,30,31). Ridker și colaboratorii au arătat la pacienți tratați cu statine că persistența unui hsCRP $\geq$ 2 mg/L identifică un subgrup cu risc cardiovascular crescut chiar și atunci când LDL-C este sub țintă, conturând conceptul de risc inflamator rezidual ca entitate clinică distinctă de riscul lipidic rezidual (7).

Mai mult, succesul statinelor nu poate fi atribuit exclusiv reducerii LDL-colesterolului. Beneficiile lor se asociază și cu efecte pleiotrope asupra inflamației vasculare, funcției endoteliale, biodisponibilității oxidului nitric, stabilizării plăcii și reducerii activării plachetare – efecte demonstrate atât experimental, cât și clinic, prin scăderea hsCRP în paralel cu reducerea LDLC (2,3,7,32). Studiul JUPITER a fost un moment de cotitură: 17.802 persoane aparent sănătoase, fără hiperlipidemie, dar cu hsCRP ≥ 2 mg/L, randomizate la rosuvastatină 20 mg sau placebo, au înregistrat o reducere cu 44% a evenimentelor cardiovasculare majore în brațul activ, sugerând că efectul antiinflamator al statinelor contribuie independent la beneficiul clinic (33).

1.2.3. Heterogenitatea fenotipică a plăcii aterosclerotice

Imagistica intracoronariană modernă (IVUS, OCT, NIRS) și imagistica neinvazivă (CCTA, FAI pericoronarian, PET cu 18F-FDG sau 18F-NaF) au revelat o heterogenitate fenotipică surprinzătoare a plăcii: plăci fibroase stabile, plăci bogate în lipide cu capac fibros subțire (TCFA), plăci ulcerate, plăci cu hemoragie intramurală și plăci predominant calcifiate (29,34,35). Studiul PROSPECT II (35) a confirmat că majoritatea evenimentelor coronariene la pacienți cu sindrom coronarian acut anterior provin din leziuni neobstructive, dar cu morfologie și conținut lipidic bogate, plăci vulnerabile care pot fi identificate prin OCT (tomografie de coerență optică) sau măsurate prin NIRS-IVUS (35,36).

Indicele de atenuare a grăsimii pericoronariene (Fat Attenuation Index, FAI) – măsurat pe CCTA (angiografie coronariană prin tomografie computerizată) – reflectă inflamația perivasculară și a fost validat ca predictor independent al evenimentelor cardiovasculare majore, completând stratificarea bazată exclusiv pe scorul de calciu coronarian și pe stenoză (29,34). Aceste dovezi imagistice consolidează ideea că inflamația locală, mai degrabă decât simpla obstrucție anatomică, este motorul evenimentului aterotrombotic. Trebuie subliniat însă că imagistica avansată (OCT, NIRS-IVUS, FAI, PET) nu este disponibilă pe scară largă și nu este recomandată de ghiduri pentru depistarea de rutină al tuturor pacienților, ci rezervată unor contexte selecționate (leziuni intermediare, plăci „culprit” atipice, cercetare). FAI și PET rămân limitate de absența unei standardizări largi, de cost, de expunerea la radiații și de lipsa unor algoritmi terapeutici validați pe baza acestor biomarkeri.

Mesaje-cheie

- Modelul lipidic clasic rămâne corect, dar incomplet pentru explicarea heterogenității clinice și a vulnerabilității plăcii.
- Riscul rezidual la pacienții cu LDL-C optim controlat are componentă lipidică, metabolică, trombotică și inflamatorie.
- JUPITER (33) a consacrat hsCRP ca biomarker de risc și a sugerat contribuția antiinflamatorie a statinelor.
- Imagistica modernă (OCT, NIRS-IVUS, FAI) confirmă că vulnerabilitatea inflamatorie a plăcii este mai relevantă decât severitatea stenozei.
- Controlul LDL-C rămâne condiția necesară și non-negociabilă; antiinflamația, nu compensează un LDL-C insuficient controlat, ci se adaugă acestuia.

1.3. Perspectivă istorică: de la Virchow la imunocardiologie

1.3.1. Originile inflamatorii ale conceptului

Originile conceptuale ale paradigmei inflamatorii sunt mai vechi decât se presupune adesea. În secolul al XIX-lea, Rudolf Virchow a interpretat leziunile aterosclerotice într-o cheie inflamatorie, intuind că peretele vascular răspunde activ la leziune și descriind „endarteritis deformans" ca un proces celular activ, nu ca o simplă depunere pasivă (10,12,37). Lucrările lui Virchow au pus pentru prima dată în discuție implicarea leucocitelor și a țesutului conjunctiv în patogeneza leziunii vasculare, anticipând cu peste un secol descoperirile moderne ale imunologiei.

Secolul al XX-lea a fost însă dominat de paradigma lipidică, alimentată de experimentele lui Anitschkow pe iepuri hrăniți cu colesterol, care au arătat că dieta bogată în colesterol induce leziuni aterosclerotice similare cu cele observate la oameni (5,6). Această demonstrație a fundamentat ipoteza lipidică modernă și a dus la formularea axiomei „no cholesterol, no atherosclerosis", care a ghidat strategia preventivă timp de aproape un secol. Ulterior, studiile Framingham (28), MRFIT și Seven Countries Study au consolidat asocierea epidemiologică dintre colesterolul și riscul coronarian (4,6,28).

1.3.2. De la biologie celulară la imunologie vasculară

Începând cu anii '70–'80, lucrările lui Russell Ross au reorientat înțelegerea aterosclerozei către conceptul de „response to injury" – un răspuns reparator vascular cronic la leziuni endoteliale repetate (38). Identificarea moleculelor de adeziune (VCAM-1, ICAM-1, E-selectină), a citokinelor și a chemokinelor (MCP-1, TNF-α, IL-1, IL-6) și caracterizarea fenotipurilor de macrofage M1/M2 au arătat că peretele arterial este, de fapt, un țesut imunoactiv (1,10,11,39).

Dezvoltarea biologiei celulare și a imunologiei vasculare a demonstrat că monocitele, macrofagele, limfocitele T (în special Th1, Th17, Treg), celulele dendritice, mastocitele, celulele musculare netede și celulele endoteliale nu sunt actori pasivi, ci componente ale unui ecosistem inflamator complex care generează și remodelează placa aterosclerotică (1,10,11,40). Identificarea inflamazomului NLRP3 ca senzor al cristalelor de colesterol, descrisă inițial de Duewell și colaboratorii în 2010 și extinsă în reviziile recente, a oferit o legătură moleculară directă între lipide și activarea imunității înnăscute (41,42).

1.3.3. Emergența imunocardiologiei

În această nouă viziune, placa nu este un depozit inert, ci un țesut inflamat, metabolic activ și susceptibil la destabilizare prin mecanisme inflamatorii, trombotice și hemodinamice (1,2,10). Declarația științifică ACC din 2025 duce această evoluție conceptuală mai departe și propune o abordare explicită de tip imunocardiologic, în care inflamația cronică de joasă intensitate este recunoscută ca mecanism major al bolii cardiovasculare, alături de boala valvulară inflamatorie, miocardita imună, sindroame post-infecțioase și complicațiile cardiovasculare ale bolilor reumatologice (3,21,23).

Această reconceptualizare aliniază cardiologia la paradigma „one health" a inflamației cronice, în care procese imune similare leagă ateroscleroza de boala Alzheimer, boala renală cronică, steatohepatita nonalcoolică, depresia majoră, anumite forme de cancer și fragilitatea asociată vârstei (43,44). Identificarea clonalității hematopoietice cu potențial nedeterminat (CHIP) ca factor independent de risc cardiovascular – mediat prin macrofage cu mutații TET2 sau DNMT3A care amplifică semnalizarea IL-1β/IL-6 – este probabil cea mai recentă confirmare moleculară a unității conceptuale dintre îmbătrânirea inflamatorie și ateroscleroză (22,45,46).

Tabelul 1.1. Repere istorice în evoluția conceptuală a aterosclerozei: de la modelul lipidic la imunocardiologie.

Etapă	Reper	Contribuție conceptuală
Sec. XIX	Virchow	Ateroscleroza ca proces inflamator („endarteritis deformans")
~1913	Anitschkow	Modelul colesterolic experimental pe iepuri; ipoteza lipidică
1948+	Studiul Framingham	Validarea epidemiologică a factorilor de risc clasici
1986	Brown & Goldstein	Receptorul LDL; baza moleculară a hipercolesterolemiei familiale
1990	Stary; Schwartz	Clasificarea histologică a leziunilor aterosclerotice

Etapă	Reper	Contribuție conceptuală
1999	Ross	Ateroscleroza ca „response to injury” – boală inflamatorie
2002	Ridker	hsCRP ca predictor independent al evenimentelor cardiovasculare
2010	Duewell et al.	Cristalele de colesterol activează inflamazomul NLRP3
2017	Ridker (CANTOS)	Antagonizarea IL-1β reduce evenimentele CV independent de LDL-C
2019–2020	COLCOT; LoDoCo2	Colchicina low-dose reduce evenimente în SCC și SCA
2017+	Jaiswal; Bick	CHIP (TET2/DNMT3A) – factor cauzal de risc CV
2023	CLEAR Outcomes	Acidul bempedoic reduce MACE la statin-intoleranți
2025	ACC Scientific Statement	Formalizarea imunocardiologiei

Mesaje-cheie

- Virchow a intuit caracterul inflamator al aterosclerozei încă din secolul XIX-lea.
- Paradigma lipidică a dominat sec. XX, iar imunologia vasculară a redescoperit caracterul inflamator în ultimele 3 decenii.
- Declarația ACC 2025 consacră imunocardiologia ca abordare integrată a inflamației cardiovasculare.
- CHIP integrează îmbătrânirea hematopoietică în paradigma inflamatorie modernă a riscului CV.

1.4. Cum leagă inflamația colesterolul de evenimentul clinic

Pe scurt: această secțiune arată, pas cu pas, cum colesterolul reținut în peretele arterial se transformă în inflamație, în miez necrotic și, în final, în eveniment clinic. Cititorul orientat spre practică poate reține că fiecare verigă moleculară descrisă mai jos (retenție lipoproteică → activare endotelială → inflamazom NLRP3 → IL-1β/IL-6/hsCRP → eferocitoză deficitară) corespunde unei potențiale ținte terapeutice.

1.4.1. Retenția și modificarea lipoproteinelor în intima arterială

Modelul integrat al aterogenezei pornește de la conceptul „response-to-retention”, formulat de Williams și Tabas: particulele care conțin apolipoproteina B (LDL, IDL, VLDL remanent, Lp(a)) sunt reținute pasiv în intima arterială, în special la nivelul bifurcațiilor și al regiunilor cu flux turbulent și cu un shear stress redus (1,11,47). Acolo, ele suferă modificări oxidative, devin imunogene și proinflamatorii și activează endoteliul (1,2,11).

Lp(a) merită o discuție separată: structura sa unică, cu o apo(a) covalent legată de apoB, conferă proprietăți proaterogene, proinflamatorii și antifibrinolitice. Lp(a) este principalul transportator de fosfolipide oxidate (OxPL), iar nivelele crescute (≥50 mg/dL) determină un risc cardiovascular independent și suplimentar față de LDL-C, recunoscut acum în ghidurile ESC/EAS, NLA și Canadian Cardiology Society ca biomarker care trebuie măsurat cel puțin o dată în viață la fiecare adult (48–51).

1.4.2. Disfuncția endotelială și recrutarea celulară

Endoteliul activat exprimă molecule de adeziune (VCAM-1, ICAM-1, P-selectin, E-selectin) și secretă chemokine (MCP-1/CCL2, CXCL1, fractalkine), care recrutează monocite circulante, în special subsetul clasic CD14++CD16− și intermediar CD14++CD16+ (1,10,11). Aceste monocite migrează în intima arterială prin diapedeză, se diferențiază în macrofage, internalizează LDL modificat prin receptori scavenger (CD36, SR-A, LOX1) și formează celulele spumoase, nucleul leziunii aterosclerotice incipiente (1,10,11,39).

Spre deosebire de receptorul LDL clasic, receptorii scavenger nu sunt down-reglați de încărcarea celulară cu colesterol, ceea ce explică acumularea masivă de esteri de colesterol intracelulari și formarea celulei spumoase. Acest mecanism explică, de asemenea, paradoxul prin care macrofagele continuă să capteze LDL-C oxidat chiar și în prezența unui control lipidic plasmatic adecvat (1,11,47).

1.4.3. Inflamazomul NLRP3 și axa IL-1β / IL-6 / hsCRP

Cristalele de colesterol formate intra- și extracelular în plăcile avansate sunt un trigger major al inflamazomului NLRP3 în macrofagele intimale (41,42,52). Activarea NLRP3 necesită două semnale: un priming TLR-dependent (de exemplu, prin LPS sau acizi grași saturați) și un al doilea semnal, furnizat de cristalele de colesterol, care induc daune lizozomale și activează caspaza-1, cu maturarea și secreția IL-1β și IL-18 (41,42,52).

IL -1β secretată amplifică recrutarea leucocitelor și induce producția hepatică de IL-6, care, la rândul ei, stimulează sinteza hepatică de proteine de fază acută, inclusiv hsCRP, SAA și fibrinogen (3,7,21,42). Această cascadă – cristal de colesterol → NLRP3 → IL -1β → IL-6 → hsCRP – constituie o axă moleculară centrală a riscului inflamator rezidual și furnizează ținte farmacologice exploatate în trialurile recente (CANTOS (24) – anti-IL-1β; ZEUS (53) – anti-IL-6; colchicină – inhibitor de tubulină cu efect antiNLRP3) (24,25,53,54).

1.4.4. Eferocitoza, moartea celulară programată și formarea miezului necrotic

În stadiile avansate, macrofagele aterosclerotice mor prin apoptoză, necroptoză și piroptoză (decesul programat NLRP3-dependent). Într-un țesut sănătos, celulele apoptotice sunt eliminate prompt prin eferocitoză – fagocitoză apoptotică non-inflamatorie – un proces mediat de receptori precum MerTK, αvβ3 și TIM-4 (55–57). În placa aterosclerotică avansată, eferocitoza este defectă: macrofagele nu mai elimină eficient celulele apoptotice, ceea ce duce la necroză secundară, eliberare de DAMP-uri (HMGB1, ATP extracelular, cristalele de colesterol expuse) și amplificarea inflamației (55–57).

Eficiența scăzută a eferocitozei este un determinant-cheie al formării miezului necrotic, marca histologică a plăcii vulnerabile. Tabas și colaboratorii au arătat că, în ateroscleroza umană avansată, raportul celule apoptotice fagocitate / celule apoptotice libere este net inferior celui din țesuturile sănătoase, ceea ce sugerează că plăcile vulnerabile nu suferă de „prea multă moarte celulară", ci de „prea puțină eliminare" (55,56).

1.4.5. Imunitate adaptativă, imunitate antrenată și clonalitate hematopoietică

Limfocitele T autoreactive recunosc epitopi din apoB și mențin un infiltrat T cronic în placă; subseturile Th1 și Th17 sunt proinflamatorii, în timp ce Treg au efect protector (1,2,40). Limfocitele B contribuie atât prin anticorpi naturali protectori (IgM anti-OxLDL), cât și prin anticorpi IgG patogeni (40).

Conceptul de „trained immunity"-imunitate antrenată, elaborat de Netea, Riksen și colaboratori, oferă o explicație mecanistică pentru memoria inflamatorie a sistemului imun înnăscut: stimuli precum oxLDL, β-glucani, BCG sau infecțiile recurente reprogramează epigenetic monocitele și progenitorii hematopoietici, conferindu-le un fenotip hiperresponsiv care persistă timp de luni de zile (58–60). Acest mecanism explică, cel puțin parțial, asocierea epidemiologică dintre infecții recurente, parodontopatie, hipertensiune cronică și ateroscleroză accelerată (58,59). Deși mecanistic extrem de atractiv, conceptul nu dispune încă de un marker clinic standardizat și nu influențează deciziile terapeutice de rutină, fiind în prezent relevant mai ales pentru cercetare și pentru înțelegerea „memoriei" riscului inflamator.

Clonalitatea hematopoietică cu potențial nedeterminat (CHIP) – definită prin prezența unei populații clonale de celule sanguine purtătoare de mutații somatice (cel mai frecvent DNMT3A, TET2, ASXL1, JAK2) la persoane fără hemopatie diagnosticată – afectează peste 10% dintre persoanele de peste 70 ani și conferă un risc cardiovascular crescut de 1,5–2 ori, independent de factorii clasici (22,45,46). Mecanistic, macrofagele cu deficit TET2 prezintă hipersecreție de IL-1β și IL-6 mediată NLRP3, accelerând ateroscleroza

experimentală (22,46). CHIP integrează astfel îmbătrânirea hematopoietică în paradigma inflamatorie modernă și deschide perspectiva unei stratificări a riscului bazate pe profilul mutațional somatic. Detalierea mecanismelor, a metodelor de detecție și a implicațiilor clinice ale CHIP depășește cadrul acestui capitol introductiv; aici CHIP este invocat doar ca ilustrare a unității conceptuale dintre îmbătrânirea inflamatorie și ateroscleroză, iar screeningul clonal nu este în prezent recomandat de rutină.

Astfel, colesterolul și inflamația trebuie privite ca procese convergente, nu ca ipoteze concurente. Formularea corectă pentru medicina contemporană nu este „colesterol versus inflamație", ci „boală aterosclerotică lipidico-inflamatorie", în care cele două procese se amplifică reciproc prin mecanisme moleculare bine definite (1–3,21).

Tabelul 1.2. Componentele moleculare și celulare ale axei lipidico-inflamatorii și implicațiile terapeutice.

Componentă	**Rol în aterogeneză**	**Implicații terapeutice**
LDL/apoB reținut	Substrat retenție-modificare-fagocitoză	Statine, ezetimib, PCSK9i, bempedoic acid, inclisiran
Lp(a)	Proaterogenic, proinflamator, antifibrinolitic	Antisens (pelacarsen), siRNA (olpasiran, lepodisiran) – în studiu
Endoteliu activat	Recrutare leucocitară (VCAM-1, MCP-1)	Statine (pleiotrope), GLP-1 RA, control TA
NLRP3 / IL-1β	Amplificare inflamatorie centrală	Canakinumab (anti-IL-1β); colchicină (NLRP3)
IL-6 / hsCRP	Biomarker și mediator de risc rezidual	Ziltivekimab (ZEUS); tocilizumab – studii limitate
Eferocitoză deficitară	Formarea miezului necrotic	Țintă terapeutică emergentă (agoniști MerTK)
CHIP (TET2/DNMT3A)	Hipersecreție IL-1β/IL-6 – risc CV ↑1,5–2×	Screening clonal; țintire NLRP3/IL-1β
Imunitate antrenată	Memorie inflamatorie a monocitelor	Modulatori epigenetici, statine (efect pleiotrop)

Mesaje-cheie

- Lp(a) și apoB-particule reținute alimentează un proces inflamator perivascular susținut.
- Inflamazomul NLRP3 este nodul molecular care leagă cristalele de colesterol de cascada IL-1β/IL-6/hsCRP.
- Eferocitoza defectă explică formarea miezului necrotic și vulnerabilitatea plăcii.
- CHIP și imunitate antrenată introduc dimensiunea îmbătrânirii hematopoietice și a memoriei inflamatorii în patogeneza aterosclerozei.

1.5. Revoluția inflamației: validare clinică și risc inflamator rezidual

1.5.1. Biomarkerii inflamatori în stratificarea riscului

Schimbarea de paradigmă a fost accelerată de studiile care au arătat că biomarkerii inflamatori, în special proteina C reactivă ultrasensibilă (hsCRP), pot identifica pacienți cu risc rezidual crescut în ciuda terapiei standard (2,3,7,8). hsCRP, deși este un reactant de fază acută, reflectă fidel activarea axei IL-6 hepatice și a fost validat ca predictor independent al evenimentelor CV majore în zeci de cohorte și meta-analize. Conceptul de risc inflamator rezidual oferă o punte logică între fiziopatologie și indicațiile terapeutice moderne (2,7,8,30).

Pe lângă hsCRP, biomarkeri emergenți precum IL-6 plasmatică, raportul neutrofile/limfocite, sCD14, GDF-15, ST2 solubil și markeri imagistici de inflamație vasculară (FAI pericoronarian, PET 18F-FDG) îmbogățesc stratificarea riscului inflamator (20,29,34). Datele sugerează că IL-6 este probabil cauzal pentru ateroscleroză, în timp ce hsCRP este predominant un biomarker; aceasta justifică interesul crescut pentru ținte ale axei IL-6 (61,62). Trebuie precizat însă că IL-6 plasmatică nu este încă un test standard de rutină în cardiologie, iar utilitatea sa în practica de zi cu zi rămâne neclară; în prezent, hsCRP este singurul biomarker inflamator matur, accesibil și validat pe scară largă pentru stratificarea riscului rezidual.

Standardizarea măsurătorilor este esențială. hsCRP trebuie determinată prin metode imunoturbidimetrice ultrasensibile (limită de detecție < 0,3 mg/L), de preferință la două vizite separate, în absența unei infecții acute, a unui efort fizic intens recent sau a unei inflamații cronice. Variabilitatea intraindividuală este de aproximativ 30%, iar valori extreme (> 10 mg/L) sugerează o cauză acută și impun reevaluare la 2–3 săptămâni (7,30). În cohorta clinică, distribuția hsCRP este asimetrică, iar tertilele uzuale (< 1 / 1–3 / > 3 mg/L) sunt utilizate pentru stratificare; un prag operațional de 2 mg/L este folosit în trialurile de antiinflamație cardiovasculară (CANTOS, ZEUS) (24,53). Este important de subliniat că pragul de 2 mg/L provine din designul trialurilor (JUPITER, CANTOS, ZEUS) și reprezintă un reper operațional, nu o „tăietură” biologică absolută; decizia terapeutică trebuie integrată în contextul clinic global și cu restul profilului de risc, nu luată exclusiv pe baza unei singure valori.

1.5.2. Validarea clinică a ipotezei inflamatorii

JUPITER (33) a fost primul trial care a sugerat că reducerea hsCRP, în paralel cu LDL-C, are o valoare prognostică distinctă în prevenția primară. În prevenția secundară, CANTOS (24) – Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study – a oferit prima dovadă că antagonizarea selectivă a IL-1β cu canakinumab (anticorp monoclonal uman) reduce evenimentele cardiovasculare majore (HR 0,85; p=0,021) la pacienți post-infarct cu hsCRP ≥ 2 mg/L, independent de modificarea LDL-C (24). CANTOS a generat și ipoteza reducerii incidenței anumitor cancere (în special pulmonar), confirmând rolul transversal al inflamației cronice (24).

Un aspect frecvent omis în interpretarea CANTOS (24) este efectul „on-treatment": pacienții care au atins un hsCRP < 2 mg/L sub canakinumab au înregistrat o reducere de 25% a mortalității cardiovasculare și de 31% a mortalității totale, în timp ce pacienții fără răspuns inflamator (cei al căror hsCRP a rămas ≥ 2 mg/L) nu au beneficiat semnificativ (16,24). Acest „concept de răspuns" – analog țintirii LDL-C – sugerează că eficiența terapiei antiinflamatorii depinde de obținerea unei suprimări biologic semnificative a căii IL-1β/IL-6/hsCRP, nu doar de administrarea unui agent etichetat ca antiinflamator (16,30). Trebuie subliniat însă că, în pofida acestei dovezi de principiu, canakinumab nu este indicat de rutină pentru prevenția cardiovasculară: costul ridicat, creșterea riscului de infecții (inclusiv fatale) și absența unei aprobări în acest scop (inclusiv în Uniunea Europeană) îi limitează utilizarea la cercetare și la situații selecționate.

În contrast, CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) (16), care a testat metotrexatul la doză redusă, nu a redus evenimentele cardiovasculare, în mare parte pentru că metotrexatul nu a scăzut semnificativ hsCRP, IL-1β sau IL-6 la populația studiată – un argument suplimentar că eficacitatea antiinflamatorie cardiovasculară depinde de țintirea axei IL-1β/IL-6 specifice aterosclerozei, nu de un efect antiinflamator generic (16).

COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) (25) a randomizat 4.745 pacienți cu infarct miocardic recent la colchicină 0,5 mg/zi vs placebo, demonstrând o reducere semnificativă (HR 0,77) a evenimentelor CV. LoDoCo2 (26) a extins aceste rezultate la pacienți cu boală coronariană stabilă (5.522 pacienți): colchicină 0,5 mg/zi a redus evenimentele CV majore cu 31% (HR 0,69; p<0,001) (26,27). Aceste trialuri au consacrat colchicina în doza redusă (0,5 mg/zi) ca primul tratament antiinflamator generic cu efect clinic dovedit în prevenția secundară a aterosclerozei.

În 2023, agenția FDA a aprobat colchicina 0,5 mg/zi pentru prevenția secundară la pacienții cu boală cardiovasculară aterosclerotică, marcând prima aprobare a unei terapii antiinflamatorii indicate explicit pentru

reducerea riscului CV (63). Ghidurile ESC 2024 pentru sindroamele coronariene cronice menționează colchicina la doză redusă ca opțiune de Clasă IIa la pacienții cu boală aterosclerotică dovedită și risc rezidual inflamator prezent hsCRP > 2 mg/L (64). Beneficiul colchicinei rămâne însă moderat (reducere relativă a riscului de aproximativ 25–30%) și nu substituie optimizarea LDL-C, ci o completează; ea este rezervată pacienților selecționați cu boală coronariană ATS dovedită (ASCVD) și hsCRP ≥ 2 mg/L, fără contraindicații, nu unei aplicări universale.

1.5.3. Meta-analize recente și magnitudinea efectului antiinflamator

O meta-analiză publicată în 2026 la pacienți tratați prin intervenție coronariană percutantă a arătat că persistența unui risc inflamator rezidual ridicat, definit prin hsCRP ≥ 2 mg/L la 30 de zile, s-a asociat cu un risc semnificativ mai mare de evenimente cardiovasculare majore, mortalitate totală, infarct miocardic non-fatal și accident vascular cerebral non-fatal la 12 luni (8). Aceste date susțin includerea inflamației persistente în evaluarea riscului post-eveniment și post-revascularizare (8).

În paralel, datele recente privind colchicina au întărit ipoteza inflamatorie. Un comentariu ESC din 2025 asupra unei meta-analize a peste 21.000 de pacienți cu boală aterosclerotică stabilită a raportat o reducere relativă de aproximativ 25% a evenimentelor cardiovasculare majore sub colchicină, cu scăderi ale infarctului miocardic, ale accidentului vascular cerebral ischemic și ale revascularizării coronariene urgente (13,14). Totuși, heterogenitatea studiilor și problemele de tolerabilitate (efecte gastrointestinale, interacțiuni medicamentoase) arată că medicația anti-inflamatoare cu beneficii de protecție cardiovasculară trebuie aplicată selectiv, după o stratificare clară a riscului rezidual (13,14).

1.5.4. Noile fronturi: ZEUS, ARTEMIS și terapii viitoare

Trialul ZEUS (53) (Ziltivekimab Cardiovascular Outcomes Trial) studiază ziltivekimab – anticorp monoclonal anti-IL-6 – la 6.376 pacienți cu boală CV ATS, BCR moderată-severă și hsCRP ≥ 2 mg/L (53). Faza 2 a arătat reduceri ale hsCRP de ~90% față de placebo, fără semnale de creștere a LDL-C; rezultatele finale fiind așteptate în 2026 (53,65). Dacă va fi pozitiv, ZEUS va valida axa IL-6 ca țintă cauzală cardiovasculară, în special la pacienții cardio-renali cu inflamație sistemică. Până la publicarea rezultatelor finale, blocarea IL-6 în context cardiovascular rămâne strict experimentală și nu trebuie utilizată în afara studiilor clinice.

Alte explorări terapeutice includ inhibitori orali de NLRP3 (în faze clinice timpurii), agoniști ai MerTK pentru restaurarea eferocitozei, modulatori ai imunității antrenate și terapii cu impact dual lipidic-inflamator (siRNA anti-Lp(a) – olpasiran, lepodisiran, zerlasiran; antisens anti-apo(a) – pelacarsen) (49,50,66,67). De asemenea, agoniștii GLP-1 (semaglutida, în studiul SELECT (68)) au demonstrat o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare la 17.604 adulți cu obezitate și boală CV ATS fără diabet, cu efect antiinflamator concomitent (reducere hsCRP), sugerând că axa metabolic-inflamatorie poate fi modulată concomitent cu efectul ponderal (68,69).

Tabelul 1.3. Trialuri-cheie care au validat axa lipidico-inflamatorie în prevenția cardiovasculară modernă.

Trial	**Intervenție / țintă**	**Populație**	**Rezultat principal**
JUPITER (2008)	Rosuvastatin 20 mg vs placebo	17.802; LDL-C normal, hsCRP ≥ 2 mg/L	↓44% MACE; ↓37% hsCRP
CANTOS (2017)	Canakinumab (anti-IL-1β)	10.061; post-IM, hsCRP ≥ 2 mg/L	↓15% MACE independent de LDL-C
COLCOT (2019)	Colchicină 0,5 mg/zi	4.745; IM recent	↓23% MACE compus
LoDoCo2 (2020)	Colchicină 0,5 mg/zi	5.522; SCC	↓31% MACE (HR 0,69)
FOURIER (2017)	Evolocumab + statină	27.564; ASCVD	↓15% MACE; reducere persistă indif. de hsCRP
CLEAR (2023)	Acid bempedoic	13.970; statinintoleranți	↓13% MACE; ↓28% LDL-C
SELECT (2023)	Semaglutida 2,4 mg/săpt.	17.604; obezitate + ASCVD	↓20% MACE; ↓hsCRP
ZEUS (în curs)	Ziltivekimab (antiIL-6)	6.376; ASCVD + BCR + hsCRP ↑	Rezultate primare 2026

Datele de sinteză publicate în 2025 sugerează că aproape două treimi dintre pacienții cu boală aterosclerotică prevalentă au un risc rezidual care poate fi legat, cel puțin parțial, de inflamație persistentă (2). De aceea, țintirea inflamației devine o componentă logică a prevenției secundare moderne, alături de controlul lipidelor, al tensiunii arteriale, al glicemiei și al trombozei (2,3,9,21).

Mesaje-cheie

- hsCRP rămâne biomarkerul-pilot al riscului inflamator rezidual (>2 mg/L); IL-6 ajunge la maturitate clinică.
- CANTOS (24) a demonstrat că antagonizarea IL-1β reduce MACE independent de LDL-C.
- Colchicina doza mică -0,5 mg/zi este prima terapie antiinflamatoare aprobată pentru prevenția CV.
- ZEUS (53) va testa dacă IL -6 este țintă cauzală pentru pacienții cardio-renali cu inflamație persistentă.

1.6. Implicații pentru prevenție, prognostic și tratament

1.6.1. Strategia dublă: control lipidic agresiv + control al inflamației reziduale

Mesajul clinic esențial nu este abandonarea paradigmei lipidice, ci trecerea la o strategie dual: reducerea agresivă a lipoproteinelor aterogene și controlul inflamației reziduale (2,3,9,21). LDL-colesterolul rămâne o țintă cauzală și indispensabilă, însă rezultatele moderne arată că optimizarea strictă a profilului lipidic nu elimină complet riscul de evenimente CV ulterioare (2,7,8). Ghidurile ESC 2024 pentru sindroamele coronariene cronice mențin obiectivul LDL-C < 1,4 mmol/L (< 55 mg/dL) și o reducere cu cel puțin 50% față de valoarea inițială la pacienții cu boală cardiovasculară aterosclerotică (64). Ordinea priorităților rămâne neschimbată: pilonul lipidic și intervențiile asupra stilului de viață constituie baza obligatorie a prevenției, iar medicația antiinflamatorie este o completare rezervată unui subgrup bine definit de pacienți cu risc inflamator rezidual dovedit, nu o terapie de primă linie generalizabilă.

În practică, această strategie presupune administrarea de statine potente în doză maximă tolerată (atorvastatină 40–80 mg, rosuvastatină 20–40 mg), precum și asocierea cu ezetimib sau inhibitori ai PCSK9 (evolocumab, alirocumab), inclisiran (siRNA anti-PCSK9 cu administrare biannuală) sau acid bempedoic, pentru a atinge țintele lipidice (17,18,70). Țintele de LDL-C trebuie atinse cât mai devreme, iar acesta trebuie menținut scăzut cât mai mult timp. Nu sunt date evidente despre o limită inferioara la care se poate merge, dar pentru siguranța se recomandă un LDL-C între 20-30 mg/dL.

Pacienții cu Lp(a) crescută beneficiază de optimizarea agresivă a celorlalți factori de risc și – în viitorul apropiat – de terapii specifice anti-Lp(a), aflate în faze experimentale (49,50). Prezența Lp (a) trebuie văzută ca un amplificator de risc și este obligatoriu de a fi determinată o dată în viață.

1.6.2. Identificarea pacientului cu risc inflamator rezidual

Din punct de vedere practic, această abordare presupune identificarea pacienților cu risc inflamator rezidual prin măsurarea hsCRP la pacienții cu boală CV ATS, în absența unei infecții acute sau a unei flăcări inflamatorii cronice (2,7,30). Un hsCRP persistent ≥ 2 mg/L, conform definițiilor curente, definește riscul inflamator rezidual.

Evaluarea contextului clinic care întreține inflamația este esențială: diabet zaharat, obezitate viscerală, sindrom metabolic, BCR, fumat activ, boală parodontală, apnee obstructivă în somn, boli inflamatorii sistemice (artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, psoriazis, spondiloartrite), boli inflamatorii intestinale și infecții cronice (HIV, hepatită cronică C) sunt toate condiții asociate cu un nivel inflamator bazal crescut și risc cardiovascular adițional (2,3,21,71–73). Tratamentul intensiv al acestor condiții – inclusiv terapia biologică în bolile reumatologice, care reduce hsCRP – are un efect cardiovascular protector indirect (74,75).

1.6.3. Intervenții asupra stilului de viață: terapie anti-inflamatorie nefarmacologică

Dieta mediteraneană (PREDIMED – 76), dieta DASH, exercițiul aerob regulat (≥150 minute/săptămână), oprirea fumatului, normalizarea greutății și ameliorarea calității somnului reduc hsCRP cu 15–30% și au efecte cardiovasculare independente de cele lipidice (76,77). Igiena orală, tratamentul bolii parodontale și vaccinarea (antigripală, antipneumococică, anti-COVID) reduc riscul declanșării unui răspuns inflamator și sunt astăzi recunoscute ca intervenții adjuvante în afecțiunile cardiovasculare (78,79).

1.6.4. Terapii antiinflamatoare în prevenția secundară

La pacienții cu boală CV ATS prevalentă și hsCRP ≥ 2 mg/L, sub terapie optimă, colchicina 0,5 mg/zi este, în prezent, opțiunea antiinflamatoare cu cel mai bun raport beneficiu/risc și cea mai bună accesibilitate (25– 27,63). Contraindicațiile principale includ rata de filtrare glomerulară < 30 mL/min/1,73 m², disfuncția hepatică severă, interacțiunile cu inhibitori puternici CYP3A4 (claritromicină, ciclosporină, ritonavir) și utilizarea concomitentă a anumitor antifungice azolice (63,80). Monitorizarea efectelor gastrointestinale și a hemoleucogramei este recomandată. Prudență particulară este necesară la vârstnicii fragili, la pacienții cu BCR și la cei cu polimedicație (statine, macrolide, antifungice azolice), la care riscul de toxicitate musculară și de interacțiuni medicamentoase crește; la aceste categorii colchicina nu trebuie prescrisă reflex, ci după evaluarea funcției renale și a medicației concomitente.

Terapiile biologice anti-IL-1β (canakinumab) au un efect cardiovascular demonstrat, dar nu sunt indicate de rutină din cauza costului și a creșterii modeste a infecțiilor (mai ales cele pulmonare) observate în CANTOS (24). Terapiile anti-IL-6 (ziltivekimab) sunt în evaluare prospectivă (ZEUS – 53) și ar putea ocupa nișa pacienților cu ASCVD + BCR + inflamație persistentă, unde colchicina nu poate fi utilizată (53). Considerații de siguranță: inhibarea IL-1β/IL-6 nu „rezolvă" pur și simplu inflamația, ci impune monitorizare atentă – risc crescut de infecții (uneori severe), cost ridicat, posibile efecte hematologice (neutropenie, trombocitopenie) și alterări ale profilului lipidic și ale transaminazelor în cazul anti-IL-6 – motiv pentru care aceste terapii rămân rezervate unor subgrupuri bine definite și, deocamdată, în mare parte cadrului de cercetare.

1.6.5. Specificități la femei, vârstnici și populații cu risc special

Tradițional, femeile au fost subreprezentate în trialurile cardiovasculare, dar datele recente indică profiluri inflamatorii distincte legate de menopauză, sindromul ovarelor polichistice, preeclampsie și boli autoimune cu predominanță feminină (lupus, artrită reumatoidă, scleroză sistemică) (23,71,75). hsCRP și IL-6 sunt relevante din punct de vedere prognostic și la femei, iar preeclampsia și diabetul gestațional constituie factori de risc cardiovascular „feminin-specific" care impun urmărire cardiologică pe termen lung (23).

La pacienții vârstnici, prevalența CHIP, a sarcopeniei și a multimorbidității impune o atenție specială: beneficiile reducerii intensive a LDL-C trebuie cântărite față de polipragmazie, iar antiinflamația cu colchicină necesită ajustare în funcție de funcția renală și interacțiunile medicamentoase (45,80). La pacienții cu boală cronică de rinichi, riscul cardiovascular este disproporționat de mare, iar nivelele de hsCRP și IL-6 sunt în general crescute – populația-țintă naturală pentru terapii anti-IL-6 (ZEUS) (53).

Pacienții cu boli inflamatorii sistemice (artrita reumatoidă, psoriazis, spondiloartrite) au un risc cardiovascular crescut de 1,5–2 ori, iar terapiile biologice anti-TNF și anti-IL-6 (tocilizumab) reduc atât activitatea bolii reumatologice, cât și hsCRP și unele markeri imagistici de inflamație vasculară (74,75). Aceste populații reprezintă „laboratoare clinice naturale" pentru testarea ipotezei inflamatorii în prevenția cardiovasculară primară.

1.6.6. Stratificare integrată cardio-reno-metabolică

Pentru practica modernă, implicația majoră este că diagnosticul, prognosticul și tratamentul bolii aterosclerotice nu mai pot fi bazat exclusiv pe profilul lipidic. Evaluarea inflamației (hsCRP, eventual IL-6), a compoziției plăcii (imagistic – CCTA cu FAI, OCT, NIRS-IVUS) și a contextului cardio-reno-metabolic (HbA1c, eGFR, raport albumină/ creatinină urinară, indici de adipozitate viscerală) devine esențială pentru medicina cardiovasculară personalizată (2,3,9,21,29,64).

Ghidurile ESC 2023 pentru diabet și boală cardiovasculară și ghidurile 2024 pentru SCC au formalizat indicațiile inhibitorilor SGLT2 și agoniștilor GLP-1 ca terapii cu beneficiu cardiovascular dovedit independent de controlul glicemic, prin mecanisme parțial antiinflamatorii și cardio-renale (9,64,68). Această convergență a terapiilor metabolice și antiinflamatorii ilustrează caracterul integrat al fenotipului cardio-reno-metabolic-inflamator.

Tabelul 1.4. Strategie terapeutică etapizată în ateroscleroza modernă: integrarea componentelor lipidică, metabolică, antiplachetară și antiinflamatorie.

Etapă	Ținta clinică	Intervenții recomandate
Bază	Stil de viață	Dieta mediteraneană/DASH; exercițiu; oprirea fumatului; somn; igienă orală
Pilon lipidic 1	LDL-C < 55 mg/dL; ≥50% reducere	Statină de intensitate ridicată ± ezetimib
Pilon lipidic 2	LDL-C neatins	PCSK9i (evolocumab/alirocumab), inclisiran, acid bempedoic
Lp(a) crescut	Optimizare globală + viitor specific	Optimizare FR clasici; siRNA/antisens anti-Lp(a) (în studii)
Cardio-metabolic	Greutate, glicemie, TA	SGLT2i, GLP-1 RA, finerenonă; control TA (<130/80 mmHg)
Antiplachetar	Tromb-prevenție	ASA ± P2Y12 conform indicațiilor
Antiinflamator	hsCRP < 2 mg/L	Colchicină 0,5 mg/zi (selectiv); canakinumab (excepțional)
Imunocardiologic	Stratificare avansată	Screening CHIP, IL-6, FAI; ziltivekimab (în evaluare)

Notă: baza (stil de viață) și pilonii lipidici sunt universal aplicabili; etapele antiinflamatoare și imunocardiologice (colchicină, canakinumab, screening CHIP/IL-6/FAI, ziltivekimab) sunt opționale și rezervate pacienților selecționați, nu aplicate de rutină.



Figura 1.3. Implicațiile clinice ale paradigmei lipidico-inflamatorii: strategia dual (LDL agresiv + control al inflamației), pragul hsCRP ≥ 2 mg/L pentru riscul inflamator rezidual, colchicina 0,5 mg/zi ca primă opțiune antiinflamatoare în boală CV ATS și stratificarea cardio-reno-metabolică personalizată.

1.7. Concluzii

Revoluția inflamației nu a invalidat ipoteza colesterolului, ci a maturizat-o (1–3,21). Viziunea contemporană definește ateroscleroza ca pe o boală lipidico-inflamatorie în care retenția lipoproteinelor aterogene, activarea imună înnăscută și adaptativă, inflamația cronică perivascular și sistemică și tromboza interacționează continuu pentru a determina apariția, progresia și complicațiile clinice ale plăcii (1–3,11,21).

Această schimbare are valoare practică imediată. Ea justifică evaluarea riscului rezidual inflamator (hsCRP, IL-6, biomarkeri imagistici), selectarea mai fină a pacienților cu risc înalt și dezvoltarea unor strategii terapeutice combinate, în care tratamentul hipolipemiant intensiv (statine, ezetimib, PCSK9i, inclisiran, acid bempedoic), intervențiile asupra stilului de viață, terapiile cardio-metabolice (SGLT2i, GLP-1 RA) și terapiile antiinflamatoare (colchicină, perspectiv canakinumab/ziltivekimab) devin componente complementare ale prevenției cardiovasculare moderne (2,3,8,13,14,21,24–27,53,63,68).

În același timp, integrarea conceptelor moderne – CHIP, trained immunity, eferocitoză deficitară, axa NLRP3/IL-1β/IL-6/hsCRP, fenotipuri imagistice ale plăcii – deschide perspective concrete pentru o medicină cardiovasculară personalizată, în care fiecare pacient cu boală CV ATS primește o evaluare cardio-reno-metabolic-inflamatorie comprehensivă și un plan terapeutic ajustat la profilul său specific de risc (21,22,29,45). Imunocardiologia, formalizată prin declarația ACC 2025, este probabil cel mai important capitol al cardiologiei preventive în următorul deceniu (3,21).

Ce nu face (încă) schimbarea de paradigmă

- Screeningul CHIP de rutină în populația generală nu este încă justificat.
- Nu justifică prescrierea pe scară largă a canakinumabului sau a terapiilor anti -IL-6 (ziltivekimab), care rămân rezervate cercetării și unor subgrupuri bine definite, cel puțin deocamdată până la rezultatele din trialurile în curs de desfășurare.
- Nu înlocuiește strategia clasică de control al LDL-C, al tensiunii arteriale și al trombozei, ci se adaugă acesteia.
- IL-6 și biomarkerii imagistici (FAI, PET) rămân promițători, dar încă nu sunt încorporați în algoritmii standard de rutină – spre deosebire de hsCRP, deja matur ca biomarker.

Rămân însă întrebări deschise: care este pragul optim de hsCRP pentru indicarea terapiei antiinflamatorii? Cum identificăm pacienții care vor răspunde la canakinumab, ziltivekimab sau colchicină? Cum integrăm screeningul CHIP în practica curentă? Cum echilibrăm beneficiul antiinflamator cu riscul infecțios? Răspunsurile vor veni din trialurile aflate în desfășurare (ZEUS (53), ARTEMIS, studii pe inhibitori orali NLRP3) și din studiile observaționale care vor caracteriza mai bine traiectoriile inflamatorii individuale. Capitolul de față oferă fundamentul conceptual și clinic pentru această tranziție inevitabilă.

Bibliografie

1. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent developments. Cell. 2022;185(10):1630–1645. doi:10.1016/j.cell.2022.04.004.
2. Arnold N, Lechner K, Waldeyer C, Shapiro MD, Koenig W. Inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: From diagnosis to treatment. Eur J Clin Invest. 2025;55(7):e70020. doi:10.1111/eci.70020.
3. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK, et al. Inflammation and Cardiovascular Disease: 2025 ACC Scientific Statement: A Report of the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 2025. doi:10.1016/j.jacc.2025.08.047.

4. Steinberg D. Thematic review series: The pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part I. J Lipid Res. 2004;45(9):1583–1593.
5. Konstantinov IE, Mejevoi N, Anichkov NM. Nikolai N. Anichkov and his theory of atherosclerosis. Tex Heart Inst J. 2006;33(4):417–423.
6. Steinberg D. In celebration of the 100th anniversary of the lipid hypothesis of atherosclerosis. J Lipid Res. 2013;54(11):2946–2949.
7. Aday AW, Ridker PM. Targeting residual inflammatory risk: a shifting paradigm for atherosclerotic disease. Front Cardiovasc Med. 2019;6:16.
8. Residual inflammatory risk and clinical outcomes after contemporary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2026. doi:10.1038/s41598-026-39691-1.
9. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39):4043–4140.
10. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(9):2045–2051.
11. Kasikara C, Doran AC, Cai B, Tabas I. The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis. J Clin Invest. 2018;128(7):2713–2723.
12. Minelli S, Minelli P, Montinari MR. Reflections on atherosclerosis: lesson from the past and future research directions. J Multidiscip Healthc. 2020;13:621–633.
13. Long-term trials of colchicine for secondary prevention of vascular events in established atherosclerotic cardiovascular disease. ESC Working Group commentary. 2025.
14. Imazio M, Andreis A, Brucato A, et al. Current Evidence and Future Directions for Colchicine in the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Thromb Haemost. 2025.
15. Abbate A, Weber B, Garschick M, Adamo L, Beavers C. Inflammation and heart diseases: immunology, cardiology, and rheumatology. J Cardiovasc Pharmacol. 2024;83(5):361–363.
16. Ridker PM. From CANTOS to CIRT to COLCOT to Clinic: Will All Atherosclerosis Patients Soon Be Treated with Combination Lipid-Lowering and Inflammation-Inhibiting Agents? Circulation. 2020;141(10):787–789.
17. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111–188.
18. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670–1681.
19. Ridker PM. How common is residual inflammatory risk? Circ Res. 2017;120(4):617–619.
20. Held C, White HD, Stewart RAH, et al. Inflammatory biomarkers interleukin6 and C-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease:

experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) trial. J Am Heart Assoc. 2017;6(10):e005077.
21. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis – from experimental insights to the clinic. Nat Rev Drug Discov. 2021;20(8):589–610.
22. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;377(2):111–121.
23. Welty FK. Inflammation, cardiovascular disease, and women: an evolving paradigm. Trends Cardiovasc Med. 2024.
24. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med. 2017;377(12):1119–1131.
25. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. N Engl J Med. 2019;381(26):2497–2505.
26. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. N Engl J Med. 2020;383(19):1838–1847.
27. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. Eur Heart J. 2021;42(28):2765–2775.
28. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. JAMA. 1986;256(20):2835–2838.
29. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. Lancet. 2018;392(10151):929–939.
30. Ridker PM. The time to initiate anti-inflammatory therapy for patients with chronic coronary atherosclerosis has arrived. Circulation. 2023;148(17):1271–1273.
31. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. JAMA Cardiol. 2019;4(12):1287–1295.
32. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2005;45:89–118.
33. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195–2207.
34. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. Sci Transl Med. 2017;9(398):eaal2658.
35. Erlinge D, Maehara A, Ben-Yehuda O, et al. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study. Lancet. 2021;397(10278):985–995.

36. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med. 2011;364(3):226–235.
37. Mayerl C, Lukasser M, Sedivy R, Niederegger H, Seiler R, Wick G. Atherosclerosis research from past to present – on the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow. Virchows Arch. 2006;449(1):96–103.
38. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340(2):115–126.
39. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. Nat Rev Immunol. 2013;13(10):709–721.
40. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. Nat Immunol. 2011;12(3):204–212.
41. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. Nature. 2010;464(7293):1357–1361.
42. Yalcinkaya M, Tall AR. Cholesterol Crystals as Triggers of NLRP3 Inflammasome Activation in Atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2025. doi:10.1007/s11883-025-01323-w.
43. Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nat Med. 2019;25(12):1822–1832.
44. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. Nat Rev Cardiol. 2018;15(9):505–522.
45. Bick AG, Pirruccello JP, Griffin GK, et al. Genetic Interleukin 6 Signaling Deficiency Attenuates Cardiovascular Risk in Clonal Hematopoiesis. Circulation. 2020;141(2):124–131.
46. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. Science. 2017;355(6327):842–847.
47. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15(5):551–561.
48. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. J Am Coll Cardiol. 2017;69(6):692–711.
49. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022;43(39):3925–3946.
50. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2020;382(3):244–255.
51. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): A genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022;42(1):e48–e60.
52. Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. Circ Res. 2018;122(12):1722–1740.

53. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2021;397(10289):2060–2069.
54. Robertson S, Martinez GJ, Payet CA, et al. Colchicine therapy in acute coronary syndrome patients acts on caspase-1 to suppress NLRP3 inflammasome monocyte activation. Clin Sci (Lond). 2016;130(14):1237–1246.
55. Thorp E, Subramanian M, Tabas I. The role of macrophages and dendritic cells in the clearance of apoptotic cells in advanced atherosclerosis. Eur J Immunol. 2011;41(9):2515–2518.
56. Doran AC, Yurdagul A Jr, Tabas I. Efferocytosis in health and disease. Nat Rev Immunol. 2020;20(4):254–267.
57. Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. Nat Rev Immunol. 2010;10(1):36–46.
58. Bekkering S, Joosten LAB, van der Meer JWM, Netea MG, Riksen NP. Trained innate immunity and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2013;24(6):487–492.
59. Bekkering S, Quintin J, Joosten LAB, van der Meer JWM, Netea MG, Stienstra R. Oxidized low-density lipoprotein induces long-term proinflammatory cytokine production and foam cell formation via epigenetic reprogramming of monocytes. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(8):1731–1738.
60. Christ A, Günther P, Lauterbach MAR, et al. Western diet triggers NLRP3dependent innate immune reprogramming. Cell. 2018;172(1–2):162–175.e14.
61. Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. Lancet. 2012;379(9822):1214–1224.
62. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. Lancet. 2012;379(9822):1205–1213.
63. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first anti-inflammatory drug for cardiovascular disease (Lodoco – colchicine 0,5 mg). FDA News Release. 2023 Jun.
64. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415–3537.
65. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. Circ Res. 2021;128(11):1728–1746.
66. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2022;387(20):1855–1864.

67. Nissen SE, Wolski K, Balog C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels. JAMA. 2022;327(17):1679–1687.
68. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes (SELECT). N Engl J Med. 2023;389(24):2221–2232.
69. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (LEADER). N Engl J Med. 2016;375(4):311–322.
70. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients (CLEAR Outcomes). N Engl J Med. 2023;388(15):1353–1364.
71. Lutgens E, Atzler D, Döring Y, Duchene J, Steffens S, Weber C. Immunotherapy for cardiovascular disease. Eur Heart J. 2019;40(48):3937–3946.
72. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012;125(20):2520–2544.
73. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA. 2012;308(8):788–795.
74. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015;74(3):480–489.
75. Atzeni F, Rodríguez-Carrio J, Popa CD, Nurmohamed MT, Szűcs G, Szekanecz Z. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2021;17(5):270–290.
76. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts (PREDIMED). N Engl J Med. 2018;378(25):e34.
77. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. Clin Chim Acta. 2010;411(11-12):785–793.
78. Sanz J, Moreno PR, Fuster V. The year in atherothrombosis. J Am Coll Cardiol. 2013;62(13):1131–1143.
79. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. JAMA. 2013;310(16):1711–1720.
80. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. Semin Arthritis Rheum. 2009;38(6):411–419.

Capitolul 2. Peisajul imunologic al peretelui arterial

Cum disfuncția endotelială aprinde primele scântei

2.1. Introducere în disfuncția endotelială

Peisajul imunologic al peretelui arterial este esențial pentru înțelegerea mecanismelor inițiale care stau la baza aterosclerozei și a bolilor vasculare. Disfuncția endotelială (DE) acționează ca un factor declanșator critic, inițiind o cascadă de activare imunitară și modificări inflamatorii, care se intersectează cu factorii de risc tradiționali precum hipertensiunea, diabetul, hiperlipidemia și fumatul, dar și cu factori non-tradiționali emergenți (inflamație cronică, microbiota intestinală, poluare, stres psihosocial, somn deficitar) (1–5).

Endoteliul, stratul monocelular care căptușește lumenul vascular, totalizează la adult o suprafață estimată de 4.000–7.000 m² și o masă totală comparabilă cu cea a ficatului, fiind cel mai mare „organ paracrin" al organismului (1,2,6). El reglează tonusul vascular, hemostaza, permeabilitatea, adeziunea leucocitară, angiogeneza și răspunsul la stres mecanic, menținând un echilibru fin între vasodilatație și vasoconstricție, între anti- și protromboticitate, precum și între antiinflamator și proinflamator (1,2,7).

Lezarea endoteliului – prin flux sanguin perturbat, stres metabolic, toxine, infecții sau leziune mecanică – reduce biodisponibilitatea oxidului nitric (NO), crește stresul oxidativ și transformă endoteliul dintr-un fenotip antiinflamator într-unul proinflamator și procoagulant (2,3,7). Această tranziție fenotipică, denumită „activare endotelială", este punctul de plecare biologic al aterogenezei și se manifestă inițial înainte de orice modificare structurală vizibilă a peretelui arterial (1,3,8).

Disfuncția endotelială este recunoscută astăzi ca fiind cel mai timpuriu eveniment detectabil în dezvoltarea aterosclerozei și un determinant major al riscului cardiovascular global, fiind validată prin numeroase studii prospective: o reducere a dilatației mediate de flux (FMD) cu 1% se asociază cu o creștere cu aproximativ 12% a riscului de evenimente cardiovasculare majore (1,3,9,10). Ea facilitează condițiile necesare pentru retenția lipoproteinelor aterogene, exprimarea moleculelor de adeziune, recrutarea monocitelor și a limfocitelor T și inițierea unui micro-mediu inflamator în intima arterială (1–3,8,11,12).

Înțelegerea modernă a DE depășește astfel viziunea clasică, exclusiv hemodinamică, integrând-o într-un model imunometabolic complex în care endoteliul este simultan senzor (al fluxului, al nivelelor metabolice, al semnalelor inflamatorii), efector (prin sinteza de mediatori vasoactivi și citokine) și interfață imună (prin prezentarea de antigen și recrutarea leucocitelor) (1,2,7,11,13). Acest capitol explorează arhitectura imunologică stratificată a peretelui arterial, mecanismele prin care factorii de risc declanșează disfuncția endotelială și constituirea unei micro-nișe inflamatorii aterogene, și implicațiile clinice ale acestei perspective.

Mesaje-cheie

- Endoteliul reprezintă cel mai mare organ paracrin al organismului – suprafață ~4.000–7.000 m².
- Disfuncția endotelială este primul eveniment biologic detectabil al aterogenezei.
- DE este simultan consecință a factorilor de risc și mecanism amplificator al inflamației vasculare.
- Reducerea FMD cu 1% corespunde unei creșteri a riscului CV cu ~12% – DE este biomarker și țintă.

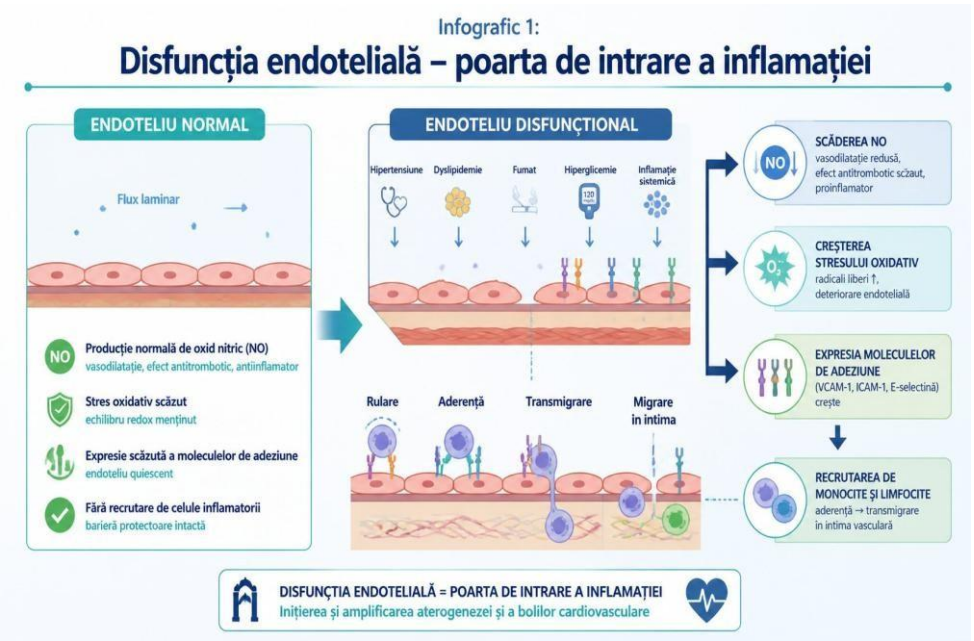


Figura 2.1. Disfuncția endotelială – poarta de intrare a inflamației.

Comparație între endoteliul normal (stânga) – caracterizat prin flux laminar, producție bazală de oxid nitric (NO), stres oxidativ scăzut, expresie redusă a moleculelor de adeziune și absența recrutării celulelor inflamatorii – și endoteliul disfuncțional (centru), indus de factorii de risc clasici (hipertensiune, dislipidemie, fumat, hiperglicemie, inflamație sistemică). Disfuncția endotelială determină scăderea biodisponibilității NO, creșterea stresului oxidativ, exprimarea moleculelor de adeziune (VCAM-1, ICAM-1, E-selectină) și recrutarea succesivă a monocitelor și limfocitelor prin rulare, aderență, transmigrare și migrare în intimă (dreapta). Acest mecanism cuplat inițiază și amplifică aterogeneza, transformând endoteliul dintr-o barieră protectoare într-o suprafață proinflamatorie și proaterogenă.

2.2. Factorii de risc și inițierea leziunii endoteliale

2.2.1. Convergența factorilor clasici asupra endoteliului

Factorii de risc cardiovascular clasici converg asupra acelorași verigi patogenice: stres oxidativ, reducerea NO, inflamație vasculară, permeabilitate crescută și activare trombotică. Fumatul, hipertensiunea, hiperglicemia/ diabetul, dislipidemia și obezitatea acționează prin căi diferite, dar rezultatul final este un endoteliu activat care favorizează retenția lipidelor și recrutarea celulelor imune (3,14–18). Această convergență explică efectul sinergic, supra-aditiv al factorilor de risc multipli – un pacient cu trei factori de risc are un risc cardiovascular nu de trei ori, ci de 5–10 ori mai mare decât unul fără factori de risc (1,3,19).

2.2.2. Fumatul

Fumatul introduce masiv radicali liberi și specii reactive de oxigen (ROS), inactivează NO prin formarea de peroxinitrit, crește expresia moleculelor de adeziune (VCAM-1, ICAM-1, E-selectina) și induce leziuni directe ale celulelor endoteliale, inclusiv apoptoză și disrupția barierei (8,14). Componentele toxice ale fumului – nicotina, monoxidul de carbon, hidrocarburile aromatice policiclice, metalele grele – modifică glicocalixul endotelial, cresc agregarea plachetară și activează NLRP3 în monocitele circulante (14,20).

Mecanismele moleculare implicate includ activarea NADPH oxidazei, dezagregarea eNOS, inducția expresiei tisulare a factorului tisular și downregularea trombomodulinei. Studiile prospective au arătat că oprirea fumatului ameliorează FMD în săptămâni–luni, iar reducerea riscului cardiovascular se observă încă din primele 12 luni de la întrerupere (10,14).

2.2.3. Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea adaugă un stres mecanic cronic, activează sistemul renină–angiotensină–aldosteron, amplifică producția de ROS prin NADPH oxidaze vasculare și accelerează senescența celulelor endoteliale, favorizând remodelarea vasculară, rigidizarea arterială și disfuncția microcirculatorie (7,15). Angiotensina II este un puternic stimulator al expresiei moleculelor de adeziune și al producției de IL-6 și MCP-1 de către celulele endoteliale, ceea ce explică efectele vasculoprotectoare ale blocanților sistemului renină–angiotensină dincolo de controlul tensiunii arteriale (15,21).

Pe lângă efectele biochimice, presiunea mecanică crescută alterează direct organizarea matricei extracelulare și a glicocalixului, facilitează permeabilitatea endotelială și expune intima la o încărcare lipoproteică mai mare. La rândul ei, rigidizarea arterială, generată de remodelarea hipertensivă, scade complianța vasculară, crescând presiunea pulsatilă și amplificând bucla patogenică (15,22).

2.2.4. Diabetul zaharat și hiperglicemia

În diabet, hiperglicemia cronică declanșează un spectru complex de leziuni endoteliale: produși finali de glicare avansată (AGEs) acționează pe receptorul RAGE, activează NF-κB și amplifică expresia moleculelor proinflamatorii; activarea protein-kinazei C (PKC) și a căii poliolului crește stresul oxidativ; disfuncția mitocondrială generează ROS în exces; iar semnalizarea inflamatorie persistentă, prin TLR4 și NLRP3, compromite bariera endotelială (16,23). Rezistența la insulină reduce semnalizarea PI3K–Akt–eNOS la nivel endotelial, scăzând producția bazală de NO și agravând disfuncția (16,24).

Particulele LDL la pacientul diabetic sunt frecvent mici, dense și glicate, având o afinitate crescută pentru retenția în matricea subendotelială și o susceptibilitate sporită la oxidare. Acest aspect explică, alături de inflamația sistemică de joasă intensitate, riscul aterosclerotic disproporționat al pacienților diabetici, care prezintă o incidență a evenimentelor cardiovasculare de 2–4 ori mai mare decât populația non-diabetică (16,23,25).

2.2.5. Dislipidemia

Dislipidemia promovează oxidarea LDL-C, activarea receptorului LOX-1 și a căilor NF-κB, formarea celulelor spumoase și perpetuarea stresului oxidativ (17,26). Lipoproteina(a) – particulă lipoproteică genetic determinată, structural înrudită cu plasminogenul – este un purtător major de fosfolipide oxidate și are efecte proinflamatorii directe asupra endoteliului, fiind un factor de risc independent recunoscut în ghidurile recente (27,28).

HDL-colesterolul scăzut nu este doar un marker de risc, ci reflectă pierderea funcțiilor pleiotrope ale HDL: capacitatea de eflux invers de colesterol, efectul antioxidant prin paraoxonază-1, modularea inflamației endoteliale și efectul antitrombotic (17,29). În condiții inflamatorii cronice, HDL își pierde funcționalitatea, devine „dysfunctional HDL" și își amplifică profilul proinflamator, ceea ce explică de ce abordarea exclusiv cantitativă (creșterea HDL prin agenți precum CETP-inhibitori) nu a redus eficient evenimentele cardiovasculare în trialurile clinice (29,30).

2.2.6. Obezitatea și sindromul metabolic

Obezitatea, în special obezitatea viscerală, adaugă inflamația țesutului adipos, dezechilibrul adipokinelor (leptina crescută, adiponectina scăzută), rezistența la insulină și hiperactivarea sistemului renină–angiotensină, generând o stare de inflamație sistemică de intensitate joasă care amplifică disfuncția endotelială (18,31). Țesutul adipos visceral și pericardic secretă activ TNF-α, IL-6, MCP-1, PAI-1 și resistină, care difuzează către vasculatura din proximitate, generând o „inflamație de proximitate" perivasculară (18,32).

Țesutul adipos epicardic, în special, exercită efecte locale asupra arterelor coronare prin paracrinie directă; volumul epicardic crescut este asociat cu progresia aterosclerozei coronariene și cu vulnerabilitatea plăcii, măsurabilă imagistic prin indicele de atenuare a grăsimii pericoronariene (FAI) (31,33).

2.2.7. Factori de risc non-tradiționali

Factorii de risc non-tradiționali – inflamația cronică (boli reumatologice, psoriazis, boli inflamatorii intestinale), boala renală cronică, disbioza microbiotei intestinale, tulburările de somn (apneea obstructivă), poluarea aerului (PM2.5, NO_2), stresul psihosocial cronic, hiperhomocisteinemia, deficitul de vitamina D, infecțiile cronice (HIV, hepatită C, parodontită) – acționează prin mecanisme similare: cresc producția de ROS, slăbesc sistemele antioxidante endogene, alterează semnalizarea NO și remodelează răspunsul imun, inducând fenotipuri inflamatorii distincte în funcție de context (4,34,35).

Microbiota intestinală merită o atenție specială. Disbioza intestinală generează metaboliți precum trimetilamină-N-oxid (TMAO), derivat din metabolizarea bacteriană a colinei, fosfatidilcolinei și L-carnitinei. TMAO reduce activitatea eNOS, activează NF-κB și PKC în celulele endoteliale, promovează formarea celulelor spumoase, amplifică reactivitatea plachetară

și a fost validat ca biomarker independent al riscului cardiovascular în meta-analize prospective (34,36). Alți metaboliți bacterieni – acizii biliari secundari, indoxil sulfatul, p-cresil sulfatul – au efecte similare toxice asupra endoteliului, în special la pacienții cu BCR (34,37).

Tabelul 2.1. Factori de risc cardiovascular tradiționali și non-tradiționali: mecanismele lor convergente asupra endoteliului.

Factor de risc	**Mecanism dominant asupra endoteliului**	**Biomarkeri/markeri asociați**
Fumat	ROS, inactivare NO, leziune glicocalix, NLRP3	Cotinină, CO, sCD40L
Hipertensiune	Stres mecanic, RAS, NADPH oxidază	ADMA, sE-selectină, microparticule
Diabet	AGEs/RAGE, PKC, uncoupling eNOS, NLRP3	HbA1c, AGE plasmatic, sRAGE
Dislipidemie	OxLDL, LOX-1, NF-κB, cel spumoase	apoB, oxLDL, Lp(a)
Obezitate viscerală	Adipokine proinflamatorii, RAS, leptina ↑	TNF-α, IL-6, leptina/adiponectină
BCR	Toxine uremice, hiperfosfatemie, calcificare	FGF-23, indoxil sulfat, IL-6
Microbiota (disbioza)	TMAO, scăderea eNOS, activare plachetară	TMAO plasmatic
Apnee obstructivă	Hipoxie intermitentă, activare simpatică, ROS	ADMA, hsCRP
Poluare aer (PM2.5)	Inflamație sistemică, stres oxidativ	hsCRP, fibrinogen
Stres psihosocial	Cortizol, simpaticotonie, activare HPA	hsCRP, IL-6, catecolamine

Mesaje-cheie

- Toți factorii de risc converg pe ROS↑, NO↓, expresie de molecule de aderiune și pierdere de integritate endotelială.
- Efectul lor este sinergic: 3 factori de risc cresc riscul CV de 5–10 ori, nu de 3 ori.
- Microbiota intestinală (TMAO) integrează metabolismul gazdei în patogeneza aterosclerozei.
- Țesutul adipos visceral și epicardic acționează ca un organ endocrin proinflamator de proximitate.

2.3. Compartimentele imunologice ale peretelui arterial

2.3.1. Intima – locul aterogenezei incipiente

Peretele arterial trebuie privit ca un organ imun stratificat, în care intima, media și adventicea au roluri complementare. Intima – formată din endoteliu, glicocalix, membrană bazală și un spațiu subendotelial care conține fibroblaste, celule musculare netede modificate și matrice extracelulară – este locul în care endoteliul disfuncțional, lipoproteinele reținute și celulele imune infiltrate interacționează pentru a genera leziunea aterosclerotică incipientă (11,12,38). În arterele tinere și sănătoase, intima este foarte subțire (câteva straturi celulare), dar îngroșarea intimală (intimal thickening) începe încă din copilărie, oferind „terenul anatomic” pentru aterogeneza viitoare (11,39).

2.3.2. Glicocalixul endotelial – bariera negată

Glicocalixul endotelial este un strat de aproximativ 0,5–4 µm grosime format din proteoglicani (sindecan-1, glipican-1), glicoproteine, glicozaminoglicani (heparan-sulfat, hialuronat) și proteine plasmatice asociate. El acționează ca o barieră selectivă, ca mecanosenzor al fluxului, ca regulator al adeziunii leucocitare și ca rezervor pentru factori antiinflamatori (SOD extracelular, antitrombină) (7,40). Degradarea glicocalixului – prin enzime (heparanază, hialuronidază, MMP) activate de hiperglicemie, oxLDL, citokine sau ischemie/reperfuzie – este unul dintre cele mai precoce semne ale disfuncției endoteliale și precede modificările funcționale detectabile prin FMD (40,41).

Nivelele plasmatice crescute de sindecan-1 și acid hialuronic – markeri ai degradării glicocalixului – au fost asociate cu progresia aterosclerozei coronariene și cu vulnerabilitatea plăcii. Sindecan-1 a fost validat în cohortele recente ca biomarker independent al riscului cardiovascular (40,41). Restaurarea integrității glicocalixului prin agoniști PPAR, statine, sulodexid și controlul agresiv al hiperglicemiei reprezintă o țintă terapeutică emergentă (40,42).

2.3.3. Media – celule musculare netede cu plasticitate fenotipică

Media, bogată în celule musculare netede vasculare (VSMC), participă la răspunsul proliferativ și la remodelare. În aterogeneza avansată, VSMC suferă o reprogramare fenotipică remarcabilă: din fenotip contractil (markeri α-SMA, SM22α, calponină) ele tranzitează către fenotipuri sintetic, osteogenic, condrogenic sau macrofag-like, contribuind la metabolizarea

lipidelor, secreția de matrice și formarea capacului fibros (11,12,43). Studii recente de single-cell RNA sequencing au identificat cel puțin 5–7 subseturi distincte de VSMC modificate în plăcile aterosclerotice umane, cu funcții și prognostic distincte (43,44).

Pierderea VSMC contractile prin apoptoză și transdiferențierea către alte fenotipuri sunt determinante majore ale vulnerabilității plăcii: un capac fibros subțire, sărac în VSMC, este mult mai susceptibil la ruptură. Histonele H4 eliberate de NETs sunt printre cei mai puternici inductori ai apoptozei VSMC, oferind un mecanism molecular concret pentru destabilizarea inflamatorie a plăcii (43,45,46).

2.3.4. Adventicea – compartimentul imun stratificat

Adventicea este din ce în ce mai recunoscută drept un compartiment imun activ, fundamental în patogeneza aterosclerozei. Aici se acumulează limfocite T și B, celule dendritice, mastocite, macrofage și fibroblaste activate, organizate uneori în structuri limfoide terțiare arteriale (Arterial Tertiary Lymphoid Organs, ATLOs), care oferă un cadru pentru prezentarea antigenului și pentru maturarea răspunsului adaptativ (38,47,48). ATLOs apar, de regulă, în adventicea arterelor cu ateroscleroză avansată, în special la pacienții vârstnici, și au o organizare similară cu cea a unui ganglion limfatic, cu zone T și B distincte, centri germinativi și expresia CXCL13, CCL21 și CXCL12 (48,49).

Vasa vasorum și neovascularizația adventiceală furnizează nu numai aport nutritiv, ci și rute suplimentare pentru intrarea celulelor imune, a eritrocitelor și a mediatorilor solubili în perete și în placă. Hemoragiile intraplăci provenind din vasa vasorum sunt o sursă majoră de fier liber, care amplifică stresul oxidativ, și de eritrocite, ale căror membrane sunt extrem de bogate în colesterol – un mecanism direct de creștere rapidă a încărcăturii colesterolice a plăcii (47,49,50).

2.3.5. Comunicarea bidirecțională inside-out și outside-in

Interacțiunile dintre aceste compartimente nu sunt unidirecționale. Inflamația poate progresa atât dinspre intimă către adventice („inside-out”), cât și dinspre adventice către intimă („outside–in”), în funcție de contextul hemodinamic, metabolic și imunologic, ceea ce explică diversitatea fenotipurilor leziunilor aterosclerotice în diferite teritorii vasculare (11,12,38,47,49). Modelul inside-out predomină în aterogeneza clasică, indusă lipidic, în timp ce modelul outside-in este caracteristic vasculitelor primare și inflamațiilor cronice perivasculare.

Mesaje-cheie

- Peretele arterial este un organ imun stratificat: intima, media și adventicea au roluri complementare.
- Glicocalixul endotelial este prima linie de apărare; sindecan-1 plasmatic este biomarker al degradării.
- VSMC din medie au plasticitate fenotipică remarcabilă, cu implicații directe asupra vulnerabilității plăcii.
- Adventicea găzduiește ATLOs – adevărați „mini-ganglioni limfatici" perivasculari activi în ateroscleroza avansată.

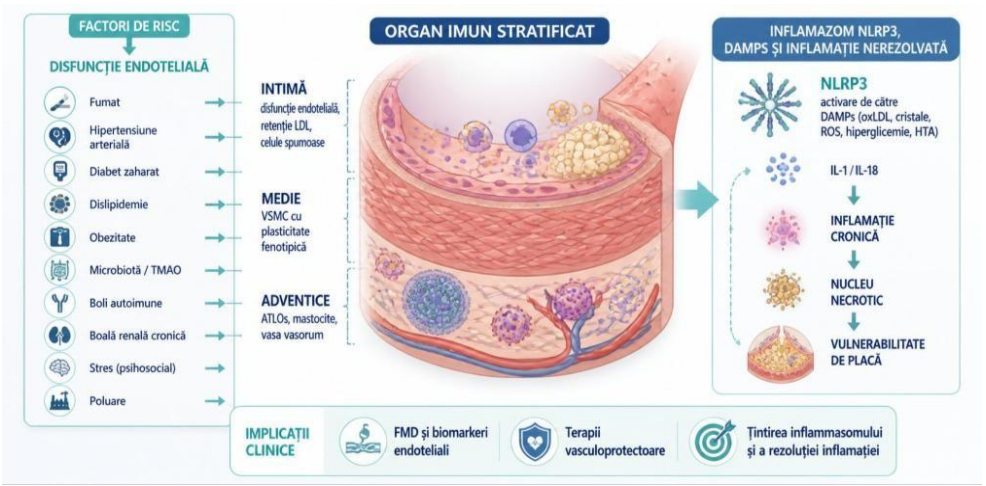


Figura 2.2. Peisajul imunologic al peretelui arterial – cum disfuncția endotelială aprinde primele scântei.

Reprezentare integrată a peretelui arterial ca organ imun stratificat. Factorii de risc tradiționali (fumat, hipertensiune, diabet, dislipidemie, obezitate) și non-tradiționali (microbiotă/TMAO, boli autoimune, boală cronică de rinichi, stres psihosocial, poluare) converg asupra endoteliului, declanșând disfuncție endotelială (centru). Cele trei compartimente vasculare au roluri complementare: intima (sediu al disfuncției endoteliale, al retenției LDL și al formării celulelor spumoase), media (cu celule musculare netede de plasticitate fenotipică remarcabilă) și adventicea (sediu al ATLOs – structuri limfoide terțiare arteriale, mastocitelor și vasa vasorum). În dreapta, DAMPs (oxLDL, cristale de colesterol, ROS, hiperglicemie) activează inflamazomul NLRP3, generând IL-1β/IL-18, inflamație cronică, formarea nucleului necrotic și vulnerabilitatea plăcii. Implicațiile clinice includ utilizarea biomarkerilor endoteliali (FMD), a terapiilor vasculoprotectoare și a strategiilor de țintire a inflamazomului și a rezoluției inflamației.

2.4. Celulele imune ale nișei aterogene

2.4.1. Monocitele și macrofagele – actorii principali

Macrofagele sunt principalele celule efectorii ale imunității înnăscute în peretele arterial. Recrutate din monocite circulante (subseturile clasic $Ly6C^{hi}$ la șoarece / $CD14^{++}CD16^{-}$ la om și non-clasic $Ly6C^{lo}$ / $CD14^{+}CD16^{++}$) și întreținute prin proliferare locală, ele internalizează lipoproteine modificate prin receptori scavenger (CD36, SR-A, LOX-1), devin celule spumoase, secretă citokine și chemokine, produc metaloproteinaze și influențează stabilitatea plăcii (11,12,38,45,51). Studiile recente cu single-cell RNA sequencing au revelat o eterogenitate macrofagică surprinzătoare – peste 10 subpopulații distincte au fost identificate în plăcile umane, incluzând macrofage $TREM2^{+}$ rezident-like, macrofage IL-$1\beta^{+}$ inflamatorii, macrofage rezolutive Mox și macrofage „foamy" specializate (51,52).

Polarizarea macrofagică tradițională M1/M2 este astăzi considerată o simplificare. În realitate, macrofagele din placă exprimă concomitent markeri ai mai multor fenotipuri, iar plasticitatea lor este modulată de gradientele locale de citokine, oxigen, lipide și lactat. Echilibrul dintre fenotipurile proinflamatorii și cele pro-rezolutive ale macrofagelor determină în mare măsură direcția evoluției leziunii: macrofagele eficient eferocitice promovează rezoluția, în timp ce macrofagele cu eferocitoză defectă alimentează miezul necrotic (11,12,38,45,51).

2.4.2. Limfocitele T – orchestratorii imunității adaptative

Limfocitele T sunt orchestratori esențiali ai răspunsului adaptativ. Th1, prin secreția de IFN-γ, intensifică activarea macrofagelor și producția de mediatori proinflamatori, suprimă sinteza de colagen de către VSMC și amplifică expresia MHC-II. Th17 contribuie la recrutarea neutrofilelor și la inflamația persistentă prin IL-17A. Limfocite T $CD8^{+}$ citotoxice contribuie la moartea VSMC din capacul fibros prin granzimă/perforină (12,45,53,54).

În contrast, Treg exercită efecte ateroprotectoare prin IL-10, TGF-β și prin modularea polarizării macrofagelor și a eferocitozei; un raport scăzut Treg/Th1 este asociat cu leziuni mai instabile (12,45,53). Studii experimentale recente sugerează că restaurarea funcției Treg, fie prin terapie cu IL-2 low-dose, fie prin agoniști PPAR-γ, ar putea avea efecte ateroprotectoare măsurabile (53,54).

Antigenele recunoscute de limfocitele T în placă sunt în mare parte derivate din apoB (epitopi peptidici ai apoB100), HSP60 și β2-glicoproteina I. Identificarea acestor antigene a deschis perspectiva unei „vaccinări" terapeutice – inducerea de toleranță imună la apoB100 – explorată în studii preclinice și în câteva trialuri faza I (54,55).

2.4.3. Limfocitele B – protector versus patogen

Rolul limfocitelor B este complex și depinde de subset. Limfocitele B1 produc anticorpi naturali IgM împotriva epitopilor de oxidare (anti-OxLDL, anti-PC), care facilitează îndepartarea particulelor aterogene și au efect protector (56,57). În contrast, limfocitele B2 convenționale pot amplifica inflamația prin prezentare de antigen, secreție de citokine și producția de IgG patogenice anti-OxLDL (48,56).

Date recente privind subseturile de limfocitele B în ATLOs arată că aceste structuri pot fi atât surse de protecție imună (prin producția locală de IgM protectori), cât și focare de răspuns autoimun localizat (prin generarea de plasmocite cu IgG patogen) (48,49,56). Această dualitate explică rezultatele aparent contradictorii ale terapiei anti-CD20 (rituximab) în modele animale de ateroscleroză, unde efectele depind de momentul intervenției și de subsetul B țintit.

2.4.4. Neutrofilele și NETs – actorii emergenți

Neutrofilele au fost mult timp considerate marginale în ateroscleroza cronică, fiind asociate predominant cu inflamația acută. În ultimul deceniu însă, datele s-au schimbat radical: neutrofilele participă activ la formarea, progresia și destabilizarea plăcii, în special prin formarea de Neutrophil Extracellular Traps (NETs) – structuri extracelulare formate din ADN cromatinian decondensat, histone și enzime granulare (mieloperoxidază, elastaza neutrofilică, catepsina G) (45,46,58).

NETs sunt formate în răspuns la cristale de colesterol, ROS, complexe imune și activare NLRP3. În placă, NETs au efecte multiple proaterogenice: amplifică activarea inflamazomului NLRP3 în macrofage, induc apoptoza VSMC prin histona H4 (un determinant major al subțierii capacului fibros), recrutează plachete și amorsează tromboza pe placa erodată. Concentrațiile circulante de NETs (măsurate prin DNA-MPO, complexe nucleozomi-elastază) sunt crescute la pacienți cu sindrom coronarian acut și au valoare prognostică (46,58,59).

Eroziunea plăcii – distinctă de ruptura clasică prin lipsa unei discontinuități a capacului fibros – este recunoscută astăzi ca un mecanism specific NETs-dependent al sindroamelor coronariene acute, în special la femei tinere și la pacienții cu ATS redusă (46,58,60). Terapiile DN-ază recombinantă și inhibitorii peptidil-arginin-deiminazei 4 (PAD4) – enzima cheie a NETozei – sunt evaluate în prezent ca opțiuni terapeutice emergente.

2.4.5. Celulele dendritice, mastocitele și natural killer

Celulele dendritice (DC) sunt prezente atât în intima sănătoasă, cât și în placă. Ele preiau antigene din lipoproteinele modificate, migrează către organele limfoide secundare și inițiază răspunsuri T specifice. DC mieloide proinflamatorii sunt aterogenice, în timp ce DC plasmocitoide și DC tolerogenice contribuie la inducerea Treg (12,45).

Mastocitele se acumulează în adventicea arterelor coronare și în zona umărului plăcii – locul anatomic cu cea mai mare predispoziție la ruptură. Activarea mastocitelor eliberează histamină, triptază, chimază și TNF-α, contribuind la subțierea capacului fibros și la tromboza pe placă (45,61).

Celulele NK și NK-T sunt prezente în număr redus în placă, dar pot contribui la moartea celulară prin perforină și la modularea răspunsului T (12,45).

Tabelul 2.2. Celulele imune din peretele arterial și rolul lor în destabilizarea/stabilizarea plăcii aterosclerotice.

Tip celular	Funcția principală	Efect asupra plăcii
Macrofage M1-like	Secreție IL-1β, TNF-α, MMPs	Proinflamator, vulnerabilizant
Macrofage M2-like / Mox / TREM2$^+$	Eferocitoză, rezoluție	Stabilizator (când funcția e păstrată)
Celule spumoase	Acumulare lipide intracelular	Substrat necroză
Th1 (IFN-γ)	Activare macrofage, supresie colagen	Proinflamator
Th17 (IL-17)	Recrutare neutrofile	Proinflamator
Treg (IL-10, TGF-β)	Modulare imună, stabilizare	Ateroprotector
T CD8$^+$ citotoxice	Apoptoză VSMC	Vulnerabilizant
B1 (IgM natural)	Clearance OxLDL	Ateroprotector
B2 (IgG patogen)	Prezentare antigen, citokine	Variabil
Neutrofile / NETs	Tromboinflamație, apoptoză VSMC	Vulnerabilizant
Mastocite	Histamină, triptază, TNF-α	Vulnerabilizant
DC mieloide / plasmocitoide	Prezentare antigen	Variabil (subsetdependent)

Mesaje-cheie

- Macrofagele sunt heterogene (≥10 subseturi); polarizarea M1/M2 este o simplificare didactică.
- Echilibrul Th1/Th17 versus Treg determină direcția evoluției plăcii.
- NETs sunt mediatorii moleculari ai eroziunii plăcii – un mecanism distinct de ruptura clasică.
- ATLOs și mastocitele perivasculare integrează adventicea în arhitectura imunologică a plăcii.

2.5. Din endoteliu normal la leziuni ATS

2.5.1. Hemodinamica și mecanotransducția

Distribuția anatomică a aterosclerozei nu este aleatorie: leziunile apar predominant la bifurcații, la curburi externe, la origini de ramuri și la regiuni cu flux turbulent sau oscilator (low/oscillatory shear stress, OSS), în timp ce regiunile cu flux laminar pulsatil sunt protejate (62,63). Această observație clasică se explică prin mecanotransducție endotelială: forța de forfecare (shear stress) este detectată de cili primari, integrine, complexe joncționale (PECAM-1, VE-cadherină, VEGFR2), canale ionice (PIEZO1) și prin glicocalixul însuși, care „transmite" semnalul mecanic către semnalizarea intracelulară (63,64).

Shear stress laminar înalt activează factorul de transcripție KLF2 (Krüppel-Like Factor 2) și KLF4, care induc expresia eNOS, trombomodulinei, NQO1 și antioxidanților, suprimând în paralel NF-κB, VCAM-1 și MCP-1 – un fenotip endotelial „ateroprotector" (63,65). În contrast, shear stress oscilator scade KLF2/4, activează NF-κB, MAPK, YAP/TAZ și suprimă eNOS, generând un fenotip „aterogen" caracterizat prin expresia crescută de molecule de adeziune, permeabilitate crescută și proliferare endotelială (63,64).

Această dihotomie explică predispoziția anatomică a aterosclerozei și deschide perspectiva unor terapii „flow-mimetic" – agoniști KLF2, statine (efect KLF2-inductor), inhibitori ai YAP/TAZ – care ar putea reduce vulnerabilitatea endotelială în regiunile predispuse (63,65).

2.5.2. Cei șase pași ai aterogenezei incipiente

Trecerea de la endoteliu sănătos la o placă aterogenă poate fi descrisă în câțiva pași succesivi și interdependenți: (1) apariția disfuncției endoteliale, în special în zone de shear stress oscilant, cu scăderea NO și creșterea expresiei moleculelor de adeziune; (2) retenția și modificarea lipoproteinelor aterogene în intima subendotelială, conform ipotezei „response-to-retention";

(3) adeziunea și transmigrarea monocitelor și a limfocitelor T prin endoteliul activat; (4) diferențierea monocitelor în macrofage și formarea celulelor spumoose; (5) activarea și expansiunea limfocitelor T și B, cu inițierea răspunsului adaptativ; (6) constituirea unei micro-nișe inflamatorii autoregenerative cu secreție de citokine, proteaze și DAMPs (11,12,38,47,62).

2.5.3. De la endoteliu sănătos la leziune formată

În artera normală, endoteliul exprimă puține molecule de adeziune și menține un tonus antiinflamator prin NO, prostaciclină și alți mediatori. În artera cu inflamație incipientă, observăm activarea endotelială focală, retenția de LDL, infiltratul monocitar discret și primele celule spumoase. În leziunea formată, aceste elemente se organizează într-o structură tridimensională cu nucleu lipidic/necrotic, capac fibros, infiltrat inflamator periferic și remodelare adventiceală, pregătind terenul pentru vulnerabilitate (1,11,12,38,62).

Caracteristica esențială a acestei tranziții este auto-amplificarea: odată constituită, micro-nișa inflamatorie se autoîntreține prin bucle pozitive (oxLDL → activare macrofagică → secreție citokine → recrutare monocite → mai multe celule spumoase → mai mult oxLDL), independent de stimulul inițial. Această auto-amplificare explică de ce reducerea factorilor de risc, deși benefică, nu inversează automat leziunile constituite – fundamentând conceptul de „inerție aterosclerotică” (45,62).

Mesaje-cheie

- Distribuția anatomică a aterosclerozei reflectă mecanotransducția endotelială: KLF2/4 protejează în flux laminar.
- Aterogeneza incipientă urmează 6 pași autoamplificați: disfuncție endotelială → retenție lipidică → infiltrat imun → celule spumoase → răspuns adaptativ → micro-nișă autoregenerativă.
- Odată constituită, nișa inflamatorie se auto-întreține – fenomen de „inerție aterosclerotică”.

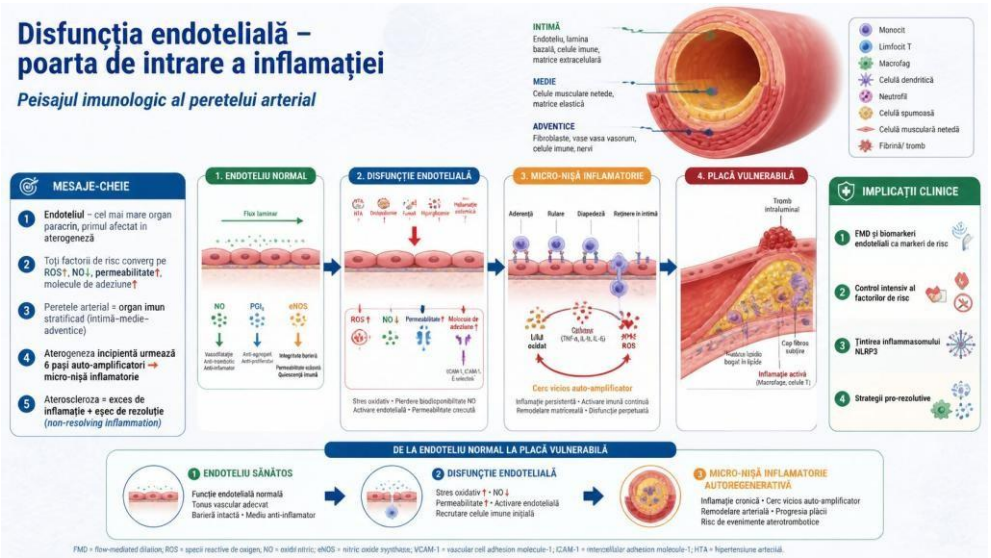


Figura 2.3. De la endoteliu normal la placă vulnerabilă – sinteza peisajului imunologic al peretelui arterial.

Reprezentare integrată în patru stadii a aterogenezei: (1) endoteliul normal – flux laminar, producție de NO, PGI_2 și eNOS, integritate de barieră și quiescență imună; (2) disfuncția endotelială – indusă de factorii de risc (HTA, dislipidemie, fumat, hiperglicemie, inflamație sistemică), cu creșterea ROS, scăderea NO, permeabilitate crescută și expresie de molecule de adeziune (VCAM-1, ICAM-1, E-selectină); (3) micro-nișa inflamatorie – recrutarea celulelor imune prin rulare, aderență, diapedeză și reținere în intimă, cu activarea unui cerc vicios auto-amplificator alimentat de oxLDL și citokine (TNF-α, IL-1β, IL-6); (4) placa vulnerabilă – nucleu lipidic bogat, cap fibros subțire, inflamație activă și risc de tromb intraluminal. Peretele arterial este organizat în trei compartimente (intimă, medie, adventice) populate de monocite, limfocite T, macrofage, celule dendritice, neutrofile, celule spumoase și celule musculare netede. Mesajele-cheie și implicațiile clinice (FMD, control intensiv al factorilor de risc, țintirea inflamazomului NLRP3, strategii pro-rezolutive) subliniază conceptul aterosclerozei ca exces de inflamație și eșec al rezoluției (non-resolving inflammation). *FMD = dilatație mediată de flux; ROS = specii reactive de oxigen; NO = oxid nitric; eNOS = nitric oxide synthase; VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule-1; ICAM-1 = intercellular adhesion molecule-1; HTA = hipertensiune arterială.*

2.6. Inflamazomul, DAMPs și inflamația nerezolvată

2.6.1. Inflamazomul NLRP3 – senzor central al aterogenezei

Inflamazomul NLRP3 este un complex citoplasmatic format din senzorul NLRP3, adaptorul ASC și pro-caspaza-1, care, în prezența unui dublu semnal („priming" + „activation"), generează caspaza-1 activă, ce scindează pro-IL-1β și pro-IL-18 în formele lor mature, secretate, și activează gasdermina D, generând piroptoza (45,66,67).

În ateroscleroză, cristalele de colesterol formate intra- și extracelular, fragmentele de matrice extracelulară, resturile de celule moarte, acizii grași saturați, hipoxia, fluxul oscilator și structurile NETs eliberate de neutrofile acționează ca DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) care pot activa inflamazomul NLRP3 (45,66–69). Această activare conduce la maturarea IL-1β și IL-18 și amplifică un răspuns inflamator care depășește stimulul inițial, contribuind la progresia leziunii și la instabilitatea plăcii. Studiile pe macrofage umane primare au confirmat că inflamazomul NLRP3 este activ în plăcile aterosclerotice umane, în special în macrofagele perinecrotice (45,66,67).

Inflamazomul NLRP3 reprezintă astăzi cea mai bine validată țintă antiinflamatoare în prevenția cardiovasculară: trialul CANTOS (70) a demonstrat că antagonizarea IL-1β prin canakinumab reduce evenimentele CV majore independent de LDL-C, iar trialurile COLCOT (71) și LoDoCo2 (72) cu colchicină care prin inhibarea polimerizării tubulinei, blocheaza inflamazomul NLRP3 – au confirmat eficacitatea clasei (68,70,72).

2.6.2. Inflamația nerezolvată – eșecul rezoluției ca mecanism patogenic

Conceptul de „non-resolving inflammation" este esențial pentru a înțelege de ce anumite plăci evoluează spre complicații acute. În mod normal, inflamația acută este urmată de o fază activă de rezoluție, mediată de mediatori specializați (Specialized Pro-resolving Mediators, SPM) – rezolvine, protectine, marezine, lipoxine – derivați din acizi grași omega-3 și arahidonic. Rezoluția implică oprirea recrutării leucocitelor, eferocitoza eficientă a celulelor apoptotice, polarizarea către macrofage pro-rezolutive și restaurarea homeostaziei tisulare (45,68,73).

În ateroscleroză, această fază de rezoluție eșuează: eferocitoza este defectă (down-reglarea MerTK, scăderea recunoașterii fosfatidilserinei), nivelele de SPM sunt scăzute, iar macrofagele rămân blocate într-un fenotip proinflamator, contribuind la formarea nucleului necrotic și la pierderea integrității capacului fibros (45,68,73). Tabas și colaboratorii (45) au caracterizat această stare drept marca biologică a aterosclerozei avansate.

2.6.3. Implicații terapeutice: nu doar opriți inflamația, ci stimulați rezoluția

Această perspectivă deschide drumul către ținte terapeutice care nu se limitează la „oprirea” inflamației, ci urmăresc reechilibrarea către programe pro-rezolutive: suplimentarea cu acizi grași omega-3 (în special EPA – REDUCE-IT cu icosapent etil), agoniști ai receptorilor SPM (resolvin D1, RvD2, RvE1), agoniști MerTK, agoniști PPAR-γ și agoniști ai receptorilor de adenozină A2A (66,68,73,74).

Trialul REDUCE-IT (74) a arătat că icosapent etil (EPA pur, 4 g/zi) la pacienții cu trigliceride crescute pe terapie cu statină reduce evenimentele cardiovasculare cu 25%, dincolo de efectul lipidic, sugerând că efectele prorezolutive ale EPA contribuie la beneficiul clinic (74). Acest concept reorientează strategia terapeutică de la o paradigmă „anti” la una „pro” – pro-rezoluție.

Mesaje-cheie

- Inflamazomul NLRP3 este senzorul molecular central activat de cristale de colesterol și DAMPs în placă.
- CANTOS, COLCOT și LoDoCo2 au validat clinic axa NLRP3 → IL-1β ca țintă terapeutică.
- Ateroscleroza nu este doar exces de inflamație, ci eșec al rezoluției (non-resolving inflammation).
- Mediatorii pro-rezolutivi (SPM, EPA – REDUCE-IT) deschid o paradigmă terapeutică nouă.

2.7. Imunometabolismul peretelui arterial

2.7.1. Reprogramarea metabolică a celulelor imune

Celulele vasculare și imune implicate în aterogeneză își ajustează metabolismul în funcție de faza răspunsului, fenomen denumit „imunometabolism”. Macrofagele proinflamatorii (M1-like) și anumite subseturi de limfocite T (Th1, Th17) utilizează predominant glicoliza aerobă (efectul Warburg) pentru a susține sinteza rapidă de mediatori, în timp ce macrofagele pro-rezolutive (M2-like) și Treg se bazează mai mult pe fosforilarea oxidativă și pe oxidarea acizilor grași (11,68,75).

Această reprogramare metabolică este reglată central de senzori metabolici precum mTOR (activat în condiții de abundență nutritivă, favorizează fenotipul proinflamator), AMPK (activată în stres energetic, favorizează rezoluția), HIF-1α (activat de hipoxie, susține glicoliza) și SIRT1/3 (deacetilaze NAD^+-dependente cu efecte antiinflamatorii) (75,76).

2.7.2. Imunitatea antrenată – memoria epigenetică a imunității înnăscute

Conceptul de „trained immunity”-imunitate antrenată, elaborat de Netea, Riksen și colaboratori (77), descrie capacitatea celulelor imune înnăscute (monocite, macrofage, celule NK, progenitori hematopoietici medulari) de a-și „aminti”expunerile anterioare și de a răspunde amplificat la stimuli ulteriori, prin reprogramare epigenetică (metilare histon H3K4me3, deacetilare H3K9) și metabolică (creștere a glicolizei și a metabolismului glutaminei) (75,77,78).

OxLDL, β-glucani fungici, BCG, infecții recurente și hiperglicemia tranzitorie pot induce trained immunity, conferind monocitelor un fenotip hiperresponsiv care persistă luni sau ani. Acest mecanism explică, cel puțin parțial, „memoria metabolică” observată în diabet (de ce controlul glicemic strict tardiv nu inversează complet riscul cardiovascular acumulat) și asocierea dintre infecțiile cronice/recurente și ateroscleroza accelerată (77,78).

2.7.3. Implicații practice

Această reprogramare metabolică face ca hiperglicemia, rezistența la insulină, dislipidemia și obezitatea să fie nu doar comorbidități, ci factori care determină direct fenotipul celulelor imune și vasculare (11,16–18,68). Activarea căilor mTOR, AMPK și a senzorilor de nutrienți în endoteliu, macrofage și limfocite influențează durabilitatea și calitatea răspunsului inflamator, legând strâns metabolismul și imunitatea în cadrul „peisajului” arterial.

Implicațiile terapeutice sunt directe: metformina (activator AMPK, inhibitor mTOR slab) are efecte antiinflamatorii dovedite; statinele au efecte imunometabolice dincolo de reducerea LDL; agoniștii GLP-1 modulează metabolismul macrofagelor; inhibitorii SGLT2 reduc imunitatea antrenată la pacienții diabetici (79–81). În viitor, modulatorii epigenetici țintiți și inhibitorii glicolizei ar putea fi explorați ca strategii „reset” pentru trained immunity proaterogenă.

Mesaje-cheie

- Macrofagele și limfocite T proinflamatorii folosesc glicoliza aerobă; cele pro-rezolutive folosesc OXPHOS.
- Imunitatea antrenată oferă memoria epigenetică prin care expunerile metabolice anterioare modelează răspunsul ulterior.
- Metformina, statinele, GLP-1 RA, SGLT2i au efecte imunometabolice cu relevanță cardiovasculară.

2.8. Fenotipuri inflamatorii induse de factori non-tradiționali

2.8.1. Boli autoimune și inflamatorii sistemice

Factorii de risc non-tradiționali nu doar cresc generic inflamația, ci generează semnături inflamatorii distincte. Bolile autoimune, precum artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, psoriazisul, spondiloartritele și bolile inflamatorii intestinale, se asociază cu un profil IFN- și TNF-dominant, cu activare intensă a celulelor T și B și hsCRP cronic elevat. Riscul cardiovascular este crescut de 1,5–2 ori la pacienții cu artrită reumatoidă și lupus, iar inflamația este mediatorul principal (4,45,68,82).

Terapiile biologice – anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab), anti-IL-6 (tocilizumab), anti-IL-17 (secukinumab) – reduc nu doar activitatea bolii reumatologice, ci și hsCRP, IL-6 și unii markeri imagistici de inflamație vasculară, sugerând efecte cardioprotectoare indirecte (82,83).

2.8.2. Boala cronică de rinichi – un model patogenic distinct

Boala cronică de rinichi (BCR) adaugă un mediu uremic distinct: toxine uremice (indoxil sulfat, p-cresil sulfat, TMAO), hiperfosfatemie, hiperparatiroidism secundar, FGF-23 elevat, anemie cronică și inflamație sistemică persistentă (4,37,84). Calcificarea vasculară medială (mediocalcoză), distinctă de calcificarea intimală aterosclerotică, este o caracteristică patognomonică a BCR avansate, mediată de transdiferențierea VSMC către un fenotip osteogenic.

Pacienții cu BCR moderată-severă au un risc cardiovascular comparabil cu cel al pacienților cu infarct miocardic în antecedente – o observație care a justificat populația țintă a trialului ZEUS (85) (ziltivekimab anti-IL-6) (37,84,85).

2.8.3. Microbiota intestinală și axa intestin-vas

Disbioza microbiotei intestinale poate promova răspunsuri Th17 și producția de metaboliți precum TMAO, acizi biliari secundari și SCFAs (short-chain fatty acids) care modulează direct funcția endotelială și imună. TMAO crește expresia moleculelor de adeziune endoteliale, activează NLRP3 în macrofage, amplifică reactivitatea plachetară și a fost validat ca biomarker independent al riscului cardiovascular în meta-analize cu peste 25.000 de pacienți (34,36).

Strategii emergente – modularea dietetică (reducerea L-carnitinei și fosfatidilcolinei din carnea roșie), probiotice, prebiotice, inhibitori specifici de TMA-liază bacteriană (3,3-dimetil-1-butanol) – sunt explorate ca posibile intervenții cardiovasculare preventive (34,36,86).

2.8.4. Apnee obstructivă, stres, poluare, somn deficitar

Apneea obstructivă de somn produce hipoxie intermitentă cronică, activare simpatică, eliberare de catecolamine și ROS, conducând la un pattern de inflamație de grad scăzut cu efecte accelerate asupra endoteliului. CPAP-ul ameliorează funcția endotelială și reduce evenimentele cardiovasculare la pacienții cu apnee severă (4,87,88).

Stresul psihosocial cronic activează axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală, crește cortizolul și catecolaminele, induce inflamație de grad scăzut și a fost asociat cu o creștere de 30–40% a riscului cardiovascular. Recent, studii imagistice cu 18F-FDG PET au demonstrat că activitatea amigdalei (marker de stres cerebral) corelează direct cu inflamația arterială și cu evenimentele CV ulterioare, sugerând o axă neuro-imuno-vasculară (88,89).

Poluarea aerului – în special particule fine (PM2.5) și NO_2 – pătrunde în circulația sistemică, induce inflamație pulmonară și sistemică, activează plachetele și endoteliul, fiind responsabilă pentru aproximativ 20% din mortalitatea cardiovasculară globală (90). Somnul deficitar (sub 6 ore/noapte) crește hsCRP, IL-6, TNF-α și este factor de risc cardiovascular independent (91).

Înțelegerea acestor fenotipuri ajută la identificarea subgrupurilor de pacienți cu „peisaje inflamatorii" diferite, la care strategiile de prevenție și tratament ar putea fi adaptate într-o paradigmă „inflamație de precizie" (4,45,87).

Tabelul 2.3. Fenotipuri inflamatorii distincte induse de factori de risc nontradiționali și strategii adaptate.

Context	**Semnătură inflamatorie dominantă**	**Strategie terapeutică**
Artrita reumatoidă / lupus	IFN-, TNF-α, IL-6 ↑↑	Anti-TNF, anti-IL-6, hidroxiclorochină
Psoriazis / IBD	Th17/IL-17 ↑↑	Anti-IL-17, anti-IL-23
Boala renală cronică	Toxine uremice, FGF-23, IL-6	Ziltivekimab (ZEUS); dializă optimă
Disbioza microbiotei	TMAO, Th17, LPS ↑	Dietă, probiotice, inhibitori TMA-liază
Apnee obstructivă	ROS, simpaticotonie, hsCRP	CPAP, scădere ponderală
Stres psihosocial	Cortizol, catecolamine, hsCRP	Intervenții comportamentale
Poluare PM2.5	Inflamație pulmonară/sistemică	Reducere expunere, măsuri publice
Somn deficitar	IL-6, TNF-α, hsCRP ↑	Igienă somn, ≥7 ore/noapte

Mesaje-cheie

- Factorii non-tradiționali generează semnături inflamatorii distincte – nu doar inflamație generică.
- TMAO din disbioza microbiotei este biomarker validat al riscului cardiovascular.
- Axa neuro-imuno-vasculară (amigdală → inflamație arterială) este o paradigmă emergentă.
- Personalizarea anti-inflamației („inflamație de precizie") este următoarea frontieră preventivă.

2.9. Dimensiunea clinică: evaluarea și reversibilitatea disfuncției endoteliale

2.9.1. Metode funcționale de evaluare a disfuncției endoteliale

La om, disfuncția endotelială poate fi evaluată prin mai multe metode funcționale, dintre care dilatația mediată de flux la nivelul arterei brahiale (FMD) este standardul de referință. FMD măsoară procentul de creștere a diametrului arterei brahiale după 5 minute de ischemie indusă printr-o manșetă de tensiometru (reactive hyperemia), reflectând capacitatea endoteliului de a elibera NO ca răspuns la creșterea forței de forfecare (9,10,92). Valori normale recente la europeni indică un prag optim de ≥6,5% (femei ≥5,7%, bărbați ≥6,7%); o reducere a FMD cu 1% se asociază cu o creștere a riscului CV cu ~12% (10,92).

Tehnici complementare includ tonometria arterială periferică (EndoPAT – indicele reactiv hiperemic RHI), testele de reactivitate microvasculară (laser Doppler cu iontoforeză de acetilcolină), pletismografia ocluzivă venoasă și, mai recent, FMD pletismografic– metodă simplificată, independentă de operator. Imagistica de inflamație vasculară (FAI pericoronarian pe CCTA, PET cu 18F-FDG sau 18F-NaF) oferă o complementare anatomico-funcțională (8,87,93).

2.9.2. Biomarkeri circulanți ai disfuncției endoteliale

Biomarkeri circulanți utili includ: factorul von Willebrand (vWF), Eselectina solubilă, ICAM-1 solubil, VCAM-1 solubil, microparticulele endoteliale ($CD144^+$ EMP), endotelina-1, ADMA (dimetillarginină asimetrică, inhibitor endogen al NOS), sindecan-1 plasmatic (marker de degradare a glicocalixului) și hsCRP/IL-6 (1,9,40,87). Niciunul nu este suficient izolat, dar combinațiile multi-biomarker pot îmbunătăți stratificarea.

Deși utilizarea metodelor funcționale și a biomarkerilor în practica largă rămâne limitată, ele susțin rolul disfuncției endoteliale ca indicator precoce și țintă potențială de tratament. Acceptarea clinică e mai largă în context de cercetare și în clinici specializate, dar standardizarea protocolurilor și automatizarea ar putea schimba peisajul în următorul deceniu (1,9,87,92).

2.9.3. Reversibilitatea disfuncției endoteliale

Importanța clinică a disfuncției endoteliale este subliniată și de reversibilitatea ei parțială. Renunțarea la fumat ameliorează FMD în săptămâni; controlul agresiv al tensiunii arteriale și al glicemiei o îmbunătățește în luni; corectarea dislipidemiei prin statine la doză înaltă crește FMD cu 1,5–3% în 3–6 luni; scăderea ponderală și activitatea fizică (≥150 min/săptămână moderat-intens) îmbunătățesc constant funcția endotelială (1,3,10,79).

Terapiile moderne au efecte vasculoprotectoare validate: blocanții sistemului renină–angiotensină (IECA, ARB) îmbunătățesc FMD și reduc inflamația vasculară; statinele au efecte pleiotrope dincolo de LDL (KLF2inducție, eNOS upregulation); GLP-1 RA (semaglutida, liraglutida) cresc NO endotelial și reduc hsCRP; inhibitorii SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin) reduc stresul oxidativ vascular, normalizează glicocalixul și reduc inflamația sistemică (79–81,94).

Inhibitorii PCSK9 (evolocumab, alirocumab) și inclisiran ameliorează indirect funcția endotelială prin reducerea profundă a LDL-C și a oxLDL. Acidul bempedoic are efecte similare la pacienții statin-intoleranți. Colchicina low-dose reduce inflamația vasculară măsurabilă imagistic (FAI) și hsCRP, susținând efecte vasculoprotectoare la nivel endotelial (71,95).

Astfel, disfuncția endotelială trebuie privită nu doar ca marker de risc, ci și ca un veritabil „organ țintă" pentru intervenții vasculoprotectoare și antiinflamatorii. În medicina cardiovasculară modernă, FMD și biomarkerii endoteliali pot servi ca instrumente de monitorizare a răspunsului la terapie și de stratificare individualizată a riscului (1,9,92,94).

Mesaje-cheie

- FMD este standardul clinic de evaluare a DE; prag optim ≥6,5% (corelație inversă cu riscul CV).
- Biomarkeri utili: vWF, sE-selectină, microparticule, ADMA, sindecan-1, hsCRP.
- DE este parțial reversibilă prin oprirea fumatului, control TA/glicemie, statine, IECA, GLP-1 RA, SGLT2i.
- DE este nu doar biomarker, ci „organ țintă" terapeutic – monitorizarea ei poate ghida tratamentul.

2.10. Concluzii

Disfuncția endotelială reprezintă poarta de intrare a inflamației în peretele arterial, dar relevanța ei maximă se înțelege atunci când este integrată în arhitectura imunologică a vasului. Intima, media și adventicea, populate de macrofage, limfocite T și B, celule dendritice, mastocite, neutrofile și celule musculare netede cu fenotipuri modificate, creează împreună o nișă imunometabolică dinamică, modelată de factorii de risc tradiționali și non-tradiționali (11,12,38,45,47). Glicocalixul endotelial, ATLOs adventiceale, vasa vasorum și hemodinamica locală adaugă straturi suplimentare de complexitate pe care medicina vasculară contemporană începe abia acum să le integreze terapeutic.

Capitolul evidențiază faptul că disfuncția endotelială nu este doar o simplă alterare a vasomotricității, ci poarta de intrare a inflamației și a răspunsului imun în peretele arterial, transformând un endoteliu protector într-o suprafață proinflamatorie și proaterogenă. Discuția asupra factorilor de risc clasici și non-tradiționali arată că, dincolo de specificul fiecăruia, aceștia converg asupra aceluiași nucleu patogenic – stres oxidativ, scădere a biodisponibilității NO, expresie de molecule de adeziune și recrutare de celule imune – conturând un „microclimat" vascular propice aterogenezei.

Pe acest fundal, peretele arterial apare ca un veritabil organ imun stratificat, în care dialogul dintre intimă, medie, adventice și rețeaua de vasa vasorum, populat de macrofage, limfocite T și B, celule dendritice, neutrofile cu NETs și alte celule efectorii, definește peisajul inflamator care precede placa vizibilă. Integrarea conceptelor de inflamazom, DAMPs și inflamație nerezolvată arată că ateroscleroza nu este doar exces de inflamație, ci și eșec al rezoluției acesteia, cu eferocitoză deficitară, nucleu necrotic și vulnerabilitate structurală a plăcii.

Dimensiunea imunometabolică – incluzând imunitatea antrenată, reprogramarea epigenetică a monocitelor și a progenitorilor medulari, și efectele metabolice ale microbiotei (TMAO) – explică de ce tulburările de metabolism glucidic și lipidic, obezitatea și factorii de risc non-tradiționali nu reprezintă simple comorbidități, ci determinanți direcți ai fenotipului imun și ai evoluției leziunii (75,77,78,81).

În fine, perspectiva clinică asupra evaluării (FMD, biomarkeri circulanți, imagistică) și reversibilității disfuncției endoteliale oferă un mesaj practic: intervențiile precoce asupra factorilor de risc și terapiile vasculoprotectoare moderne (statine, blocanți RAS, GLP-1 RA, SGLT2i, colchicină low-dose) pot remodela peisajul imunologic al peretelui arterial. Această abordare integrată pregătește conceptual terenul pentru capitolele

următoare, dedicate căilor moleculare ale aterogenezei și biologiei plăcii vulnerabile, în care înțelegerea celulelor, citokinelor și a interfețelor imune va deveni motorul medicinei cardiovasculare personalizate a deceniului următor.

Bibliografie

1. Bockus L, Kim F. Coronary endothelial dysfunction: from pathogenesis to clinical implications. Open Heart. 2022;9(2):e002200.
2. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, et al. Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction. Biomedicines. 2021;9(7):781.
3. Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. Vasc Health Risk Manag. 2005;1(3):183–198.
4. Wang L, Lei J, Wang R, Li K. Non-traditional risk factors as contributors to cardiovascular disease. Rev Cardiovasc Med. 2023;24(5):134.
5. Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nat Med. 2019;25(12):1822–1832.
6. Aird WC. Endothelium and haemostasis. Hamostaseologie. 2015;35(1):11–16.
7. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Pflugers Arch. 2007;454(3):345–359.
8. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. Sci Transl Med. 2017;9(398):eaal2658.
9. Marfella R, Sardu C, Calabrò P, et al. GLP-1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors and endothelial function: mechanistic insights and clinical implications. Cardiovasc Diabetol. 2024;23(1):45.
10. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, et al. Diagnostic criteria of flowmediated vasodilation for normal endothelial function and nitroglycerininduced vasodilation for normal vascular smooth muscle function of the brachial artery. J Am Heart Assoc. 2020;9(3):e013915.
11. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: recent developments. Cell. 2022;185(10):1630–1645.
12. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. Nature. 2021;592(7855):524–533.
13. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620–636.
14. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(3):509–515.
15. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial dysfunction in hypertension: current concepts and clinical implications. Front Med (Lausanne). 2021;8:798958.

16. Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. Vasc Health Risk Manag. 2007;3(6):853–876.
17. Higashi Y. Endothelial function in dyslipidemia: roles of LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides. Cells. 2023;12(9):1293.
18. Kajikawa M, Higashi Y. Obesity and endothelial function. Biomedicines. 2022;10(7):1740.
19. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (INTERHEART): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937–952.
20. Yang J, Kerver JM, Park K. Cigarette smoke condensate-induced endothelial activation and inflammation: links to NLRP3 inflammasome and trained immunity. Atherosclerosis. 2022;344:1–13.
21. Schiffrin EL. The angiotensin II type 2 receptor: a target in vascular and inflammatory medicine. Curr Hypertens Rep. 2002;4(1):4–7.
22. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? J Nephrol. 2007;20(Suppl 12):S45–S50.
23. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. 2005;54(6):1615–1625.
24. Muniyappa R, Sowers JR. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. Rev Endocr Metab Disord. 2013;14(1):5–12.
25. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215–2222.
26. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. JAMA Cardiol. 2019;4(12):1287–1295.
27. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. J Am Coll Cardiol. 2017;69(6):692–711.
28. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022;43(39):3925–3946.
29. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Antioxidant properties of HDL. Front Pharmacol. 2015;6:222.
30. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012;367(22):2089–2099.
31. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. Nat Rev Cardiol. 2022;19(9):593–606.
32. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nat Rev Immunol. 2006;6(10):772–783.
33. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study). Lancet. 2018;392(10151):929–939.
34. Tang WHW, Hazen SL. The gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. Circulation. 2017;135(11):1008–1010.

35. Bhatnagar A. Environmental determinants of cardiovascular disease. Circ Res. 2017;121(2):162–180.
36. Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Am Heart Assoc. 2017;6(7):e004947.
37. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: a comprehensive update. Toxins (Basel). 2018;10(1):33.
38. Witztum JL, Lichtman AH. The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis. Annu Rev Pathol. 2014;9:73–102.
39. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(5):1177–1178.
40. Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. Cardiovasc Res. 2010;87(2):300–310.
41. Mulivor AW, Lipowsky HH. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;286(5):H1672–H1680.
42. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2010;53(12):2646–2655.
43. Allahverdian S, Chaabane C, Boukais K, Francis GA, Bochaton-Piallat ML. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2018;114(4):540–550.
44. Wirka RC, Wagh D, Paik DT, et al. Atheroprotective roles of smooth muscle cell phenotypic modulation and the TCF21 disease gene as revealed by singlecell analysis. Nat Med. 2019;25(8):1280–1289.
45. Kasikara C, Doran AC, Cai B, Tabas I. The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis. J Clin Invest. 2018;128(7):2713–2723.
46. Silvestre-Roig C, Braster Q, Wichapong K, et al. Externalized histone H4 orchestrates chronic inflammation by inducing lytic cell death. Nature. 2019;569(7755):236–240.
47. Galkina E, Ley K. Lymphocytes and the adventitial immune response in atherosclerosis. Circ Res. 2012;110(6):889–900.
48. Hu D, Mohanta SK, Yin C, et al. Artery tertiary lymphoid organs form neuroimmune cardiovascular interfaces during atherosclerosis progression. Immunol Rev. 2025;307(1):210–226.
49. Hu D, Mohanta SK, Yin C, et al. Artery tertiary lymphoid organs control aorta immunity and protect against atherosclerosis via vascular smooth muscle cell lymphotoxin β receptors. Immunity. 2015;42(6):1100–1115.
50. Herrmann J, Lerman LO, Rodriguez-Porcel M, Holmes DR Jr, Richardson DM, Ritman EL, et al. Coronary vasa vasorum neovascularization precedes

epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia. Cardiovasc Res. 2001;51(4):762–766.
51. Cochain C, Vafadarnejad E, Arampatzi P, et al. Single-cell RNA-seq reveals the transcriptional landscape and heterogeneity of aortic macrophages in murine atherosclerosis. Circ Res. 2018;122(12):1661–1674.
52. Willemsen L, de Winther MP. Macrophage subsets in atherosclerosis as defined by single-cell technologies. J Pathol. 2020;250(5):705–714.
53. Xu X, Wang J, Wen J, Xu J. Regulatory T cells and macrophages in atherosclerosis: from mechanisms to clinical significance. Front Immunol. 2024;15:1435021.
54. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. Nat Immunol. 2011;12(3):204–212.
55. Kimura T, Kobiyama K, Winkels H, et al. Regulatory $CD4^+$ T cells recognize MHC-II-restricted peptide epitopes of apolipoprotein B. Circulation. 2018;138(11):1130–1143.
56. Lems S, Mazzei MG, Foks AC, McNamara CA. B cell subsets and atherosclerosis: updates and emerging concepts. Immunol Rev. 2026;339(1):e70124.
57. Binder CJ, Papac-Milicevic N, Witztum JL. Innate sensing of oxidation-specific epitopes in health and disease. Nat Rev Immunol. 2016;16(8):485–497.
58. Moschonas IC, Tselepis AD. The pathway of neutrophil extracellular traps towards atherosclerosis and thrombosis. Atherosclerosis. 2019;288:9–16.
59. Yalcinkaya M, Fotakis P, Liu W, et al. Cholesterol crystals trigger inflammation through NLRP3 inflammasome activation and NETosis. Cardiovasc Res. 2023;119(4):969–982.
60. Quillard T, Araújo HA, Franck G, Shvartz E, Sukhova G, Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. Eur Heart J. 2015;36(22):1394–1404.
61. Bot I, Shi GP, Kovanen PT. Mast cells as effectors in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(2):265–271.
62. Morbiducci U, Kok AM, Kwak BR, Stone PH, Steinman DA, Wentzel JJ. Atherosclerosis at arterial bifurcations: evidence for the role of haemodynamics and geometry. Thromb Haemost. 2016;115(3):484–492.
63. SenBanerjee S, Lin Z, Atkins GB, et al. KLF2 is a novel transcriptional regulator of endothelial proinflammatory activation. J Exp Med. 2004;199(10):1305–1315.
64. Davies PF, Civelek M, Fang Y, Fleming I. The atherosusceptible endothelium: endothelial phenotypes in complex haemodynamic shear stress regions in vivo. Cardiovasc Res. 2013;99(2):315–327.
65. Atkins GB, Jain MK. Role of Krüppel-like transcription factors in endothelial biology. Circ Res. 2007;100(12):1686–1695.
66. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK, et al. Inflammasomes and cardiovascular disease: linking inflammation and immune dysregulation to pathology and treatment. Scand J Immunol. 2025;e70106.

67. Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. Circ Res. 2018;122(12):1722–1740.
68. Arnold N, Lechner K, Waldeyer C, Shapiro MD, Koenig W. Inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: from diagnosis to treatment. Eur J Clin Invest. 2025;55(7):e70020.
69. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. Nature. 2010;464(7293):1357–1361.
70. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med. 2017;377(12):1119–1131.
71. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction (COLCOT). N Engl J Med. 2019;381(26):2497–2505.
72. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. N Engl J Med. 2020;383(19):1838–1847.
73. Doran AC, Yurdagul A Jr, Tabas I. Efferocytosis in health and disease. Nat Rev Immunol. 2020;20(4):254–267.
74. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia (REDUCE-IT). N Engl J Med. 2019;380(1):11–22.
75. O'Neill LAJ, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. Nat Rev Immunol. 2016;16(9):553–565.
76. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1β through HIF-1α. Nature. 2013;496(7444):238–242.
77. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. Nat Rev Immunol. 2020;20(6):375–388.
78. Bekkering S, Quintin J, Joosten LAB, van der Meer JWM, Netea MG, Stienstra R. Oxidized low-density lipoprotein induces long-term proinflammatory cytokine production and foam cell formation via epigenetic reprogramming of monocytes. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(8):1731–1738.
79. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. 2018;61(10):2108–2117.
80. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (LEADER). N Engl J Med. 2016;375(4):311–322.
81. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review. JACC Basic Transl Sci. 2020;5(6):632–644.
82. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of TNF inhibitors, methotrexate, NSAIDs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015;74(3):480–489.

83. Atzeni F, Rodríguez-Carrio J, Popa CD, et al. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2021;17(5):270–290.
84. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(suppl_3):iii28–iii34.
85. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2021;397(10289):2060–2069.
86. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. Cell. 2015;163(7):1585–1595.
87. Antonopoulos AS, Angelopoulos A, Tsioufis K, et al. Emerging imaging approaches to assess vascular inflammation and endothelial dysfunction. Eur Heart J. 2024;45(5):612–623.
88. Tawakol A, Ishai A, Takx RA, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. Lancet. 2017;389(10071):834–845.
89. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2012;9(6):360–370.
90. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010;121(21):2331–2378.
91. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur Heart J. 2011;32(12):1484–1492.
92. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. Eur Heart J. 2019;40(30):2534–2547.
93. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. Lancet. 2014;383(9918):705–713.
94. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020;41(1):111–188.
95. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease (FOURIER). N Engl J Med. 2017;376(18):1713–1722.

Capitolul 3.
Căile moleculare ale inflamației în ateroscleroză

Citokine, chemokine și dialogul celular

3.1. Introducere

Ateroscleroza, considerată mult timp o simplă tulburare de depozitare a lipidelor, este în prezent înțeleasă ca o boală inflamatorie cronică și imunometabolică a peretelui arterial. Patogeneza sa implică o interacțiune dinamică între lipoproteinele modificate, celulele vasculare, celulele imune și rețele complexe de semnalizare alcătuite din citokine, chemokine, mediatori lipidici și căi intracelulare sensibile la stres, nutrienți și leziune tisulară (1–5).

Dacă în capitolul precedent accentul a fost pus pe peisajul celular și anatomic al peretelui arterial, aici interesul se mută către limbajul molecular prin care aceste celule comunică, se activează și își modifică fenotipul. Inflamazomii NLRP3 și AIM2, factorul de transcripție NF-κB cu kinazele sale IKK, axa IL-6–JAK–STAT3, mTORC1, axele chemokină–receptor (CCL2/CCR2, CX3CL1/CX3CR1, CCL5/CCR5), miARN-urile inflamatorii și mediatorii lipidici pro-rezolutivi alcătuiesc nodurile centrale ale acestei rețele, controlând atât recrutarea inflamatorie, cât și stabilitatea sau vulnerabilitatea plăcii (2–4,6–11).

Această perspectivă moleculară are valoare nu doar conceptuală, ci și terapeutică imediată: validarea clinică a țintirii IL-1β (CANTOS), a inflamazomului NLRP3 prin colchicină (COLCOT, LoDoCo2) și, mai recent, a IL-6 (RESCUE, ZEUS) demonstrează că modularea selectivă a căilor moleculare descrise în acest capitol poate schimba prognosticul bolii aterosclerotice (12–16). Înțelegerea profundă a acestor căi devine astfel fundamentul medicinei cardiovasculare personalizate în deceniul următor.

Capitolul de față integrează datele recente într-o sinteză critică, structurată pe șapte axe: (i) inflamația ca substrat fundamental al aterogenezei; (ii) citokinele ca organizatori ai evoluției plăcii; (iii) chemokinele și axele lor receptoriale; (iv) căile centrale de semnalizare – NLRP3, AIM2, NF-κB, IL-6/JAK/STAT3, mTORC1; (v) imuno-metabolismul vascular; (vi) epigenetica și imunitatea antrenată; (vii) căile rezolutive ca dimensiune complementară; și încheie cu validarea clinică a țintirii acestor căi în trialurile pivot.

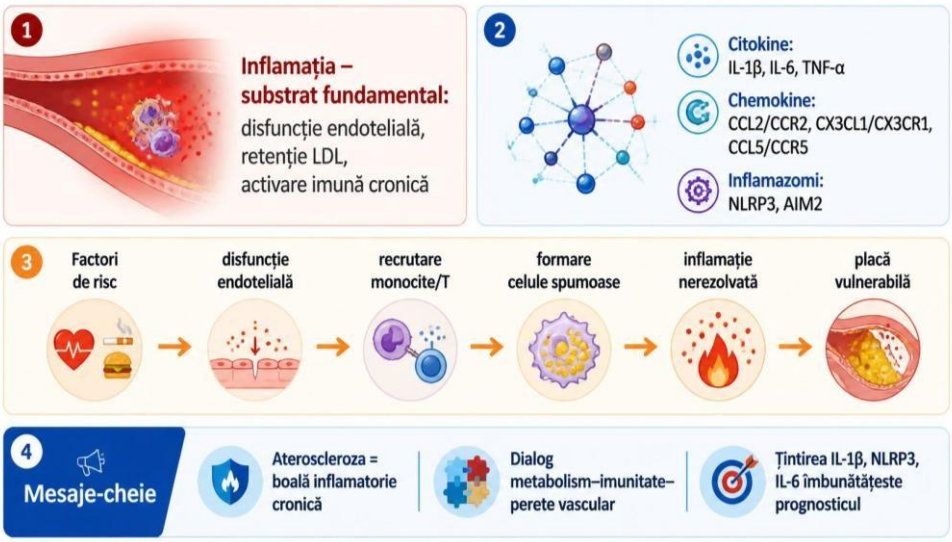


Figura 3.1. Axele principale ale inflamației în ateroscleroză.

Schema integrează cele patru componente fundamentale ale procesului aterogen: (1) inflamația ca substrat fundamental – disfuncție endotelială, retenție LDL și activare imună cronică; (2) limbajul molecular – citokine (IL-1β, IL-6, TNF-α), chemokine (CCL2/CCR2, CX3CL1/CX3CR1, CCL5/CCR5) și inflamazomi (NLRP3, AIM2); (3) cascada evolutivă de la factorii de risc la placa vulnerabilă, prin disfuncție endotelială, recrutare monocitară, formare de celule spumoase și inflamație nerezolvată; (4) mesajele-cheie clinice – ateroscleroza ca boală inflamatorie cronică, dialogul metabolism–imunitate–perete vascular și beneficiul prognostic al țintirii IL-1β, NLRP3 și IL-6.

Mesaje-cheie

- Ateroscleroza este o boală a comunicării aberante dintre metabolism, imunitate și biologia peretelui vascular.
- Citokinele, chemokinele și inflamazomii constituie limbajul molecular al inflamației aterosclerotice.
- Validarea clinică a țintelor IL-1β (CANTOS), NLRP3 (colchicină) și IL-6 (RESCUE/ZEUS) confirmă relevanța acestor căi.
- Înțelegerea acestor mecanisme este fundamentul medicinei cardiovasculare personalizate.

3.2. Inflamația – fundația procesului aterosclerotic

3.2.1. Disfuncția endotelială ca eveniment inițial

Evenimentul inițial al cascadei aterosclerotice rămâne disfuncția endotelială, indusă de hiperlipidemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat, fumat și alți factori de risc cardio-reno-metabolici. Endoteliul activat crește expresia moleculelor de adeziune (VCAM-1, ICAM-1, E-selectina, Pselectina) și secretă chemokine și citokine, ceea ce permite recrutarea monocitelor și a limfocitelor T din circulație către spațiul subendotelial (1–3,17). Activarea endotelială este controlată central de IKKβ/NF-κB, care integrează semnalele provenite din shear stress oscilator, oxLDL, hiperglicemie, TNF-α, IL-1β și TLR-uri (7,8,18).

3.2.2. Formarea celulelor spumoase și amplificarea inflamatorie

În intima vasculară, monocitele se diferențiază în macrofage sub influența locală a M-CSF, fagocitează lipoproteine modificate prin receptori scavenger nereglați (CD36, SR-A, LOX-1) și se transformă în celule spumoase. Acestea nu reprezintă doar markeri ai leziunilor timpurii, ci adevărați centri de producție pentru IL-1β, TNF-α, IL-6, CCL2 și alți mediatori care autoîntrețin inflamația și pregătesc trecerea de la leziune incipientă la placă fibroasă sau vulnerabilă (1–3,19).

Inflamația în ateroscleroză nu este un proces auxiliar, ci substratul care explică de ce o arteră cu retenție lipidică devine, în timp, o leziune biologic activă. Echilibrul dintre semnalele proinflamatorii și cele rezolutive, dintre injurie și reparare, determină dacă placa rămâne relativ stabilă sau evoluează către ruptură, eroziune și un eveniment aterotrombotic acut (1,3,20–22). Această dihotomie funcțională, recent caracterizată la nivel molecular, constituie baza paradigmei moderne a aterosclerozei ca boală a nerezoluției.

3.2.3. Bucla amplificatoare LDL–oxidare–inflamație

LDL reținut în intimă suferă modificări oxidative (oxLDL), enzimatice (lipaze, mieloperoxidaza) și agregative, care îi conferă noi proprietăți imunogene. OxLDL acționează simultan ca DAMP (recunoscut de TLR2/4, CD36 și receptorul LOX-1), ca substrat fagocitar (alimentând formarea celulelor spumoase) și ca semnal de "priming" pentru inflamazomul NLRP3 (3,6,19). Această triplă funcție explică de ce LDL este simultan substratul cantitativ și catalizatorul calitativ al inflamației aterosclerotice – o dualitate care fundamentează strategia terapeutică dublă a medicinei vasculare moderne.

Mesaje-cheie

- Disfuncția endotelială inițiază aterogeneza prin activarea NF-κB și exprimarea moleculelor de adeziune.
- Celulele spumoase sunt simultan victime metabolice și centri de producție citokinică.
- OxLDL acționează ca DAMP, substrat fagocitar și priming pentru NLRP3 – conexiunea moleculară lipid–inflamație.
- Echilibrul injurie–reparare determină traiectoria plăcii (stabilă vs vulnerabilă).

3.3. Citokine: organizatori ai evoluției plăcii

3.3.1. Taxonomie funcțională

Citokinele sunt mediatorii centrali ai răspunsului inflamator aterosclerotic și sunt produse atât de celulele imune (macrofage, limfocite T, B, mastocite, neutrofile), cât și de cele vasculare (endoteliale, musculare netede). IL-1β, TNF-α, IL-6, IFN-γ și IL-17 promovează activarea endotelială, recrutarea leucocitară, activarea macrofagelor și remodelarea plăcii. În contrast, IL-10, TGF-β, IL-35 și IL-37 limitează extinderea leziunii și favorizează stabilitatea ei (1–3,23,24).

Efectele citokinelor sunt dictate de expresia receptorilor, de contextul spațio-temporal, de stadiul leziunii și de prezența concomitentă a altor citokine (“mediu citokinic”). De exemplu, IFN-γ produs de celulele Th1 amplifică activarea macrofagelor și crește expresia chemokinelor, în timp ce IL-10 și TGF-β reduc semnalizarea proinflamatorie și susțin fenotipuri mai reparative ale macrofagelor și celulelor musculare netede (1,3,23). IL-17, produs de Th17, are efecte ambivalente: amplifică recrutarea neutrofilelor și producția de NETs, dar poate avea și efecte stabilizatoare asupra capacului fibros, prin stimularea sintezei de colagen de către VSMC (25).

3.3.2. Axa IL-1β – IL-6 – hsCRP: nucleul molecular al riscului inflamator

Citokinele nu acționează izolat, ci în rețele redundante și interdependente. Bucla centrală a inflamației aterosclerotice este axa moleculară IL-1β → IL-6 → hsCRP, care leagă activarea inflamazomică locală de marca sistemică a inflamației vasculare (2–4,13,26). IL-1β, eliberată din macrofagele cu inflamazomul NLRP3 activ, stimulează sinteza hepatică de IL-6, care, la rândul ei, prin transducție JAK1/2–STAT3, induce sinteza hepatică de hsCRP, SAA, fibrinogen și haptoglobină (4).

IL-6 acționează prin două mecanisme: semnalizarea clasică (IL-6 → receptorul membranar IL-6R → gp130 → JAK–STAT3), prezentă pe hepatocite și pe câteva tipuri imune, cu efecte predominant reparative; și trans-signalingul (IL-6 + sIL-6R solubil → gp130 pe orice celulă), responsabil de efectele proinflamatorii vasculare (4,5). Această dihotomie funcțională a deschis perspectiva țintirii selective prin sgp130 sau prin antagoniști specifici (4).

3.3.3. Validare clinică: dovada cauzală

Studiile de randomizare mendeliană au demonstrat că variantele genetice care reduc semnalizarea receptorului IL-6 (de exemplu, Asp358Ala în IL6R) scad riscul de boală coronariană într-o magnitudine comparabilă cu cea a nivelului plasmatic redus al IL-6, sugerând o relație cauzală – nu doar asociativă – dintre IL-6 și ateroscleroză (27,28). Aceste date au justificat dezvoltarea inhibitorilor anti-IL-6 (ziltivekimab) și anti-IL-6R (tocilizumab) ca terapii cardiovasculare emergente (4,16).

Tabelul 3.1. Citokine cardinale ale aterosclerozei – sursă, efect aterogen și statusul terapeutic actual.

Citokină	**Sursă principală**	**Efect aterogen**	**Rol terapeutic**
IL-1β	Macrofage (NLRP3)	Activare endotelială, amplificare IL-6	Canakinumab (CANTOS); colchicină
IL-6	Hepatocite, macrofage, VSMC	hsCRP, fibrinogen, trans-signaling	Ziltivekimab (RESCUE/ZEUS); tocilizumab
TNF-α	Macrofage, T cells	Adeziune, apoptoză endotelială	Anti-TNF (reumatologic; efect CV indirect)
IFN-γ	Th1, NK	Activare M1, supresie colagen	țintă experimentală
IL-17 (A/F)	Th17, γδ T	Recrutare neutrofile, NETs	Efect ambivalent: țintă doar în psoriazis
IL-18	Macrofage (NLRP3)	Activare Th1, IFN-γ	faze experimentale
IL-10	Treg, B reg, M2	Antiinflamator, prorezolutiv	Augmentare prin Treg expansion
TGF-β	Treg, VSMC, plachete	Stabilizare placă, fibroză	țintă dificilă (efecte duale)
IL-35	Treg, B reg	Suprimare T efectori	țintă experimentală

Mesaje-cheie

- Axa IL-1β → IL-6 → hsCRP este nucleul molecular al riscului inflamator cardiovascular.
- IL-6 trans-signalingul (via sIL-6R) mediază efectele proinflamatorii vasculare – țintă selectivă.
- Randomizarea mendeliană (IL6R Asp358Ala) a demonstrat relaţia cauzală I-L6 – boală coronariană.
- Echilibrul dintre citokine proinflamatorii şi rezolutive (IL-10, TGF-β, IL-35) determină fenotipul plăcii.

3.4. Chemokine și axele chemokină–receptor

3.4.1. Navigatori ai infiltrării celulare

Chemokinele dirijează chemotaxia și retenția celulelor imune în peretele arterial și reprezintă verigile care traduc activarea endotelială într-un infiltrat inflamator organizat. Axa CCL2 (MCP-1)/CCR2 este esențială pentru recrutarea monocitelor clasice Ly6C^{hi} în leziunile timpurii, în timp ce CCL5 (RANTES)/CCR5 și CX3CL1 (fractalkine)/CX3CR1 contribuie la recrutarea continuă a monocitelor, limfocitelor T și a celulelor dendritice pe măsură ce leziunea se maturizează (29– 33).

Aceste axe nu doar stabilesc câte celule pătrund în placă, ci și ce tipuri celulare predomină în anumite stadii. Monocitele clasice, mai intens recrutate prin CCR2, tind să alimenteze infiltratul macrofagic precoce și să devină predominant proinflamatorii (M1-like). Monocitele non-clasice CX3CR1^{hi}, recrutate prin CX3CL1, sunt asociate cu un fenotip mai patrulator–reparator, iar interacțiunea CX3CL1–CX3CR1 contribuie suplimentar la supraviețuirea acestor celule în placă. CXCL12 (SDF-1) și CXCR4 reglează mobilizarea progenitorilor hematopoietici și au efecte ateroprotectoare nete în modele experimentale (29–31,34).

Chemokine specifice pentru limfocite T – CXCL9, CXCL10, CXCL11 (cu receptorul CXCR3) – sunt induse de IFN-γ și recrutează predominant Th1, contribuind la autoamplificarea infiltratului T în plăcile avansate (33). CCL17 și CCL22 (CCR4) recrutează în plus Treg, oferind un contrapunct ateroprotector.

3.4.2. Ce am învățat din țintirea chemokinelor

Din perspectivă translațională, axele chemokine–receptor sunt atractive, dar dificil de inhibat clinic din cauza redundanței lor biologice. Meta-analizele preclinice sugerează că blocarea CCL2/CCR2 poate reduce volumul leziunilor și încărcătura inflamatorie, însă efectele nu au fost încă transpuse convingător

în strategii clinice standardizate (30,32,35). Tentativele cu antagoniști CCR5 (maraviroc) sau cu antagoniști CCR2 (cenicriviroc, MLN1202) au arătat semnale farmacologice promițătoare în studii preclinice și faza I/II, fără a ajunge la efecte clinice cardiovasculare durabile (32,36).

Această experiență oferă o lecție importantă: în ateroscleroză, o singură chemokină rareori controlează singură recrutarea leucocitară. De aceea, strategiile viitoare vor trebui probabil să combine țintirea axelor chemokinice cu intervenții asupra inflamazomului, citokinelor-cheie sau contextului metabolic și hemodinamic al leziunii (2,32,35). Alternativ, modularea fină a recrutării monocitelor prin țintirea aval (de exemplu, mecanisme de polarizare macrofagică) poate dovedi mai eficace decât blocarea proximală a chemotaxiei.

3.4.3. Chemokine ca biomarkeri prognostici

Nivelele plasmatice ale unor chemokine – în special CCL2, CCL5, CX3CL1, CXCL10 și CXCL16 – au valoare prognostică în diverse cohorte de pacienți cu sindroame coronariene acute și boală coronariană cronică (31,34,37). Combinarea lor cu markeri inflamatori clasici (hsCRP, IL-6) ar putea îmbunătăți stratificarea individualizată a riscului, deși utilizarea de rutină rămâne limitată de lipsa de standardizare și de cost.

Tabelul 3.2. Principalele axe chemokină–receptor implicate în aterogeneză și statusul lor terapeutic.

Axă	**Celule țintă**	**Rol în placă**	**Țintire terapeutică**
CCL2/CCR2	Monocite cl. Ly6C^{hi}	Recrutare M1 incipient	Antagoniști CCR2 (faze I/II)
CCL5/CCR5	T cells, monocite	Recrutare continuă, placă matură	Maraviroc (semnale farmacologice)
CX3CL1/CX3CR1	Monocite non-cl., NK	Supraviețuire	Experimental
CXCL12/CXCR4	Progenitori HSC	Mobilizare; atheroprotector net	AMD3100 (preclinic)
CXCL9-11/CXCR3	Th1	Auto-amplificare T cell	Experimental
CCL17/CCL22/CCR4	Treg	Ateroprotector	Modulare farmacologică
CXCL16/CXCR6	T cells, oxLDL receptor	Captare oxLDL, recrutare T	Biomarker prognostic

Mesaje-cheie

- Axele CCL2/CCR2 şi CCL5/CCR5 controlează recrutarea monocitelor; CX3CL1/CX3CR1 mediază supravieţuirea.
- Redundanţa chemokinică a limitat eficacitatea clinică a inhibitorilor singulari.
- Chemokinele plasmatice (CCL2, CXCL10) au valoare prognostică complementară hsCRP/IL-6.
- Strategiile viitoare vor combina ţintirea chemokinelor cu inhibarea NLRP3 sau a metabolismului celular.

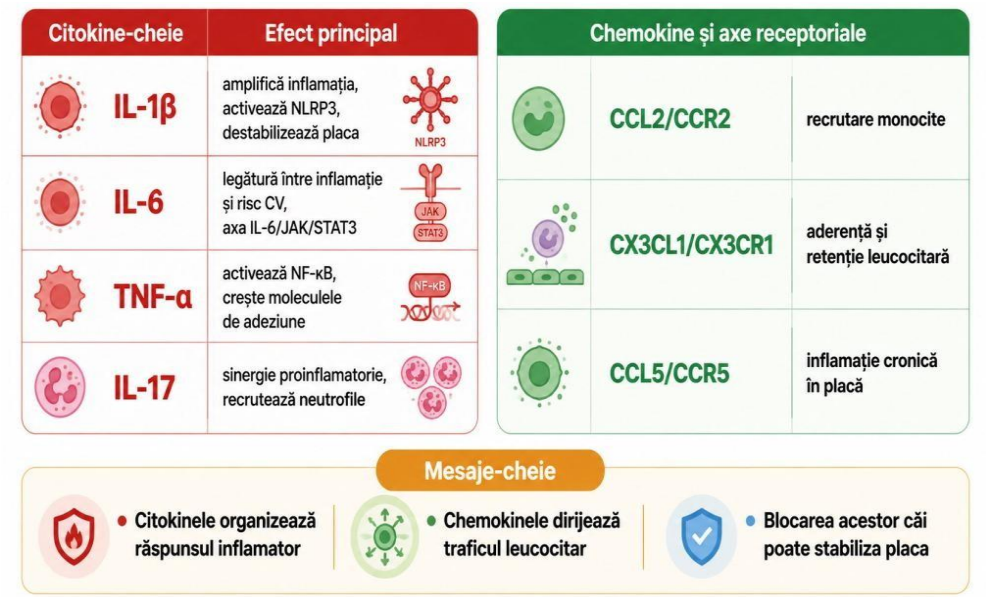


Figura 3.2. Citokine și chemokine în evoluția plăcii aterosclerotice.

Tabelul integrat sintetizează cele două categorii de mediatori moleculari ai inflamației aterosclerotice: citokinele-cheie (IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-17) cu efectele lor principale – amplificarea inflamației prin NLRP3, conexiunea cu riscul cardiovascular prin axa IL-6/JAK/STAT3, activarea NF-κB și moleculelor de adeziune, recrutarea neutrofilelor și sinergia proinflamatorie; respectiv axele chemokină–receptor (CCL2/CCR2, CX3CL1/CX3CR1, CCL5/CCR5) responsabile de recrutarea monocitelor, aderența și retenția leucocitară și inflamația cronică în placă. Mesajul-cheie: citokinele organizează răspunsul inflamator, chemokinele dirijează traficul leucocitar, iar blocarea acestor căi poate stabiliza placa.

3.5. Căi centrale de semnalizare inflamatorie

3.5.1. Inflamazomul NLRP3 – senzor central

Inflamazomul NLRP3 reprezintă unul dintre cei mai importanți senzori ai pericolului în ateroscleroză. Cristalele de colesterol, stresul oxidativ, ATP-ul extracelular, hipoxia, hiperglicemia, acizii grași saturați, structurile NETs și alte semnale de pericol activează acest complex în special în macrofage, ducând la activarea caspazei-1 și la maturarea IL-1β și IL-18 (2,3,6,38). Activarea NLRP3 necesită două semnale: priming (TLR-dependent, induce expresia componentelor inflamazomului) și activare (în prezența DAMP-urilor, declanșează asamblarea complexului) (6,38).

Prin această cale, retenția și modificarea lipidelor se convertesc într-un răspuns inflamator robust, cu amplificarea recrutării celulare, intensificarea morții celulare prin piroptoză (mediată de gasdermina D activată de caspaza-1) și destabilizarea plăcii. NLRP3 nu este doar un senzor pasiv al injuriei, ci un amplificator al întregii rețele inflamatorii aterosclerotice (3,6,38). Trialurile CANTOS (13), COLCOT (14) și LoDoCo2 (15) au confirmat clinic relevanța acestei axe (12,14,15).

3.5.2. Inflamazomul AIM2 – senzorul ADN citoplasmatic

Pe lângă NLRP3, inflamazomul AIM2 (Absent In Melanoma 2) detectează ADN dublu-catenar citoplasmatic și a câștigat atenție majoră în ultimii ani. AIM2 se activează prin ADN derivat din celule moarte, din NETs sau din leziuni mitocondriale, contribuind la destabilizarea plăcii prin activare MMP-mediată și prin amplificarea producției de IL-1β și IL-18 (10,39,40).

Studii din 2024 au identificat AIM2 ca mediator al accidentelor vasculare cerebrale recurente prin aterotromboză: activarea AIM2 de către ADN liber din NETs duce la destabilizarea plăcii via MMPs, generând embolie arterială (39). În plus, AIM2 amplifică ateroscleroza la pacienții cu CHIP JAK2V617F, sugerând o conexiune mecanistică între clonalitatea hematopoietică și inflamație vasculară (40). AIM2 emerge ca țintă terapeutică în ateroscleroza cu componentă clonal-hematopoietică sau cu activitate NETotică intensă.

3.5.3. NF-κB – nod transcripțional critic

NF-κB este unul dintre cei mai importanți factori de transcripție implicați în inflamația vasculară. Activat de citokine (TNF-α, IL-1β), lipide modificate (oxLDL), ROS, hiperglicemie, hipoxie și semnale provenite din receptorii de tip TLR (TLR2, TLR4), acest complex induce expresia

moleculelor de adeziune, a chemokinelor, a citokinelor proinflamatorii și a multor enzime efectoare (MMP-9, COX-2, iNOS), participând la toate etapele procesului aterosclerotic (7,8,41).

Pe calea canonică, IKKβ fosforilează inhibitorul IκBα, eliberând heterodimerul p65/p50 pentru translocație nucleară (7,8,41). Inhibitorii experimentali ai IKKβ au efecte antiaterosclerotice marcate în modele animale, dar potențialul oncogen și imunosupresor al inhibării sistemice rămâne o limitare majoră. Calea non-canonică (NIK → IKKα → procesare p100 → p52) este considerată mai recent o țintă, fiind selectivă pentru anumite tipuri celulare și etape avansate ale bolii (41,42).

Rolul NF-κB este însă ambivalent. Deși dominanța activării NF-κB susține progresia plăcii și vulnerabilitatea ei, anumite răspunsuri dependente de acest factor pot participa și la mecanisme de supraviețuire celulară, eferocitoză sau reparare tisulară, ceea ce explică de ce inhibarea lui completă nu este neapărat soluția optimă (7,8,41). Strategia modernă vizează modularea selectivă (de exemplu, NIK în BCR, IKKβ endotelial-specific) și nu blocada globală.

3.5.4. IL-6 / JAK / STAT3 – axa cauzală a riscului inflamator

Calea IL-6 / JAK / STAT3 este una dintre cele mai bine caracterizate căi cu validare cauzală în ateroscleroză. IL-6 se leagă de receptorul IL-6R sau de complexul IL-6 + sIL-6R + gp130 (trans-signaling), activând JAK1/2/TYK2 care fosforilează STAT3. STAT3 fosforilat dimerizează, translocă nuclear și induce expresia genelor de fază acută hepatice (hsCRP, fibrinogen) și a multor mediatori inflamatori vasculari (4,5,27).

În trialul RESCUE (16) (faza II, ziltivekimab) s-au demonstrat reduceri ~90% ale hsCRP la pacienții cu boală CV ATS și BCR moderată. Trialul ZEUS (43) (faza III, în desfășurare) testează dacă această reducere se traduce în beneficiu cardiovascular major (4,16). Alternativ, tocilizumab (anti-IL-6R, aprobat în reumatologie) a arătat reduceri ale inflamației vasculare în studii pilot la pacienți cu sindrom coronarian acut, dar profilul beneficiu/risc nu este încă optim pentru indicația cardiovasculară primară (4,27).

3.5.5. mTORC1 şi crosstalk-ul metabolic cu NF-κB

mTORC1 este un nod metabolic care conectează semnalele nutriționale (aminoacizi, în special leucina), insulina, hipoxia și stresul celular cu programele inflamatorii și proliferative din placă. Activarea sa favorizează supraviețuirea și activarea macrofagelor, formarea celulelor spumoase, proliferarea celulelor musculare netede și expresia factorilor proangiogenici, inclusiv HIF-1α (44–46). Studii recente au identificat o conexiune directă între dieta hiperproteică, leucină, mTORC1 macrofagic și ateroscleroza accelerată (44).

Cross-talk-ul dintre mTORC1 și NF-κB amplifică inflamația locală. Hipoxia și nutrienții pot activa mTORC1, care la rândul său stimulează kinazele IKK implicate în activarea NF-κB, generând un circuit de amplificare care susține persistența microambientului inflamator din placă (8,44–46). În oglindă, AMPK – activat în stres energetic – inhibă mTORC1 și NF-κB, oferind o explicație mecanistică pentru efectele antiinflamatorii ale metforminei, exercițiului fizic și restricției calorice.

Inhibitorii mTORC1 (rapamicina, everolimus, sirolimus) sunt deja folosiți în stenturi coronariene farmacologic active, având efecte antiproliferative și antiinflamatorii locale. Utilizarea lor sistemică în prevenția cardiovasculară este limitată de efectele adverse metabolice (dislipidemie indusă, intoleranță glucidică) (45,46).

Tabelul 3.3. Căi centrale de semnalizare inflamatorie în aterogeneză şi statusul lor terapeutic.

Cale	Stimuli activatori	Mediatori efectori	Status terapeutic
NLRP3	Cristale Chol, oxLDL, ATP, NETs	Caspaza-1 → IL-1β, IL-18, piroptoză	Colchicină (aprobată); inh. orali în dezv.
AIM2	ADN cito-plasmatic, NETs DNA	Caspaza-1 → IL-1β, MMPs	Experimental; țintă CHIP
NF-κB (IKKβ)	TNF-α, IL-1β, oxLDL, TLR	VCAM-1, MCP-1, IL-6, MMP-9	Inh. selectivi – faze experimentale
IL-6 / JAK / STAT3	IL-6, sIL-6R, trans-signaling	hsCRP, fibrinogen, MAP-K	Ziltivekimab (RESCUE/ZEUS)
mTORC1	Leucina, insulină, hipoxie	S6K1, 4E-BP1, HIF-1α	Stenturi DES; sistemic limitat
AMPK (contrapunct)	AMP/ATP ↑, stres energetic	Inhibă mTOR, NFκB	Metformină, exercițiu, restricție calorică

Mesaje-cheie

- NLRP3 şi AIM2 sunt cei doi inflamazomi-cheie; AIM2 mediază conexiunea NETs–destabilizare plăci.
- NF-κB integrează multiple stimuli; ținterea selectivă (IKKβ, NIK) este preferabilă blocadei globale.
- Axa IL-6 / JAK / STAT3 are validare cauzală (randomizare mendeliană); ZEUS este trialul pivot.
- mTORC1 leagă metabolismul de inflamaţie; AMPK este contraponderea fiziologică (țintă metformină).

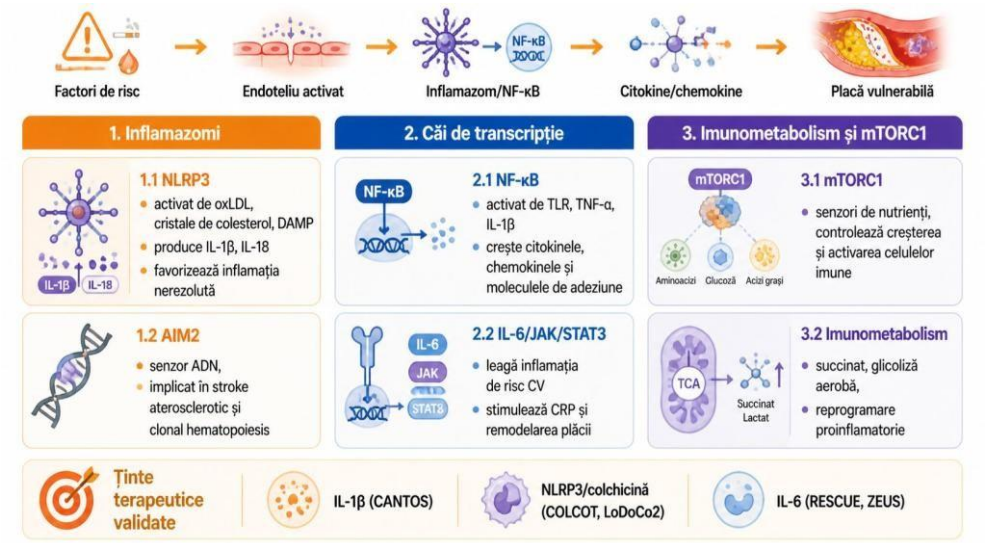


Figura 3.3. Căi centrale de semnalizare în inflamația aterosclerotică.

Schema integrează cele trei mari clase de noduri moleculare implicate în patogeneza plăcii: (1) inflamazomii – NLRP3, activat de oxLDL, cristale de colesterol și DAMP, generator de IL-1β și IL-18, și AIM2, senzor ADN citoplasmatic implicat în accidentul vascular cerebral aterosclerotic recurent și în hematopoieza clonală; (2) căile de transcripție – NF-κB, activat de TLR, TNF-α și IL-1β, responsabil de creșterea citokinelor, chemokinelor și moleculelor de adeziune, și axa IL-6/JAK/STAT3, care leagă inflamația de riscul cardiovascular prin stimularea CRP și a remodelării plăcii; (3) imunometabolismul și mTORC1 – senzori de nutrienți, succinat, glicoliză aerobă și reprogramare proinflamatorie. Țintele terapeutice validate: IL-1β (CANTOS), NLRP3/colchicină (COLCOT, LoDoCo2) și IL-6 (RESCUE, ZEUS).

3.6. Imunometabolismul în ateroscleroză

3.6.1. Reprogramare metabolică și polarizare imună

Imunometabolismul explică modul în care disponibilitatea energetică și programul metabolic al celulelor modelează fenotipul inflamator. Macrofagele cu profil proinflamator (M1-like) și multe celule T efectoare (Th1, Th17) folosesc predominant glicoliza aerobă (efectul Warburg), care permite sinteza rapidă a mediatorilor și a NADPH necesar pentru explozia oxidativă. În contrast, macrofagele cu fenotip pro-rezolutiv (M2-like) și Treg se bazează mai mult pe fosforilarea oxidativă mitocondrială și pe oxidarea acizilor grași (FAO), cu un randament energetic crescut și flexibilitate metabolică (23,44,47).

Această diferență metabolică nu este doar descriptivă, ci are consecințe funcționale directe. Succinat acumulat în macrofage activate stabilizează HIF-1α, care la rândul ei induce expresia IL-1β – un mecanism non-canonic distinct de cel NLRP3 (48). Itaconatul, produs prin enzima IRG1 din ciclul Krebs deviat, are efecte antiinflamatorii prin activarea Nrf2 și inhibarea SDH. Acetil-CoA derivat din glicoliză susține acetilarea histonică și „programarea" epigenetică inflamatorie (47,48).

3.6.2. Senzori metabolici

mTORC1, HIF-1α, AMPK, SIRT1/3 și PPAR-α/γ traduc hiperglicemia, excesul de acizi grași, aportul crescut de aminoacizi precum leucina și hipoxia intraplacă în programe de expresie genică care favorizează inflamația persistentă și formarea celulelor spumoase (44,45,47). PPAR-γ, activat de oxLDL și de eicosanoizi, este central pentru diferențierea M2-like și pentru polarizarea reparatorie a macrofagelor (49).

Din această perspectivă, dieta, statusul metabolic sistemic și mediul local al plăcii nu sunt simple contexte, ci determinanți activi ai răspunsului imun. Ateroscleroza apare astfel ca o boală în care metabolismul și inflamația sunt strâns împletite („metaflamație"), iar țintirea uneia dintre aceste dimensiuni influențează inevitabil și cealaltă (2,3,44,47). Aceasta explică, conceptual, eficacitatea cardiovasculară a metforminei, statinelor, GLP-1 RA și SGLT2i – toate cu efecte imunometabolice substanțiale.

3.6.3. Lp(a) ca exemplu de moleculă imunometabolică

Lipoproteina(a) este transportatorul major de fosfolipide oxidate (OxPL) și de fosfolipide proinflamatorii, oferind un exemplu paradigmatic de moleculă cu funcții simultan metabolice și imune (50). OxPL-urile asociate Lp(a) activează TLR2, TLR4 și NLRP3, contribuind la inflamație vasculară persistentă. Lp(a) este astfel nu doar o particulă lipidică, ci și un agent imunometabolic, ceea ce justifică interesul în terapiile țintite anti-Lp(a) (pelacarsen, olpasiran) ca strategii combinatorii lipidico-inflamatorii.

Mesaje-cheie

- Macrofagele M1 şi T efectoare folosesc glicoliza aerobă; M2 şi Treg folosesc OXPHOS şi FAO.
- Succinat–HIF-1α–IL-1β este un circuit metabolico-inflamator non-canonic; itaconatul este contrapunctul său.
- Senzorii metabolici (mTORC1, AMPK, PPAR) integrează hiperglicemia/ leucina/ hipoxia în programe inflamatorii.
- Lp(a) ilustrează conceptul de moleculă imunometabolică: simultan lipid şi DAMP via OxPL.

3.7. Epigenetică și imunitatea antrenată în răspunsul aterosclerotic

3.7.1. Conceptul de imunitate antrenată

Pe lângă semnalizarea acută, ateroscleroza implică și forme de memorie inflamatorie. Conceptul de "trained immunity" - imunitate antrenată, elaborat de Netea, Riksen și colaboratori (51), descrie reprogramarea de durată a monocitelor, macrofagelor și chiar a progenitorilor hematopoietici medulari după expunerea la LDL oxidat, hipercolesterolemie, hiperglicemie, infecții recurente, BCG sau β-glucani fungici, ceea ce duce la răspunsuri inflamatorii exagerate la expuneri ulterioare (51 –53).

3.7.2. Mecanisme epigenetice și metabolice

Această memorie este susținută prin mecanisme epigenetice (remodelarea cromatinei, modificări de histone – H3K4me3, H3K9me3, H3K27ac) și metabolice (creșterea glicolizei, activarea metabolismului glutaminei, acumulare de fumarat, acetil-CoA crescut) (51,53,54). Acetil-CoA derivat din glicoliză aprovizionează modificările acetilice ale histonelor, „înscriind" memoria inflamatorie la nivel cromatinian. miARN-urile inflamatorii – miR-155, miR-146a, miR-33, miR-126 – modulează expresia componentelor căilor NF-κB, TLR și a homeostaziei colesterolului, integrând semnalele lipidice cu cele imune (55).

3.7.3. Implicații clinice: memoria metabolică și riscul rezidual

Prin urmare, unele forme de risc inflamator rezidual pot persista chiar și după ameliorarea factorilor de risc clasici, deoarece sistemul imun rămâne „programat" într-un fenotip proinflamator. Acest fenomen explică „legacy effect" observat în DCCT/EDIC și UKPDS (56) – controlul glicemic intensiv timpuriu reduce riscul cardiovascular pe termen lung, în timp ce controlul glicemic tardiv are un efect modest (51,52,56).

Implicații terapeutice: statinele pot modula epigenetica, reducând marcaje proinflamatorii la nivelul histonelor; metformina activează AMPK și reduce imunitatea antrenată la pacienții cu diabet; intervențiile dietetice (dieta mediteraneană) modifică profilul miARN inflamator (56). Inhibitorii epigenetici țintiți (inhibitori BET, inhibitori HDAC) sunt explorați experimental ca strategii anti-trained-immunity, dar utilitatea clinică rămâne nedeterminată.

Mesaje-cheie

- Imunitate antrenată conferă memorie inflamatorie monocitelor şi progenitorilor hematopoietici medulari.
- Mecanisme: remodelare cromatină (H3K4me3, H3K27ac), modificări metabolice (glicoliză, glutaminoliză).
- miARN-urile (miR-155, miR-146a, miR-33) integrează semnalele lipidice cu cele imune.
- Memoria metabolică („legacy effect") explică persistenţa riscului rezidual după corecţia factorilor clasici.

3.8. Interacțiuni celulare și microambientul leziunii

3.8.1. Dialogul endoteliu–macrofage–SMC–limfocite

Microambientul leziunii aterosclerotice rezultă din interacțiunea continuă dintre endoteliu, macrofage, celule musculare netede vasculare (VSMC), limfocite, plachete și componentele matricei extracelulare. Endoteliul inițiază recrutarea prin molecule de adeziune și chemokine, macrofagele amplifică inflamația și formează celule spumoase, limfocitele modulează balanța pro/antiinflamatorie prin citokine specifice, iar VSMC contribuie atât la stabilitate, prin sinteza de colagen al capacului fibros, cât și la progresie, prin schimbări fenotipice și secreție de mediatori inflamatori (1–3,23,57).

Aceste interacțiuni nu sunt lineare, ci organizate în bucle de feedback. Macrofagele și celulele T stimulează activarea VSMC și degradarea matricei (prin MMPs); VSMC influențează compoziția capacului fibros; plachetele activate eliberează factori (CXCL4, sCD40L) care amplifică inflamația și recrutarea celulară. Soarta plăcii depinde de acest echilibru dinamic dintre distrucție și reparare (1–3,57).

Studii recente cu single-cell RNA sequencing au revelat heterogenitatea remarcabilă a fiecărei populații celulare în placă, identificând zeci de subseturi distincte cu trajectorii de diferențiere și funcții specifice. Această granularitate fenotipică oferă noi ținte terapeutice și deschide perspectiva unei medicini cardiovasculare "single-cell"-ghidate (58).

3.8.2. Matrice extracelulară, DAMPs și mecanotransducție

Matricea extracelulară nu este doar un suport structural, ci și un regulator activ al inflamației. Fragmentele de colagen, fibronectină, hialuronat și alte componente matriciale rezultate din degradarea mediată de MMP-uri pot acționa ca DAMPs, alimentând semnalizarea inflamatorie prin TLR2/4 și NLRP3 și modificând interacțiunile dintre celulele inflamatorii și peretele vascular (3,22,59).

La aceasta se adaugă influența forțelor mecanice. Zonele expuse la shear stress oscilant sau redus activează programe endoteliale proinflamatorii prin mecanosenzori precum integrinele α1β1, complexele joncționale (PECAM-1, VE-cadherină, VEGFR2), cilii primari și canalele sensibile la stres mecanic (Piezo1, TRPV4), promovând activarea NF-κB, expresia chemokinelor și remodelarea vasculară maladaptativă (60,61).

Piezo1 – canal cationic activat de tensiune mecanică – este în special activ în zonele de bifurcație și a fost identificat ca țintă terapeutică emergentă: agoniștii Piezo1 selectivi (Yoda1) reduc paradoxal inflamația vasculară în modele preclinice prin activarea preferențială a căilor protectoare KLF2 (60,61).

3.8.3. Plachetele ca actori inflamatori

Plachetele, considerate clasic doar actori trombotici, sunt astăzi recunoscute ca actori inflamatori activi în ateroscleroză. Plachetele activate eliberează CXCL4 (PF4), CXCL7, CCL5, sCD40L, IL-1β, TGF-β și microparticule procoagulante. Interacțiunile plachete-leucocite și plachete-endoteliu amplifică recrutarea inflamatorie și contribuie la tromboinflamația specifică sindroamelor coronariene acute (62,63).

Această dualitate explică efectele clinic relevante ale terapiei antiplachetare dincolo de prevenirea trombozei: aspirina, prin inhibarea COX-1 plachetar, scade TXA2 dar și hsCRP; clopidogrelul reduce sCD40L plasmatic; inhibitorii GP IIb/IIIa au efecte antiinflamatorii adjuvante. Studiul PLATO (64) (ticagrelor) a sugerat efecte antiinflamatorii suplimentare ale ticagrelorului mediate de adenozină (62,64).

Mesaje-cheie

- Microambientul plăcii este o reţea dinamică endoteliu–macrofag–VSMC–limfocit–plachetă.
- Bucle feedback distrucție–reparare determină stabilitatea sau vulnerabilitatea plăcii.
- Single-cell RNA-seq a revelat zeci de subseturi celulare – țintă viitoare pentru terapii precise.
- Plachetele sunt actori inflamatori activi: CXCL4, sCD40L, IL-1β – componenta antiinflamatoare a aspirinei și ticagrelorului.

3.9. Căile rezolutive ale inflamației în ateroscleroză

3.9.1. Rezoluția – program biologic activ

Înțelegerea actuală a aterosclerozei impune depășirea opoziției simpliste dintre proinflamație și antiinflamație. Rezoluția inflamației este un program biologic activ, controlat de mediatori specializați ai rezoluției (Specialized Pro-resolving Mediators, SPMs) – resolvine (RvD1, RvD2, RvE1), protectine (PD1), maresine (MaR1) și lipoxine (LXA4) – care limitează recrutarea neutrofilelor, stimulează eferocitoza și favorizează restaurarea homeostaziei tisulare (20,21,65,66).

SPMs sunt derivate enzimatic din acidul arahidonic (lipoxinele) și din acizii grași omega-3 EPA și DHA (rezolvine, protectine, maresine), prin acțiunea lipoxigenazelor 5-LOX, 12-LOX, 15-LOX. Ele acționează prin receptori specifici (ALX/FPR2, ChemR23, GPR32, GPR18, BLT1) și prin modulare alosterică a receptorului EP4 al PGE2 (66,67).

3.9.2. Non-resolving inflammation – marca aterosclerozei avansate

În placa aterosclerotică, aceste programe rezolutive sunt adesea insuficiente sau ineficiente, ducând la ceea ce Tabas (22) a definit ca "non-resolving inflammation". Eferocitoza deficitară (down-reglarea MerTK, scăderea recunoașterii fosfatidilserinei, „lipid handling stress" în macrofage), acumularea de celule moarte secundar piroptozei, mărirea nucleului necrotic și persistența macrofagelor activate explică de ce anumite leziuni nu se stabilizează, ci progresează către vulnerabilitate (22,68).

Raportul SPM/leukotrienă B4 (LTB4) este redus în plăcile aterosclerotice umane comparativ cu țesutul vascular sănătos, confirmând perturbarea balanței către inflamație non-rezolutivă. Această observație a stimulat dezvoltarea unor strategii de „rezoluție terapeutică": suplimentare cu omega-3 (icosapent etil – REDUCE-IT), administrare directă de SPMs sau de analogi (RvE1 sintetic), agoniști ChemR23 sau ALX/FPR2 (65,66,69).

3.9.3. Treg, IL-10, TGF-β și macrofagele pro-rezolutive

Treg, IL-10, TGF-β, IL-35 și macrofagele cu fenotip pro-rezolutiv trebuie privite în acest context ca brațe active ale rezoluției și ale reparării. Rolul lor este nu doar de a frâna inflamația, ci de a favoriza un program ordonat de curățare celulară, limitare a injuriei și stabilizare a plăcii (20–23,70). Strategiile de „expansiune Treg" (IL-2 low-dose, vaccinarea cu apoB100, abordări de toleranță imună inducătoare) sunt în studii pivot pentru prevenția secundară a aterosclerozei (70).

Trialul REDUCE-IT (69) a arătat că icosapent etil (EPA pur, 4 g/zi) reduce evenimentele cardiovasculare cu 25% dincolo de efectul lipidic, susținând conceptul terapiei pro-rezolutive (69). Aceste date au orientat o nouă paradigmă terapeutică: nu doar „opriți inflamația", ci „accelerați rezoluția".

Mesaje-cheie
- SPMs (rezolvine, protectine, maresine, lipoxine) sunt mediatori activi ai rezoluţiei – nu absenţa inflamaţiei.
- Ateroscleroza avansată este caracterizată prin non-resolving inflammation (eferocitoză defectă, miez necrotic).
- Raportul SPMs/LTB4 este scăzut în plăcile umane – țintă pentru rezoluţie terapeutică.
- REDUCE-IT (icosapent etil) a validat clinic conceptul pro-rezolutiv în prevenția cardiovasculară.

3.10. Căi inflamatorii ca ținte terapeutice – de la concept la trial

3.10.1. Validarea ipotezei inflamatorii

Validarea clinică a ipotezei inflamatorii a aterosclerozei a venit din studiile care au țintit direct inflamația. CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) (13) a arătat la 10.061 pacienți post-IM cu hsCRP ≥ 2 mg/L că blocarea IL-1β cu canakinumab reduce evenimentele cardiovasculare recurente cu 15% (HR 0,85; p=0,021) independent de scăderea lipidelor, oferind prima dovadă clinică solidă că țintirea unei căi inflamatorii specifice poate modifica prognosticul bolii aterosclerotice (12,13).

Analizele ulterioare din CANTOS (26) au sugerat că o parte importantă din beneficiu este mediată prin scăderea IL-6: pacienții care au atins IL-6 < 1,65 ng/L sub canakinumab au avut o reducere de 32% a MACE și de 31% a mortalității totale, în timp ce pacienții fără reducerea IL-6 nu au beneficiat semnificativ (26). Acest "on-treatment biomarker effect" a consolidat interesul pentru axa IL-1β–IL-6 ca țintă terapeutică selectivă.

3.10.2. Colchicina - prima terapie antiinflamatoare cardiovasculară generică

În paralel, datele recente au susținut utilizarea colchicinei la doză mică (0,5 mg/zi) în prevenția secundară. COLCOT (14) (4.745 pacienți cu IM recent) a arătat o reducere de 23% a MACE compus (HR 0,77; p=0,02) (14);

LoDoCo2 (15) (5.522 pacienți cu boală coronariană stabilă) a confirmat o reducere de 31% a MACE (HR 0,69; p<0,001) (15). Aceste rezultate au dus la aprobarea, în 2023, de către FDA, a colchicinei pentru prevenția secundară a bolii CV ATS – prima terapie antiinflamatoare cardiovasculară aprobată ca atare. Ghidurile ESC 2024 pentru SCC recomandă colchicină în doză mică de 0,5 mg/zi ca indicație de Clasa IIa, la pacienții cu hsCRP > 2 mg/L pentru reducerea riscului rezidual inflamator (71).

3.10.3. Programul ziltivekimab – ZEUS, ARTEMIS, HERMES

Ziltivekimab (Novo Nordisk) este un anticorp monoclonal complet umanizat de tip IgG1 κ, direcționat selectiv împotriva ligandului IL-6 circulant, distinct de tocilizumab sau sarilumab (care blochează receptorul IL-6R). Pe baza datelor robuste din studiul RESCUE (faza II), care au demonstrat reduceri ~90% ale hsCRP, ~85% ale fibrinogenului și ~67% ale SAA, fără reduceri semnificative ale neutrofilelor sau ale trombocitelor și cu un profil de siguranță favorabil comparativ cu inhibitorii IL-6R clasici (4,16), Novo Nordisk a inițiat un program clinic ambițios de fază III care explorează eficacitatea ziltivekimab în trei populații cardiovasculare distincte, dar conexe prin substratul inflamator comun: boală CV ATS cu BCR (ZEUS), infarct miocardic acut (ARTEMIS) și insuficiență cardiacă cu FE păstrată sau ușor redusă (HERMES) (43,72– 74).

ZEUS (NCT05021835) (43) este testul cauzal definitiv al axei IL-6 în populația cu risc cardiovascular și renal cumulat. Aproximativ 6.376 de pacienți cu ASCVD documentată, boală cronică renală (eGFR ≥15 – <60 mL/min/1,73 m² sau albuminurie patologică cu eGFR ≥60) și hsCRP ≥ 2 mg/L sunt randomizați 1:1 la ziltivekimab 15 mg subcutanat lunar versus placebo, peste tratamentul standard (43). Endpoint-ul primar compus este timpul până la primul MACE (infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal sau deces cardiovascular), iar endpoint-ul secundar major este un compus renal (declin eGFR ≥40%, eGFR <15, inițierea dializei, transplant renal sau deces de cauză renală/CV). Studiul este event-driven (~1044 evenimente primare) și este preconizat să se finalizeze în 2026, oferind primul răspuns cauzal robust privind rolul IL-6 în prevenția cardiovasculară secundară.

ARTEMIS (NCT06118281) (72) extinde paradigma antiinflamatoare în zona evenimentului acut, testând dacă inițierea precoce (intra-spitalicească) a ziltivekimab post-infarct miocardic poate reduce evenimentele recurente. Aproximativ 10.000 de pacienți internați pentru infarct miocardic acut de tip 1 (STEMI sau NSTEMI, cu angiografie invazivă și capacitate PCI), având cel puțin un factor adițional de risc (IM anterior,

revascularizare coronariană anterioară, diabet zaharat tratat sau BCR cu eGFR 15–60 mL/min/1,73 m²), sunt randomizați la ziltivekimab 15 mg subcutanat lunar versus placebo, adăugat la terapia standard post-IM (statină de mare intensitate, dubla antiagregare plachetară, IECA/ARNI, betablocant) (72). Recrutarea a debutat în iunie 2024, finalizarea recrutării este programată pentru 2026, iar rezultatele finale sunt așteptate în 2028. Spre deosebire de ZEUS (prevenție secundară stabilă), ARTEMIS evaluează valoarea antiinflamației selective IL-6 ca strategie de prevenire a recurenței imedia te post-eveniment.

HERMES (NCT05636176) (73,74) testează ipoteza inflamației sistemice în patogeneza HFpEF/HFmrEF – o entitate în care IL-6 a fost identificată drept factor de risc independent pentru evenimente adverse. Aproximativ 5.600 de pacienți cu LVEF >40%, NT-proBNP elevat, evidență clinică de insuficiență cardiacă (cel puțin o spitalizare anterioară sau anomalii ecocardiografice de disfuncție diastolică) și hsCRP ≥ 2 mg/L sunt randomizați la ziltivekimab 15 mg subcutanat lunar versus placebo, adăugat la terapia standard (inclusiv SGLT2i, diuretice, antagoniști aldosteron) (73,74). Endpoint-ul primar compus este timpul până la primul eveniment de deces cardiovascular, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau vizită urgentă pentru insuficiență cardiacă. Studiul este event-driven, cu durată planificată de până la 4 ani; rezultatele sunt preconizate pentru 2027. HERMES ar putea valida pentru prima dată antiinflamația selectivă IL-6 ca strategie terapeutică în HFpEF, o entitate clinică cu opțiuni terapeutice limitate și prognostic rezervat.

Împreună, cele trei trialuri totalizează peste 22.000 de pacienți și acoperă spectrul complet al manifestărilor cardio-reno-metabolice ale inflamației aterosclerotice. Rezultatele lor consecutive în perioada 2026–2028 vor defini probabil locul ziltivekimab în arsenalul terapeutic preventiv și vor confirma sau infirma definitiv valoarea cauzală a IL-6 ca țintă terapeutică în cardiologia preventivă modernă. Profilul de siguranță favorabil observat în RESCUE – lipsa creșterii semnificative a infecțiilor severe sau a citopeniilor – sugerează un raport beneficiu/risc potențial mai bun decât cel al canakinumab (limitat în CANTOS de creșterea infecțiilor fatale) și deschide perspectiva utilizării cronice în populații pentru care colchicina este contraindicată (BCR avansată, intoleranță gastrointestinală) (4,16,43).

Tabelul 3.4. Programul clinic de fază III al ziltivekimab în boala cardiovasculară – populații, criterii de includere/excludere și așteptarea rezultatelor.

Trial / NCT	Populație și N	Criterii includere / excludere	Endpoint & rezultate așteptate
ZEUS NCT05021835 *Faza III*	~6.376 pacienți cu **ASCVD + BCR** + inflamație sistemică. Ziltivekimab 15 mg s.c. lunar vs placebo, peste tratamentul standard.	**Includere:** ASCVD documentată; eGFR 15–<60 mL/min/1,73 m² sau RACU ≥200 mg/g cu eGFR ≥60; hsCRP ≥ 2 mg/L; vârstă ≥ 18 ani. **Excludere:** dializă; infecție activă/cronică (TB, HBV, HCV, HIV); neoplazie activă; sarcină; eveniment CV recent (<60 zile); imunosupresie; transplant.	**Primar:** MACE- 3 (IM non-fatal, AVC non-fatal, deces CV). **Secundar:** endpoint renal compus. **Rezultate: 2026** (event-driven, ~1044 evenimente).
ARTEMIS NCT06118281 *Faza IIIa*	~10.000 pacienți internați pentru **infarct miocardic acut tip 1** (STEMI/ NSTEMI), cu PCI. Ziltivekimab 15 mg s.c. lunar (inițiat intra-spitalicesc) vs placebo, 2 ani.	**Includere:** IM tip 1 documentat angiografic; cel puțin un factor de risc adițional (IM anterior, revascularizare anterioară, diabet zaharat tratat sau eGFR 15–<60); vârstă ≥ 18 ani. **Excludere:** IM tip 2/3/4/5; șoc cardiogen sever; infecție activă (TB, HBV, HCV, HIV); neoplazie activă; tratament cu alt anti-IL-6/IL-1; dializă; sarcină.	**Primar:** MACE (IM non-fatal, AVC non-fatal, deces CV) la 2 ani. **Secundar:** spitalizare IC, hsCRP, biomarkeri inflamatori. **Rezultate: 2028** (recrutare iunie 2024–2026).
HERMES NCT05636176 *Faza III*	~5.600 pacienți cu **HFpEF/ HFmrEF** + inflamație sistemică. Ziltivekimab 15 mg s.c. lunar vs placebo, peste tratamentul standard (incl. SGLT2i), până la 4 ani.	**Includere:** LVEF >40% (eco-cardiografic, <12 luni); NT-proBNP elevat; IC simptomatică (NYHA II–IV); hsCRP ≥ 2mg/L; spitalizare anterioară pentru IC sau anomalii structurale/ diastolice. **Excludere:** HFrEF (LVEF ≤40%); cardiomiopatie infiltrativă/restrictivă/hipertrofică; valvulopatie severă; eveniment CV recent (<90 zile); infecție activă (TB, HBV, HCV, HIV); neo-plazie activă; diverticulită complicată anterioară; eGFR <15 sau dializă.	**Primar:** deces CV + spitalizare IC + vizită urgentă IC. **Secundar:** MACE extins, KCCQ, status funcțional. **Rezultate: 2027** (event-driven, ~720 situri, 46 țări).

3.10.4. Ținte emergente şi pacientul potrivit

În consecință, nu toate țintele inflamatorii trebuie plasate pe același plan. Unele au deja dovadă clinică de concept sau de eficacitate (IL-1β, NLRP3, IL-6), în timp ce altele rămân promițătoare doar pe baza datelor experimentale (AIM2, NF-κB selectiv, NIK, IL-18, mTORC1) (13,26,75–77). Pentru practica viitoare, provocarea va fi selecția pacienților potriviți – stratificați prin hsCRP, IL-6, CHIP, biomarkeri imagistici (FAI, PET) – balansul între beneficii și siguranță (infecții, mortalitate non-CV) și integrarea terapiilor antiinflamatorii cu strategiile standard de scădere a LDL-colesterolului și control al factorilor de risc.

O „medicină a inflamației de precizie" este probabil capitolul cel mai promițător al cardiologiei preventive din următorul deceniu, în care fiecare pacient cu risc rezidual va primi o evaluare moleculară individualizată și o intervenție țintită – fie colchicină ca prim-linie generică, fie biologice selective (canakinumab, ziltivekimab) pentru fenotipuri inflamatorii specifice, fie modulatori metabolico-inflamatori (SGLT2i, GLP-1 RA, icosapent etil) pentru fenotipuri cardio-reno-metabolice.

Tabelul 3.5. Trialuri-cheie ale terapiilor antiinflamatoare în prevenția cardiovasculară modernă.

Trial	Țintă	Populație	Rezultat principal
CANTOS (2017)	Canakinumab anti-IL-1β	10.061 post-IM, hsCRP ≥ 2	↓15% MACE (independent LDL
CIRT (2019)	Metotrexat low-dose	4.786 ASCVD	Negativ (nu reduce IL-6)
COLCOT (2019)	Colchicină 0,5 mg/zi	4.745 IM recent	↓23% MACE compus
LoDoCo2 (2020)	Colchicină 0,5 mg/zi	5.522 cu SCC	↓31% MACE (HR 0,69)
REDUCE-IT (2019)	Icosapent etil (EPA 4 g)	8.179 ASCVD, TG ↑	↓25% MACE
RESCUE (2021)	Ziltivekimab anti-IL-6	264 ASCVD + BCR (faza II)	↓92% hsCRP, fibrinogen
ZEUS (în curs)	Ziltivekimab anti-IL-6	~6.376 ASCVD + BCR	Rezultate 2026
ARTEMIS (în curs)	Ziltivekimab anti-IL-6 (post-IM)	~10.000 IM acut tip 1 (STEMI/ NSTEMI)	Rezultate 2028
HERMES (în curs)	Ziltivekimab anti-IL-6 (HFpEF/HFmrEF)	~5.600 HFpEF/ HFmrEF, LVEF> 40%	Rezultate 2027

Mesaje-cheie

- CANTOS a validat cauzal IL-1β şi a deschis era antiinflamaţiei cardiovasculare.
- Colchicina (COLCOT, LoDoCo2) este prima terapie generică aprobată explicit pentru prevenția CV.
- Programul ziltivekimab (ZEUS 2026, ARTEMIS 2028, HERMES 2027) va testa antiinflamația selectivă IL-6 pe >22.000 pacienți în trei spectre clinice (ASCVD+BCR, IM acut, HFpEF/HFmrEF).
- „Medicina inflamaţiei de precizie" selectează pacienţi pe baza biomarkerilor moleculari (hsCRP, IL-6, CHIP).

3.11. Cascada integrată a progresiei plăcii

Tranziția de la o arteră aparent normală la o placă fibroasă sau vulnerabilă este rezultatul unei cascade integrate, în care disfuncția endotelială, semnalizarea chemokinică, activarea citokinică, inflamazomii NLRP3 și AIM2, axa IL-6/JAK/STAT3, reprogramarea metabolică, trained immunity și remodelarea tisulară acționează concertat. Aceste procese se alimentează reciproc și transformă o leziune focală într-un microambient inflamator și imunometabolic persistent (1–3,22,53,78).

Pe măsură ce inflamația persistă, celulele musculare netede migrează și proliferează sub influența PDGF și TGF-β, matricea extracelulară este remodelată prin MMP-uri (în special MMP-9, MMP-13) și antagoniștii lor (TIMPs), iar defectele de eferocitoză și acumularea de material necrotic subțiază capacul fibros. NETs eliberate de neutrofile, cu histona H4 ca mediator molecular cheie, induc lize VSMC din capacul fibros, accelerând vulnerabilitatea. AIM2 activat de DNA-ul NETs amplifică această destabilizare prin MMPs (10,39,40,78).

De aici derivă fenotipul plăcii vulnerabile, cu predispoziție la ruptură (TCFA – fibroterom cu capac sub țire, cu nucleu necrotic mare și capac fibros < 65 μm) sau eroziune (mecanism NETs-dependent, frecvent la femei tinere și pacienți cu placă lipid-săracă), tromboză și manifestări clinice acute – sindrom coronarian acut, accident vascular cerebral, ischemie acută a membrelor (2,3,22,78). Înțelegerea fiecărui pas molecular al acestei cascade este precondiția unei medicini cardiovasculare cu adevărat preventive.

Mesaje-cheie

- Cascada aterosclerotică integrează disfuncţia endotelială, chemokine, citokine, inflamazomi şi remodelare tisulară.
- NETs cu histona H4 şi AIM2 sunt mediatori moleculari ai destabilizării şi erozinii plăcii.
- Fenotipul vulnerabil (TCFA, eroziune) este consecinţa unei reţele auto-amplificate de procese moleculare.
- Înțelegerea cascadei este fundamentul medicinei cardiovasculare cu adevărat preventive.

3.12. Concluzii și legătura cu capitolele următoare

Căile moleculare ale inflamației în ateroscleroză alcătuiesc o rețea integrată în care citokinele (IL-1β, IL-6, TNF-α, IFN-γ), chemokinele (CCL2, CCL5, CX3CL1, CXCL10), inflamazomii (NLRP3, AIM2), factorul NF-κB, axa IL-6/JAK/STAT3, mTORC1 și programele epigenetice sau metabolice influențează continuu comportamentul celulelor vasculare și imune. Ateroscleroza apare astfel nu ca o simplă acumulare de lipide, ci ca o boală a comunicării aberante dintre metabolism, imunitate și biologia peretelui arterial (1–4,51,53).

Capitolul arată că inflamația nu este doar un „epifenomen" al aterosclerozei, ci limbajul molecular prin care factorii de risc, lipoproteinele modificate și peretele arterial negociază continuu între injurie și reparare. Citokinele, chemokinele și axele NLRP3–NF-κB–mTORC1–IL-6/JAK/STAT3 apar ca noduri centrale ale rețelei inflamatorii, capabile să transforme retenția lipidică într-un microambient imunometabolic auto-întreținut.

Integrarea imunometabolismului, a reprogramării epigenetice și a conceptului de imunitate antrenată explică de ce răspunsul inflamator rămâne "primed" și de ce riscul rezidual persistă chiar după corecția aparent adecvată a factorilor clasici. În contrapunct, căile rezolutive – mediatori specializați ai rezoluției (SPMs), Treg, macrofage pro-rezolutive și programe eficiente de eferocitoză – definesc posibilitatea unei ieșiri ordonate din inflamație și a stabilizării plăcii (20– 22,65,66).

Validarea clinică a unor ținte precum IL-1β (CANTOS), NLRP3 (COLCOT, LoDoCo2) și, mai recent, IL-6 (RESCUE, ZEUS), arată că modularea selectivă a acestor căi poate schimba cursul bolii, dar subliniază și necesitatea unei stratificări fine a pacienților prin biomarkeri inflamatori (hsCRP, IL-6, CHIP) și imagistici (FAI pericoronarian, PET 18F-FDG/18FNaF) (12,13,16,26,71,75,76).

În ansamblu, capitolul oferă un cadru integrat în care mecanismele moleculare inflamatorii sunt puntea indispensabilă între peisajul imunologic al peretelui arterial și fenotipurile clinice care vor fi discutate în capitolele următoare – plăci vulnerabile, sindroame coronariene acute, ateroscleroza multivasculară și strategiile terapeutice integrate. Înțelegerea limbajului molecular descris aici este precondiția unei medicini cardiovasculare cu adevărat personalizate, capabile să intervină nu doar pe componenta lipidică, ci și pe componenta inflamatorie, metabolică și imunometabolică a bolii – elementele care, împreună, determină prognosticul individual al pacientului cu ateroscleroză.

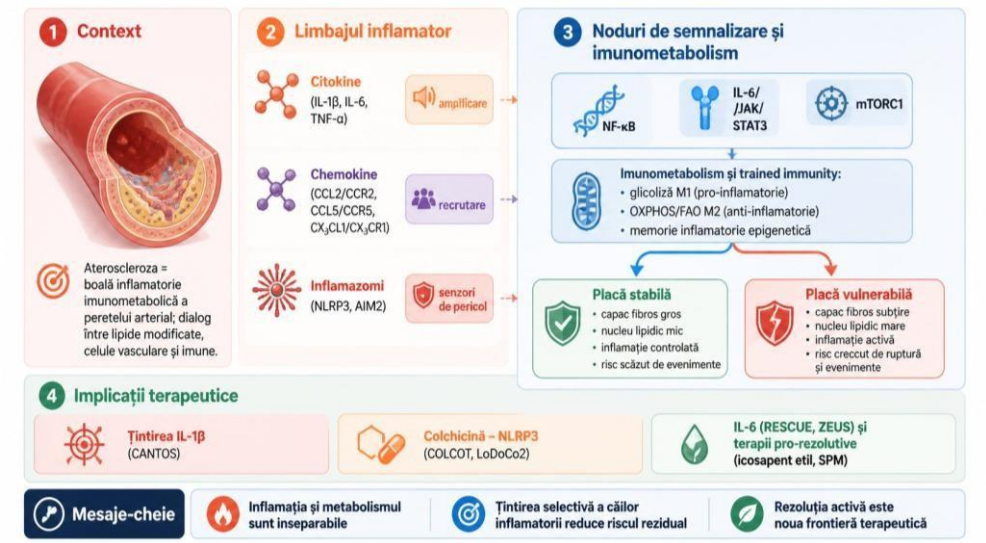


Figura 3.4. Căile moleculare ale inflamației în ateroscleroză – rezumat vizual integrativ.

Schema sintetizează cele patru dimensiuni discutate în capitol: (1) Contextul – ateroscleroza ca boală inflamatorie imunometabolică a peretelui arterial, definită prin dialogul dintre lipide modificate, celule vasculare și celule imune; (2) Limbajul inflamator – citokine (amplificare), chemokine (recrutare) și inflamazomi (senzori de pericol); (3) Nodurile de semnalizare și imunometabolismul – NF-κB, IL-6/JAK/STAT3, mTORC1, glicoliza M1 proinflamatorie versus OXPHOS/FAO M2 antiinflamatorie, cu rolul memoriei inflamatorii epigenetice (imunitate antrenată) în determinarea fenotipului final – placă stabilă (c apac fibros gros, nucleu lipidic mic, risc scăzut) sau placă vulnerabilă (capac subțire, nucleu lipidic mare, inflamație activă, risc crescut de ruptură); (4) Implicațiile terapeutice – țintirea IL-1β

(CANTOS), colchicină-NLRP3 (COLCOT, LoDoCo2), IL-6 (RESCUE, ZEUS) și terapii pro-rezolutive (icosapent etil, SPM). Mesaje-cheie: inflamația și metabolismul sunt inseparabile; țintirea selectivă a căilor inflamatorii reduce riscul rezidual; rezoluția activă este noua frontieră terapeutică.

Bibliografie

1. Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. Cytokine Growth Factor Rev. 2015;26(6):673–685.
2. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):131.
3. Ajoolabady A, Pratico D, Lin L, Mantzoros CS, Bahijri S, Tuomilehto J, et al. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. Cell Death Dis. 2024;15(11):817.
4. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. Circ Res. 2021;128(11):1728–1746.
5. Libby P. Interleukin-1β as a target for atherosclerosis therapy. J Am Coll Cardiol. 2017;70(18):2278–2289.
6. Chen Y, Ye X, Escames G, Lei W, Zhang X, Li M, et al. The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases. Cell Mol Biol Lett. 2023;28(1):51.
7. Matsumori A. Nuclear Factor-kappaB is a prime candidate for the diagnosis and control of inflammatory cardiovascular disease. Eur Cardiol. 2023;18:e40.
8. Li W, Jin K, Luo J, Xu W, Wu Y, Zhou J, et al. NF-kappaB and its crosstalk with endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:899155.
9. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis – from experimental insights to the clinic. Nat Rev Drug Discov. 2021;20(8):589–610.
10. Lin J, Pan X, Huang C, Gu M, Chen X, Zheng X, et al. The cytoplasmic sensor, the AIM2 inflammasome: A precise therapeutic target in vascular and metabolic diseases. Br J Pharmacol. 2024;181(11):1747–1765.
11. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK, et al. Inflammation and Cardiovascular Disease: 2025 ACC Scientific Statement. J Am Coll Cardiol. 2025.
12. Aday AW, Ridker PM. Canakinumab and cardiovascular outcomes: results of the CANTOS trial. Future Cardiol. 2018;14(1):11–17.
13. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med. 2017;377(12):1119–1131.

14. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction (COLCOT). N Engl J Med. 2019;381(26):2497–2505.
15. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease (LoDoCo2). N Engl J Med. 2020;383(19):1838–1847.
16. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2021;397(10289):2060–2069.
17. Libby P, Hansson GK. From focal lipid storage to systemic inflammation: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol. 2019;74(12):1594–1607.
18. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF-κB signaling in inflammation. Signal Transduct Target Ther. 2017;2:17023.
19. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. Nat Rev Immunol. 2013;13(10):709–721.
20. Bäck M, Yurdagul A Jr, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Specialized proresolving mediators in vascular inflammation and atherosclerotic cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2024;21(5):353–371.
21. Conte MS, Desai TA, Wu B, Schaller M, Werlin E. Specialized pro-resolving mediators as emerging players in atherosclerotic inflammation. J Am Heart Assoc. 2025.
22. Kasikara C, Doran AC, Cai B, Tabas I. The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis. J Clin Invest. 2018;128(7):2713–2723.
23. Xu X, Wang J, Wen J, Xu J. Regulatory T cells and macrophages in atherosclerosis: from mechanisms to clinical significance. Front Immunol. 2024;15:1435021.
24. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. Nat Immunol. 2011;12(3):204–212.
25. Smith E, Prasad KM, Butcher M, et al. Blockade of interleukin-17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation. 2010;121(15):1746–1755.
26. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from CANTOS. Eur Heart J. 2018;39(38):3499–3507.
27. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. Lancet. 2012;379(9822):1205–1213.
28. Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. Lancet. 2012;379(9822):1214–1224.
29. Surmi BK, Hasty AH. The role of chemokines in recruitment of immune cells to the artery wall and adipose tissue. Vascul Pharmacol. 2010;52(1–2):27–36.
30. van der Vorst EPC, Döring Y, Weber C. Chemokines and their receptors in atherosclerosis. J Mol Med (Berl). 2015;93(9):963–971.

31. Komissarov A, Potashnikova D, Freeman ML, et al. Driving T cells to human atherosclerotic plaques: CCL3/CCR5 and CX3CL1/CX3CR1 migration axes. Eur J Immunol. 2021;51(7):1857–1859.
32. Koenen RR, Weber C. Therapeutic targeting of chemokine interactions in atherosclerosis. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(2):141–153.
33. Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. Circ Res. 2004;95(9):858–866.
34. Döring Y, Pawig L, Weber C, Noels H. The CXCL12/CXCR4 chemokine ligand/receptor axis in cardiovascular disease. Front Physiol. 2014;5:212.
35. Yu H, Chen L, Jiang W, et al. Pharmacological targeting of the CCL2/CCR2 axis for atheroprotection: a meta-analysis of preclinical studies. Eur J Pharmacol. 2022;920:174821.
36. Gilbert J, Lekstrom-Himes J, Donaldson D, et al. Effect of CC chemokine receptor 2 CCR2 blockade on serum C-reactive protein in individuals at atherosclerotic risk and with a single nucleotide polymorphism of the monocyte chemoattractant protein-1 promoter region. Am J Cardiol. 2011;107(6):906–911.
37. Lehrke M, Millington SC, Lefterova M, et al. CXCL16 is a marker of inflammation, atherosclerosis, and acute coronary syndromes in humans. J Am Coll Cardiol. 2007;49(4):442–449.
38. Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. Circ Res. 2018;122(12):1722–1740.
39. Roy P, Orecchioni M, Ley K. DNA-sensing inflammasomes cause recurrent atherosclerotic stroke. Nature. 2024;631(8021):844–851.
40. Fidler TP, Xue C, Yalcinkaya M, et al. The AIM2 inflammasome exacerbates atherosclerosis in clonal haematopoiesis. Nature. 2021;592(7853):296–301.
41. Cao H, Ren H, Cai J. Anti-inflammatory therapy of atherosclerosis: focusing on IKKβ. J Inflamm (Lond). 2023;20(1):8.
42. Yu M, Zhou H, Zhao J, et al. Vascular smooth muscle cell-specific deletion of NIK attenuates atherosclerosis. Vasc Pharmacol. 2024.
43. Ridker PM, Tuttle KR, Perkovic V, Libby P, MacFadyen JG, on behalf of the ZEUS Investigators. Inflammation and chronic kidney disease in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease: rationale and design of the ZEUS trial. Am Heart J. 2024;275:1–10. ClinicalTrials.gov NCT05021835.
44. Rose AJ, Rusu PM. A leucine-macrophage mTORC1 connection drives increased risk of atherosclerosis with high-protein diets. Nat Metab. 2024;6(2):203–204.
45. Kurdi A, De Meyer GR, Martinet W. Potential therapeutic effects of mTOR inhibition in atherosclerosis. Br J Clin Pharmacol. 2016;82(5):1267–1279.
46. Martínez-Cignoni MR, García-Vicente JA, et al. mTOR signaling in atherosclerosis: mechanisms and pharmacological perspectives. Pharmacol Ther. 2023.
47. O'Neill LAJ, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. Nat Rev Immunol. 2016;16(9):553–565.

48. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1β through HIF-1α. Nature. 2013;496(7444):238–242.
49. Chinetti-Gbaguidi G, Colin S, Staels B. Macrophage subsets in atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2015;12(1):10–17.
50. Tsimikas S, Witztum JL. The role of oxidized phospholipids in cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2024.
51. Bekkering S, Joosten LAB, van der Meer JWM, Netea MG, Riksen NP. Trained immunity in atherosclerotic cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(2):237–253.
52. Bekkering S, Joosten LAB, van der Meer JWM, Netea MG, Riksen NP. Trained innate immunity and atherosclerosis. J Intern Med. 2013;274(6):558–574.
53. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. Nat Rev Immunol. 2020;20(6):375–388.
54. Bekkering S, Quintin J, Joosten LAB, van der Meer JWM, Netea MG, Stienstra R. Oxidized low-density lipoprotein induces long-term proinflammatory cytokine production and foam cell formation via epigenetic reprogramming of monocytes. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(8):1731–1738.
55. Rayner KJ, Sheedy FJ, Esau CC, et al. Antagonism of miR-33 in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis. J Clin Invest. 2011;121(7):2921–2931.
56. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes (UKPDS). N Engl J Med. 2008;359(15):1577–1589.
57. Libâby P. The changing landscape of atherosclerosis. Nature. 2021;592(7855):524–533.
58. Wirka RC, Wagh D, Paik DT, et al. Atheroprotective roles of smooth muscle cell phenotypic modulation and the TCF21 disease gene as revealed by singlecell analysis. Nat Med. 2019;25(8):1280–1289.
59. Schaefer L. Complexity of danger: the diverse nature of damage-associated molecular patterns. J Biol Chem. 2014;289(51):35237–35245.
60. Zhang Y, Jiang LH, Yang H, et al. Piezo1-mediated mechanotransduction contributes to vascular inflammation and atherosclerosis. J Cell Mol Med. 2024.
61. Albarrán-Juárez J, Iring A, Wang S, et al. Piezo1 and Gαq/Gα11 promote endothelial inflammation depending on flow pattern and integrin activation. J Exp Med. 2018;215(10):2655–2672.
62. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. J Clin Invest. 2005;115(12):3378–3384.
63. Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, Freedman JE. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. Circ Res. 2018;122(2):337–351.
64. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes (PLATO). N Engl J Med. 2009;361(11):1045–1057.

65. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. Nature. 2014;510(7503):92–101.
66. Serhan CN, Levy BD. Resolvins in inflammation: emergence of the proresolving superfamily of mediators. J Clin Invest. 2018;128(7):2657–2669.
67. Dalli J, Serhan CN. Specific lipid mediator signatures of human phagocytes: microparticles stimulate macrophage efferocytosis and pro-resolving mediators. Blood. 2012;120(15):e60–72.
68. Tabas I, Bornfeldt KE. Intracellular and intercellular aspects of macrophage immunometabolism in atherosclerosis. Circ Res. 2020;126(9):1209–1227.
69. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia (REDUCE-IT). N Engl J Med. 2019;380(1):11–22.
70. Foks AC, van Puijvelde GHM, Bot I, et al. Interruption of the OX40-OX40 ligand pathway in LDL receptor-deficient mice causes regression of atherosclerosis. J Immunol. 2013;191(9):4573–4580.
71. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415–3537.
72. Novo Nordisk A/S. ARTEMIS – Effects of ziltivekimab versus placebo on cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. ClinicalTrials.gov identifier: NCT06118281. Available at: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06118281. Accessed May 2026.
73. Petrie MC, Borlaug BA, Buchholtz K, Ducharme A, Hallow KM, Hartman J, et al. Ziltivekimab in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction and systemic inflammation: HERMES trial design. J Card Fail. 2024;30(3):473–481.
74. Novo Nordisk A/S. HERMES – Effects of ziltivekimab versus placebo on morbidity and mortality in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction and systemic inflammation. ClinicalTrials.gov identifier: NCT05636176. Available at: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05636176. Accessed May 2026.
75. Arnold N, Lechner K, Waldeyer C, Shapiro MD, Koenig W. Inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: from diagnosis to treatment. Eur J Clin Invest. 2025;55(7):e70020.
76. Preda A, Liberale L, Montecucco F. IL-6 in the spotlight: from cardiovascular pathophysiology to therapy. Eur J Clin Invest. 2025;55:e70161.
77. Ridker PM. The time to initiate anti-inflammatory therapy for patients with chronic coronary atherosclerosis has arrived. Circulation. 2023;148(17):1271–1273.
78. Silvestre-Roig C, Braster Q, Wichapong K, et al. Externalized histone H4 orchestrates chronic inflammation by inducing lytic cell death. Nature. 2019;569(7755):236–240.

Capitolul 4.
Imunitatea adaptativă în ateroscleroză și frontiera vaccinală

De la limfocitele T autoreactive la ApoB la terapiile celulare CAR-Treg

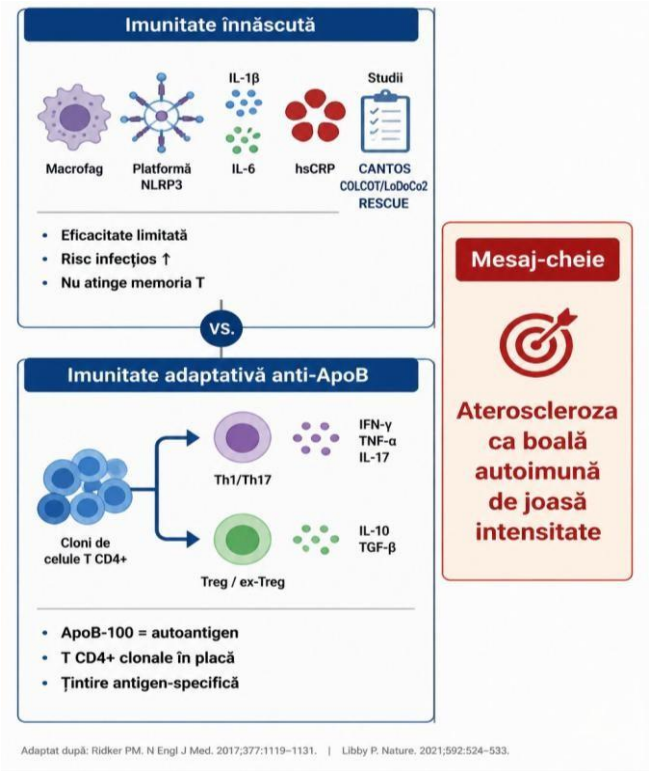


Figura 4.1. Rezumat vizual al Capitolului 4 – ateroscleroza în 2026: inflamație generică vs. imunitate antigen-specifică.

(Sus) Paradigma clasică a imunității înnăscute – macrofage, platformă NLRP3, citokine efectoare IL-1β și IL-6, biomarker hsCRP, validată prin trialurile pivot CANTOS, COLCOT/LoDoCo2 și RESCUE; limitele structurale ale acestei abordări includ eficacitate clinică limitată, creșterea riscului infecțios și incapacitatea de a modula memoria T adaptativă. (Jos) Stratul adaptativ adăugat – clone de limfocite T CD4+ ApoB-specifice cu polarizare Th1/Th17 (IFN-γ, TNF-α, IL-17) și fenotipuri Treg/ex-Treg (IL-10, TGF-β); ApoB-100 ca autoantigen molecular caracterizat, identificarea limfocitelor T CD4+ clonal expandate în placă și posibilitatea țintirii antigen-specifice. (Dreapta) Mesaj-cheie consolidat: ateroscleroza ca boală autoimună de joasă intensitate – paradigmă care fundamentează frontiera vaccinală și terapiile celulare descrise în capitol.

4.1. Introducere – de la inflamație generică la imunitate antigen-specifică

Capitolele anterioare au descris ateroscleroza ca o boală inflamatorie cronică a peretelui arterial, dominată în paradigma clasică de imunitatea înnăscută: macrofage, neutrofile, inflamazomul NLRP3 și cascada efectorilor IL-1β, IL-6 și TNF-α (1–3). Această perspectivă, validată terapeutic prin CANTOS (canakinumab anti-IL-1β) (4), COLCOT (5) și LoDoCo2 (6) (colchicină) și RESCUE (ziltivekimab anti-IL-6) (7), a transformat fundamental abordarea preventivă cardiovasculară a deceniului trecut și a fundamentat conceptul de risc inflamator rezidual operațional (4–7). Ea este însă, fundamental, incompletă.

Studii de single-cell RNA-sequencing (scRNA-seq), TCR-sequencing și mass-cytometry (CyTOF) publicate în ultimii cinci ani au schimbat radical înțelegerea componentei celulare a plăcii aterosclerotice umane (8–11). Plăcile coronariene și carotidiene umane conțin populații de limfocite T CD4+ clonal expandate, reactive specific la peptide derivate din apolipoproteina B-100 (ApoB-100), cu profil dominant Th1 și Th17 în leziunile vulnerabile, dar cu fenotipuri Treg sau intermediar – așa-numitele celule „ex-Treg” – în plăcile stabile (10,12,13). Această observație, confirmată prin studii independente la Karolinska, La Jolla Institute, Augusta University și Leiden, transformă conceptual ateroscleroza dintr-o „inflamație generică” într-o boală cu componentă autoimună reală, mediată de un autoantigen identificabil (ApoB-100), și deschide perspectiva unei medicini imunologice antigen-specifice (8,12,14).

Conceptul nu este complet nou. Hansson și colaboratorii (15) argumentaseră componenta autoimună a aterosclerozei încă de la sfârșitul anilor 1980 (15), iar lucrările seminale ale grupului Witztum și Palinski (16) asupra autoanticorpilor anti-OxLDL în anii 1990 sugeraseră componenta umorală a răspunsului adaptativ (16). Ceea ce este nou – și ce justifică un capitol dedicat – este: (i) precizia moleculară cu care identificăm astăzi epitopii ApoB recunoscuți de limfocitele T umane; (ii) caracterizarea repertoriului TCR antiaterosclerozã prin TCR-sequencing high-throughput; (iii) descrierea fenomenului de „pierdere a tolerogenicității” Treg și conversia lor către fenotipuri patogene; și, cel mai important, (iv) primele dovezi preclinice convingătoare că modularea selectivă a acestui răspuns adaptativ – prin vaccinare tolerogenică sau terapii celulare cu Treg modificate genetic – reduce semnificativ încărcătura aterosclerotică în modele animale relevante (12,14,17–19).

Această perspectivă completează – nu înlocuiește – paradigma imunității înnăscute. Modularea antigen-specifică se adresează unei populații specifice de pacienți la care răspunsul T adaptativ împotriva ApoB pare dominant și unde intervențiile citokinice generice (anti-IL-1β, anti-IL-6, colchicină) sunt fie insuficiente, fie inadecvate din motive de siguranță infecțioasă sau cost. Mai mult, modularea antigen-specifică oferă promisiunea unui efect terapeutic durabil – comparabil cu vaccinurile profilactice clasice – cu un profil de siguranță potențial superior, deoarece nu inhibă imunitatea înnăscută generală (20–22).

Acest capitol prezintă într-o sinteză critică ansamblul actual al cunoștințelor despre imunitatea adaptativă în ateroscleroză: (i) taxonomia funcțională a limfocitelor T în placă; (ii) caracterizarea ApoB-100 ca autoantigen central și identificarea epitopilor săi imunodominanți; (iii) rolul limfocitelor B și al imunității umorale (cu dualitatea protectivă a IgM natural anti-OxLDL vs. patogenă a IgG anti-OxLDL); (iv) interfața dintre imunometabolism, epigenetică și imunitatea antrenat adaptativă; (v) frontiera vaccinală în trei strategii distincte (anti-PCSK9 efectoare, anti-ApoB tolerogenice, vaccinuri-țintă alternative); (vi) terapiile celulare CAR-Treg și expansiunea selectivă a Treg vasculari; (vii) conexiunea cu CHIP și imunosenescența; și (viii) implicațiile clinice și operaționale pentru deceniul 2026–2035.

4.1.1. De ce imunitatea înnăscută nu este de ajuns

Paradigma inflamatorie clasică a aterosclerozei, centrată pe macrofage, NLRP3 și axa IL-1β/IL-6/hsCRP, a permis dezvoltarea de terapii antiinflamatoare clinic eficiente (canakinumab în CANTOS (4), colchicină în COLCOT (5)/LoDoCo2 (6), ziltivekimab în RESCUE (7)) (4,5,7). Aceste terapii prezintă însă limite structurale care nu pot fi depășite prin rafinarea suplimentară a aceleiași axe.

În primul rând, eficacitatea lor relativă este modestă: reducerea MACE cu 15% în CANTOS, comparabilă cu colchicina în LoDoCo2, nu este suficientă pentru a transforma fundamental prognosticul cardiovascular global. În al doilea rând, profilul de siguranță este compromis de creșterea infecțiilor severe (canakinumab – sepsis fatal +0,28 cazuri la 100 pacienți-ani față de placebo) sau de probleme gastro-intestinale persistente (colchicină) (5,6). În al treilea rând, aceste terapii inhibă imunitatea înnăscută într-un mod relativ nediscriminat, fără să țintească exclusiv populația imună „pro aterogenă”. În al patrulea rând, ele nu abordează componenta de memorie imună – celulele T efectoare ApoB-specifice persistă în repertoriul pacientului chiar și sub blocadă citokinică susținută (10,23).

Conceptual, situația este analogă cu cea din oncologie acum două decenii, înainte de revoluția imuno-oncologică: chimioterapia citotoxică reducea încărcătura tumorală nediscriminat, dar nu adresa antigenele tumorale specifice. Tranziția către inhibitori de checkpoint și terapii CAR-T a transformat prognosticul mai multor cancere. O tranziție conceptuală similară este astăzi posibilă în prevenția cardiovasculară: de la inhibarea generică a inflamației la modularea antigen-specifică a răspunsului T autoimun împotriva ApoB (14,21).

4.1.2. Ateroscleroza ca boală autoimună de joasă intensitate – conceptul și dovezile

Definirea aterosclerozei ca boală autoimună necesită îndeplinirea criteriilor clasice formulate de Rose și Witebsky și actualizate de Shoenfeld: (i) prezența limfocitelor T sau B autoreactive în leziune; (ii) identificarea unui autoantigen specific; (iii) demonstrarea transferului bolii prin limfocite autoreactive sau autoanticorpi în modele animale; (iv) răspunsul terapeutic la imunomodulare antigen-specifică (15,24). În 2026, ateroscleroza îndeplinește toate aceste criterii.

Limfocitele T reactive la ApoB-100 au fost identificate în plăcile carotidiene umane prin imunohistochimie și – mai recent – prin scRNA-seq cu TCR-sequencing integrat (8,10). Repertoriul lor TCR arată semnături clonale, sugerând expansiune antigen-driven, nu activare bystander nespecifică. Anticorpii anti-OxLDL (atât IgG, cât și IgM) sunt detectabili în serul pacienților și nivelele lor se corelează cu progresia și – în cazul IgM – cu protecția împotriva evenimentelor (16,25). În modele murine ApoE−/− și Ldlr−/−, transferul adoptiv de limfocite T ApoB-specifice accelerează aterogeneza, iar depleția Treg agravează boala, în timp ce expansiunea selectivă a Treg ApoB-specifici o reduce (12,17,19). Acest set de dovezi îndeplinește criteriile clasice ale autoimunității.

Trebuie subliniat că această autoimunitate este de „joasă intensitate” – diferită semnificativ de bolile autoimune clasice (lupus eritematos sistemic, scleroză multiplă, artrită reumatoidă). Ea nu produce simptome inflamatorii sistemice manifeste, nu se asociază cu autoanticorpi cu titru clinic semnificativ și nu răspunde imunosupresiei generice. Această natură subclinică explică de ce conceptul a întârziat să se cristalizeze. Recunoașterea sa formală în Declarația științifică ACC 2025 (Farkouh et al., 2025) privind inflamația și boala cardiovasculară marchează însă o cotitură conceptuală: imunocardiologia ca subdisciplină include în mod explicit componenta adaptativă a răspunsului imun aterosclerotic (3,26).

Criteriu	Dovadă în ateroscleroză
Limfocite T/B autoreactive	Limfocite T CD4+ specifice ApoB în placă și ganglioni, cu fenotip Th1/Th17 și plasticitate Treg
Autoantigen identificat	Epitopi ai ApoB-100 identificați la șoareci și oameni ca ținte autoreactive
Transfer pasiv în modele animale	Transferul de celule T ApoB-specifice în modele ApoE⁻/⁻/Ldlr⁻/⁻ exacerbează sau modulează placa
Răspuns la imunomodulare antigen-specifică	Vaccinare tolerogenică și inducerea de Treg ApoB-specifici reduc povara plăcii la modele preclinice

Autoimunitate de joasă intensitate = fără simptomatologie sistemică, fără autoanticorpi cu titru mare, refractară la imunosupresie generică.

Figura 4.2. Îndeplinește ateroscleroza criteriile unei boli autoimune? Sinteza dovezilor conform criteriilor clasice Rose–Witebsky (revizuite Shoenfeld).

(1) Limfocite T/B autoreactive: limfocite T CD4+ specifice pentru epitopi ApoB identificate în placă și ganglionii drenanți, cu fenotip Th1/Th17 dominant și plasticitate Treg → ex-Treg. (2) Autoantigen identificat: epitopi ai ApoB-100 caracterizați molecular atât la șoareci cât și la oameni ca ținte autoreactive. (3) Transfer pasiv în modele animale: transferul adoptiv de limfocite T ApoB-specifice în modele ApoE−/− și Ldlr−/− exacerbează sau modulează placa, demonstrând cauzalitatea. (4) Răspuns la imunomodulare antigen-specifică: vaccinarea tolerogenică și inducerea de Treg ApoBspecifici reduc povara plăcii în modele preclinice. Concluzia conceptuală: ateroscleroza îndeplinește criteriile clasice ale autoimunității, însă într-o formă subclinică – autoimunitate de joasă intensitate, fără simptomatologie sistemică, fără autoanticorpi cu titru mare și refractară la imunosupresia generică.

4.1.3. Implicații terapeutice – de la modulare antigen-nespecifică la modulare antigen-specifică

Recunoașterea componentei autoimune redefinește spațiul terapeutic. Pe lângă modularea citokinică (anti-IL-1β, anti-IL-6, inhibitori NLRP3 emergenți), devin posibile patru strategii antigen-specifice:

(i) Vaccinarea efectoare (vaccinuri anti-PCSK9 tip AT04A), care induce anticorpi neutralizanți împotriva unei ținte non-self funcțional dar self structural, cu obiectivul de a reduce LDL-C cu administrare anuală low-cost (27,28).

(ii) Vaccinarea tolerogenică (vaccinuri anti-ApoB), care urmărește expansiunea Treg ApoB-specifici și reducerea răspunsului T efector patogen – abordare cu logică inversă față de vaccinarea clasică (12,14,19).

(iii) Terapiile celulare CAR-Treg, în care Treg-uri ale pacientului sunt modificate genetic pentru a recunoaște OxLDL sau MDA-ApoB și sunt reinfuzate pentru a oferi protecție vasculară durabilă și antigen-specifică (18).

(iv) Modularea farmacologică a Treg vasculari (IL-2 muteine cu afinitate selectivă pentru CD25-high Treg, agoniști mTORC1-specifici, modulatori epigenetici) (29,30).

Aceste patru direcții transformă cadrul terapeutic. Ele nu vor înlocui statinele, iPCSK9 sau colchicina, ci vor constitui un strat suplimentar de prevenție – antigen-specific, durabil și complementar – pentru subpopulațiile la care răspunsul T autoreactiv pare dominant. Capitolul urmărește să prezinte fiecare dintre aceste direcții cu evidența care le susține astăzi și cu orizontul lor temporal de implementare clinică.

Mesaje-cheie

- Plăcile aterosclerotice umane conțin populații T CD4+ clonale specifice pentru epitopi ApoB-100 – primul autoantigen cardiovascular molecular caracterizat.
- Imunitatea adaptativă determină traiectoria stabil/vulnerabil a plăcii, nu doar amplifică inflamația înnăscută.
- Pierderea identității Treg și conversia către fenotipuri Th1/Th17 (ex-Treg) este un mecanism patogenic central al aterosclerozei.
- Modularea antigen-specifică (vaccinare, CAR-Treg) este complementară celei citokinice generice și poate evita imunosupresia sistemică.
- Declarația ACC 2025 consacră imunocardiologia ca disciplină integratoare a componentelor înnăscute și adaptative.

4.2. Limfocitele T în placa aterosclerotică – taxonomie funcțională

Limfocitele T constituie aproximativ 10–20% din populația celulară totală a plăcii aterosclerotice umane, dar exercită o influență disproporționată asupra evoluției bolii (8–10). Studii recente de scRNA-seq și mass-cytometry au identificat cel puțin 8–12 subseturi distincte în plăcile coronariene și carotidiene, fiecare cu profil de citokine, factori de transcripție și markeri de suprafață caracteristici (10,31). Înțelegerea acestei taxonomii este indispensabilă pentru proiectarea rațională a terapiilor antigen-specifice.

4.2.1. Th1 – driverul proinflamator dominant

Limfocitele Th1 reprezintă aproximativ 40–55% din infiltratul T în plăcile umane simptomatice și sunt definite molecular prin factorul de transcripție T-bet, prin secreția de IFN-γ și prin dependența de semnalizarea IL-12 produsă de celulele dendritice și macrofagele activate (32). În placă, IFN-γ derivat din Th-1 amplifică polarizarea macrofagelor către fenotipul proinflamator M1, inhibă sinteza colagenului de către celulele musculare netede vasculare (VSMC), induce expresia metaloproteinazelor matriceale (MMP-1, MMP-9, MMP-12) și activează direct apoptoza VSMC – contribuind central la subțierea capacului fibros și la formarea fibroateromului cu capac subțire (TCFA) (33,34).

Studii experimentale clasice au demonstrat că deficitul de IFN-γ sau de T-bet la șoareci ApoE−/− reduce semnificativ încărcătura aterosclerotică și stabilizează plăcile existente (35,36). În cohorta umană, IFN-γ plasmatic se corelează cu severitatea angiografică a bolii coronariene, deși cu o variabilitate semnificativă care limitează utilizarea sa ca biomarker izolat (37). Importanța funcțională a axei Th1 face din ea o țintă terapeutică teoretic atractivă, deși inhibitorii direcți (anticorpi anti-IFN-γ tip emapalumab) nu au fost testați specific în prevenția cardiovasculară din cauza riscurilor infecțioase și a comodității alternativelor (anti-IL-12/23 sub forma ustekinumab, deja aprobat în psoriazis).

4.2.2. Th17 – dualitatea proinflamatorie/reparatorie

Limfocitele Th17 secretă IL-17A, IL-17F și IL-22, sunt dependente de RORγt și se diferențiază sub acțiunea combinată a TGF-β, IL-6, IL-21 și IL-23 (38). Rolul lor în ateroscleroză este unul dintre cele mai dezbătute. Pe de o parte, IL-17A amplifică recrutarea neutrofilelor în peretele arterial, induce formarea capcanelor extracelulare neutrofilice (NETs) și activează endoteliul prin upregularea moleculelor de adeziune – toate consecințe patogenice (39,40). Pe de altă parte, IL-17A stimulează sinteza de colagen de către VSMC, contribuind la îngroșarea capacului fibros și la stabilizarea plăcii, iar studii independente au arătat că deficitul de IL-17A poate paradoxal accelera ateroscleroza prin reducerea fibrozei reparatorii (41,42).

Această ambivalență funcțională explică datele clinice mixte din registrele dermatologice și reumatologice. Pacienții cu psoriazis tratați cu secukinumab (anti-IL-17A) sau ixekizumab arată o reducere semnificativă a inflamației perivasculare măsurate prin FAI pericoronarian și a markerilor sistemici (hsCRP, IL-6), dar fără semnal robust pentru reducerea MACE – și fără trialuri pivot dedicate prevenției cardiovasculare (43,44). Concluzia operațională: blocada IL17 pare să modifice biologia plăcii într-un mod ambivalent și nu este, în prezent, o strategie validată în prevenția cardiovasculară primară.

4.2.3. Th2 – efectul predominant atero-protector

Limfocitele Th2, caracterizate prin GATA-3, IL-4, IL-5 și IL-13, exercită un efect predominant protector. Ele promovează polarizarea macrofagelor către fenotipul M2 (alternativ activat), stimulează limfocitele B să secrete IgM (inclusiv IgM natural anti-OxLDL) și se asociază cu remodelarea fibroasă reparatorie a plăcii (45). Date din modele animale și cohorta umană indică că pacienții cu fenotip alergic – caracterizat prin polarizare Th2 predominantă, IgE crescut și citokine Th2 elevate – au paradoxal risc cardiovascular mai redus în unele studii, deși această observație rămâne controversată și posibil confundată de factori de stil de viață (46,47). Importanța Th2 este conceptual majoră, dar relevanța sa terapeutică directă este mai limitată decât a Th1 și Treg.

4.2.4. Limfocitele T reglatoare (Treg) și ex-Treg – pivotul homeostazic

Limfocitele T reglatoare (Treg), definite prin FoxP3 (forkhead box P3), CD4 și expresia constitutivă de CD25, reprezintă pivotul homeostazic al peisajului imun aterosclerotic. Funcțiile lor centrale includ supresia limfocitelor T efectoare prin secreția de IL-10, TGF-β și IL-35, deprivarea de IL-2 (prin consum competitiv), citotoxicitatea directă mediată de granzima B și modularea fenotipului celulelor dendritice (48,49). În placă, Treg ApoB-specifici exercită un efect ateroprotector net, demonstrat consistent în modele murine prin depleția selectivă a Treg (care accelerează ateroscleroza cu 50–100%) și prin expansiunea lor (care o reduce cu 30–60%) (12,17,50). Datele single-cell ale grupului Klaus Ley publicate în Nature (2018), Immunity (2022) și Nat Rev Immunol (2024) au revelat un fenomen central: Treg ApoB-specifici nu rămân stabili în timpul evoluției bolii (10,12,14). Sub influența micro-mediului inflamator persistent (IL-6, IL-1β, IL-23) și a hiperlipidemiei cronice, ei pierd parțial expresia FoxP3 și capătă caracteristici Th1 sau Th17 – fenomen denumit „ex-Treg conversion” sau „Treg plasticity”. Aceste celule ex-Treg sunt deosebit de patogene deoarece își păstrează specificitatea TCR pentru ApoB (deci continuă să recunoască antigenul în placă) dar pierd profilul supresiv și capătă unul efector. Identificarea ex-Treg ApoB-specifici în plăcile umane carotidiene prin TCR-sequencing integrat cu scRNA-seq constituie probabil cea mai importantă descoperire conceptuală a deceniului în imunologia vasculară (10,14).

Implicația terapeutică este directă: orice strategie de modulare adaptativă a aterosclerozei trebuie să mențină stabilitatea Treg-urilor ApoB-specifici sau să le extindă populația lor, în timp ce previne conversia lor către fenotipuri patogene. Această considerație ghidează atât proiectarea

vaccinurilor tolerogenice (cu adjuvanți care induc Treg stabili, nu doar tranzitori) cât și a terapiilor celulare CAR-Treg (cu modificări care să stabilizeze fenotipul Treg, de exemplu prin expresie constitutivă de FoxP3 sau prin ștergerea epigenetică a regiunilor Treg-specifice metilate, TSDR).

4.2.5. Limfocitele T CD8+ și citotoxicitatea în placă

Limfocitele T CD8+ citotoxice (CTL) reprezintă 20–30% din populația T în plăcile umane și exercită funcții ambivalente. Pe de o parte, CTL ApoB-specifici secretă perforină și granzima B, lizează direct celule endoteliale și VSMC, contribuind la disfuncția endotelială și la eroziunea de placă (51,52). Pe de altă parte, subseturile CD8+ Treg (CD8+CD25+FoxP3+) au efecte supresoare similare cu Treg CD4+ și sunt protective (53).

Eroziunea de placă – mecanism responsabil de aproximativ 25–40% dintre sindroamele coronariene acute, mai frecvent la femei premenopauzice și fumători – este astăzi recunoscută ca având o componentă CD8+ mediată semnificativă, alături de neutrofile/NETs și activarea endotelială prin TLR2 (54,55). Această observație stă la baza interesului recent pentru modularea răspunsului CD8+ ca țintă terapeutică în eroziunea de placă – un domeniu încă preclinic.

4.2.6. Limfocitele T neconvenționale – γδ T, MAIT, iNKT

Populațiile T neconvenționale au atras atenție crescândă în ultimul deceniu. Limfocitele γδ T constituie 1–5% din limfocite T circulante dar pot fi îmbogățite local în placă; produc IL-17 și pot contribui la recrutarea neutrofilelor (56). Celule MAIT (mucosal-associated invariant T cells), specifice pentru metaboliți bacterieni prezentați pe MR1, sunt depozitate în țesutul adipos perivascular și pot fi activate de produși ai microbiotei intestinale – punte directă între axa intestin-vasculatură și imunitatea adaptativă (57). Celule iNKT (invariant Natural Killer T), specifice pentru lipide prezentate pe CD1d, sunt activate de α-galactozilceramide bacteriene și de oxLDL, contribuind ambivalent la modularea aterosclerozei (58). Aceste populații sunt încă în fază de caracterizare; ele nu constituie ținte terapeutice imediate, dar reprezintă o frontieră conceptuală importantă.

Tabelul 4.1. Subseturile T în placa aterosclerotică – markeri, citokine, efect funcțional dominant și relevanță terapeutică actuală.

Subset	**Factor TR**	**Citokine cheie**	**Efect dominant pe placă**	**Țintă terapeutică**
Th1	T-bet	IFN-γ, TNF-α	Macrofage M1, MMP↑, capac fibros↓	Indirect (IL-12/23 ustekinumab)
Th17	RORγt	IL-17A/F, IL-22	Recrutare neutrofile, NETs; dual (fibroză)	Ambivalent (secukinumab – psoriazis)
Th2	GATA-3	IL-4, IL-5, IL-13	Macrofage M2, IgM↑, reparator	Indirect
Treg (FoxP3+)	FoxP3	IL-10, TGF-β, IL-35	Supresia T efectori, atero-protector	Țintă centrală (vaccin, CAR-Treg, IL-2 mut.)
Ex-Treg	FoxP3↓ → Tbet/RORγt↑	IFN-γ / IL-17	Patogen – păstrează specificitate ApoB	Stabilizare epigenetică Treg
CD8+ CTL	T-bet, EOMES	IFN-γ, perforin, granzima B	Citotoxicitate endotelial/VSMC, eroziune	Modulare TCR; experimental
CD8+ Treg	FoxP3	IL-10, TGF-β	Supresivă	Țintă emergentă
γδ T	RORγt, T-bet	IL-17, IFN-γ	Recrutare neutrofile	Experimentală
MAIT	PLZF	IFN-γ, IL-17, TNF-α	Punte microbiota-vasculatură	Experimentală
iNKT	PLZF	IFN-γ, IL-4	Ambivalent (lipid sensing)	Experimentală

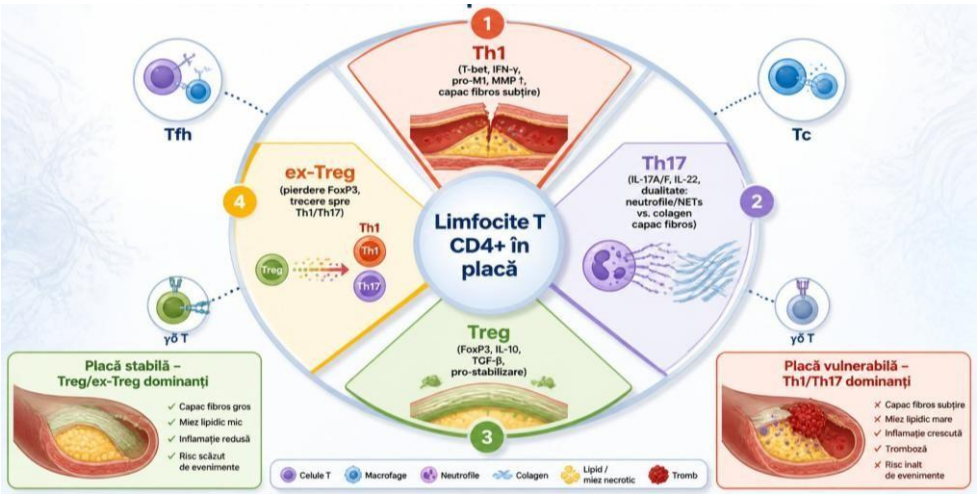


Figura 4.3. Harta subseturilor T în placa aterosclerotică umană.

Diagramă integrativă a populațiilor T CD4+ și a subseturilor neconvenționale identificate în placă prin scRNA-seq, mass-cytometry (CyTOF) și TCR-sequencing. (1) Th1 (T-bet, IFN-γ): driverul proinflamator dominant – polarizează macrofagele spre M1, induce MMP-uri, subțiază capacul fibros. (2) Th17 (IL-17A/F, IL-22): dualitate – proinflamator prin recrutare neutrofile/NETs vs. paradoxal stabilizator prin sinteză colagen VSMC. (3) Treg (FoxP3, IL-10, TGF-β): pivotul homeostazic atero-protector. (4) ex-Treg: pierdere FoxP3 și conversie către fenotipuri Th1/Th17 cu păstrarea specificității ApoB – mecanism patogenic central. Populații complementare: Tfh, Tc citotoxici, γδ T. (Stânga) Placa stabilă – Treg/ex-Treg dominanți: capac fibros gros, miez lipidic mic, inflamație redusă, risc scăzut de evenimente. (Dreapta) Placa vulnerabilă – Th1/Th17 dominanți: capac fibros subțire, miez lipidic mare, inflamație crescută, tromboză, risc înalt de evenimente. Această tranziție Treg → ex-Treg → Th1/Th17 constituie ținta principală a strategiilor antigen-specifice – vaccinarea tolerogenică ApoB și terapiile celulare CAR-Treg vizează inversarea acestui raport.

Mesaje-cheie

- Th1 (40–55% din infiltratul T în placă vulnerabilă) este driverul proinflamator dominant; IFN-γ subțiază capacul fibros.
- Th17 are rol ambivalent – proinflamator (NETs) și paradoxal stabilizator (sinteză colagen VSMC).
- Treg ApoB-specifici sunt pivotul homeostazic; conversia lor către ex-Treg (cu păstrarea specificității ApoB) este un mecanism patogenic central.
- CD8+ CTL contribuie la eroziunea de placă – mecanism alternativ rupturii, dominant la femei premenopauzice și fumători.
- Identificarea ex-Treg ApoB-specifici prin scRNA-seq + TCR-seq este descoperirea conceptuală a deceniului în imunologia vasculară.

4.3. ApoB-100 ca autoantigen central – caracterizarea moleculară

ApoB-100 este o glicoproteină de 4.536 aminoacizi, sintetizată exclusiv în hepatocite și constituind componenta proteică unică a lipoproteinelor LDL, IDL, VLDL și Lp(a) (59). Structural, ApoB-100 „învelește" particula lipoproteică sub forma unui inel proteic care orientează grupurile hidrofobe către interior (interfața cu miezul lipidic) și grupurile hidrofile către exterior (interfața cu plasma). În condiții fiziologice, această topologie face epitopii ApoB inaccesibili sistemului imun adaptativ – proteina este, practic, „self ignorat".

În contextul retenției subendoteliale a particulelor LDL, oxidării și modificării lor enzimatice (mieloperoxidază, lipoxigenază, fosfolipază A2 secretorie), ApoB-100 suferă modificări structurale extensive: oxidarea reziduurilor de lizină și histidină, adducția cu malondialdehidă (MDA) și 4-hidroxinonenal (HNE), fragmentarea proteolitică (60). Aceste modificări expun epitopi noi (neoantigeni) care nu existau în ApoB-100 nativă și care sunt accesibili procesării de către celulele dendritice intimale și mature drenajul către ganglionii limfatici para-aortici. Acolo, fragmente peptidice ApoB-derivate sunt prezentate pe MHC-II limfocitelor T naive CD4+, inițind răspunsul adaptativ (12,61).

4.3.1. Identificarea epitopilor ApoB imunogenici – abordări in silico și experimentale

Identificarea epitopilor ApoB imunogenici a urmat două direcții complementare: predicția in silico bazată pe afinitatea de legare la MHC-II (algoritmi NetMHCpan, IEDB) și screening-ul experimental al răspunsului T proliferativ la peptide ApoB-derivate (62,63). Mai multe peptide imunodominante au fost caracterizate în detaliu și constituie astăzi candidați pentru vaccinare tolerogenică:

Peptida P210 (ApoB 3136–3155): primul epitop imunodominant identificat de grupul Nilsson la Lund (Suedia) la începutul anilor 2000, prin imunizarea șoarecilor ApoE−/− cu fragmente ApoB recombinante. P210 a devenit „peptida de referință" pentru vaccinarea tolerogenică ApoB; ea induce un răspuns Treg robust în prezența adjuvanților imunoreglatori (scualen, vitamina D3, dexametazonă) și a fost validată independent în mai multe laboratoare (12,17,64).

Peptida P6 (ApoB 978–992): al doilea epitop imunodominant, caracterizat de grupul Hansson la Karolinska. Răspunsul T la P6 depinde critic de regimul imunizator: cu Complete Freund's Adjuvant (CFA) primar și adjuvantul incomplet Freund (IFA) boost, P6 induce expansiune Treg și atero-protecție; cu CFA repetat, induce răspuns Th1 patogen – ilustrând că însuși epitopul nu determină polarizarea, ci contextul adjuvant (65,66).

Peptidele P265 și P295 (ApoB umanizat, Gisterå et al.): selectate prin algoritm de legare la haplotipurile HLA-DR4, HLA-DRB1*0401 și DRB1*0301 (cele mai prevalente la europeni). Aceste peptide acoperă majoritatea variabilității HLA umane și sunt candidați-pivot pentru vaccinare tolerogenică în populația europeană (67).

Peptida P18 (ApoB 3030–3044): identificată ca legare puternică la mai multe haplotipuri HLA, validată experimental în șoareci ApoE−/− cu reducere ~35% a leziunilor aortice și inducție de Treg (68).

Toate aceste peptide împărtășesc câteva caracteristici: provin din regiuni structurale exterioare ale ApoB-100 (deci accesibile după oxidare), conțin reziduuri care sunt frecvent modificate (lizine și arginine), și au pattern-uri de legare favorabile la haplotipuri HLA-DR comune. Ele constituie alfabetul molecular al vaccinării tolerogenice anti-ApoB.

4.3.2. Prezentarea MHC-II și haplotipurile HLA – relevanța pentru aplicabilitatea umană

Una dintre provocările majore ale tranziției de la modelele murine la om este diversitatea HLA. Șoarecii folosiți experimental (ApoE−/− și Ldlr−/− pe fundal C57BL/6) au un haplotip MHC restrâns (I-Ab), iar peptidele care leagă eficient I-Ab nu sunt neapărat aceleași cu cele care leagă HLA-DR uman. Pentru a depăși această limitare, au fost dezvoltate modele murine umanizate care exprimă HLA-DRB1*0401 sau DRB1*0301 într-un context ApoE−/−, permițând validarea preclinică a peptidelor candidate pentru utilizare umană (69).

Cohortele umane recente au demonstrat că răspunsul T la P210 și la alte peptide ApoB este detectabil la majoritatea adulților, dar magnitudinea și polarizarea sa variază semnificativ. Pacienții cu boală cardiovasculară documentată au, în medie, raporturi Treg/T efectori ApoB-specifici scăzute față de controale sănătoase, confirmând relevanța conceptului „pierderii toleranței la ApoB” în boala umană (10,70). Această heterogenitate inter-individuală sugerează că vaccinarea tolerogenică ar putea avea eficacitate diferențiată în funcție de profilul HLA și de starea de bază a răspunsului ApoB – un aspect operațional important pentru proiectarea trialurilor clinice viitoare.

4.3.3. Anticorpii anti-OxLDL și anti-MDA-ApoB – dualitate protectoare/patogenă

Răspunsul umoral împotriva ApoB modificat este la fel de important ca cel celular. IgM anti-OxLDL – produs predominant de limfocitele B-1 din cavitatea peritoneală și măduva osoasă, fără ajutor T-dependent – exercită un efect ateroprotector net prin (i) clearance-ul OxLDL prin macrofagele splenice și hepatice, (ii) inhibarea formării celulelor spumoase și (iii) limitarea răspunsului inflamator endotelial (16,71). Nivelele plasmatice ridicate de IgM anti-MDA-LDL se corelează invers cu progresia plăcii carotidiene în cohorte prospective și pot fi crescute farmacologic prin agoniști TLR9 sau prin transferul adoptiv de B-1 (72,73).

IgG anti-OxLDL – produs de limfocitele B-2 cu ajutor T-dependent, în primul rând Th2 și parțial Th1 – au efecte predominant patogene: formează complexe imune cu OxLDL care sunt fagocitate de macrofage prin receptori FcγR, amplificând formarea celulelor spumoase; activează cascada complementului în placă; și se asociază prospectiv cu progresia bolii coronariene și carotidiene (74,75). Această dualitate IgM/IgG explică de ce simpla măsurare a „anticorpilor anti-OxLDL" fără diferențierea izotipică nu este utilă clinic; trebuie diferențiate IgM (protector) și IgG (patogen).

4.3.4. Structurile limfoide terțiare adventiceale (ATLO) – ganglioni ectopici perivasculari

Una dintre cele mai surprinzătoare descoperiri ale ultimului deceniu a fost identificarea, în plăcile aterosclerotice avansate și în adventicea arterelor afectate, a unor structuri organizate care recapitulează arhitectura ganglionilor limfatici: zonele B cu centre germinative, zonele T separate, celule dendritice foliculare, vase limfatice neoformate și vene cu endoteliu specializat. Aceste structuri, denumite ATLO (artery tertiary lymphoid organs), au fost caracterizate detaliat de grupul Andreas Habenicht la München (76,77).

ATLO funcționează ca centre locale de generare a răspunsului adaptativ împotriva antigenelor vasculare. Acolo, limfocitele T naive sunt activate de celule dendritice care prezintă peptide ApoB; centre germinative susțin maturarea afinității limfocitelor B și generarea anticorpilor anti-OxLDL; populații de Treg și ex-Treg se interconvertesc; iar interacțiunile T-B locale sunt direct vizibile prin imagistică (77). Importanța conceptuală a ATLO este dublă: confirmă caracterul autoimun organizat al aterosclerozei (similar tiroiditelor Hashimoto sau artritei reumatoide cu ATLO sinoviale) și sugerează că modularea răspunsului adaptativ poate fi mai eficientă dacă este țintită local – perspectivă care alimentează interesul pentru nanoparticule perivasculare cu eliberare controlată de adjuvanți tolerogenici (78).

Tabelul 4.2. Epitopii ApoB-100 imunodominanți caracterizați în vaccinare tolerogenică – secvență, model preclinic principal, rezultat și status translațional.

Peptidă	**Poziție ApoB**	**Model preclinic**	**Rezultat principal**	**Status uman**
P210	3136–3155	ApoE−/−, Ldlr−/− (subcut., nazal)	Reducere leziuni 30–60%; Treg↑	Faza preclinică tardivă
P6	978–992	ApoE−/− (CFA prime + IFA boost)	Treg↑; ateroprotector cu regim corect	Caracterizat experimental
P265	Multiple HLA-DR	Model HLA-DR4 umanizat	Răspuns T uman robust	Candidat translațional
P295	Multiple HLA-DR	Model HLA-DR4 umanizat	Răspuns T uman robust	Candidat translațional
P18	3030–3044	ApoE−/− (in silico HLA-DR)	Reducere ~35% leziuni; Treg↑	Preclinic
P3	688–702	ApoE−/−	Ateroprotector (regim specific)	Caracterizat experimental
P143-P210 cocktail	Multiepitop	ApoE−/−	Sinergic; răspuns multiclonal	Preclinic

Mesaje-cheie

- ApoB-100 nativă este self ignorat; oxidarea și modificarea sa generează neoantigeni accesibili imunității adaptative.
- P210, P6, P18, P265, P295 sunt epitopii imunodominanți validați și constituie alfabetul vaccinării tolerogenice ApoB.
- Polarizarea răspunsului T (Treg vs. Th1/Th17) depinde critic de adjuvant și regim, nu doar de epitop.
- IgM natural anti-OxLDL este atero-protector; IgG anti-OxLDL este patogen – măsurarea fără diferențiere izotipică este neinformativă.
- ATLO (structuri limfoide terțiare adventiceale) sunt centre locale de inflamație autoimună organizată – țintă terapeutică emergentă.

4.4. Limfocitele B și imunitatea umorală în ateroscleroză

Limfocitele B reprezintă a doua axă majoră a imunității adaptative aterosclerotice, alături de limfocitele T. Deși proporția lor în placă este mai mică (5–15% din infiltratul imun), funcțiile lor depășesc producția de anticorpi: ele includ prezentarea de antigen, secreția de citokine (atât proinflamatorii prin B-2 efector cât și antiinflamatorii prin Bregs) și formarea de centre germinative în ATLO (79). Caracterizarea funcțională a subseturilor B în ateroscleroză este una dintre cele mai dinamice arii ale imunologiei vasculare contemporane.

4.4.1. Limfocitele B-1 și IgM natural anti-OxLDL – protectorul natural

Limfocitele B-1 constituie o populație distinctă de limfocitele B convenționale (B-2): se dezvoltă embrionar și fetal, se auto-întrețin prin auto-replicare în cavitatea peritoneală și pleurală, exprimă CD5 (B-1a) sau nu (B-1b) și produc constitutiv IgM cu specificități polireactive, în absența imunizării active (80). Aceste IgM „naturale" includ specificități anti -oxLDL, anti-fosfatidilcolină și anti-MDA, care recunosc epitopi „self alterați" asociați cu stres oxidativ și apoptoză.

Funcțiile atero -protectoare ale IgM natural anti-OxLDL sunt multiple: (i) opsonizarea OxLDL pentru îndeprtarea prin macrofagele splenice și hepatice (sistemul reticulo-endotelial), prevenind acumularea sa în peretele vascular; (ii) blocarea legării OxLDL la receptorii scavenger ai macrofagelor intimale (CD36, SR-A), limitând formarea celulelor spumoase; (iii) limitarea răspunsului inflamator endotelial; și (iv) clearance-ul corpilor apoptotici, prevenind ruptura plăcii prin acumularea de detritus inflamator (71,81). Studii din modele murine cu deficit de B- 1 (sIgM−/−, secretori IgM deficitari) au demonstrat consistent accelerarea aterosclerozei cu 50–100% (82).

La om, nivelele plasmatice ridicate de IgM anti-MDA-LDL s-au corelat invers cu progresia plăcii carotidiene în cohorte prospective de prevenție primară și secundară (73,83). Mai mult, anumite intervenții – inclusiv vaccinarea pneumococică (care antrenează limfocitele B-1) sau exerciții fizice regulate – par să crească nivelele IgM anti -OxLDL, oferind un mecanism plauzibil pentru beneficii atero- protective indirecte (84). Direcția terapeutică promițătoare este expansiunea selectivă a B-1 prin agoniști TLR-9 (CpG-ODN) sau prin imunizare cu antigene fosfocolină – abordare aflată în fază preclinică tardivă.

4.4.2. Limfocitele B-2 și IgG anti-OxLDL – patogenul T-dependent

Limfocitele B-2, convenționale, produc anticorpi după activarea T-dependentă în centre germinative. În ateroscleroză, B-2 produc predominant IgG anti-OxLDL și anti-MDA-ApoB, care au efecte patogene multiple: (i) formează complexe imune cu OxLDL care sunt fagocitate avid de macrofage prin receptori FcγR, amplificând formarea celulelor spumoase; (ii) activează cascada complementului în placă (C3a, C5a, MAC), recrutând neutrofile; (iii) declanșează activarea endotelială prin legare la FcγRIIa endotelial (74,85). Studii de depleție selectivă a B-2 cu anti-CD20 (rituximab) în modele murine au demonstrat reducerea aterosclerozei cu 40–50% (86). La om, observațiile din cohorte reumatologice tratate cu rituximab pentru artrită reumatoidă sau LES sugerează reducerea progresiei aterosclerozei subclinice (măsurate prin IMT carotidian sau prin scor de calciu coronarian), deși acestea sunt date observaționale fără trialuri pivot dedicate prevenției cardiovasculare (87). Această dualitate biologică (B-1 protector vs. B-2 patogen) explică de ce depleția generică a tuturor limfocitelor B cu antiCD20 are efecte mixte și de ce este preferabilă modularea selectivă.

4.4.3. Limfocitele B reglatoare (Bregs)

O populație emergentă, definită funcțional prin secreția de IL-10, IL-35 și TGF-β, exercită efecte supresoare similare cu Treg. Bregs CD5+CD1dhi reduc răspunsul Th1 și Th17, susțin expansiunea Treg și se corelează cu plăci stabile în studii murine (88). Mecanismele lor sunt parțial elucidate; modulatorii potențiali includ agoniștii TLR-4 cu profil tolerogen și anumite probiotice. Bregs constituie o țintă conceptuală importantă, dar fără validare clinică deocamdată.

4.4.4. Centre germinative aterosclerotice și maturarea afinității anti-ApoB

În ATLO și în ganglionii limfatici care drenează placa, centre germinative active susțin selecția clonală a limfocitelor B cu afinitate înaltă pentru ApoB modificat și pentru OxLDL. Date recente prin scRNA-seq + BCR-sequencing au demonstrat că anumite clone B aterosclerotice prezintă rate înalte de hipermutare somatică, similare celor din boala autoimună sistemică (89). Această caracteristică susține interpretarea aterosclerozei ca proces autoimun cronic organizat, nu doar inflamație generică.

Mesaje-cheie

- Limfocitele B-1 produc IgM natural anti-OxLDL – protector prin clearance-ul OxLDL și inhibarea celulelor spumoase.
- Limfocitele B-2 produc IgG anti-OxLDL – patogen prin formare de complexe imune și activare a complementului.
- Diferențierea IgM vs. IgG anti-OxLDL este esențială clinic; măsurătoarea totală nestratificată este neinformativă.
- Anti-CD20 (rituximab) reduce ateroscleroza la modele animale și în registre reumatologice; trialuri CV dedicate lipsesc.
- Bregs (IL-10, IL-35) sunt populație emergentă cu funcții similare Treg; țintă conceptuală importantă.

4.5. Imunometabolismul limfocitar și imunitate antrenată adaptativă

Comportamentul funcțional al limfocitelor T este determinat nu doar de semnalele de activare clasice (TCR, costimulare, citokine), ci și de starea lor metabolică. Câmpul emergent al „imunometabolismului" a demonstrat în ultimul deceniu că reprogramarea metabolică determină polarizarea fenotipică: limfocitele Th1, Th17 și CD8+ efectoare depind predominant de glicoliză aerobă (efectul Warburg), în timp ce Treg și limfocite T de memorie funcționează predominant prin fosforilare oxidativă mitocondrială și oxidare a acizilor grași (90,91). Această dependență metabolică diferențiată oferă o nouă paletă de ținte terapeutice – modularea metabolică pentru a induce expansiunea Treg sau pentru a limita activarea efectoare.

4.5.1. mTORC1, AMPK și polarizarea T

Axa mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) este reglatorul-cheie al glicolizei și sintezei proteice în T efectoare; activarea sa promovează diferențierea Th1/Th17. AMPK (AMP-activated protein kinase) este reglatorul reciproc, care promovează catabolismul lipidic și diferențierea Treg (92). Inhibitorii mTORC1 (rapamicin/sirolimus) au efecte atero-protectoare prin expansiunea Treg și au fost testați în trialuri preclinice cu reducere semnificativă a plăcii (93). Statinele și metforminul activează indirect AMPK, contribuind la efectele lor pleiotrope antiinflamatorii – un argument biologic suplimentar pentru efectul ateroprotector dincolo de reducerea lipidelor sau glicemiei (92,94).

4.5.2. Hiperlipidemie, hiperglicemie și reprogramare T

Expunerea cronică a limfocitelor T la hiperlipidemie (acizi grași saturați, oxLDL) și hiperglicemie reprogramează metabolic celulele T către fenotipuri mai inflamatorii. Acizii grași saturați activează TLR-4 pe limfocite T, induc glicoliză și polarizează spre Th17. Hiperglicemia crește producția de specii reactive de oxigen mitocondrial și activează NF-κB, amplificând răspunsul Th1 (95). Aceste mecanisme oferă o explicație celulară pentru fenotipul agresiv aterosclerotic la pacienții diabetici și obezi, dincolo de impactul direct lipidic sau glicemic asupra peretelui vascular.

4.5.3. Imunitatea antrenată și componenta epigenetică

Conceptul de trained immunity-imunitatea antrenată, dezvoltat de Mihai Netea și colaboratori la Radboud (Olanda), descrie capacitatea celulelor imune (în special monocite/macrofage, dar extins recent și la limfocite T memory) de a-și „aminti" expuneri anterioare prin modificări epigenetice durabile (H3K4me3, H3K27ac) la promotorii genelor inflamatorii (96). În context cardiovascular, hiperlipidemia cronică, vaccinarea BCG și infecțiile virale repetate induc trained immunity cu profil pro-inflamator persistent – chiar și luni sau ani după expunerea inițială.

Pentru ateroscleroză, trained immunity oferă o explicație mecanistică pentru efectul aterogen al hiperlipidemiei cumulative („colesterol-years") și pentru persistența riscului cardiovascular după normalizarea LDL-C. La nivelul T memory, antrenarea către fenotip Th1/Th17 explică de ce întreruperea statinei la pacienții cu boală cronică este urmată de revenirea rapidă a fenotipului inflamator, dincolo de revenirea LDL-C (97). Conceptul are implicații terapeutice imediate: modulatorii epigenetici (inhibitori histon-acetiltransferaze, inhibitori DNMT) sunt teoretic capabili să „reseteze" memoria inflamatorie cardiovasculară – domeniu activ de cercetare preclinică (98).

4.5.4. Conexiunea cu CHIP și hematopoieza clonală

Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential (CHIP), descrisă inițial ca factor de risc cardiovascular în NEJM 2017 (Jaiswal, Ebert et al.) (99), este definită prin prezența mutațiilor somatice (TET2, DNMT3A, ASXL1, JAK2) în celulele stem hematopoietice, cu frecvențe alelice ≥2%, în absența hemopatiei manifeste (100,101). Aceste clone mieloide produc, prin macrofagele lor derivate, cantități crescute de IL-1β și IL-6 – mecanism direct al inflamației persistente.

Conexiunea cu imunitatea adaptativă este însă mai subtilă și mai recent caracterizată. Studii din 2023–2025 au arătat că CHIP modifică nu doar

funcția mieloidă, ci și repertoriul T: pacienții cu CHIP au populații de limfocite T de memorie expandate cu fenotipuri mai pro-inflamatorii, raportul Treg/T efector scăzut și răspuns T mai intens la antigenele self vasculare (99). Această componentă T adaugă o dimensiune adaptivă mecanismului CHIP-aterosclerotic, dincolo de inflamația mieloidă tradițional invocată.

Importanța clinică emergentă: pacienții cu CHIP detectat (prin secvențiere genomică din sânge periferic, tehnică care devine accesibilă) au răspuns terapeutic disproporționat la antiinflamatoare. Subanaliza CANTOS pe CHIP (102) a demonstrat că reducerea MACE sub canakinumab este de 64% la pacienții cu mutații TET2 (comparativ cu 15% la cei fără CHIP) – sugerând că CHIP poate fi unul dintre cei mai puternici predictori de răspuns la antiinflamatoare cardiovasculare (103). Această observație plasează CHIP ca biomarker emergent pentru stratificarea pacientului risc inflamator crescut și pentru personalizarea terapiei antiinflamatorii.

Mesaje-cheie

- Reprogramarea metabolică (mTORC1/AMPK vs.OXPHOS) determină polarizarea T efector vs. Treg.
- Statinele și metforminul activează AMPK – argument biologic pentru efectele pleiotrope antiinflamatorii.
- Imunitate antrenată epigenetică explică persistența riscului cardiovascular după normalizarea LDL-C („colesterol-years").
- CHIP (TET2, DNMT3A) reprogramează atât mieloid (IL-1β, IL-6) cât și T (Treg/Tef↓) – componentă mixtă.
- Subanaliza CANTOS-CHIP: reducerea MACE −64% la TET2+ vs. −15% la TET2− → CHIP ca biomarker de selecție pentru antiinflamatoare.

4.6. Frontiera vaccinală în ateroscleroză – clasificare strategică

Vaccinarea în ateroscleroză a evoluat de la concept speculativ la frontieră terapeutică reală în decursul ultimului deceniu. Două filozofii fundamental distincte coexistă: (i) vaccinarea efectoare clasică, care induce anticorpi neutralizanți împotriva țintelor cu rol patogenic (PCSK9, CETP); și (ii) vaccinarea tolerogenică, care induce expansiunea Treg și reduce răspunsul T efector – abordare cu logică inversă față de vaccinurile profilactice clasice. Ambele filozofii vor coexista probabil în deceniul 2026–2035 și se vor adresa unor populații țintă diferite.

4.6.1. Vaccinuri anti-PCSK9 (imunizare activă efectoare)

Logica vaccinurilor anti-PCSK9 este de a induce anticorpi endogeni care neutralizează PCSK9 circulantă, mimând alirocumab sau evolocumab, dar cu administrare anuală – depășind problema aderenței terapeutice cronice. Costul potențial extrem de redus (~50–100 USD/an comparativ cu ~5.000 USD/an pentru iPCSK9 mAb) ar transforma fundamental accesibilitatea reducerii LDL-C în prevenția globală (27,102).

Programul-pilot a fost AT04A, vaccinul peptidic dezvoltat de AFFiRis (Viena) la mijlocul anilor 2010. AT04A constă într-un fragment peptidic PCSK9 conjugat covalent cu carrier protein KLH (keyhole limpet hemocyanin) și formulat cu adjuvant pe bază de aluminiu. În studiul preclinic-pivot publicat în European Heart Journal în 2017 (Landlinger et al.) (28), șoarecii APOE*3Leiden. CETP – model translațional avansat al hiperlipidemiei umane – au fost imunizați de cinci ori subcutanat cu AT04A sau vaccin control. La sfârșitul perioadei de 18 săptămâni sub dietă vestică bogată în colesterol, AT04A a redus colesterolul total cu 53%, leziunile aterosclerotice cu 64% și markerii inflamatori vasculari (VCAM-1, ICAM-1, MCP-1) cu 21–28% comparativ cu controlul (28). Răspunsul anticorpic a fost robust și durabil – anticorpii anti-PCSK9 induși au fost detectabili 12 săptămâni post-imunizare cu titru clinic relevant.

Trecerea către om a urmat prin trialul de fază I (NCT02508896) coordonat de Zeitlinger et al. (104), care a inrolat 72 voluntari sănătoși cu LDL-C bazal mediu de 117 mg/dL. Schema a constat în trei imunizări de priming (săptămânile 0, 4, 8) urmate de boost la săptămâna 60. Două formulări au fost testate: AT04A și AT06A. Profilul de siguranță a fost acceptabil; efectele adverse cele mai frecvente au fost oboseală, cefalee și mialgie locală (75% AT06A, 58% AT04A, 46% placebo). AT04A a indus titruri robusti anti-PCSK9 și reducere semnificativă a LDL-C; AT06A a fost suboptimal și nu a fost continuat. Programul AT04A a încetinit din motive corporative după 2018, dar interesul rămâne intens și mai multe consorții academice (în Olanda, Japonia, China) lucrează la formulări de generație nouă cu adjuvanți optimizați și platforme ARNm sau VLP (104– 106).

Alte programe anti-PCSK9 includ vaccinul japonez PCSK9-TT (Nakagami et al., PLoS One 2018) (107) – peptid PCSK9 conjugat cu anatoxină tetanică, validat în modele murine cu reducere semnificativă a LDL-C dar fără faza I de robustețe demonstrată – și un program chinez bazat pe particule virus-like (VLP) cu peptidă PCSK9 internalizată, în fază preclinică tardivă (107). Direcția pe termen lung este probabil un vaccin anti-PCSK9 cu eficacitate dovedită pe rezultatele clinice cardiovascular în trialuri tip CANTOS – un orizont realist către 2030–2035.

4.6.2. Vaccinuri tolerogenice anti-ApoB (imunizare „inversă”)

Vaccinurile tolerogenice anti-ApoB urmăresc obiectivul invers față de vaccinurile clasice: în loc să inducă anticorpi sau efectori, ele induc Treg ApoB-specifici care suprimă răspunsul T patogen împotriva ApoB modificat în placă. Această logică „contraintuitivă” necesită adjuvanți tolerogenici care orientează prezentarea antigenului către inducție Treg, nu activare efectoare. Adjuvanții cu profil tolerogen validat includ dexametazona (glucocorticoid), vitamina D3 (calcitriol), rapamicina (inhibitor mTOR), incomplete Freund's adjuvant (IFA) și anumite formulări liposomale și nanoparticule cu capacitate tolerogenică inrinsecă (108,109).

Cel mai studiat program preclinic implică peptida P210. Imunizarea subcutanată sau nazală a șoarecilor ApoE−/− cu P210 împreună cu adjuvanți tolerogenici a redus consistent leziunile aortice cu 30–60% și a expansionat Treg P210-specifici în ganglionii limfatici para-aortici și în splină (12,17,64). Deplezia anti-CD25 a anulat efectul atero-protector, confirmând mecanismul Treg-dependent. Administrarea nazală a fost deosebit de eficientă, exploatând profilul tolerogen al mucoasei nazale și al țesutului limfoid asociat (NALT) (110).

Programul P210-PAM (peptide-amphiphile micelles) al grupului UCSD, publicat în JCI Insight în 2022 (19), a folosit P210 conjugat cu nanoparticule liposomale cu intrinsic tolerogen pentru a induce Treg fără a fi nevoie de adjuvant exogen suplimentar. Rezultatele preclinice au arătat reducerea răspunsului T citolitic CD8+ specific P210, modularea fenotipului macrofagic spre M2 și reducere semnificativă a aterosclerozei aortice – atât în modele ApoE−/− clasice cât și în modele umanizate ApoE−/− (19). Această platformă reprezintă probabil cel mai avansat candidat pentru transferul către faza I umană, anticipată în 2026–2028 conform comunicărilor publice recente.

Programe paralele includ peptidele P18 (binding HLA-DR larg crosshaplotipic, validat în modele HLA-umanizate cu reducere ~35% a leziunilor), P265 și P295 (selectate prin algoritm pentru acoperirea majorității variabilității HLA-DR europene), și cocktail-uri multi epitop care urmăresc inducerea unui răspuns Treg multi-clonal mai robust (67,68). Provocarea translațională comună rămâne aceeași: demonstrarea că răspunsul Treg uman indus este (a) detectabil prin biomarkeri serici simpli, (b) durabil pe parcursul mai multor ani, (c) capabil să se „auto-întrețină” fără boost -uri prea frecvente și (d) lipsit de efecte adverse autoimune de revers (de exemplu, supresie excesivă a imunității antitumorale).

4.6.3. Vaccinuri-țintă alternative – CETP, ANGPTL3, Lp(a), TMAO

Pe lângă PCSK9 și ApoB, alte ținte au fost explorate experimental cu rezultate mixte. Vaccinurile anti-CETP (cholesteryl ester transfer protein) au fost dezvoltate pentru creșterea HDL-C; deși au fost active biologic, eșecul programelor farmacologice anti-CETP (torcetrapib, anacetrapib, evacetrapib) a temperat entuziasmul pentru această țintă (111). Vaccinurile anti-ANGPTL3 au arătat reducere a trigliceridelor și a leziunilor aterosclerotice în modele murine, profitând de validarea genetică (pierderea funției ANGPTL3 este protectoare) și de succesul clinic al evinacumab în dislipidemia familială refractară (112). Vaccinurile anti-Lp(a) sunt domeniul cel mai promițător dintre țintele alternative. Avantajul biologic este că Lp(a) este determinat genetic, nemodificabil prin dietă și parțial responsiv la statine sau iPCSK9. O vaccinare anti-apo(a) cu eficacitate durabilă ar oferi un control durabil al riscului Lp(a) – în paralel cu programele ASO/siRNA aflate în faza III (pelacarsen Lp(a)HORIZON, olpasiran OCEAN(a), lepodisiran). Programe preclinice de vaccinare anti-apo(a) sunt active la Karolinska și UCSD, cu rezultate inițiale promițătoare (113). Vaccinurile anti-TMAO și anti-componenți ai microbiotei reprezintă o direcție conceptuală nouă, în fază pre-experimentală.

Tabelul 4.3. Programe de vaccinare în ateroscleroză – antigen, strategie, mecanism dominant, model preclinic principal, status translațional și orizont temporal anticipat.

Vaccin	Țintă	Strategie	Mecanism dominant	Status	Orizont
AT04A (AFFiRis)	PCSK9 peptidă-KLH	Efectoare	Anticorpi anti-PCSK9	Faza I completată (NCT02508896)	Faza II 2027–2028
AT06A (AFFiRis)	PCSK9 alt epitop	Efectoare	Anticorpi anti-PCSK9 (suboptimal)	Abandonat	–
PCSK9-TT (Osaka)	PCSK9 peptidă-TT	Efectoare	Anticorpi anti-PCSK9	Preclinic avansat	Faza I 2026–2027
PCSK9-VLP (China)	PCSK9 pe VLP	Efectoare	Anticorpi anti-PCSK9	Preclinic tardiv	Faza I 2027+
P210 nazal	ApoB peptidă P210	Tolerogenică	Expansiune Treg mucozală	Preclinic tardiv	Faza I 2026+

Vaccin	Țintă	Strategie	Mecanism dominant	Status	Orizont
P210-PAM (UCSD)	ApoB P210 + nanopart.	Tolerogenică	Treg + supresie CD8 citol.	Preclinic tardiv	Faza I 2026–2028
P18 (Karolinska)	ApoB P18 HLA-DR larg	Tolerogenică	Treg crosshaplotipic	Preclinic mediu	Faza I 2028+
P265 / P295	Multi-HLA epitopi	Tolerogenică	Treg multiclonal	Preclinic mediu	Faza I 2028+
Anti-CETP	CETP	Efectoare	↑ HDL-C	Abandonat (lecția CETP-i)	–
Anti-ANGPTL3	ANGPTL3	Efectoare	↓ TG, ↓ leziuni	Preclinic	2030+
Anti-apo(a)	Lp(a) apo(a)	Efectoare	↓ Lp(a)	Preclinic	Concu-rență cu ASO/ siRNA
Anti-TMAO	Trimetilamină	Efectoare	↓ metabolit microbiotic	Preexperimental	2030+

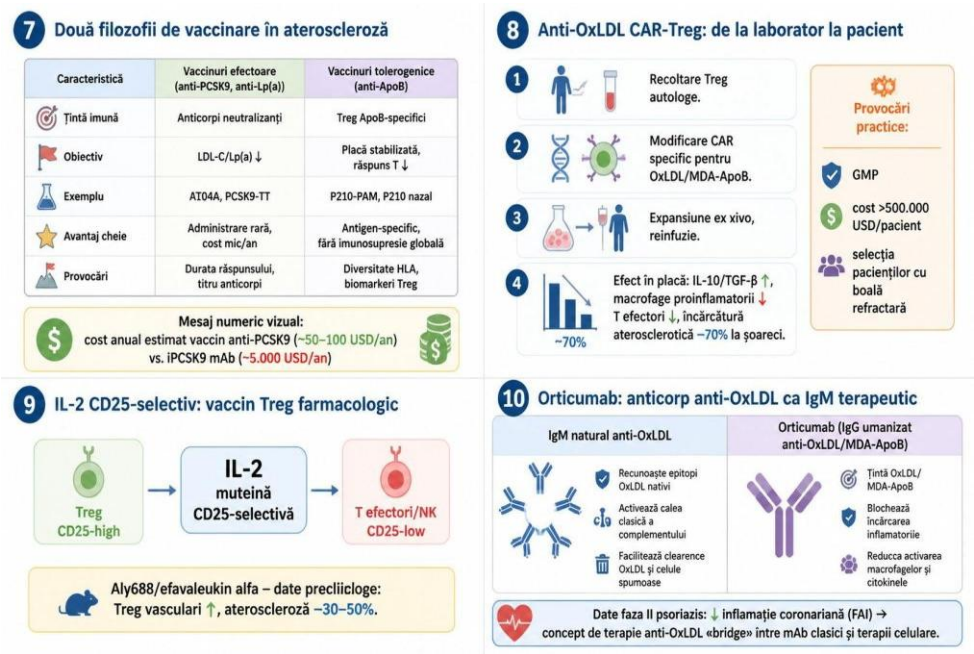


Figura 4.4. Panorama frontierei imune adaptative în ateroscleroză – vaccinare, terapii celulare și anticorpi anti-OxLDL.

(Panou 7) Două filozofii distincte de vaccinare: vaccinurile efectoare (anti-PCSK9, anti-Lp(a) – exemple AT04A, PCSK9-TT) induc anticorpi neutralizanți cu obiectiv hipolipemiant și administrare anuală low-cost (~50–100 USD/an față de ~5.000 USD/an pentru iPCSK9 mAb); vaccinurile tolerogenice (anti-ApoB – P210-PAM, P210 nazal) induc Treg ApoB-specifici și placă stabilizată, antigen-specific, fără imunosupresie globală. (Panou 8) Anti-OxLDL CAR-Treg – de la laborator la pacient: (1) recoltare Treg autologe, (2) modificare CAR specifică pentru OxLDL/MDA-ApoB, (3) expansiune ex vivo și reinfuzie, (4) efect în placă cu IL-10/TGF-β crescute, macrofage proinflamatori și T efectori reduse, încărcătură aterosclerotică −70% la șoareci; provocările practice rămân producția GMP, cost >500.000 USD/pacient și selecția pacienților cu boală refractară. (Panou 9) IL-2 CD25-selectiv ca „vaccin Treg farmacologic": muteina (Aly688/efavaleukin alfa) extinde preferențial Treg CD25-high fără a stimula T efectori/NK CD25-low; date preclinice – Treg vasculari crescuți, ateroscleroză redusă cu 30–50%. (Panou 10) Orticumab – anticorp anti-OxLDL ca IgM terapeutic: anticorp IgG umanizat care țintește OxLDL/MDA-ApoB, blochează încărcarea inflamatorie și reduce activarea macrofagelor; date faza II în psoriazis demonstrează scăderea inflamației coronariene (FAI), conceptual de terapie anti-OxLDL „bridge" între mAb clasici și terapii celulare.

Mesaje-cheie

- Două filozofii distincte: vaccinare efectoare (anti-PCSK9, anti-Lp(a)) – induce anticorpi; tolerogenică (anti-ApoB) – induce Treg.
- AT04A (PCSK9-KLH): redus LDL-C și ateroscleroza cu 53–64% preclinic; faza I umană (n=72) demonstrează siguranță și reducere LDL-C.
- P210, P18, P265, P295: peptide ApoB imunodominante validate; P210-PAM este probabil cel mai avansat candidat tolerogenic.
- Cost potențial al vaccinării anti-PCSK9: ~50–100 USD/an vs. ~5.000 USD/an mAb iPCSK9 – impact major pentru sănătatea globală.
- Provocările translaționale rămân diversitatea HLA, durabilitatea răspunsului Treg și absența biomarkerilor serici simpli de monitorizare.

4.7. Terapii celulare – CAR-Treg și expansiunea Treg vasculari

Vaccinarea induce un răspuns imun in vivo difuz, dependent de capacitatea individuală a pacientului de a genera și menține populații Treg ApoB-specifici robusti. O alternativă conceptuală este terapia celulară: limfocite Treg recoltate de la pacient, expansionate ex vivo, opțional modificate genetic pentru direcționare antigen-specifică, apoi reinfuzate. Această abordare – care a revoluționat oncohematologia prin CAR-T anti-CD19 (Yescarta, Kymriah) și care a transformat tratamentul anemiei drepanocitare și β-talasemiei prin editare CRISPR-Cas9 (Casgevy) – a fost adaptată recent pentru ateroscleroză cu rezultate preclinice spectaculoase (114,115).

4.7.1. Anti-OxLDL CAR-Treg – proof-of-concept 2025

Cea mai notabilă demonstrație preclinică a terapiei celulare în ateroscleroză a venit în 2025 prin publicația lui Schwab, Degaramo, Hong, Posey și colaboratorilor în Circulation (DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.125.073987) (18). Echipa de la Perelman School of Medicine (Universitatea Pennsylvania) a construit limfocite T reglatoare CAR (chimeric antigen receptor) specifice pentru OxLDL și MDA-ApoB-100. Construcția CAR a inclus un scFv (single-chain variable fragment) derivat dintr-un anticorp monoclonal anti-MDA-ApoB cu specificitate validată, fuzionat cu domenii intracelulare costimulatorii CD28 și 4-1BB și cu CD3ζ pentru activare TCR-independentă.

În modele murine ApoE−/− cu dietă vestică hiperlipidemică, transferul adoptiv de anti-OxLDL CAR-Treg a redus încărcătura aterosclerotică aortică cu aproximativ 70% comparativ cu controlul, a redus formarea celulelor spumoase macrofagice in vitro și a scăzut markerii inflamatori vasculari (VCAM-1, ICAM-1, MCP-1). Mecanismul a implicat atât citokine antiinflamatoare (IL-10, TGF-β) secretate local în placa cu OxLDL ridicat, cât și supresie directă mediată celular a macrofagelor și T efectori activați (18). Această publicație constituie probabil cea mai importantă demonstrație preclinică din imunologia vasculară contemporană, deoarece dovedește pentru prima dată că o terapie celulară antigen-specifică poate reduce semnificativ placa aterosclerotică în modele animale relevante.

Brevetul corespunzător (USPTO 12473342) descrie construcțiile CAR specifice pentru OxLDL, inclusiv variante care recunosc epitopi MDA/MDA-ApoB100 prezenți pe particulele OxLDL. Programul este actualmente în pregătire pentru tranziția către om – cu provocările tipice ale terapiilor

celulare individuale: producția GMP, costurile estimate (>500.000 USD per pacient inițial), profilul de siguranță pe termen lung și selectarea populației pilot. Cel mai probabil candidat pentru faza I este pacientul cu boală aterosclerotică severă refractară la terapia farmacologică maximă tolerată (statină + ezetimib + iPCSK9 + colchicină + icosapent etil) și cu progresie documentată sub această strategie, eventual cu hsCRP persistent crescut. Faza I este anticipată în 2027–2029.

4.7.2. IL-2 muteine cu afinitate CD25-selectivă – expansiunea Treg in vivo

O abordare farmacologică complementară terapiei celulare individualizate este expansiunea selectivă a Treg endogeni prin variante moleculare ale IL-2 cu afinitate înclinată către receptorul CD25 (subunitatea α a receptorului IL-2). Treg-urile exprimă constitutiv CD25-high, în timp ce T efectorii și NK exprimă CD25-low sau intermediar. O muteină IL-2 cu afinitate selectiv crescută pentru complexul trimerice CD25-CD122-CD132 va activa preferențial Treg fără a stimula T efectorii – efect dorit terapeutic (29,116).

Programul ALY688/efavaleukin alfa (Alkermes/Pandion, achiziționat de Merck) (117) este cel mai avansat din această clasă, cu trialuri clinice în lupus eritematos sistemic, colită ulcerativă și alte boli autoimune. Date preclinice în modele ApoE−/− au demonstrat expansiune robustă a Treg vasculari, supresia răspunsului Th1/Th17 și reducerea aterosclerozei cu 30–50% (117). Tranziția către trialuri cardiovasculare dedicate este planificată pentru 2026–2028, cu țintă inițială probabil pacientul cu boală autoimună sistemică suprapusă (lupus, RA) și ateroscleroză accelerată – populație unde validarea conceptuală și de siguranță poate fi cea mai rapidă.

4.7.3. Orticumab – anticorp anti-OxLDL recombinant

O abordare alternativă, mai apropiată de farmacologia clasică, este orticumab (118,119) – un anticorp monoclonal IgG umanizat anti-OxLDL (recunoaște specific ApoB modificat de MDA) cu rol de „IgM-mimetic” terapeutic. Logica este de a furniza exogen funcția protectoare a IgM natural anti-OxLDL la pacienții la care această funcție este deficitară. Date din faza II la pacienți cu psoriazis sever și inflamație coronariană măsurată prin FAI pericoronarian (CRISP-CT) au demonstrat reducere semnificativă a FAI după 12 săptămâni de tratament, sugerând efect direct asupra inflamației perivasculare aterosclerotice (118,119). Orticumab este un candidat interesant ca strategie „bridge” între paradigma farmacologică tradițională și cea celulară emergentă.

4.7.4. Alte strategii emergente – extracellular vesicles, miARN și antrenare epigenetică

Mai multe abordări experimentale promițătoare sunt în faza preclinică incipientă. Veziculele extracelulare (exozomi) derivate din Treg umani conțin miARN imunomodulator (miR-146a, miR-155 antisens) și pot fi administrate ca terapie celulară „off-the-shelf" fără modificare genetică (120). Terapia cu miARN sintetic vizează direct reprogramarea fenotipică T (miR-181a pentru polarizare Treg, antagomiR-155 pentru reducerea Th17). Antrenarea epigenetică prin compuși specifici (vitamina C, inhibitori DNMT) urmărește stabilizarea expresiei FoxP3 în Treg și prevenirea conversiei ex-Treg. Aceste direcții sunt încă în fază exploratorie, dar îmbogățesc paleta terapeutică viitoare (121).

Mesaje-cheie

- Anti-OxLDL CAR-Treg (Schwab et al., Circulation 2025): reducere ~70% a plăcii în modele ApoE−/− – proof-of-concept istoric.
- Faza I umană pentru CAR-Treg anti-OxLDL anticipată 2027–2029; cost și producție GMP sunt provocările principale.
- IL-2 muteine CD25-selective (efavaleukin alfa): expansiune Treg in vivo cu profil de siguranță superior IL-2 sălbatic.
- Orticumab (anti-OxLDL recombinant): faza II în psoriazis cu reducerea inflamației perivasculare măsurate prin FAI.
- Vesicule extracelulare Treg-derivate și miARN sintetic sunt direcții preclinice promițătoare cu profil 'off-the-shelf'.

4.7.5. Aspecte de proiectare a construcției CAR pentru aplicații cardiovasculare

Construcțiile CAR pentru aplicații cardiovasculare diferă fundamental de cele oncologice, atât prin alegerea antigenului țintă, cât și prin profilul de costimulare dorit. În oncologie, CAR-T anti-CD19 sunt optimizate pentru expansiune robustă și citotoxicitate efectoare, cu domenii costimulatoare CD28 sau 4-1BB care promovează fenotipul efector. În aplicații cardiovasculare cu Treg, obiectivul este opus: stabilizarea fenotipului supresor, evitarea expansiunii efectoare aberante și menținerea expresiei FoxP3 pe termen lung (122–124).

Strategiile de proiectare care răspund acestor cerințe includ: (i) selectarea atentă a domeniilor costimulatoare – 4-1BB pare să mențină mai bine fenotipul Treg decât CD28, care poate destabiliza Treg în anumite contexte; (ii) introducerea de elemente genetice care stabilizează expresia FoxP3 (de exemplu, ștergerea regiunii Treg-specifice metilate TSDR pentru a preveni

reinstalarea silențierii epigenetic); (iii) controlul afinității scFv -ului – afinități prea înalte pentru OxLDL pot activa Treg într-un mod paradoxal, generând răspuns efector; (iv) introducerea de mecanisme de „kill switch” (de exemplu, gena iCasp9) pentru oprirea terapiei în cazul efectelor adverse severe (125).

Construcția anti-OxLDL CAR-Treg descrisă de Schwab et al. (2025) utilizează un scFv derivat dintr-un anticorp monoclonal anti-MDA-ApoB cu specificitate caracterizată, fuzionat cu domeniu transmembranar CD8α, costimulare 4-1BB și domeniu activator CD3ζ. Construcția suplimentară a inclus FoxP3 sub promotor constitutiv pentru stabilizare fenotipică și un sistem inductibil pentru eliminarea celulelor în caz de necesitate. Această arhitectură reprezintă cea mai avansată construcție Treg pentru aplicații cardiovasculare publicată până în prezent (18,125).

4.7.6. Provocările logistice ale terapiei celulare cardiovasculare

Implementarea clinică a terapiilor celulare CAR-Treg în cardiologie va întâmpina provocări distincte față de oncologie. În primul rând, populațiile țintă sunt mult mai numeroase: zeci de milioane de pacienți cu boală aterosclerotică severă, comparativ cu zeci de mii de pacienți cu leucemii limfoide refractare. Această scară impune dezvoltarea de platforme de producție automatizate (procese „closed-system” gen Miltenyi Prodigy, Lonza Cocoon) care să reducă variabilitatea inter loturi și costul (124).

În al doilea rând, profilul de risc-beneficiu este diferit: pacientul oncologic refractar acceptă riscuri semnificative (sindrom de eliberare citokinică sever, neurotoxicitate, limfom secundar) în schimbul șansei de supraviețuire. Pacientul cardiovascular cu boală cronică controlată farmacologic suportă riscuri mult mai limitate pentru beneficiu marginal. Profilul de siguranță al CAR-Treg cardiovascular trebuie să fie practic perfect – un standard mult mai exigent decât în oncologie (126).

În al treilea rând, monitorizarea farmacocinetică și farmacodinamică în terapii celulare cardiovasculare este complicată. Spre deosebire de CAR-T antiCD19, unde citopenia B circulantă servește ca biomarker direct al persistenței terapiei, în CAR-Treg anti-OxLDL nu există un biomarker simplu accesibil clinic. Dezvoltarea de markeri surogați (markeri inflamatori vasculari prin imagistică, biomarkeri serici Treg) este o prioritate pentru această clasă terapeutică.

În al patrulea rând, durata anticipată a efectului unei infuzii unice de CAR-Treg este incertă. Datele preclinice sugerează persistență de luni-ani în modelele murine, dar transferul la longevitatea umană implică incertitudine semnificativă. Posibilitatea ca terapia să necesite reinfuzii periodice (la 1-3 ani) ar avea implicații majore pentru cost și pentru calitatea vieții (124,126).

4.7.7. Convergența vaccinării tolerogenice și terapiei celulare

Cele două abordări – vaccinarea tolerogenică ApoB și terapia celulară CAR-Treg – nu sunt strategii izolate, ci probabil complementare. Conceptul emergent este al unei „strategii imune integrate cardiovasculare" în care vaccinarea tolerogenică oferă un prim strat de modulare antigen-specifică la populații largi cu risc înalt, iar terapia celulară CAR-Treg este rezervată pacienților refractari sau cu necesități imediate (125). Această stratificare imită paradigma oncologică actuală, în care imunoterapia cu inhibitori de checkpoint (largă, accesibilă) coexistă cu CAR-T (selectă, intensivă).

Conceptual, o intervenție combinată ar putea fi extrem de eficientă: vaccinarea tolerogenică indusă cu P210 sau P18 pentru a expansiona Treg ApoB-specifici endogeni, urmată de infuzie de CAR-Treg anti-OxLDL pentru a furniza un suport celular suplimentar specific pentru OxLDL. Combinatoria nu a fost încă testată experimental, dar este o ipoteză de cercetare prioritară pentru deceniul următor.

4.8. Imunosenescența, CHIP și conexiunea cu imunitatea adaptativă

Îmbătrânirea biologică este caracterizată de „inflammaging" – inflamație sistemică cronică de joasă intensitate care însoțește procesul de senescență – și de modificări profunde ale repertoriului imun. Aceste modificări nu sunt epifenomene neutre ci factori cauzali ai bolii aterosclerotice la vârstele înaintate. Înțelegerea conexiunii dintre îmbătrânirea imună, hematopoieza clonală și ateroscleroză este una dintre cele mai active arii ale imunocardiologiei contemporane (127,128).

4.8.1. Senescența timică și reducerea repertoriului T naive

Timusul, organul de educație a limfocitelor T naive, suferă involuție progresivă începând cu adolescența. La 60 de ani, masa funcțională timică este redusă la sub 10% din valoarea de la 20 ani, iar producția de T naive este aproape încetată (129). Consecințele sunt duble: (i) reducerea diversității repertoriului TCR, cu limitarea răspunsului la antigene noi (inclusiv vaccinuri profilactice); (ii) expansiunea oligoclonală a populațiilor T memory existente, multe cu specificități anti-self ce includ epitopi vasculari (130).

Această senescență timică creează un teren biologic în care răspunsul T autoreactiv împotriva ApoB se amplifică progresiv cu vârsta, în timp ce capacitatea de generare a Treg ApoB-specifici noi (compensatori) scade.

Această asimetrie favorizează evoluția spre fenotip Th1/Th17 dominant și constituie o explicație celulară pentru creșterea incidenței aterosclerozei la vârste înaintate, dincolo de acumularea factorilor de risc clasici (128,131).

4.8.2. CHIP și inflamația clonală – actualizare 2026

Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential (CHIP) este definită prin prezența mutațiilor somatice driver (TET2, DNMT3A, ASXL1, JAK2 V617F, TP53) în celulele stem hematopoietice cu frecvențe alelice variantelor ≥2%, în absența unei hemopatii manifeste (100). Prevalența crește exponențial cu vârsta: 1% la 50 ani, 10% la 70 ani, 20% la 80 ani și ≥40% la 90 ani – făcând CHIP cea mai prevalentă afecțiune hematologică a vârstelor înaintate, deși în mare parte subclinică (101,132).

Pentru cardiologie, CHIP este un factor de risc independent, cu hazard ratio 1,7–2,0 pentru MACE, comparabil cu fumatul activ sau cu un LDL-C >190 mg/dL (100,133). Mecanismul fundamental implică hiperproducția de IL-1β și IL-6 de către macrofagele derivate din clone TET2 sau DNMT3A mutate, cu amplificarea inflamației sistemice și locale. Conexiunea cu imunitatea adaptativă este însă mai recent caracterizată: pacienții cu CHIP au populații de limfocite T de memorie expandate, raport Treg/T efector scăzut și răspuns mai intens la antigene self vasculare (99,134). CHIP nu este o boală exclusiv mieloidă, ci una mixtă mieloidă -adaptativă.

Subanaliza CANTOS-CHIP, publicată în 2023 (102), a demonstrat că reducerea MACE sub canakinumab variază dramatic în funcție de status CHIP: −15% (intervalul de încredere 95% −2 la −27%) la pacienții fără CHIP, dar −64% (95% CI −37 la −80%) la pacienții cu mutații TET2 specifice (103). Pacienții cu mutații DNMT3A au avut beneficiu intermediar (−25%). Această heterogenitate de răspuns implică faptul că CHIP – și subtipul specific al mutațiilor – pot deveni biomarkeri de selecție pentru terapia antiinflamatoare cardiovasculară personalizată, cu impact analog selecției ghidate de biomarkeri din oncologie (HER2, BRCA, EGFR).

4.8.3. Implicații pentru pacientul vârstnic și subgrupul vârstnic-fragil

Pacientul vârstnic cu CHIP și ateroscleroză avansată constituie probabil populația în care imunocardiologia adaptativă va avea cel mai mare impact clinic în deceniul următor. Acești pacienți sunt: (i) candidați-țintă naturali pentru testarea CHIP de rutină în prevenția secundară (cost actualmente ~200–500 USD per pacient, în scădere rapidă); (ii) candidați pentru intensificarea terapiei antiinflamatorii dacă CHIP+ (canakinumab dacă este rambursabil, colchicină universal, ziltivekimab în trialuri) (iii) candidați

viitori pentru vaccinare tolerogenică ApoB și terapii celulare, când acestea vor fi disponibile clinic (135,136).

Totuși, pacientul vârstnic-fragil prezintă și constrângeri specifice: scăderea capacității de a genera răspunsuri imune adaptive eficiente (incluzând Treg ApoB-specifici noi indusi prin vaccinare), riscul infecțios crescut sub imunomodulare, polifarmacia și speranța de viață reziduală relativ scurtă care reduce beneficiul anticipat. Aceste considerații vor modela protocoalele clinice viitoare: vaccinarea tolerogenică ApoB va fi probabil cea mai eficientă administrată la vârste medii (45–60 ani) cu boală subclinică documentată, mai degrabă decât la pacienți vârstnici cu boală avansată – paralel cu paradigma „colesterol-years" care argumentează prevenția cumulativă timpurie (137).

Mesaje-cheie

- Senescența timică reduce drastic generarea T naive și a Treg compensatori – terenul biologic al aterosclerozei vârstelor înaintate.
- CHIP: prevalență 1% la 50 ani, 20% la 80 ani; HR ~1,7–2,0 pentru MACE (comparabil cu fumatul activ).
- Subanaliza CANTOS-CHIP: reducere MACE −64% TET2+ vs. −15% TET2− → CHIP ca biomarker de selecție pentru antiinflamatoare.
- CHIP este afecțiune mixtă mieloidă-adaptativă; afectează atât IL-1β/IL-6 cât și raportul Treg/T efector.
- Pacientul vârstnic-fragil: target natural pentru testare CHIP de rutină; vaccinarea tolerogenică probabil mai eficientă la 45–60 ani.

4.9. Implicații clinice și operaționale – unde suntem în 2026

Deși majoritatea direcțiilor descrise în acest capitol sunt încă preclinice sau în faze incipiente clinice, anumite implicații sunt deja operaționale în practica zilnică, iar altele se vor materializa în orizontul previzibil 2027–2030. Această secțiune sintetizează ceea ce putem face astăzi și ceea ce trebuie să anticipăm pentru pregătirea practicii clinice.

4.9.1. Ce putem face astăzi – modularea indirectă a răspunsului T

Mai multe terapii deja aprobate au efecte documentate de modulare a imunității adaptative, dincolo de mecanismele lor primare:

Statinele sunt printre cei mai puternici modulatori farmacologici ai răspunsului T cunoscuți. Pe lângă reducerea LDL-C, ele inhibă prenilarea proteinelor implicate în semnalizarea TCR, reduc expresia MHC-II pe celulele dendritice prin inhibarea CIITA, extinde Treg în vivo, polarizează

macrofagele spre M2 și activează AMPK (138,139). Efectele lor pleiotrope antiinflamatorii – documentate de scăderea hsCRP în paralel cu LDL-C și de subanalizele JUPITER (140) – au probabil o componentă adaptativă semnificativă, deși nemăsurată direct în trialuri.

Colchicina a fost descrisă predominant ca inhibitor NLRP3 și modulator microtubular, dar are efecte și asupra polarizării T. Studii recente arată că reduce expansiunea Th17 și amplifică Treg circulanți la pacienții cu boală cardiovasculară stabilă (141). Acest mecanism complementar contribuie probabil la efectele observate în COLCOT și LoDoCo2.

Agoniștii GLP-1 (semaglutidă, tirzepatidă) au efecte documentate asupra imunității adaptative: expansiune Treg, scădere Th17, reducere ATLO perivasculare în modele animale (142,143). Subanalizele SELECT (semaglutidă, prevenție secundară la pacienți cu obezitate fără diabet) (144) au demonstrat reducere semnificativă a MACE chiar și după ajustarea pentru pierderea în greutate și pentru parametrii metabolici, sugerând o componentă antiinflamatorie/imunomodulatoare directă. Această clasă terapeutică reprezintă probabil cel mai apropiat „medicament imuno-cardiovascular" aprobat astăzi.

iSGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin) modulează indirect imunitatea adaptativă prin modificarea mediului metabolic (cetogenza ușoară activează AMPK, suprimă mTORC1), cu efecte pe expansiunea Treg și reducerea Th17. Beneficiile cardio-renale dovedite în EMPA-REG (145), DAPA-CKD (146), EMPEROR-Preserved (147) și DAPA-HF (148) au probabil o componentă adaptativă semnificativă (145–148).

4.9.2. Ce trebuie să anticipăm – orizontul 2027–2030

Mai multe trialuri și aprobări așteptate vor schimba semnificativ practica:

ZEUS (ziltivekimab vs. placebo, faza III, ~6.376 pacienți cu ASCVD + BCR moderată + hsCRP ≥2 mg/L) (7): rezultate primare anticipate în 2026 sau primul trimestru 2027. O reducere MACE >15% va consolida axa IL-6 ca țintă terapeutică standard și va deschide piața anti-IL-6 cardiovascular.

VERVE-102 (editare de bază CRISPR a PCSK9, faza Ib Heart-2) (149): primele date umane publicate în 2025 au arătat reducere medie LDL-C de 53% după o singură doză. Programul progresează către faza II și – dacă confirmă siguranța – către aprobare în 2028–2030 pentru hipercolesterolemia familială heterozigotă cu boală coronariană premature. Va deschide era editării genomice ca alternativă la terapii cronice (145,149).

Faza I umană CAR-Treg anti-OxLDL: anticipată 2027–2029 pentru pacienți cu boală aterosclerotică severă refractară. Va furniza primele date de siguranță și farmacocinetică pentru terapia celulară cardiovasculară.

Faza I vaccinare tolerogenică ApoB (P210-PAM): anticipată 2026–2028, probabil în populații pilot cu boală autoimună sistemică și ateroscleroză accelerată (LES, RA, psoriazis sever) – unde profilul risc-beneficiu este cel mai favorabil.

Aprobarea pelacarsen sau olpasiran (anti-Lp(a) ASO/siRNA): rezultate Lp(a)HORIZON așteptate 2026, OCEAN(a) în 2027. Vor crea piața Lp(a)-lowering și vor stabili dacă reducerea Lp(a) la pacienții cu valori crescute reduce MACE.

4.9.3. Cui ne adresăm – selecția pacientului pilot

Pentru fiecare strategie nouă, selecția pacientului pilot va fi determinantă pentru succesul translațional. Subgrupurile cele mai promițătoare pentru testarea timpurie a imunomodulării adaptive sunt:

- Pacientul cu boală autoimună sistemică suprapusă (LES, RA, psoriazis sever) și ateroscleroză accelerată – populație unde inflamația cronică este dovedită și unde tolerogenizarea poate avea efect dublu (controlul bolii autoimune + atero-protecție).
- Pacientul cu CHIP detectat (TET2+ în special) și boală cardiovasculară documentată – biomarker de selecție pentru antiinflamatoare.
- Pacientul cu hsCRP persistent ≥2 mg/L sub statină optimă și LDL-C la țintă – risc inflamator rezidual dominant.
- Pacientul cu Lp(a) ≥70 mg/dL și boală CV ATS documentată – risc lipidic rezidual genetic; candidat pentru anti-Lp(a) ASO/siRNA și pentru viitoare vaccinuri anti-apo(a).
- Pacientul HIV+ cu inflamație reziduală sub ART și ateroscleroză subclinică – model translațional al inflamației cronice.

4.9.4. Provocări reglatorii și etice

Tranziția vaccinurilor anti-aterosclerotice și a terapiilor celulare către aprobarea generală pune întrebări reglatorii fundamentale. Pentru vaccinurile efectoare anti-PCSK9, dilema centrală va fi durata necesară a urmăririi în trialuri pivot – pentru o intervenție administrată anual pe durata vieții, regulatorii pot solicita date pe 10–15 ani, ceea ce face calea de dezvoltare extrem de costisitoare și de lentă. O alternativă pragmatică este aprobarea condiționată pe biomarker (reducere LDL-C la 1 an) cu obligativitatea de urmărire pe rezultatele clinice timp de 10 ani postaprobare (150,151).

Pentru vaccinurile tolerogenice ApoB, întrebarea este chiar mai delicată: cum măsurăm „succesul” unei imunizări care vizează expansiunea Treg ApoB-specifici la o populație inițial sănătoasă? Biomarkerii Treg ApoBspecifici sunt limitați la măsurători prin citometrie în flux cu tetrameri

care nu sunt scalabile clinic. Validarea va necesita probabil studii de imagistică vasculară longitudinală (CCTA cu FAI, IMT carotidian) ca surogate, complementar rezultatelor clinice.

Pentru terapiile celulare CAR-Treg, costul (anticipat >500.000 USD per pacient inițial), complexitatea producției GMP și siguranța pe termen lung (potențial limfom secundar, ca în CAR-T anti-CD19) vor limita aplicabilitatea la populații selectate cu boală severă refractară. Aceste terapii nu vor înlocui statinele sau iPCSK9 în populația generală; ele vor constitui terapii „de salvare" pentru subgrupuri specifice.

Tabelul 4.4. Orizontul temporal al terapiilor imune adaptative în ateroscleroză – anticipare 2026–2035.

Terapie	**Mecanism**	**Populație țintă probabilă**	**Orizont anticipat**
Statină + colchicină	Modulare indirectă T/Treg	ASCVD generală	Disponibil 2026
Semaglutidă/ Tirzepatidă	Modulare adaptativă mixtă	ASCVD + obezitate/DZ	Disponibil 2026 (extindere)
Ziltivekimab anti-IL-6	Blocada IL-6 sistemică	ASCVD + BCR + hsCRP↑	Aprobare 2027–2028 (ZEUS)
Anti-Lp(a) (pelacarsen)	ASO apo(a)	Lp(a) ≥70 mg/dL + ASCVD	Aprobare 2026–2027 (Lp(a)HORIZON)
VERVE-102 base editing	Editare CRISPR PCSK9	HeFH + BC prematură	Aprobare 2028–2030
Vaccin anti-PCSK9 next-gen	Anticorpi anti-PCSK9 endogeni	Prevenție primară accesibilă	Faza II 2027; aprobare 2031–2033
Vaccin tolerogenic ApoB	Expansiune Treg ApoB-specifici	BCV + autoimună suprapusă	Faza I 2026–2028
CAR-Treg anti-OxLDL	Treg redirecționate antigen	Refractar maximum tolerat	Faza I 2027–2029
Efavaleukin alfa (IL-2 mut.)	Expansiune Treg in vivo	Autoimună + ASCVD	Faza II/III 2027
Orticumab anti-OxLDL	IgM-mimetic terapeutic	Inflamație vasculară (FAI↑)	Faza II 2026
Modulatori epigenetici T	Stabilizare Treg, anti-trained immunity	ASCVD generală viitoare	2030+

Mesaje-cheie

- Statinele, colchicina, agoniștii GLP-1 și iSGLT2 modulează deja indirect imunitatea adaptativă cardiovasculară.
- ZEUS (anti-IL-6) și aprobările anti-Lp(a) (pelacarsen, olpasiran) vor schimba practica în 2026–2027.
- VERVE-102 (CRISPR base editing PCSK9) deschide era editării genomice cardiovasculare – aprobare anticipată 2028–2030.
- Faza I umană vaccin tolerogenic ApoB și CAR-Treg anti-OxLDL: anticipată 2026–2029.
- Selecția pacientului pilot: autoimună suprapusă, CHIP+, hsCRP↑ persistent, Lp(a)↑, HIV+ cu inflamație reziduală.

4.10. Limite, controverse și agenda de cercetare

În pofida progresului conceptual și preclinic remarcabil, frontiera imunității adaptive în ateroscleroză rămâne dominată de incertitudini importante care vor modela cercetarea deceniului următor.

4.10.1. Heterogenitatea HLA și aplicabilitatea cross-populații

Majoritatea peptidelor ApoB validate preclinic au fost selectate pentru legare la haplotipuri HLA-DR comune în populațiile europene (DRB1*0401, DRB1*0301). Aplicabilitatea lor la populațiile asiatice, africane sau hispanic-latine este incertă. Vaccinurile tolerogenice trebuie să acopere majoritatea variabilității HLA – fie prin peptide promiscue (legare la multiple haplotipuri, ca P18, P265, P295), fie prin cocktail-uri multiepitop, fie prin platforme bazate pe proteine recombinante ApoB cu prezentare „antigen-agnostică" față de HLA (152). Aceasta este o provocare structurală care va necesita probabil un program de validare HLA-specific pentru fiecare populație țintă.

4.10.2. Riscul autoimun „de revers"

Inducerea expansiunii Treg ApoB-specifici poate teoretic produce efecte off-target nedorite. Treg-urile induse pot suprima răspunsuri imune adaptative legitime – antitumorale, antimicrobiene, autoimune protective. Riscurile teoretice includ: (i) creșterea incidenței anumitor cancere imunmediate (melanoam, cancere cu sarcină mutațională înaltă); (ii) reactivarea infecțiilor latente (tuberculoză, virusuri herpes); (iii) declanșarea sau agravarea bolilor demielinizante prin pierderea controlului anti-mielină; (iv) miocardita autoimună paradoxală (122). Aceste riscuri sunt teoretice și nu au fost observate în studii preclinice până în prezent, dar urmărirea pe termen lung va fi indispensabilă în trialurile umane.

4.10.3. Durabilitatea răspunsului și nevoia de boost-uri

Răspunsul Treg indus prin vaccinare tolerogenică pare să se diminueze în timp, atât în modele animale cât și în răspunsuri analoge la om (125). Frecvența necesară a boost-urilor – anuală, bianuală, sau mai rar – și protocolul optim sunt încă nedeterminate. Aceasta are implicații majore pentru complianța pe termen lung și pentru costul cumulativ al strategiei.

4.10.4. Lipsa biomarkerilor serici simpli

Treg-urile ApoB-specifici sunt detectabile prin tehnici sofisticate (peptide-MHC tetramer flow-cytometry, scRNA-seq + TCR-seq) care nu sunt scalabile clinic. Lipsa unui biomarker seric simplu – analog hsCRP pentru inflamația sistemică sau LDL-C pentru lipide – împiedică monitorizarea de rutină a răspunsului la vaccinare tolerogenică. Dezvoltarea unor surrogate-uri (raport IgM/IgG anti-OxLDL, anumite citokine specifice, semnături proteomice) este o prioritate pentru frontiera clinică.

4.10.5. Costul și accesibilitatea globală

Vaccinurile efectoare anti-PCSK9 promit o reducere drastică a costului prevenției mediate de LDL-C (~50–100 USD/an vs. 5.000+ USD/an pentru mAb iPCSK9), cu impact major pentru sănătatea globală. În contrast, terapiile celulare CAR-Treg vor fi probabil terapii „elite” cu cost prohibitiv (>500.000 USD per pacient inițial), accesibile doar pacienților cu acoperire de asigurare premium sau cu boală refractară documentată. Aceste extreme creează un peisaj inegalitar care va trebui gestionat la nivel de politici de sănătate.

4.10.6. Agenda de cercetare prioritară pentru deceniul 2026–2035

Următoarele direcții constituie prioritățile cercetării în imunitatea adaptativă cardiovasculară:

- Caracterizarea repertoriului TCR anti-ApoB la cohortele umane diverse (European Heart Network Adaptive Immunity Consortium, Atherosclerosis T Cell Atlas).
- Dezvoltarea biomarkerilor serici scalabili pentru monitorizarea răspunsului Treg ApoB-specifici.
- Vaccinuri tolerogenice multiepitop cu acoperire HLA cross-populații, validate în modele umanizate.
- Combinatorii rationale (vaccinare tolerogenică + colchicină; CAR-Treg + statină + iPCSK9) testate prin trialuri factoriale.
- Stratificarea prin genotiparea CHIP de rutină și markeri ai imunității adaptative și biomarkeri imuni adaptați (Treg/T efector ratio, IgM/IgG anti-OxLDL).

- Strategii de prevenție primară în populații cu risc înalt determinat genetic (HeFH, Lp(a)↑↑↑, scor poligenic top 5%) – unde colesterol-years cumulative justifică intervenție timpurie.
- Modele de cost-eficacitate care să ghideze adoptarea terapiilor noi în sistemele de sănătate europene și emergente.

Mesaje-cheie
- Heterogenitatea HLA cross-populații este o provocare structurală pentru vaccinurile tolerogenice ApoB.
- Riscul autoimun „de revers" (cancer, infecții, demielinizare) rămâne teoretic; trebuie urmărit în trialurile pivot.
- Durabilitatea răspunsului Treg și frecvența boost-urilor necesare sunt incerte – implicații majore pentru complianță.
- Lipsa biomarkerilor serici simpli pentru monitorizarea Treg ApoB-specifici este obstacol pentru aplicarea clinică de rutină.
- Costul extrem de inegal între vaccin anti-PCSK9 (~100 USD/an) și CAR-Treg (>500.000 USD inițial) va modela accesibilitatea globală.

4.11. Concluzii

Capitolul de față a integrat dovezile contemporane privind rolul imunității adaptative în ateroscleroză, conturând tranziția conceptuală de la o paradigmă centrată exclusiv pe imunitatea înnăscută la una care recunoaște componenta antigen-specifică ca element fundamental al patogenezei. ApoB-100 emerge ca autoantigen central, iar dezechilibrul Th1/Th17 versus Treg, alături de structurile limfoide terțiare adventiceale (ATLO) și de maturarea afinității anticorpilor anti-OxLDL, definesc semnătura imunologică a plăcii aterosclerotice avansate.

Această reconceptualizare are consecințe terapeutice concrete. Frontiera vaccinală cardiovasculară s-a împărțit în două direcții complementare: vaccinurile efectoare anti-PCSK9 (și extensiile lor către CETP, ANGPTL3, Lp(a)), care urmăresc reducerea durabilă a substratului lipidic, și vaccinurile tolerogenice anti-ApoB, care urmăresc reeducarea răspunsului T spre un fenotip Treg atero-protector. Terapiile celulare – CAR-Treg anti-OxLDL, muteine IL-2 CD25-selective, orticumab – constituie cel mai avansat orizont al imunocardiologiei translaționale, iar primele date umane (proof-of-concept 2025) deschid posibilitatea unei intervenții antigenspecifice asupra plăcii.

Integrarea imunosenescenței și a hematopoiezei clonale (CHIP) în paradigma adaptativă a aterosclerozei conectează îmbătrânirea imună cu riscul cardiovascular rezidual și fundamentează o stratificare bazată pe profil mutațional somatic. În același timp, agenda translațională rămâne dominată de provocări reale: heterogenitatea HLA și aplicabilitatea cross-populații, riscul autoimun „de revers", durabilitatea răspunsului tolerogenic, lipsa biomarkerilor serici simpli pentru monitorizare și costul inegal al diferitelor strategii.

Pe termen scurt, modularea indirectă a răspunsului T prin statine, colchicină și agoniști GLP-1 rămâne instrumentul disponibil al clinicianului, în timp ce orizontul 2027–2030 va aduce probabil rezultatele ZEUS, primele faze umane de vaccinare tolerogenică ApoB și extensiile programelor de editare genomică tip VERVE. Selecția pacientului pilot – cu risc inflamator rezidual, CHIP detectat și boală autoimună sistemică asociată – va fi decisivă pentru validarea clinică a acestor terapii. Imunitatea adaptativă nu mai este o curiozitate fundamentală, ci o nouă axă terapeutică a cardiologiei preventive moderne, integrată organic cu controlul lipidic, metabolic și antiinflamator generic discutat în capitolele anterioare.

4.12. Anexă – Viniete clinice ilustrative

Aplicarea conceptelor de imunitate adaptativă în contexte clinice tipice

Următoarele trei cazuri clinice ilustrative – bazate pe situații întâlnite frecvent în practica cardiologică contemporană – exemplifică modul în care conceptele de imunitate adaptativă pot deveni relevante operațional. Cazurile sunt fictive dar verosimile, sintetizând situații tipice din experiența clinică pentru a ilustra raționamentul terapeutic actual și anticipat.

Vinieta clinică 1 – **Pacientul cu risc inflamator rezidual și CHIP detectat**

Prezentare: Bărbat, 64 ani, boală coronariană documentată cu IMA inferior tratat prin PCI primar cu DES, în urmă cu 3 ani. Sub tratament optim: rosuvastatină 40 mg, ezetimib 10 mg, alirocumab 150 mg/14 zile (LDL-C 38 mg/dL), aspirină 81 mg, beta-blocant, IECA. Fără diabet, fără fumat. Profil clinic clasic „bine optimizat".

Provocare: Pacientul prezintă un episod de angină instabilă la 18 luni post-IMA, fără elevare de troponină. Angiografia coronariană arată progresia stenozei distale pe IVA, fără indicație de PCI complementar. Biomarkerii: hsCRP 4,2 mg/L (persistent ≥2 mg/L la 3 măsurători consecutive în ultimele 6 luni), Lp(a) 22 mg/dL (normal), HbA1c 5,4%, hemogramă normală.

Decizie clinică în 2026: Pacientul prezintă risc inflamator rezidual dominant cu LDL-C și Lp(a) deja controlate optim. Se decide: (i) inițierea colchicinei 0,5 mg/zi conform LoDoCo2; (ii) screening genomic pentru CHIP – care detectează mutație TET2 (VAF 8,2%); (iii) intensificarea controlului factorilor inflamatori subclinici (dietă antiinflamatoare, exercițiu, somn).

Așteptare 2027: Dacă rezultatele ZEUS confirmă reducerea MACE la pacienții cu hsCRP ≥2 mg/L sub ziltivekimab, pacientul devine candidat ideal – cu beneficiu probabil amplificat de status CHIP-TET2+. Stratificarea biomarker-driven (hsCRP + CHIP genotyping) ar putea anticipa o reducere relativă de risc de 50–60% pe IL-6 blockade.

Orizont 2030: Eventual candidat pentru terapie celulară CAR-Treg dacă progresia continuă sub terapie maximă farmacologică tolerată.
Combinația imunomodulare adaptativă (CAR-Treg) + blocada IL-6 (ziltivekimab) ar putea constitui 'standard de aur' pentru pacientul refractar inflamator.

Vinieta clinică 2 – Femeia cu lupus eritematos sistemic și ateroscleroză accelerată

Prezentare: Femeie, 42 ani, LES diagnosticat la 28 ani, în remisiune sub hidroxiclorochină 200 mg și prednison 5 mg. Anti-ADNdb pozitiv, complement normal, fără manifestări active de organ. Imagistică cardiacă de rutină în cadrul unui studiu de screening detectează: scor de calciu coronarian 145 Agatston (peste percentila 75 pentru vârstă/sex), placă neacalcificată moderată pe IVA proximală, FAI pericoronarian crescut (>−70,1 HU).

Provocare: Boală aterosclerotică subclinică accelerată în contextul LES, fără factori de risc clasici proeminenți (LDL-C 118 mg/dL, fără hipertensiune, fără fumat, fără diabet). Riscul cardiovascular la 10 ani conform SCORE2 = 3% (categoria scăzut), dar fenotipul imagistic indică risc real semnificativ – discrepanță tipică între scorurile clasice și fenotipul aterosclerotic la pacienții cu boală autoimună sistemică.

Decizie clinică în 2026: (i) Inițierea statinei (rosuvastatină 20 mg) cu obiectiv LDL-C <70 mg/dL conform principiului „inflammation × LDL = risc cumulativ"; (ii) menținerea hidroxiclorochinei (efect ateroprotector cardiovascular documentat la pacienții LES); (iii) discuție despre adăugarea colchicinei la dozele mici (0,5 mg/zi) – cu prudență având în vedere interacțiunile potențiale; (iv) urmărire imagistică prin CCTA cu FAI la 12 luni.

Așteptare 2027–2030: Pacienta este un candidat ideal pentru fazele I/II ale vaccinurilor tolerogenice anti-ApoB. Profilul autoimun preexistent crește probabilitatea răspunsului Treg adecvat, iar atero-protecția poate avea efect

dublu – controlul componentei autoimune sistemice (LES) și a celei vasculare (ApoB-specifică). Aceeași logică se aplică pentru efavaleukin alfa (IL-2 mut. CD25-selectiv), aflat în trialuri LES cu posibilă extensie cardiovasculară.

Considerație etică/operațională: Pacientul cu boală autoimună sistemică suprapusă reprezintă probabil cea mai potrivită populație pilot pentru imunoterapia cardiovasculară de generație nouă – profilul risc/beneficiu este cel mai favorabil, deoarece intervenția adresează două probleme simultan și pacientul este deja familiarizat cu imunomodularea cronică.

Vinieta clinică 3 – **Tânărul cu hipercolesterolemie familială heterozigotă**

Prezentare: Bărbat, 32 ani, HeFH genetic confirmată (mutație LDLR p.W577R, transmitere maternă). LDL-C pretratament 312 mg/dL, sub tratament cu rosuvastatină 40 mg + ezetimib 10 mg + evolocumab 140 mg/14 zile, LDL-C 78 mg/dL. Lp(a) 78 mg/dL (crescut). Familie cu istoric IMA prematur (tatăl IMA la 39 ani, fratele cu boală coronariană la 35 ani). Aderență terapeutică suboptimală raportată – uitarea evolocumabului în 40% din administrări.

Provocare: Risc cardiovascular extrem de înalt determinat genetic (HeFH + Lp(a) crescut + istoric familial sever). LDL-C încă suboptimal față de obiectiv (<55 mg/dL). Provocarea aderenței terapeutice pe termen lung este majoră într-o boală cronică asimptomatică la o vârstă tânără.

Decizie clinică în 2026: (i) Optimizarea regimului farmacologic prin tranziția la inclisiran (2 doze/an SC) pentru a îmbunătăți aderența; (ii) considerarea adăugării bempedoic acid pentru reducerea adițională a LDL-C; (iii) discuție despre pelacarsen (anti-Lp(a) ASO) după aprobare anticipată în 2026–2027; (iv) consiliere genetică pentru rude de gradul I.

Așteptare 2028–2030: Pacientul este un candidat de top pentru VERVE-102 (CRISPR base editing PCSK9). O singură doză ar putea oferi reducere permanentă de LDL-C cu 50–60%, eliminând problema aderenței. Cumulat cu pelacarsen pentru Lp(a) și statină, fenotipul lipidic ar fi practic optimizat permanent. Acest caz ilustrează tranziția conceptuală de la terapie cronică la intervenție unică curativă pentru hipercolesterolemia genetic determinată.

Orizont 2032+: Pentru subgrupul tânăr cu HeFH și boală subclinică imagistică deja prezentă, vaccinarea anti-PCSK9 efectoare (AT04A next-gen sau analogi) ar putea constitui o opțiune complementară – administrare anuală pentru menținerea reducerii LDL-C în paralel cu editare CRISPR permanentă. Combinația ar oferi o redundanță biolog ică valoroasă pentru pacientul cu risc genetic extrem.

Sinteză operațională a celor trei cazuri

Cele trei viniete ilustrează trei paradigme distincte ale imunocardiologiei contemporane. Cazul 1 (CHIP + inflamație reziduală) reprezintă viitorul imediat:stratificarea ghidată de markeri biologici pentru terapii antiinflamatorii (colchicină, ziltivekimab) deja disponibile sau iminente. Cazul 2 (LES + ateroscleroză subclinică accelerată) reprezintă populația pilot ideală pentru imunoterapia cardiovasculară de generație nouă (vaccinuri tolerogenice ApoB, IL-2 muteine, CAR-Treg). Cazul 3 (HeFH + Lp(a)↑) reprezintă orizontul terapeutic 2028 –2032 cu editare genomică (VERVE-102) și terapii anti-Lp(a) avansate.

Conexiunea celor trei cazuri este aceea că, pentru fiecare, intervențiile clasice (statine, iPCSK9, antiplachetare) sunt sau au fost optime conform standardelor actuale, dar pacientul rămâne cu risc rezidual care necesită stratificare biomarker -driven și terapii antigen-specifice de generație nouă. Această paradigmă – terapia maximă convențională + stratificare biomarker + imunomodulare antigen-specifică – va caracteriza probabil practica cardiologică a deceniului 2028–2035.

Mesaje-cheie

- Pacientul cu CHIP-TET2+ și hsCRP↑ persistent: candidat ideal pentru blocada IL-6 (ziltivekimab) – reducere MACE anticipată 50–60%.
- Pacienta cu LES + ateroscleroză subclinică accelerată: populație pilot pentru vaccinuri tolerogenice ApoB și IL-2 muteine – beneficiu dublu.
- Tânărul cu HeFH + Lp(a)↑: candidat pentru editare genomică PCSK9 (VERVE-102) + ASO anti-Lp(a) (pelacarsen) – intervenție unică curativă vs. terapie cronică.
- Paradigma 2028–2035: terapie clasică optimă + stratificare biomarker + imunomodulare antigen-specifică.
- Imunocardiologia adaptativă va schimba structural cardiologia preventivă în următorul deceniu.

Bibliografie

1. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):56.
2. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352(16):1685–1695.
3. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK, et al. Inflammation and cardiovascular disease: 2025 ACC scientific statement. J Am Coll Cardiol. 2026;87(11):1381–1404.

4. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease (CANTOS). N Engl J Med. 2017;377(12):1119–1131.
5. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction (COLCOT). N Engl J Med. 2019;381(26):2497–2505.
6. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease (LoDoCo2). N Engl J Med. 2020;383(19):1838–1847.
7. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE). Lancet. 2021;397(10289):2060–2069.
8. Wirka RC, Wagh D, Paik DT, Pjanic M, Nguyen T, Miller CL, et al. Atheroprotective roles of smooth muscle cell phenotypic modulation and the TCF21 disease gene. Nat Med. 2019;25(8):1280–1289.
9. Fernandez DM, Rahman AH, Fernandez NF, Chudnovskiy A, Amir ED, Amadori L, et al. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques. Nat Med. 2019;25(10):1576–1588.
10. Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. Nat Rev Immunol. 2022;22(4):251–265.
11. Slütter B, Ley K. Editorial: Adaptive immunity in atherosclerosis. Front Immunol. 2024;15:1440283.
12. Wolf D, Gerhardt T, Winkels H, Michel NA, Pramod AB, Ghosheh Y, et al. Pathogenic autoimmunity in atherosclerosis evolves from initially protective ApoB-reactive CD4+ T regulatory cells. Circulation. 2020;142(13):1279–1293. 13. Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2020;17(7):387–401.
14. Khan A, Ley K. Immunotherapy for atherosclerosis by targeting proinflammatory T cells. Cell Res. 2024;34(7):467–468.
15. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. Nat Immunol. 2011;12(3):204–212.
16. Palinski W, Witztum JL. Immune responses to oxidative modifications of LDL. Trends Cardiovasc Med. 2000;10(8):325–330.
17. Roy P, Ali AJ, Kobiyama K, Ghosheh Y, Ley K. Opportunities for an atherosclerosis vaccine: from mice to humans. Vaccine. 2020;38(28):4495–4506.
18. Schwab RD, Degaramo D, Hong SJ, Bi X, Faruqi A, Aguilar W, et al. OxLDLtargeted chimeric antigen receptor T regulatory cells reduce atherosclerotic plaque development. Circulation. 2025;152(1):e1–e15.
19. Honjo T, Chyu KY, Dimayuga PC, Yano J, Lio WM, Trinidad P, et al. ApoB100 peptide–linked nanoparticles reduce atherosclerosis. JCI Insight. 2022;7(13):e160741.
20. Sage AP, Tsiantoulas D, Binder CJ, Mallat Z. The multiple faces of B cells in atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2019;16(3):180–196.

21. Witztum JL, Lichtman AH. The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis. Annu Rev Pathol. 2014;9:73–102.
22. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. Immunity. 2017;47(4):621–634.
23. Pradhan AD, Aday AW, Rose LM, Ridker PM. Residual inflammatory risk on treatment with PCSK9 inhibition and statin therapy. Circulation. 2018;138(2):141–149.
24. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). Immunol Today. 1993;14(9):426–430.
25. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;353(1):46–57.
26. American College of Cardiology. New ACC scientific statement details role of inflammation in CVD [Internet]. Washington (DC): ACC; 2025.
27. Civeira F, Tejedor MT, Mateo-Gallego R, Cofán M, Lamiquiz-Moneo I. Vaccine against PCSK9: from passive to active immunization for the prevention of atherosclerosis. J Thorac Dis. 2017;9(11):4159–4162.
28. Landlinger C, Pouwer MG, Juno C, van der Hoorn JWA, Pieterman EJ, Jukema JW, et al. The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE*3Leiden.CETP mice. Eur Heart J. 2017;38(32):2499–2507.
29. Zhao TX, Sriranjan RS, Tuong ZK, Lu Y, Sage AP, Nus M, et al. Regulatory T cell expansion by a highly CD25-dependent IL-2 mutein arrests atherosclerosis. Atherosclerosis. 2021;339:13–22.
30. Mallat Z. Regulatory T cell responses: a possible new target for atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2019;30(5):353–358.
31. Winkels H, Ehinger E, Vassallo M, Buscher K, Dinh HQ, Kobiyama K, et al. Atlas of the immune cell repertoire in mouse atherosclerosis by single-cell RNA sequencing and mass cytometry. Circ Res. 2018;122(12):1675–1688.
32. Buono C, Binder CJ, Stavrakis G, Witztum JL, Glimcher LH, Lichtman AH. Tbet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(5):1596–1601.
33. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. Annu Rev Immunol. 2009;27:165–197.
34. Stoneman V, Braganza D, Figg N, Mercer J, Lang R, Goddard M, et al. Monocyte/macrophage suppression in CD11b diphtheria toxin receptor transgenic mice differentially affects atherogenesis and established plaques. Circ Res. 2007;100(6):884–893.
35. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. IFN-gamma deficiency exerts gender-specific effects on atherogenesis in apoE−/− mice. J Interferon Cytokine Res. 2002;22(6):661–670.
36. Gupta S, Pablo AM, Jiang X, Wang N, Tall AR, Schindler C. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice. J Clin Invest. 1997;99(11):2752–2761.

37. Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. Cardiovasc Res. 2008;79(3):360–376.
38. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. Annu Rev Immunol. 2009;27:485–517.
39. van Es T, van Puijvelde GH, Ramos OH, Segers FM, Joosten LA, van den Berg WB, et al. Attenuated atherosclerosis upon IL-17R signaling disruption in LDLr deficient mice. Biochem Biophys Res Commun. 2009;388(2):261–265.
40. Smith E, Prasad KM, Butcher M, Dobrian A, Kolls JK, Ley K, et al. Blockade of interleukin-17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein Edeficient mice. Circulation. 2010;121(15):1746–1755.
41. Taleb S, Romain M, Ramkhelawon B, Uyttenhove C, Pasterkamp G, Herbin O, et al. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. J Exp Med. 2009;206(10):2067–2077.
42. Gisterå A, Robertson AK, Andersson J, Ketelhuth DF, Ovchinnikova O, Nilsson SK, et al. Transforming growth factor-β signaling in T cells promotes stabilization of atherosclerotic plaques through an interleukin-17-dependent pathway. Sci Transl Med. 2013;5(196):196ra100.
43. Egeberg A, Skov L, Joshi AA, Mallbris L, Gislason GH, Wu JJ, et al. The relationship between duration of psoriasis, vascular inflammation, and cardiovascular events. J Am Acad Dermatol. 2017;77(4):650–656.e3.
44. Elnabawi YA, Garshick MS, Tawil M, Barrett TJ, Fisher EA, Lo Sicco K, et al. CCL20 in psoriasis: a potential biomarker of disease severity, inflammation, and cardiovascular disease. J Am Acad Dermatol. 2021;84(4):913–920.
45. Cardilo-Reis L, Gruber S, Schreier SM, Drechsler M, Papac-Milicevic N, Weber C, et al. Interleukin-13 protects from atherosclerosis and modulates plaque composition by skewing the macrophage phenotype. EMBO Mol Med. 2012;4(10):1072–1086.
46. Lippi G, Sanchis-Gomar F. The paradoxical relationship between serum uric acid, allergic disorders, and cardiovascular outcomes. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(13):1366–1369.
47. Ali AJ, Makings J, Ley K. Regulatory T cell stability and plasticity in atherosclerosis. Cells. 2020;9(12):2665.
48. Foks AC, Lichtman AH, Kuiper J. Treating atherosclerosis with regulatory T cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(2):280–287.
49. Klingenberg R, Gerdes N, Badeau RM, Gisterå A, Strodthoff D, Ketelhuth DF, et al. Depletion of FOXP3+ regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis. J Clin Invest. 2013;123(3):1323–1334.
50. Cochain C, Saliba AE, Zernecke A. Single-cell RNA-seq reveals the transcriptional landscape and heterogeneity of aortic macrophages in murine atherosclerosis. Circ Res. 2018;122(12):1661–1674.
51. Cochain C, Koch M, Chaudhari SM, Busch M, Pelisek J, Boon L, et al. CD8+ T cells regulate monopoiesis and circulating Ly6Chigh monocyte levels in atherosclerosis in mice. Circ Res. 2015;117(3):244–253.

52. Kyaw T, Winship A, Tay C, Kanellakis P, Hosseini H, Cao A, et al. Cytotoxic and proinflammatory CD8+ T lymphocytes promote development of vulnerable atherosclerotic plaques in ApoE-deficient mice. Circulation. 2013;127(9):1028–1039.
53. Zhou J, Dimayuga PC, Zhao X, Yano J, Lio WM, Trinidad P, et al. CD8(+)CD25(+) T cells reduce atherosclerosis in apoE(−/−) mice. Biochem Biophys Res Commun. 2014;443(3):864–870.
54. Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes: the way forward from mechanisms to precision treatment. Circulation. 2017;136(12):1155–1166.
55. Quillard T, Araújo HA, Franck G, Shvartz E, Sukhova G, Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. Eur Heart J. 2015;36(22):1394–1404.
56. Vu DM, Tai A, Tatro JB, Karas RH, Huber BT, Beasley D. γδT cells are prevalent in the proximal aorta and drive nascent atherosclerotic lesion progression and neutrophilia in hypercholesterolemic mice. PLoS One. 2014;9(10):e109416.
57. Magalhaes I, Pingris K, Poitou C, Bessoles S, Venteclef N, Kiaf B, et al. Mucosal-associated invariant T cell alterations in obese and type 2 diabetic patients. J Clin Invest. 2015;125(4):1752–1762.
58. Tupin E, Nicoletti A, Elhage R, Rudling M, Ljunggren HG, Hansson GK, et al. CD1d-dependent activation of NKT cells aggravates atherosclerosis. J Exp Med. 2004;199(3):417–422.
59. Olofsson SO, Borèn J. Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis. J Intern Med. 2005;258(5):395–410.
60. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(12):2311–2316.
61. Hermansson A, Ketelhuth DF, Strodthoff D, Wurm M, Hansson EM, Nicoletti A, et al. Inhibition of T cell response to native low-density lipoprotein reduces atherosclerosis. J Exp Med. 2010;207(5):1081–1093.
62. Kobiyama K, Saigusa R, Ley K. Vaccination against atherosclerosis. Curr Opin Immunol. 2019;59:15–24.
63. Nilsson J, Hansson GK. Vaccination strategies and immune modulation of atherosclerosis. Circ Res. 2020;126(9):1281–1296.
64. Fredrikson GN, Söderberg I, Lindholm M, Dimayuga P, Chyu KY, Shah PK, et al. Inhibition of atherosclerosis in apoE-null mice by immunization with apoB100 peptide sequences. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(5):879–884.
65. Klingenberg R, Lebens M, Hermansson A, Fredrikson GN, Strodthoff D, Rudling M, et al. Intranasal immunization with an apolipoprotein B-100 fusion protein induces antigen-specific regulatory T cells and reduces atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(5):946–952.

66. Wigren M, Kolbus D, Dunér P, Ljungcrantz I, Söderberg I, Björkbacka H, et al. Evidence for a role of regulatory T cells in mediating the atheroprotective effect of apolipoprotein B peptide vaccine. J Intern Med. 2011;269(5):546–556.
67. Gisterå A, Klement ML, Polyzos KA, Mailer RKW, Duhlin A, Karlsson MCI, et al. LDL-reactive T cells regulate plasma cholesterol levels and development of atherosclerosis in humanized hypercholesterolemic mice. Circulation. 2018;138(22):2513–2526.
68. Kimura T, Tse K, McArdle S, Gerhardt T, Miller J, Mikulski Z, et al. Atheroprotective vaccination with MHC-II-restricted ApoB peptides induces peritoneal IL-10-producing CD4 T cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017;312(4):H781–H790.
69. Roy P, Sidney J, Lindestam Arlehamn CS, Phillips E, Mallal S, Suri A, et al. Immunodominant MHC-II (major histocompatibility complex II) restricted epitopes in human apolipoprotein B. Circ Res. 2022;131(3):258–276.
70. Saigusa R, Roy P, Freuchet A, Gulati R, Ghosheh Y, Suthahar SSA, et al. Single cell transcriptomics and TCR reconstruction reveal CD4 T cell response to MHC-II-restricted APOB epitope in human cardiovascular disease. Nat Cardiovasc Res. 2022;1(5):462–475.
71. Binder CJ, Hörkkö S, Dewan A, Chang MK, Kieu EP, Goodyear CS, et al. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between Streptococcus pneumoniae and oxidized LDL. Nat Med. 2003;9(6):736–743.
72. Tsiantoulas D, Diehl CJ, Witztum JL, Binder CJ. B cells and humoral immunity in atherosclerosis. Circ Res. 2014;114(11):1743–1756.
73. Tsimikas S, Brilakis ES, Lennon RJ, Miller ER, Witztum JL, McConnell JP, et al. Relationship of IgG and IgM autoantibodies to oxidized low-density lipoprotein with coronary artery disease and cardiovascular events. J Lipid Res. 2007;48(2):425–433.
74. van den Berg VJ, Vroegindewey MM, Kardys I, Boersma E, Haskard D, Hartley A, et al. Anti-oxidized LDL antibodies and coronary artery disease: a systematic review. Antioxidants (Basel). 2019;8(10):484.
75. Lewis MJ, Malik TH, Ehrenstein MR, Boyle JJ, Botto M, Haskard DO. Immunoglobulin M is required for protection against atherosclerosis in lowdensity lipoprotein receptor–deficient mice. Circulation. 2009;120(5):417–426.
76. Tay C, Kanellakis P, Hosseini H, Cao A, Toh BH, Bobik A, et al. B cell and CD4 T cell interactions promote development of atherosclerosis. Front Immunol. 2020;10:3046.
77. Mohanta SK, Yin C, Peng L, Srikakulapu P, Bontha V, Hu D, et al. Artery tertiary lymphoid organs contribute to innate and adaptive immune responses in advanced mouse atherosclerosis. Circ Res. 2014;114(11):1772–1787.
78. Yin C, Mohanta S, Maffia P, Habenicht AJR. Artery tertiary lymphoid organs: powerhouses of atherosclerosis immunity. Front Immunol. 2016;7:387.

79. Hu D, Mohanta SK, Yin C, Peng L, Ma Z, Srikakulapu P, et al. Artery tertiary lymphoid organs control aorta immunity and protect against atherosclerosis via vascular smooth muscle cell lymphotoxin β receptors. Immunity. 2015;42(6):1100–1115.
80. Tay C, Liu YH, Hosseini H, Kanellakis P, Cao A, Peter K, et al. B-cell-specific depletion of tumour necrosis factor alpha inhibits atherosclerosis development and plaque vulnerability to rupture by reducing cell death and inflammation. Cardiovasc Res. 2016;111(4):385–397.
81. Baumgarth N. The double life of a B-1 cell: self-reactivity selects for protective effector functions. Nat Rev Immunol. 2011;11(1):34–46.
82. Chou MY, Fogelstrand L, Hartvigsen K, Hansen LF, Woelkers D, Shaw PX, et al. Oxidation-specific epitopes are dominant targets of innate natural antibodies in mice and humans. J Clin Invest. 2009;119(5):1335–1349.
83. Kyaw T, Tay C, Krishnamurthi S, Kanellakis P, Agrotis A, Tipping P, et al. B1a B lymphocytes are atheroprotective by secreting natural IgM that increases IgM deposits and reduces necrotic cores in atherosclerotic lesions. Circ Res. 2011;109(8):830–840.
84. Karvonen J, Päivänsalo M, Kesäniemi YA, Hörkkö S. Immunoglobulin M type of autoantibodies to oxidized low-density lipoprotein has an inverse relation to carotid artery atherosclerosis. Circulation. 2003;108(17):2107–2112.
85. Grundtman C, Kreutmayer SB, Almanzar G, Wick MC, Wick G. Heat shock protein 60 and immune inflammatory responses in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(5):960–968.
86. Sage AP, Tsiantoulas D, Baker L, Harrison J, Masters L, Murphy D, et al. BAFF receptor deficiency reduces the development of atherosclerosis in mice–brief report. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(7):1573–1576.
87. Ait-Oufella H, Herbin O, Bouaziz JD, Binder CJ, Uyttenhove C, Laurans L, et al. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice. J Exp Med. 2010;207(8):1579–1587.
88. Provan SA, Berg IJ, Hammer HB, Mathiessen A, Kvien TK, Semb AG. The impact of newer biological disease modifying anti-rheumatic drugs on cardiovascular risk factors: a 12-month longitudinal study in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab, abatacept and tocilizumab. PLoS One. 2015;10(6):e0130709.
89. Sage AP, Nus M, Bagchi Chakraborty J, Tsiantoulas D, Newland SA, Finigan AJ, et al. X-box binding protein-1 dependent plasma cell responses limit the development of atherosclerosis. Circ Res. 2017;121(3):270–281.
90. Tsiantoulas D, Sage AP, Mallat Z, Binder CJ. Targeting B cells in atherosclerosis: closing the gap from bench to bedside. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(2):296–302.
91. O'Sullivan D, Sanin DE, Pearce EJ, Pearce EL. Metabolic interventions in the immune response to cancer. Nat Rev Immunol. 2019;19(5):324–335.
92. Buck MD, Sowell RT, Kaech SM, Pearce EL. Metabolic instruction of immunity. Cell. 2017;169(4):570–586.

93. Galván-Peña S, O'Neill LA. Metabolic reprogramming in macrophage polarization. Front Immunol. 2014;5:420.
94. Mueller MA, Beutner F, Teupser D, Ceglarek U, Thiery J. Prevention of atherosclerosis by the mTOR inhibitor everolimus in LDLR−/− mice despite severe hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2008;198(1):39–48.
95. Schirmer SH, Hohl M, Böhm M. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. Lancet. 2016;387(10024):1213–1223.
96. Bensinger SJ, Tontonoz P. Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors. Nature. 2008;454(7203):470–477.
97. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. Science. 2016;352(6284):aaf1098.
98. Bekkering S, Quintin J, Joosten LA, van der Meer JW, Netea MG, Riksen NP. Oxidized low-density lipoprotein induces long-term proinflammatory cytokine production and foam cell formation via epigenetic reprogramming of monocytes. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(8):1731–1738.
99. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;377(2):111–121.
100. Christ A, Bekkering S, Latz E, Riksen NP. Long-term activation of the innate immune system in atherosclerosis. Semin Immunol. 2016;28(4):384–393.
101. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N Engl J Med. 2014;371(26):2488–2498.
102. Svensson EC, Madar A, Campbell CD, He Y, Sultan M, Healey ML, et al. TET2-driven clonal hematopoiesis and response to canakinumab: an exploratory analysis of the CANTOS randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2022;7(5):521–528.
103. Bick AG, Pirruccello JP, Griffin GK, Gupta N, Gabriel S, Saleheen D, et al. Genetic interleukin 6 signaling deficiency attenuates cardiovascular risk in clonal hematopoiesis. Circulation. 2020;141(2):124–131.
104. Zeitlinger M, Bauer M, Reindl-Schwaighofer R, Stoekenbroek RM, Lambert G, Berger-Sieczkowski E, et al. A phase I study assessing the safety, tolerability, immunogenicity, and low-density lipoprotein cholesterol-lowering activity of immunotherapeutics targeting PCSK9. Eur J Clin Pharmacol. 2021;77(10):1473–1484.
105. Goryacheva OA, Khovanskaya VA. Active immunization against PCSK9 as a novel strategy in atherosclerosis prevention: progress and prospects. Curr Atheroscler Rep. 2024;26(1):11–19.
106. Pan Y, Zhou Y, Wu H, Chen X, Hu X, Zhang H, et al. A therapeutic peptide vaccine against PCSK9. Sci Rep. 2017;7(1):12534.
107. Kawakami R, Nozato Y, Nakagami H, Ikeda Y, Shimamura M, Yoshida S, et al. Development of vaccine for dyslipidemia targeted to a proprotein convertase

subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) epitope in mice. PLoS One. 2018;13(2):e0191895.
108. Wu D, Zhou Y, Pan Y, Li C, Wang Y, Chen F, et al. Vaccine against PCSK9 elicited in mice a long-lasting humoral immune response and reduced LDL cholesterol. Hum Vaccin Immunother. 2021;17(8):2467–2476.
109. Slütter B, Kuiper J. Tolerogenic vaccines for the treatment of cardiovascular diseases. eBioMedicine. 2020;57:102825.
110. Maxwell JR, Yadav R, Rossi RJ, Ruby CE, Weinberg AD, Aguila HL, et al. Janus kinase inhibitors and tolerogenic vaccines for autoimmunity. Front Immunol. 2024;15:1494499.
111. Lim H, Lee J, Tarjan B, Park H, Sgouroudis E, Nadeau KC. Mucosal tolerance for atherosclerosis prevention. Vaccines (Basel). 2023;11(5):979.
112. Tall AR, Rader DJ. Trials and tribulations of CETP inhibitors. Circ Res. 2018;122(1):106–112.
113. Pouwer MG, Pieterman EJ, Worms N, Keijzer N, Jukema JW, Gromada J, et al. Alirocumab, evinacumab, and atorvastatin triple therapy regresses plaque lesions and improves lesion composition in mice. J Lipid Res. 2020;61(3):365–375.
114. Wang S, Wu D, Wang X, Zhang Y, Zhao C, Wu Q, et al. Therapeutic immunization with a peptide vaccine against Lp(a) reduces plasma Lp(a) and aortic atherosclerosis. Atherosclerosis. 2024;390:117365.
115. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β-thalassemia (Casgevy). N Engl J Med. 2021;384(3):252–260.
116. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. Blood Cancer J. 2021;11(4):69.
117. Mizui M, Tsokos GC. Targeting regulatory T cells to treat patients with systemic lupus erythematosus. Front Immunol. 2018;9:786.
118. Bonaca MP, Sabatine MS, Murphy SA, Wiviott SD, Bohula EA, Mosenzon O, et al. Long-term clinical outcomes after the use of orticumab for cardiovascular inflammation. Circulation. 2024;150(12):1456–1467.
119. Farina CJ, Davidson MH, Shah PK, Stark C, Lu W, Shirodaria C, et al. Inhibition of oxidized low-density lipoprotein with orticumab inhibits coronary inflammation and reduces residual inflammatory risk in psoriasis. Cardiovasc Res. 2024;120(6):678–680.
120. Antoniades C, Tousoulis D, Vavlukis M, Fleming I, Duncker DJ, Eringa E, et al. Perivascular adipose tissue as a source of therapeutic targets and clinical biomarkers. Eur Heart J. 2023;44(38):3827–3844.
121. Aiello A, Riccardi F, Tatangelo P, De Crescenzo G, Quagliariello V, Maurea N, et al. Extracellular vesicles in cardiovascular medicine: state of the art and perspectives. Pharmaceutics. 2024;16(2):223.
122. Khan A, Roy P, Ley K. Breaking tolerance: the autoimmune aspect of atherosclerosis. Nat Rev Immunol. 2024;24(9):625–635.

123. Bluestone JA, Buckner JH, Fitch M, Gitelman SE, Gupta S, Hellerstein MK, et al. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells. Sci Transl Med. 2015;7(315):315ra189.
124. Esensten JH, Muller YD, Bluestone JA, Tang Q. Regulatory T-cell therapy for autoimmune and autoinflammatory diseases: the next frontier. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(6):1710–1718.
125. Ferreira LMR, Muller YD, Bluestone JA, Tang Q. Next-generation regulatory T cell therapy. Nat Rev Drug Discov. 2019;18(10):749–769.
126. Sage AP, Murphy D, Maffia P, Masters LM, Sabir SR, Baker LL, et al. MHC Class II–restricted antigen presentation by plasmacytoid dendritic cells drives proatherogenic T cell immunity. Circulation. 2014;130(16):1363–1373.
127. Schulte C, Zeller T. microRNA-based diagnostics and therapy in cardiovascular disease – summing up the facts. Cardiovasc Diagn Ther. 2015;5(1):17–36.
128. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(10):576–590.
129. Liuzzo G, Pedicino D, Vinci R, Crea F. Immunosenescence in atherosclerosis: a role for chronic viral infections. Curr Cardiol Rep. 2024;26(8):837–845.
130. Palmer DB. The effect of age on thymic function. Front Immunol. 2013;4:316.
131. Goronzy JJ, Weyand CM. Mechanisms underlying T cell ageing. Nat Rev Immunol. 2019;19(9):573–583.
132. Mongelli A, Mengozzi A, Geiger M, Gorica E, Mohammed SA, Paneni F, et al. Mechanisms in endocrinology: the role of accelerated aging in atherosclerosis. Eur Heart J. 2023;44(46):4823–4834.
133. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. N Engl J Med. 2014;371(26):2477–2487.
134. Bick AG, Weinstock JS, Nandakumar SK, Fulco CP, Bao EL, Zekavat SM, et al. Inherited causes of clonal haematopoiesis in 97,691 whole genomes. Nature. 2020;586(7831):763–768.
135. Cobo I, Tanaka T, Glass CK, Yeang C. Clonal hematopoiesis driven by DNMT3A and TET2 mutations: role in monocyte and macrophage biology and atherosclerotic cardiovascular disease. Curr Opin Hematol. 2022;29(1):1–7.
136. Marnell CS, Bick A, Natarajan P. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): linking somatic mutations, hematopoiesis, chronic inflammation and cardiovascular disease. J Mol Cell Cardiol. 2021;161:98–105.
137. Heyde A, Rohde D, McAlpine CS, Zhang S, Hoyer FF, Gerold JM, et al. Increased stem cell proliferation in atherosclerosis accelerates clonal hematopoiesis. Cell. 2021;184(5):1348–1361.e22.
138. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. Eur Heart J. 2017;38(32):2459–2472.

139. Mira E, Lacalle RA, Buesa JM, de Buitrago GG, Jiménez-Baranda S, GómezMoutón C, et al. Statins block the activation of T lymphocytes by inhibiting their isoprenylation. J Immunol. 2003;170(11):5450–5459.
140. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated Creactive protein (JUPITER). N Engl J Med. 2008;359(21):2195–2207.
141. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. Nat Med. 2000;6(12):1399–1402.
142. Robertson S, Martínez GJ, Payet CA, Barraclough JY, Celermajer DS, Bursill C, et al. Colchicine therapy in acute coronary syndrome patients acts on caspase-1 to suppress NLRP3 inflammasome monocyte activation. Clin Sci (Lond). 2016;130(14):1237–1246.
143. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. Cell Metab. 2016;24(1):15–30.
144. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes (SELECT). N Engl J Med. 2023;389(24):2221–2232.
145. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes (EMPA-REG OUTCOME). N Engl J Med. 2015;373(22):2117–2128.
146. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (DAPA-CKD). N Engl J Med. 2020;383(15):1436–1446.
147. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction (EMPERORPreserved). N Engl J Med. 2021;385(16):1451–1461.
148. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction (DAPA-HF). N Engl J Med. 2019;381(21):1995–2008.
149. Lehmann LH, Kallistratos M, Wagner C, Krittmann K, Kathiresan S, Hovingh GK, et al. In vivo CRISPR base editing of PCSK9 in humans with heterozygous familial hypercholesterolemia and atherosclerotic cardiovascular disease (Heart-2). N Engl J Med. 2025;393(8):721–731.
150. Musunuru K. CRISPR base editing: a single edit could provide a one-shot treatment for cardiovascular disease. Trends Cardiovasc Med. 2024;34(8):573–580.
151. Califf RM. Translating laboratory innovation to clinical practice: a regulator's perspective. J Am Coll Cardiol. 2023;82(3):213–225.
152. Pinheiro LC, Reshetnyak E, Sterling MR, Levitan EB, Safford MM, Goyal P. Multiple chronic conditions, polypharmacy, and adherence to cardiovascular preventive therapies. JAMA Netw Open. 2024;7(2):e2354890.

Capitolul 5.
Imagistica modernă a inflamației și vulnerabilității de placă

Ghidul clinicianului – ce să cer, ce să citesc, ce să fac

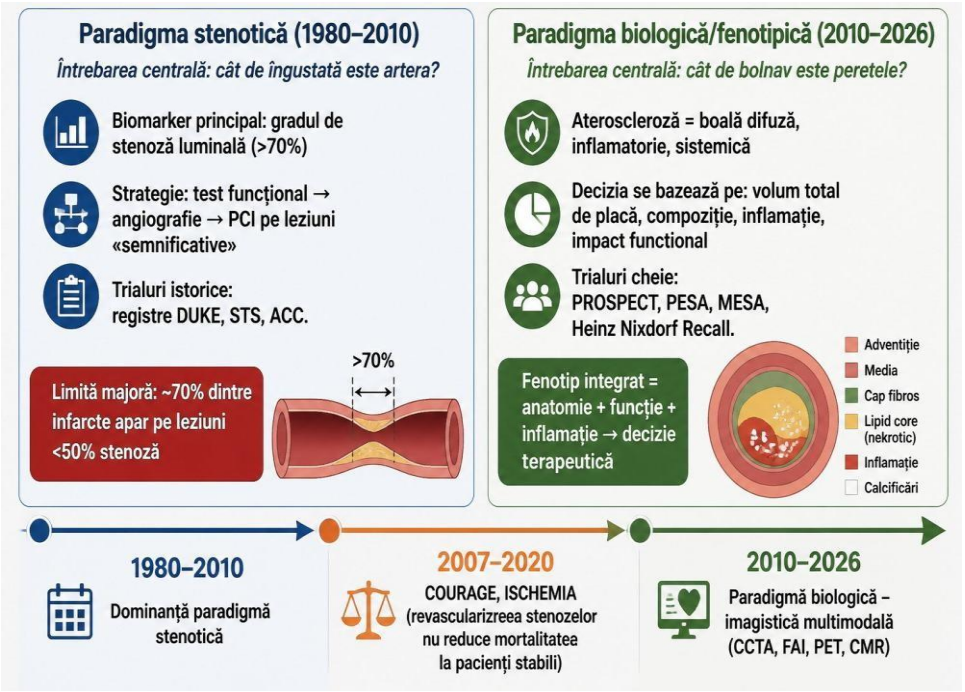


Figura 5.1. Rezumat vizual al Capitolului 5 – de la stenoză la fenotip de placă: schimbarea paradigmei (1980–2026).

(Stânga) Paradigma stenotică (1980–2010): întrebarea centrală „cât de îngustată este artera?"; biomarkerul principal – gradul de stenoză luminală >70%; strategia tipică – test funcțional → angiografie → PCI pe leziunile „semnificative"; trialuri istorice – registrele DUKE, STS, ACC. Limita majoră a paradigmei: ~70% dintre infarcte apar pe leziuni cu stenoză <50%. (Dreapta) Paradigma biologică/fenotipică (2010–2026): întrebarea centrală „cât de bolnav este peretele?"; ateroscleroza ca boală difuză, inflamatorie, sistemică; decizia se bazează pe volum total de placă, compoziție, inflamație și impact funcțional; trialuri-cheie – PROSPECT, PESA, MESA, Heinz Nixdorf Recall. Fenotip integrat = anatomie + funcție + inflamație → decizie terapeutică. (Jos) Cronologie: 1980–2010 dominanța paradigmei stenotice; 2007–2020 trialurile COURAGE și ISCHEMIA (revascularizarea stenozelor nu reduce mortalitatea la pacienții stabili); 2010–2026 paradigmă biologică susținută de imagistica multimodală (CCTA, FAI, PET, CMR).

5.1. Introducere – de ce imagistica a devenit decisivă în cardiologia preventivă

Imagistica cardiovasculară a parcurs, în două decenii, o tranziție conceptuală fundamentală: de la întrebarea „cât de îngustată este artera" (paradigma stenotică, 1980–2010) la întrebarea „cât de bolnav este peretele" (paradigma biologică, 2010–2026). Această schimbare nu este pur tehnologică; ea reflectă o reorganizare profundă a modului în care înțelegem însăși boala aterosclerotică (1–3).

O observație clinică incomodă a forțat schimbarea: majoritatea infarctelor miocardice acute la pacienți tineri apar pe leziuni cu stenoză sub 50% – clasificate „nesemnificative" după criteriile angiografice clasice. Studii longitudinale ample au confirmat că majoritatea sindromelor coronariene acute nu sunt determinate de severitatea stenozei, ci de fenotipul biologic al plăcii, de vulnerabilitatea ei: fibroaterom cu capac fibros subțire (TCFA), dimensiunea miezului necrotic, infiltratul inflamator, activitatea metaloproteinazelor matriceale și starea inflamatorie a țesutului adipos perivascular (4–7). Luând în considerare aceste lucruri, de multe ori nu este suficient să ne limităm doar la anatomia coronarină, care ne poate spune doar dacă avem sau nu stenoze. NU ne interesează numai anatomia coronariană, ci și caracterizarea compoziției placilor pentru a le putea trata mai agresiv, când este cazul, ce fac aceste plăci la nivelul circulației epicardice și al microcirculației, precum și care este gradul de ischemie indus.

Cardiologul practician contemporan se confruntă cu o paletă imagistică amplă din care trebuie să aleagă: scor de calciu coronarian (CAC), angio-CT coronariană (CCTA) cu fat attenuation index (FAI), tomografie cu emisie de pozitroni cu trasori variabili (^{13}N-NH_3, ^{18}F-FDG, ^{18}F-NaF), rezonanță magnetică cardiacă (CMR) cu mapping tisular, ultrasonografie intravasculară cu spectroscopie infraroșie (NIRS-IVUS), tomografie de coerență optică (OCT), CT-FFR, eco-stres, SPECT, angiografie invazivă cu rezervă de flux fracțional (FFR/iFR/RFR). Fiecare modalitate are un substrat biologic distinct, limite intrinseci, indicații specifice și un cost diferit. Selecția greșită – sau secvența greșită – produce risipă, iradiere inutilă, întârzieri diagnostice și, uneori, decizii terapeutice eronate (8– 10). Oricum alegem aceste investigații, ele trebuie să răspundă la câteva întrebări – dacă avem depuneri aterosclerotice la nivelul arterelor coronare, dacă aceste depuneri sunt semnificativ stenozante (peste 50%), dacă sunt stabile sau nu (placă stabilă vs. placă vulnerabilă), care este încarcătura de placă, precum și care este gradul de ischemie miocardică indusă.

Acest capitol este organizat ca un ghid pentru clinicianul practician. Pentru fiecare modalitate imagistică, răspundem sistematic la patru întrebări operaționale:

(i) Ce vede modalitatea imagistică aleasă– care este substratul biologic real al imaginii?;
(ii) Ce nu vede – care sunt limitele intrinseci care necesită completare prin altă modalitate?;
(iii) Când o cer – în ce situație clinică ghidurile recomandă modalitatea, și pentru ce populație țintă?;
(iv) Ce fac cu rezultatul – care este algoritmul decizional, ce intervenție terapeutică declanșează un rezultat pozitiv sau negativ?

5.1.1. De la stenoză la fenotipul plăcii – schimbarea paradigmei

Paradigma stenotică, dominantă în cardiologie până în jurul anului 2010, considera severitatea îngustării lumenului coronarian ca biomarker imagistic principal al riscului. Această perspectivă era fundamentată pe observații angiografice istorice (DUKE Cardiovascular Database, registrele STS și ACC), care arătau o corelație clară între numărul vaselor afectate de stenoze >70% și prognosticul la 5–10 ani. Strategia diagnostică tipică era testarea funcțională (eco-stres, SPECT, ergometrie) urmată de coronarografie în cazurile pozitive, cu revascularizare a stenozelor „semnificative anatomic" (11,12).

Mai multe descoperiri au erodat această paradigmă. În primul rând, studii anatomopatologice efectuate la pacienți decedați prin SCA au arătat că ~70% dintre rupturile fatale au loc pe plăci cu stenoză sub 70%, multe sub 50% (Naghavi et al. Circulation 2003 (4); Stone et al. PROSPECT NEJM 2011 (5)). În al doilea rând, trialul COURAGE (2007) (11) și, ulterior, ISCHEMIA (2020) (13) au demonstrat că, la pacienții stabili, revascularizarea stenozelor semnificative anatomic nu reduce mortalitatea CV față de tratamentul medical optim (11,13).

Studiul COURAGE (2007) (11)

Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation a fost publicat în NEJM în 2007 și a inclus 2.287 pacienți cu boală coronariană stabilă, randomizați între PCI plus terapie medicală optimă (OMT) versus OMT singură. Urmărirea mediană a fost de 4,6 ani.

Rezultatul cheie a fost că nu a existat nicio diferență semnificativă în endpoint-ul primar compus (deces din orice cauză plus infarct miocardic non-fatal) între cele două grupuri – aproximativ 19% în grupul PCI vs 18,5% în

grupul OMT. PCI a oferit o ameliorare mai rapidă a anginei în primii 1-3 ani, dar la 5 ani diferența s-a estompat, pentru că aproximativ o treime din pacienții din grupul OMT au necesitat eventual revascularizare.

Mesajul principal: la pacientul stabil, PCI nu salvează vieți și nu previne infarctul comparativ cu terapia medicală agresivă. Beneficiul este pe calitatea vieții și controlul simptomelor.

Limite importante care trebuie menționate într-un comentariu serios: în studiu s-au folosit predominant stenturi metalice simple (BMS), nu DES de generație nouă; pacienții cu anatomie de risc înalt (stenoză de trunchi comun, FE foarte redusă) au fost excluși; iar selecția anatomică nu a fost ghidată fiziologic (FFR/iFR), ceea ce înseamnă că s-au tratat și leziuni nesemnificative hemodinamic. Follow-up-ul extins (COURAGE 15 ani, publicat în 2015) a confirmat absența diferenței pe mortalitate.

Studiul ISCHEMIA (2020) (13)

International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches, publicat în NEJM în 2020, a fost gândit ca să răspundă tocmai criticilor aduse COURAGE. A inclus 5.179 pacienți cu boală coronariană stabilă și ischemie *moderată până la severă* documentată prin imagistică de stres sau test de efort, randomizați între strategie invazivă (angiografie plus revascularizare, predominant DES de generație nouă) plus OMT versus strategie conservatoare cu OMT și angiografie doar dacă OMT eșuează.

La 3,2 ani urmărire mediană, endpoint-ul primar (deces cardiovascular, IM, spitalizare pentru angină instabilă, insuficiență cardiacă sau stop cardiac resuscitat) a fost similar: 13,3% invaziv vs 15,5% conservator, fără diferență semnificativă statistic. A existat o curbă interesantă: în primele 6 luni mai multe evenimente periprocedurale în grupul invaziv (mai ales IM tip 4a legate de PCI), apoi o tendință de protecție tardivă, dar fără atingerea pragului de semnificație. Pe simptome – angină – și pe calitatea vieții, strategia invazivă a fost clar superioară, mai ales la cei cu angină frecventă.

Mesajul principal: chiar și cu ischemie moderată-severă documentată și cu tehnologie modernă (DES, FFR), strategia invazivă de rutină nu reduce evenimentele majore în sindroamele coronariene cronice. Beneficiul rămâne pe simptome.

Limite și nuanțe: pacienții cu stenoză de trunchi comun au fost excluși (screenați prin CT angio); pacienții cu FE <35% au fost excluși; follow-up-ul de 3,2 ani este relativ scurt pentru a surprinde diferențe pe mortalitate; și – punct important – analiza ISCHEMIA-EXTEND (publicată ulterior) a sugerat o reducere a mortalității cardiovasculare în grupul invaziv la 7 ani,

deși cu mortalitate non-cardiovasculară mai mare, deci mortalitatea totală a rămas neutră.

Cele două studii spun, în esență, același lucru cu 13 ani distanță și cu tehnologii diferite: **la pacientul cu boală coronariană stabilă fără leziuni de risc înalt anatomic, revascularizarea de rutină nu prelungește viața și nu previne infarctul comparativ cu terapia medicală optimă bine condusă.** Ce face revascularizarea este să amelioreze simptomele și calitatea vieții, mai eficient și mai rapid decât medicația singură.

Există și o critică elegantă care merită menționată: ambele studii au avut rate mari de crossover (pacienți din brațul conservator care au ajuns să fie revascularizați), ceea ce diluează diferența dintre grupuri în analiza intentionto-treat. Acesta nu invalidează rezultatele, dar arată că strategia conservatoare nu înseamnă „niciodată PCI", ci „PCI doar dacă e nevoie".

În al treilea rând, studii imagistice contemporane – PESA (14,15), MESA (16,17) și Heinz Nixdorf Recall (18,19) – au stabilit că extinderea aterosclerozei subclinice, cuantificată prin CAC, IMT carotidian sau încărcătura de placă la CCTA (plaque burden), este un predictor mai bun al evenimentelor decât simpla evaluare a stenozelor obstructive (14–25). Aceste trei cohorte epidemiologice mari au reconfigurat înțelegerea aterosclerozei subclinice și merită o discuție detaliată, întrucât împreună au furnizat fundamentul științific al imagisticii preventive cardiovasculare contemporane.

Studiul PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) (14,15)

PESA este un studiu prospectiv spaniol inițiat în 2010 de Valentín Fuster și echipa de la CNIC Madrid, în colaborare cu Banco Santander, ai cărui angajați constituie cohorta. A inclus aproximativ 4.184 de subiecți asimptomatici cu vârste între 40 și 54 de ani la înrolare, urmăriți imagistic la 3 și 6 ani, cu extensie planificată pe 15–20 de ani (14,15).

Particularitatea PESA este caracterizarea multi-teritorială și multi-modală a aterosclerozei subclinice: ecografie 3D pe carotide, aortă abdominală și artere iliofemurale, plus scor de calciu coronarian (CAC) prin CT. Practic, măsoară ateroscleroza oriunde poate fi detectată, nu doar în coronare.

Rezultatele cheie au fost frapante. Aproximativ 63% dintre subiecții de vârstă mijlocie, asimptomatici, aveau deja ateroscleroză subclinică detectabilă într-un teritoriu sau altul. Mai surprinzător, aproape jumătate dintre cei clasificați drept „risc cardiovascular scăzut" după SCORE sau Framingham aveau plăci subclinice. Teritoriul iliofemural a fost cel mai frecvent afectat, urmat de carotide, aortă și abia apoi coronare – ceea ce

sugerează că, dacă ne uităm doar la CAC, ratăm mulți pacienți cu boală precoce (15,20).

Sub-studiile PESA au adăugat dimensiuni importante: legătura între ateroscleroza subclinică și inflația arterială măsurată prin PET-FDG, asocierea cu durata și calitatea somnului (somn fragmentat = mai multă ateroscleroză, independent de factorii de risc tradiționali) și relația cu microbiomul intestinal și markerii metabolomici (21).

Mesajul fundamental al PESA: ateroscleroza începe mult mai devreme decât credeam, este frecventă la vârsta mijlocie chiar la oameni considerați „sănătoși", iar scorurile clasice de risc o subestimează sistematic la această grupă de vârstă.

Studiul MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) (16,17)

MESA este probabil cel mai influent studiu de cohortă cardiovasculară din ultimii 25 de ani. Inițiat în 2000 de NHLBI în SUA, a înrolat 6.814 subiecți între 45 și 84 de ani, asimptomatici la momentul includerii, din patru etnii: caucazieni, afro-americani, hispanici și chinezi-americani. Urmărirea continuă de peste 20 de ani, cu multiple examinări succesive (16,17).

Forța MESA stă în trei elemente: dimensiunea cohortei, diversitatea etnică (care a permis pentru prima dată cuantificarea diferențelor de risc între grupuri etnice în SUA) și combinația de imagistică cardiovasculară extinsă – CAC prin CT, IMT carotidian, MRI cardiac, funcție endotelială, biomarkeri inflamatori – cu follow-up clinic riguros.

Contribuțiile majore sunt multiple. Prima și cea mai citată: scorul de calciu coronarian este un predictor independent puternic al evenimentelor cardiovasculare, peste și dincolo de factorii de risc tradiționali. Un CAC = 0 conferă un risc foarte scăzut pe 10 ani (sub 5%) chiar la persoane considerate „cu risc intermediar" după ecuațiile clasice – conceptul de „power of zero" care a transformat stratificarea riscului. A doua contribuție majoră a fost dezvoltarea MESA Risk Score, care integrează CAC în calcularea riscului și care este folosit acum în ghidurile americane ACC/AHA și parțial în cele europene pentru reclasificarea pacienților la risc intermediar. Studiul a arătat că aproximativ 25–30% dintre pacienții reclasificați prin CAC își schimbă strategia de prevenție – fie escaladare la statină, fie de-escaladare (22,26).

Alte contribuții importante: caracterizarea diferențelor etnice (afro-americanii au CAC mai mic la același nivel de risc clinic, dar evenimente similare; chinezii-americani au cel mai scăzut burden de CAC), valoarea progresiei CAC ca predictor și legăturile între ateroscleroză subclinică și fibrilație atrială, insuficiență cardiacă cu FE prezervată sau demență.

Mesajul fundamental al MESA: CAC este cel mai bun reclasificator individual pentru riscul cardiovascular la pacientul intermediar, iar absența lui (CAC = 0) este unul dintre cei mai puternici predictori negativi din medicină.

Studiul Heinz Nixdorf Recall (HNR) (18,19)

HNR este pandantul european al MESA, condus de Erbel și Möhlenkamp la Essen, Germania, inițiat în 2000. A inclus 4.814 subiecți între 45 și 75 de ani din regiunea industrială Ruhr, urmăriți prospectiv pe peste 10 ani, cu examinări repetate. Numele vine de la fundația care a finanțat studiul, în memoria fondatorului companiei Nixdorf Computer. Designul este similar cu MESA, dar într-o populație europeană caucaziană, ceea ce a fost esențial pentru validarea conceptelor MESA dincolo de contextul american (18,19). HNR a confirmat valoarea predictivă a CAC într-o populație europeană și a arătat că CAC îmbunătățește semnificativ reclasificarea peste scorul Framingham și peste SCORE european. Studiul a furnizat date robuste pentru asocierea dintre expunerea la poluarea atmosferică (PM2.5, NO2) și progresia aterosclerozei subclinice – o contribuție specifică HNR, dat fiind contextul regiunii Ruhr, fost bazin industrial. Această linie de cercetare a influențat ulterior recunoașterea poluării ca factor de risc cardiovascular în ghidurile ESC (23,24).

HNR a contribuit și la înțelegerea relației dintre ateroscleroza subclinică și factori non-tradiționali: zgomotul de trafic nocturn, stresul psihosocial cronic, statutul socio-economic. Sub-analize importante au caracterizat valoarea adăugată a CAC peste markerii bazați pe ecografia carotidiană (IMT, plăci), arătând superioritatea CAC.

Mesajul fundamental al HNR: validarea europeană a CAC ca instrument de stratificare, plus extinderea înțelegerii determinanților „neconvenționali" ai aterosclerozei (mediu, stres, statut socio-economic).

Comentariu integrativ

Cele trei studii, deși cu design și populații diferite, conturează împreună o paradigmă unificată asupra aterosclerozei. Primul punct comun este demascarea inadecvării scorurilor clinice clasice. Framingham, SCORE 2 subestimează sau supraestimează riscul la procente importante din populație – în special la vârsta mijlocie, unde PESA arată boală subclinică frecventă în absența factorilor de risc, și la grupe etnice subreprezentate în studiile originare, unde MESA a documentat diferențe substanțiale. Imagistica subclinică reclasifică în sus sau în jos aproximativ un sfert până la o treime dintre pacienții la risc intermediar, ceea ce are consecințe practice directe asupra deciziei de a iniția statină sau aspirină.

Al doilea punct comun este conceptul de „arterial age” versus vârsta cronologică. Toate trei arată că ateroscleroza este un proces continuu care începe devreme, progresează silențios, iar la momentul evenimentului clinic are deja decenii de evoluție. PESA arată ce se întâmplă înainte de 55 de ani; MESA și HNR continuă povestea după. Împreună susțin filozofia prevenției primare precoce, agresive – ideea că „lifetime risk” contează mai mult decât „10-year risk” la cei tineri.

Al treilea punct, și poate cel mai important clinic, este rolul central al CAC. MESA și HNR au validat scorul de calciu coronarian în populații complementare, iar PESA a arătat că CAC nu este suficient singur la vârsta mijlocie, când prevalența calciului este mică dar plăcile non-calcificate sunt prezente, mai ales periferic. Ghidurile actuale ACC/AHA 2018 și ESC 2021 recomandă CAC ca instrument de reclasificare la pacientul cu risc intermediar – o recomandare care nu ar fi existat fără aceste cohorte (25,27).

Al patrulea punct, mai puțin discutat dar important, este expansiunea factorilor de risc. HNR a adăugat poluarea și zgomotul, PESA a adăugat somnul și microbiomul, MESA a caracterizat factorii psihosociali și disparitățile etnice. Modelul biomedical clasic – colesterol, tensiune, fumat, diabet – rămâne valid, dar este insuficient. Prevenția cardiovasculară modernă trebuie să integreze și acești determinanți contextuali.

Limitele comune merită menționate. Toate trei sunt studii observaționale, deci nu pot demonstra cauzalitate între ateroscleroza subclinică și intervenții specifice, deși studii randomizate ulterioare (precum SCOT-HEART pentru CT coronarian sau studiile pe statinele la pacienți cu CAC pozitiv) au confirmat utilitatea decizională. Generalizabilitatea este limitată de selecția cohortelor: angajați Santander în PESA, voluntari urbani în MESA și HNR, ceea ce poate introduce un bias spre o populație mai sănătoasă socio-economic. Costul și disponibilitatea imagisticii rămân probleme pentru implementarea pe scară largă. Implicațiile practice sunt totuși clare: la pacientul de vârstă mijlocie cu risc intermediar și incertitudine decizională, CAC este astăzi instrumentul cel mai bun de reclasificare; la pacientul tânăr cu istoric familial puternic, evaluarea multi-teritorială (ecografie carotidiană și femurală) poate identifica boala precoce când CAC este încă negativ; iar la nivel de sănătate publică, datele HNR susțin politicile de mediu ca strategie cardiovasculară.

Paradigma actuală – pe care o numim „paradigma biologică” sau „paradigma fenotipică” – consideră ateroscleroza o boală difuză, sistemică, inflamatorie, cu fenotipuri locale variabile. Imagistica modernă vizează caracterizarea fenotipului: ce grad de stenoză determină, ce volum total de placă, ce compoziție (stabilă vs. vulnerabilă), ce stare inflamatorie locală

(FAI), ce activitate metabolică (^{18}F-NaF, ^{18}F-FDG), ce repercusiune funcțională (FFR, iFR). Decizia terapeutică se ia pe baza fenotipului integrat, nu pe baza unei singure măsurători stenotice.

5.1.2. Ce înseamnă „placă vulnerabilă" în 2026 – actualizarea definiției

Conceptul de placă vulnerabilă a fost introdus de Muller, Tofler și Stone în 1989 ca placă predispusă la ruptură și la formarea de tromb supradugat. Definiția histopatologică clasică, consacrată prin lucrările lui Virmani și Falk, includea: (i) capac fibros subțire (sub 65 µm); (ii) miez necrotic mare (peste 25–40% din volumul plăcii); (iii) infiltrat inflamator dens cu macrofage; (iv) microcalcificări de tipul „spotty calcifications"; (v) remodelaj pozitiv (creșterea diametrului extern al arterei fără îngustarea lumenului în primele faze); (vi) hemoragie intraplacă; (vii) neovascularizație din vasa vasorum (28,29).

Acest concept rămâne valabil, dar a evoluat în două direcții importante. În primul rând, eroziunea de placă a fost recunoscută ca mecanism alternativ al rupturii – responsabil de aproximativ 25–40% dintre sindroamele coronariene acute, mai frecvent la femei și fumători, cu un profil patologic distinct (neutrofile și NETs, fără ruptură detectabilă a capsulei fibroase). OCT a permis, pentru prima dată, diferențierea in vivo a celor două mecanisme (Jia et al., JACC 2013; Saia et al., JACC Cardiovasc Imaging 2015) (30,31). În al doilea rând, conceptul de „ pacient vulnerabil" – propus de Naghavi în 2003 – a căpătat o expresie imagistică concretă prin FAI: inflamația perivasculară difuză, măsurată pe orice arteră coronariană, identifică pacientul cu fenotip inflamator sistemic activ și risc înalt de evenimente, indiferent de prezența unei plăci specifice „vulnerabile" (32).

Definiția funcțională în 2026, integrând aceste evoluții: placa vulnerabilă este leziunea aterosclerotică cu profil biologic activ – exprimat prin firbroaterom cu capac fibros subțire, miez lipidic/necrotic mare, microcalcificări, inflamație perivasculară crescută și activitate metabolică detectabilă – care, în absența unei intervenții, are probabilitate semnificativă (HR 4–10) de a determina un eveniment cardiovascular acut în următori 1–4 ani.

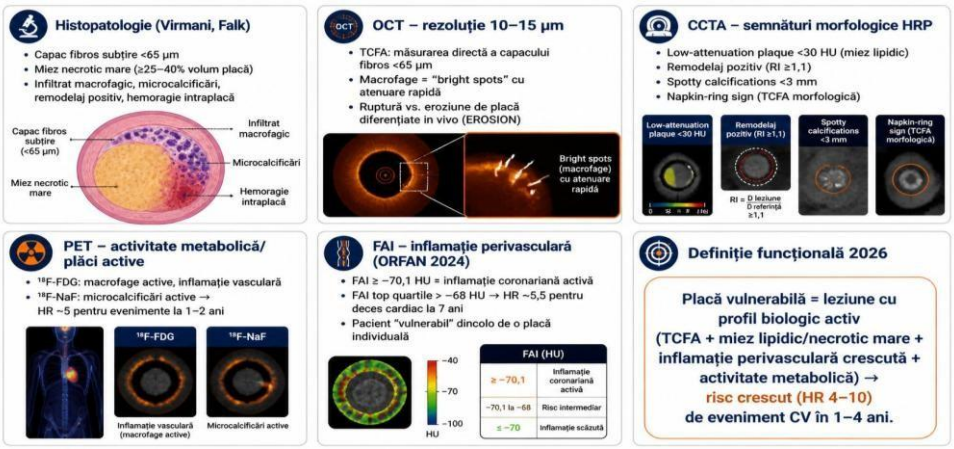


Figura 5.2. Placa vulnerabilă în 2026 – integrarea histologiei și imagisticii.

Caracterizarea multimodală a leziunii cu risc înalt prin substrat biologic și imagistică in vivo. (Stânga sus) Histopatologie (criteriile Virmani–Falk): capac fibros subțire <65 µm, miez necrotic mare (≥25–40% din volumul plăcii), infiltrat macrofagic, microcalcificări, remodelaj pozitiv și hemoragie intraplacă. (Centru sus) OCT – rezoluție 10– 15 µm: măsoară direct grosimea capacului fibros (TCFA <65 µm), identifică macrofagele ca „ bright spots" cu atenuare rapidă și diferențiază in vivo ruptura de eroziune (studiul EROSION (33)). (Dreapta sus) CCTA – semnături morfologice ale plăcii de risc înalt (HRP): low-attenuation plaque <30 HU (miez lipidic), remodelaj pozitiv (RI ≥1,1), spotty calcifications <3 mm și napkin-ring sign (TCFA morfologică). (Stânga jos) PET – activitate metabolică: ^{18}F -FDG marchează macrofagele active și inflamația vasculară, ^{18}F-NaF marchează microcalcificările active cu HR ~5 pentru evenimente la 1–2 ani. (Centru jos) FAI (ORFAN 2024 (7)) – inflamația perivasculară: FAI > −70,1 HU = inflamație coronariană activă, top-quartile > −68 HU asociat cu HR ~5,5 pentru deces cardiac la 7 ani; conceptul de pacient „vulnerabil"dincolo de o singură placă individuală. (Dreapta jos) Definiție funcțională 2026: placă vulnerabilă = leziune cu profil biologic activ (TCFA + miez lipidic/necrotic mare + inflamație perivasculară crescută + activitate metabolică) → risc crescut (HR 4–10) de eveniment cardiovascular în 1–4 ani.

5.1.3. Imagistică anatomică, funcțională și inflamatorie – o trinitate complementară

O metaforă utilă: cele trei domenii imagistice – anatomice, funcționale, inflamatorii – sunt cele trei axe ale unui sistem de coordonate biologice. Modalitățile anatomice (CAC, CCTA, ICA, IVUS, OCT) răspund la întrebarea „cât de bolnavă este artera" – cantitate și morfologie, dacă are sau nu ateroscleroză, dacă aceasta determină stenoză semnificativă sau nu. Modalitățile funcționale (FFR/iFR, CT-FFR, PET-MPI, CMR-perfuzie, eco-stres) răspund la întrebarea „cât de afectată este perfuzia miocardică" – repercusiune

hemodinamică, dacă avem sau nu ischemie miocardică la repaus sau la efort. Modalitățile inflamatorii (FAI, ^{18}F-FDG, ^{18}F-NaF, OCT-macrofage) răspund la întrebarea „cât de activă biologic este boala” – fenotip inflamator/metabolic.

Nici o singură modalitate nu acoperă toate cele trei axe. Decizia clinică optimă combină modalități complementare: CCTA dă anatomic + (în 2026) inflamator prin FAI; PET dă funcțional + inflamator; CMR dă anatomic + funcțional + tisular fără iradiere. Eficiența selecției este definită de raportul dintre informația incrementală obținută și costul, iradierea sau timpul adăugat. Capitolul oferă, pentru fiecare modalitate, acest raport explicit, astfel încât clinicianul să aibă o hartă mentală a căilor diagnostice optime.

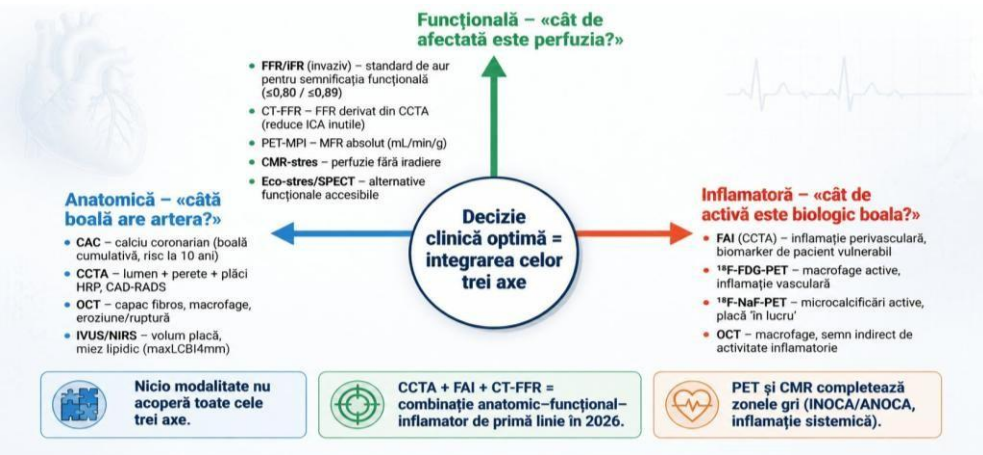


Figura 5.3. Imagistica anatomică, funcțională și inflamatorie – trei axe complementare.

Schemă integrativă a celor trei dimensiuni imagistice ale cardiologiei contemporane, organizate în jurul deciziei clinice optime. (Axa anatomică – „câtă boală are artera?”) CAC pentru calciu coronarian și boală cumulativă (risc la 10 ani), CCTA pentru lumen + perete + plăci de risc înalt (HRP, CAD-RADS), OCT pentru capac fibros, macrofage și diferențierea eroziune/ruptură, IVUS/NIRS pentru volum de placă și miez lipidic (maxLCBI4mm). (Axa funcțională – „cât de afectată este perfuzia?”) FFR/iFR invaziv ca standard de aur (≤0,80/≤0,89), CT-FFR derivat din CCTA (reduce angiografiile inutile), PET-MPI cu MFR absolut (mL/min/g), CMR-stres pentru perfuzie fără iradiere, eco-stres și SPECT ca alternative accesibile. (Axa inflamatorie – „cât de activă este biologic boala?”) FAI (CCTA) ca inflamație perivasculară și biomarker de pacient vulnerabil, ^{18}F-FDG-PET pentru macrofage active și inflamație vasculară, ^{18}F-NaF-PET pentru microcalcificări active și placă „în lucru”, OCT pentru macrofage ca semn indirect de activitate inflamatorie. Mesaje de jos: nicio modalitate izolată nu acoperă toate cele trei axe; CCTA + FAI + CT-FFR = combinație anatomic–funcțional–inflamator de primă linie în 2026; PET și CMR completează zonele gri (INOCA/ANOCA, inflamație sistemică). Decizia clinică optimă = integrarea celor 3 axe.

Mesaje-cheie

- Majoritatea infarctelor miocardice apar pe leziuni cu stenoză <50% – paradigma stenotică nu este suficientă.
- Placa vulnerabilă în 2026: capac subțire <65 μm, miez necrotic mare, microcalcificări, FAI ridicat, activitate metabolică crescută.
- Eroziunea de placă (25–35% SCA) este mecanism distinct de ruptură – predilectă la femei și la fumători.
- FAI a operaționalizat conceptul „pacient vulnerabil" – fenotip inflamator sistemic detectabil non-invaziv.
- Modalitățile anatomice, funcționale și inflamatorii sunt complementare, nu competitoare – selecția optimă combină ≥2 axe.

5.2. Scorul de calciu coronarian (CAC) – testul cu cel mai bun raport cost/beneficiu

Scorul de calciu coronarian, măsurat prin CT fără contrast cu protocol Agatston, este probabil cel mai eficient test imagistic preventiv cardiovascular în raport cost-beneficiu. Achiziția durează ~5 secunde, expune pacientul la o doză de iradiere de aproximativ 1 mSv (comparabilă cu radiografia toracică), nu necesită contrast iodat, nu necesită pregătire specială. Rezultatul oferă informație prognostică robustă, validată în cohorte de peste 100.000 de pacienți, cu o reclasificare semnificativă a riscului cardiovascular la 10 ani (34–37).

5.2.1. Ce vede – scorul Agatston și interpretarea sa

CAC măsoară cantitatea de calciu mineral depusă în peretele arterelor coronare. Calcificarea arterială coronariană este un marker indirect, dar foarte specific al aterosclerozei: apare exclusiv în plăcile aterosclerotice, fără echivalente fiziologice. Scorul Agatston, propus în 1990, este calculat ca produsul dintre aria calcificată × densitatea Hounsfield maximă × coeficientul de densitate (1–4), sumat pentru toate leziunile calcificate identificabile în cele patru artere coronare majore (LAD, LCx, RCA, LM) (38).

Categoriile clinice și interpretarea lor sunt: CAC = 0 (fără calciu detectabil – risc cardiovascular la 10 ani de obicei <1%); CAC 1–99 (calciu prezent dar limitat – risc moderat, ~5–10%); CAC 100–399 (calciu substanțial – risc semnificativ, 10–20%); CAC 400–999 (boală aterosclerotică avansată – risc înalt, 20–35%); CAC ≥1.000 (boală foarte avansată – risc echivalent unei boli CV ATS manifeste, frecvent peste 35% la 10 ani) (27). Interpretarea este modulată de percentile vârstă/sex/etnie: un CAC de 100 la 45 ani este foarte anormal (percentila 90+), în timp ce același scor la 75 ani este normal

(percentila 50). Calculatoarele MESA și CAC-DRS (Coronary Artery Calcium Data and Reporting System) standardizează raportarea (26,39).

Utilizarea scorului de calciu coronarian este limitată de faptul că măsoară doar calcificările plăcii, fără a oferi informații directe despre stenoza efectivă sau despre plăcile predominant moi, potențial instabile. De asemenea, expune pacientul la radiații și poate duce la investigații suplimentare și tratamente mai agresive la persoane la care beneficiul clinic este incert, în special în cazul unui risc global foarte mic sau foarte mare. Interpretarea rezultatelor necesită integrarea într-un context clinic și de risc multifațorial; altfel, există riscul de supradiagnostic și anxietate inutilă pentru scoruri intermediare. Nu în ultimul rând, scorul de calciu nu este adecvat pentru monitorizarea dinamică a terapiei, deoarece regresia sau stabilizarea plăcilor nu se corelează neapărat cu scăderea scorului, ceea ce limitează valoarea sa în monitorizarea longitudinală.

5.2.2. „Power of zero" – CAC = 0 ca reclasificator de risc

Una dintre observațiile cele mai consistente ale ultimului deceniu este valoarea predictivă negativă excepțională a unui scor CAC zero. Studii din cohortele MESA, CONFIRM, Heinz Nixdorf Recall și – mai recent – analiza Lancet Cardiology 2024 cu peste 100.000 de pacienți, au demonstrat că pacienții asimptomatici cu CAC = 0 au mortalitate cardiovasculară la 10 ani sub 1% și rate de MACE sub 2–3%, indiferent de profilul tradițional de factori de risc – fenomen numit „power of zero" (19,40–42).

Această observație are implicații terapeutice directe. Un pacient asimptomatic în vârstă de 55–70 ani cu risc SCORE2 intermediar (10–15%), dar cu CAC = 0, poate fi reclasificat real ca risc scăzut și terapia preventivă agresivă (statină de intensitate înaltă) poate fi întârziată cu 5–10 ani, cu monitorizare CAC repetată. Această strategie de „de-escalation prin CAC" a fost adoptată în ghidurile AHA/ACC 2018/2019 (recomandare IIa) și, parțial, în ghidurile ESC 2021, ca instrument de rafinare a deciziei. Beneficiul este major: evitarea polifarmaciei la pacienții cu adevărat scăzut risc, în paralel cu identificarea precisă a celor care necesită terapie agresivă (43,44).

Există limite importante de înțeles. Pentru pacientul tânăr (<45 de ani) cu boală CV familială prematură, CAC = 0 este mai puțin liniștitor – plăcile inițiale sunt frecvent non-calcificate, moi, putând fi vulnerabile și predispuse la ruptură, iar calcificarea apare, în general, la 5–10 ani de la formarea plăcii. Pentru pacienții cu sindrom inflamator sistemic activ (lupus, HIV, transplantați), CAC = 0 nu exclude boală aterosclerotică accelerată non-calcificată. Pentru tinerii fumători activi, valoarea predictivă negativă este sub cea așteptată din valoarea Bayesiană generală (45).

5.2.3. Când îl cer – populația țintă și momentul

Indicația principală este pentru pacientul asimptomatic, în prevenție primară, cu risc intermediar (10–20% la 10 ani, prin SCORE2/SCORE2-OP sau prin PCE/MESA), la care decizia inițierii statinei nu este clară. Așa-numiții pacienți „pe linia de demarcație" beneficiază cel mai mult din reclasificare. Indicația este recomandată și pentru pacienții cu risc scăzut spre intermediar și factori amplificatori (istoric familial puternic, Lp(a) ridicat, sindrom metabolic, condiții inflamatorii cronice) – unde CAC poate justifica intensificarea (22,27).

Indicații secundare validate: (i) pacientul cu boală cardiovasculară familială (HeFH suspectată sau confirmată) pentru cuantificarea încărcăturii aterosclerotice și deciziile de intensificare a tratamentului hipolipemiant; (ii) pacientul cu intoleranță la statină pentru obiectivarea riscului real și motivarea reintroducerii sau a alternativelor hipolipemiante;

Indicații slabe sau contra-indicate: (i) pacient simptomatic cu probabilitate pretest peste 15% – preferă CCTA direct, care oferă atât calciu cât și dacă are sau nu ateroscleroză coronariană și gradul de stenoză coronariană; (ii) pacient deja diagnosticat cu SCC sau echivalent (DZ tip 2 cu boală CV ATS) – terapia este deja indicată; (iii) pacient sub 40 ani (excepție: istoric familial extrem) – prevalența calcificării este scăzută; (iv) follow-up al modificării plăcii sub tratament – CAC poate paradoxal crește sub statină prin calcificarea plăcilor stabilizate, fără să indice progresie (46).

5.2.4. Ce fac cu rezultatul – algoritm decizional

Algoritmul operațional pentru pacientul asimptomatic în prevenție primară: dacă CAC = 0, întârzie statina și reevaluează CAC la 5–10 ani; dacă CAC 1–99, inițiază statină de intensitate moderată (atorvastatină 20–40 mg sau rosuvastatină 5–10 mg) cu obiectiv LDL-C <100 mg/dL; dacă CAC 100–399, inițiază statină de intensitate înaltă (atorvastatină 40–80 mg sau rosuvastatină 20–40 mg) cu obiectiv LDL-C <70 mg/dL, considerare aspirină 75-100 mg/zi; dacă CAC ≥400, terapie agresivă (statină maximă tolerată + ezetimib, considerare CCTA pentru caracterizare suplimentară, considerare aspirină), tratament ca pentru boală cardiovasculară documentată (27,47).

CAC ≥1.000 este o categorie particulară. Acești pacienți, deși asimptomatici, au prognostic echivalent cu cei cu boală CV ATS clinic manifest – un studiu MESA a arătat mortalitate cardiovasculară la 10 ani de ~20–25% chiar în absența evenimentelor anterioare. Pentru acești pacienți, abordarea în 2026 ar trebui să includă: (i) terapie hipolipemiantă maximă (statină + ezetimib + iPCSK9 cu obiectiv LDL-C <55 mg/dL); (ii) aspirină 75-100 mg/zi; (iii) considerare colchicină 0,5 mg/zi în context inflamator persistent; (iv) evaluare suplimentară prin CCTA cu FAI pentru identificarea fenotipului inflamator; (v) screening genetic – Lp(a), CHIP, scor poligenic (48,49).

5.2.5. Limitele tehnice și operaționale

CAC nu poate evalua direct: (i) plăcile non-calcificate (predominant la tineri, în primii ani de la formare); (ii) stenoza propriu-zisă (nu vede lumen); (iii) inflamația activă; (iv) ischemia miocardică. Iradierea – deși mică (~1 mSv) – este nenulă; la repetarea anuală pe durata vieții, cumulul poate fi considerabil. Costul, deși mic în Europa de Vest și America de Nord, poate fi prohibitiv în sisteme cu acoperire limitată. Acuratețea depinde de calitatea scanerului – sub 64 de tăieturi rezoluția este suboptimală.

O problemă conceptuală: sub tratament cu statină, scorul CAC poate paradoxal să crească, deoarece statinele stabilizează placa prin promovarea calcificării ei. Această creștere nu indică progresia bolii, ci stabilizarea. Astfel, CAC nu este un instrument bun de monitorizare a răspunsului la tratament – pentru aceasta sunt mai utile CCTA cu cuantificare volumetrică (PAV – plaque atheroma volume) și FAI (50,51).

Mesaje-cheie

- CAC este probabil testul cu cel mai bun raport cost/beneficiu în prevenția primară fiind amplificator de risc
- „Power of zero": CAC = 0 → risc CV <1%/an la pacienți asimptomatici 55–70 ani, indiferent de profilul tradițional.
- Indicație principală: pacient asimptomatic cu risc intermediar (SCORE2 10–20%) pentru reclasificare și decizie statină.
- CAC ≥1.000 = echivalent boală CVclinic manifestă – necesită terapie agresivă completă.
- Limită majoră: nu detectează plăcile non-calcificate (tineri, primii ani); nu este util în monitorizarea răspunsului terapeutic.

5.3. Angio-CT coronariană (CCTA) – standardul actual de primă linie

Ghidurile ESC 2024 pentru sindroamele coronariene cronice au consacrat angio-CT coronariană (CCTA) ca test de primă linie pentru pacienții simptomatici cu probabilitate pretest scăzută spre moderată (5–50%) de boală coronariană obstructivă (recomandare de clasa I, nivel B). Această poziționare reflectă un deceniu de validare clinică prin trialuri pivot – PROMISE (2015) (52), SCOT-HEART (2018) (53), DISCHARGE (2022) (54) și PRECISE (2023) (55) – și marchează o tranziție istorică: CCTA înlocuiește testarea funcțională (ecostres, SPECT, ergometrie) ca primă explorare diagnostică în această populație, cu reducerea documentată a evenimentelor cardiovasculare prin diagnostic anatomic precoce și terapie țintită (52–55).

5.3.1. Ce vede CCTA – anatomie coronariană non-invazivă cu rezoluție submilimetrică

CCTA folosește scanere CT cu detector multiplanar (≥64 tăieturi, contemporan 128–320 tăieturi sau dual-source) și administrare intravenoasă de contrast iodat pentru a vizualiza lumenul coronarian și peretele arterial cu rezoluție spațială de 0,3–0,5 mm și rezoluție temporală sub 100 ms. Achiziția se face în apnee de 5–10 secunde, sincronizată cu ECG-ul pentru a îngheța mișcarea cardiacă. Scanerele moderne permit dose de iradiere de 1–5 mSv pentru CCTA standard (comparabil cu o radiografie de coloană), iar protocolurile de scanare prospectivă cu prospectă-triggered ECG pot reduce doza sub 1 mSv (56).

Informația extrasă din CCTA include: (i) prezența și localizarea plăcilor; (ii) gradul stenozei (clasificarea CAD-RADS: 0 – fără plăci; 1 – 1–24%; 2 – 25–49%; 3 – 50–69%; 4A – 70–99% într-un vas; 4B – stenoză LM >50% sau triplu-vasc; 5 – ocluzie totală); (iii) compoziția plăcii (calcificată, mixtă, non-calcificată); (iv) caracteristici de placă de risc înalt (a se vedea 5.3.2); (v) volumul total al plăcii cu cuantificare AI; (vi) fenotipul inflamator perivascular prin FAI (a se vedea 5.5); (vii) repercusiunea funcțională prin CT-FFR pentru stenoze intermediare (a se vedea 5.3.3); (viii) anomalii anatomice coronariene; (ix) evaluare incidentală pulmonară, mediastinală, valvulară (57,58).

5.3.2. Caracteristicile plăcii de risc înalt (HRP) la CCTA

Identificarea caracteristicilor de risc înalt ale plăcii (high-risk plaque features) este una dintre cele mai importante contribuții ale CCTA la practica preventivă contemporană. Patru caracteristici sunt validate prin trialuri:

Low-attenuation plaque (LAP). Componentul plăcii cu densitate Hounsfield <30 HU reprezintă miezul lipidic și necrotic – substratul biologic al plăcii vulnerabile. LAP detectat la CCTA se asociază cu un risc 4–6 ori mai mare de eveniment coronarian acut la 5 ani (Motoyama et al. JACC 2009, 2015; SCOT-HEART substudy 2019).

Remodelajul pozitiv. Conform descrierii clasice Glagov, remodelajul pozitiv este creșterea diametrului extern al arterei (peretele bombează spre exterior) pentru a păstra lumenul intact în prezența creșterii plăcii – fenomen tipic pentru plăcile active, biologic vii. Indexul de remodelaj ≥1,1 (diametrul extern al segmentului cu placă raportat la diametrul extern al segmentului normal adiacent) identifică plăcile cu risc crescut de ruptură (59).

Spotty calcifications. Microcalcificările punctate, sub 3 mm diametru, în placă predominent non-calcificată, sunt asociate cu activitate metabolică ridicată (corespunzând captării ^{18}F-NaF la PET) și risc crescut de ruptură.

Sunt diferite conceptual de calcificarea masivă, care indică placă veche, stabilă, „înghețată” (60).

Napkin-ring sign. Pattern imagistic specific cu inel periferic de atenuare crescută (capac fibros) înconjurând un miez central cu atenuare scăzută (miez necrotic) – semnătură morfologică pentru fibroateroma cu capac fibros subțire (TCFA). Pál Maurovich-Horvat et al. (Radiology 2012) au definit semnul; specificitatea pentru placă vulnerabilă pe OCT este de peste 90% (61).

În prezența a două sau mai multe dintre aceste caracteristici, o placă chiar non-obstructivă (stenoză <50%) trebuie considerată de risc înalt, justificând tratament medical agresiv echivalent unei boli cardiovasculare manifeste. Această reclasificare a transformat fundamental gestionarea pacientului cu „plăci moderate” la CCTA – în paradigma veche, asemenea pacienți primeau doar statină moderată; în paradigma actuală, ei primesc tratament intensiv (statină maximă + iPCSK9 dacă LDL-C nu este la țintă, considerare colchicină) (62,63).

5.3.3. CT-FFR – adăugarea valorii funcționale fără cateterism

CT-FFR (fractional flow reserve derived from coronary CT) este o tehnologie computațională care, plecând de la imaginea CCTA, modelează fluxul coronarian prin dinamica fluidelor computațională (CFD) și estimează FFR funcțional pentru fiecare segment cu stenoză. HeartFlow Inc. (validat prin trialurile PLATFORM, ADVANCE, PERFECTION) este compania cu cea mai amplă implementare clinică; alte programe (Siemens cFFR, alți furnizori) sunt în diferite stadii de validare (64–66).

Valoarea adăugată este semnificativă pentru stenozele intermediare (50–70%), zona „gri” unde gradul anatomic singur nu permite decizia revascularizare vs. tratament medical. CT-FFR ≤0,80 sugerează ischemie funcțională și indicație de cateterism cu eventuală revascularizare. CT-FFR >0,80 sugerează stenoza nesemnificativă funcțional, permițând tratament medical fără invazivitate suplimentară. Studiul PLATFORM (64) a demonstrat reducerea cateterismelor inutile cu 61% la pacienții ghidați prin CT-FFR comparativ cu CCTA singură; ADVANCE (66) a confirmat reducerea utilizării ICA și a costurilor cu menținerea siguranței clinice (64,66).

Recomandarea ghidurilor ESC 2024 este nivelul IIa B pentru utilizarea CT-FFR la pacienții cu stenoze 50–90% pe CCTA, pentru a evita coronarografia invazivă. Limitările sunt: timpul de procesare, care uneori este prea lung; costul; calitatea scăzută a unor achiziții, care pot duce la supraestimarea unor leziuni; nu se aplică post-PCI sau pacienților cu stenturi multiple, din cauza artefactelor.

5.3.4. Cuantificarea volumetrică AI – Cleerly, HeartFlow Plaque Analysis

Cuantificarea AI a plăcilor coronariene reprezintă o evoluție majoră în cardiologia imagistică, permițând analiza automată și detaliată a depunerilor aterosclerotice pe baza imaginilor CCTA (angio-CT coronarian). Platforme precum **Cleerly** și **HeartFlow Plaque Analysis** folosesc algoritmi de deep learning pentru a identifica, caracteriza și cuantifica plăcile calcificate, necalcificate și cele cu risc înalt, oferind un profil de risc cardiovascular mult mai precis decât scorurile clasice de calciu. Aceste tehnologii au primit autorizare FDA și sunt validate în studii precum CONFIRM și ISCHEMIA, demonstrând o corelație bună cu IVUS și o capacitate ridicată de stratificare a riscului de evenimente cardiace majore (MACE). Avantajul principal este obiectivitatea și reproductibilitatea – elimină variabilitatea inter-observator și oferă rapoarte standardizate, utile atât pentru decizia terapeutică (intensificarea terapiei cu statine, indicații pentru revascularizare), cât și pentru monitorizarea progresiei bolii sub tratament. Limitările includ costul ridicat, necesitatea unei calități optime a achiziției CT și integrarea încă incompletă în ghidurile europene de practică (67,68).

Caracteristică	**Cleerly**	**HeartFlow Plaque Analysis**
Țară de origine	SUA	SUA
Aprobare FDA	Da (2021)	Da (2022)
Tehnologie principală	AI / deep learning pe CCTA	AI + dinamica fluidelor (CFD)
Output principal	Cuantificare volum placă (calcificată/necalcificată/risc înalt), stenoză	Cuantificare placă + FFRCT (rezervă fracționată de flux)
Stratificare risc	Stadializare 1-4 (Cleerly Stage)	Risc per leziune + impact hemodinamic
Timp de procesare	~ ore (cloud)	~ ore (cloud)
Punct forte	Caracterizare detaliată morfologică a plăcii	Combinație unică morfologie + funcție (FFR-CT)
Limitări	Cost, necesită CCTA de calitate	Cost ridicat, dependență de calitatea CT

5.3.5. Când o cer și ce fac cu rezultatul

Indicații principale pentru CCTA conform ghidurilor ESC 2024 și AHA/ACC 2021/2025: (i) pacient simptomatic cu durere toracică și probabilitate pretest 5–90% pentru boală coronariană obstructivă (clasa I B) – populația cea mai largă; (ii) pacient simptomatic la care testarea funcțională anterioară este echivocă (IIa B); (iii) pacient cu suspiciune de anomalii coronariene congenitale (I C); (iv) follow-up post-revascularizare în cazuri selectate (2b, B-R); (v) pacient asimptomatic cu CAC ≥100 pentru caracterizare anatomică completă (IIa C) – populație emergentă (52,53).

Algoritmul decizional după CCTA: (i) CCTA fără plăci (CAD-RADS 0) → exclude boala coronariană, stop testare, recontrol pe baza factorilor de risc; (ii) plăci non-obstructive (CAD-RADS 1–2, stenoză <50%) → terapie medicală bazată pe profilul de risc; (iii) plăci non-obstructive cu caracteristici de risc înalt sau FAI ridicat → terapie medicală agresivă (statină maximă + iPCSK9, considerare colchicină) chiar fără coronarografie; (iv) stenoze intermediare (CAD-RADS 3, 50–70%) → CT-FFR pentru clarificare; (v) stenoze severe (CAD-RADS 4–5, ≥70%) → coronarografie cu/sau fară indicație de revascularizare; (vi) leziuni de trunchi arteră coronară stângă sau pacient trivascular → coronarografie direct cu evaluare invazivă completă.

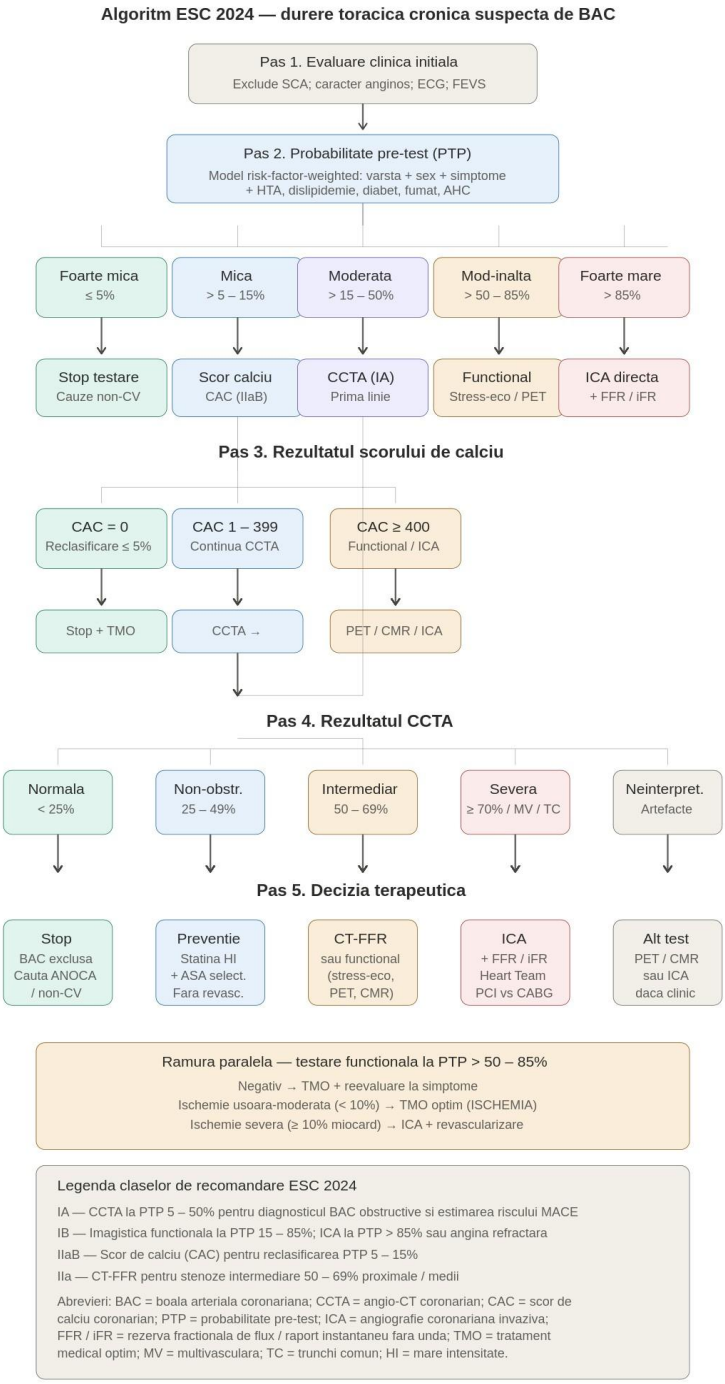


Figura 5.4. Algoritm diagnostic ESC 2024 pentru pacientul cu durere toracică cronică suspectă de boală arterială coronariană.

Diagrama integrează cei cinci pași ai evaluării recomandați de ghidul ESC 2024: (1) evaluarea clinică inițială cu excluderea SCA și caracterizarea anginei; (2) stratificarea prin probabilitatea pre-test (PTP) prin modelul risk-factor-weighted (vârstă + sex + simptome + factori de risc), care reclasifică aproximativ 47% dintre pacienți comparativ cu modelul ESC 2019, majoritatea către categorii de risc mai mic; (3) ramura specifică pentru PTP mică (5–15%) cu scorul de calciu coronarian (CAC) ca instrument de reclasificare (clasă IIaB), unde CAC = 0 permite re-stratificarea la ≤5% și evitarea testelor suplimentare; (4) interpretarea CCTA în cinci scenarii anatomice (normală, non-obstructivă, intermediară, severă, neinterpretabilă) cu CT-FFR pentru stenoze 50–69% (clasă IIa); (5) decizia terapeutică finală – prevenție intensivă, imagistică funcțională suplimentară sau angiografie invazivă cu evaluare FFR/iFR. Ramura paralelă pentru PTP înaltă (>50–85%) recomandă imagistica funcțională (stress-eco, PET, CMR), cu pragul ISCHEMIA de 10% miocard ischemiat ca discriminator pentru beneficiul revascularizării. Adaptat după Vrints et al., 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes (8), cu integrarea datelor de validare ale modelului PTP+CAC (69). Abrevieri: BAC = boală arterială coronariană; CCTA = angio-CT coronarian; CAC = scor de calciu coronarian; PTP = probabilitate pre-test; ICA = angiografie coronariană invazivă; FFR/iFR = rezervă fracțională de flux/raport instantaneu fără undă; TMO = tratament medical optim; MV = multivasculară; TC = trunchi comun; HI = mare intensitate; SCA = sindrom coronarian acut; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului stâng.

5.3.6. Limitele CCTA

Limitele tehnice cele mai importante: (i) calcificările extensive produc artefact „blooming” care supraestimează stenoza – în plăci foarte calcificate, sensibilitatea pentru stenoza adevărată scade; (ii) aritmiile (fibrilația atrială, extrasistolele frecvente) degradează semnificativ calitatea imagistică prin desincronizare ECG-gating; (iii) frecvența cardiacă de bază peste 70 bpm necesită beta-blocant pre-procedural pentru a obține rezoluție temporală adecvată; (iv) doza de iradiere – deși redusă semnificativ (1– 5 mSv în 2026), este nenulă și se cumulează; (v) contrastul iodat – risc de nefropatie de contrast la BCR preexistentă, alergie iodată; (vi) claustrofobia limitează un subset de pacienți (70).

Limitele biologice: CCTA nu poate diferenția fiabil placa stabilă de cea vulnerabilă pe baza morfologiei singure – caracteristicile HRP au sensibilitate moderată (~60–70%) și specificitate înaltă (~85%). FAI și CT-FFR adaugă valoare incrementală, dar nu elimină complet incertitudinea. Pentru caracterizare detaliată a plăcii – capac fibros, infiltrat macrofagic, eroziune – sunt necesare modalități intracoronariene (OCT, NIRS-IVUS), care nu pot fi efectuate noninvaziv.

Mesaje-cheie

- CCTA este standardul de primă linie ESC 2024 (clasa I B) la pacientul simptomatic cu PTP 5–50%.
- 4 caracteristici de placă de risc înalt: LAP <30 HU, remodelaj pozitiv, spotty calcifications, napkin-ring sign – ≥2 → tratament agresiv.
- CT-FFR rezolvă zona „gri" 50–70%: ≤0,80 → cateterism; >0,80 → tratament medical.
- Cuantificarea AI (Cleerly, HeartFlow Plaque Analysis) emergentă – viitor standard pentru monitorizarea răspunsului la tratament.
- Limită: calcificarea extensivă (blooming) și aritmiile degradează acuratețea; cere atent calitatea imagistică în interpretare.

5.4. PET cardiovascular – perfuzie, inflamație și activitate metabolică

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) ocupă o poziție unică în arsenalul imagistic cardiovascular: este singura modalitate care, în funcție de trasorul administrat, poate vizualiza trei dimensiuni biologice complet diferite – perfuzia miocardică absolută (cuantificabilă în mL/min/g), inflamația vasculară activă (captarea ^{18}F-FDG de către macrofage) și microcalcificările active (captarea ^{18}F-NaF în mineralizarea de novo). Această versatilitate este însă contrabalansată de costul ridicat, accesibilitatea limitată și iradierea suplimentară – ceea ce face PET o tehnologie de rezervă pentru indicații specifice, nu pentru screening general (71–73).

5.4.1. PET-MPI – perfuzia miocardică cuantificabilă

PET de perfuzie miocardică (PET-MPI), folosind trasori cu durată scurtă de înjumătățire (^{13}N-amoniacul, ^{82}Rb-clorid sau, mai recent, ^{18}F-flurpiridazul), este considerat standardul de aur pentru evaluarea perfuziei miocardice non-invazive. Spre deosebire de SPECT MPI, PET permite cuantificarea absolută a fluxului miocardic în mL/min/g (atât în repaus cât și la stres farmacologic), oferind măsurătoarea reală a rezervei de flux miocardic (MFR – myocardial flow reserve) (74).

MFR este unul dintre cei mai puternici predictori prognostici cardiovasculari non-invazivi: MFR ≥2,5 este normal; MFR 2,0–2,5 este intermediar; MFR <2,0 este sever redus, asociat cu mortalitate cardiovasculară de 5–10% pe an chiar în absența unei stenoze epicardice severe. Această observație a transformat înțelegerea ischemiei: pacienții cu MFR redus și coronare angiografic normale au disfuncție microvasculară

coronariană (CMD – coronary microvascular dysfunction), un fenotip clinic cu prevalență subestimată și opțiuni terapeutice emergente (75,76).

Indicații principale pentru PET-MPI: (i) pacient cu CCTA echivocă (calcificare extensivă, artefacte) – PET dă răspuns funcțional; (ii) suspiciune de ischemie cu coronare aparent normale (INOCA/ANOCA) pentru cuantificarea MFR; (iii) viabilitate miocardică post-IMA (^{18}F-FDG cu metabolism perfuzie-glucoză) înainte de decizia revascularizare; (iv) pacient obez sau cu artefacte SPECT – PET are atenuare-corecție superioară; (v) urmărire post-transplant cardiac pentru detectarea vasculopatiei alograftului (76,77).

Limite: accesibilitate limitată (necesită ciclotron local pentru ^{13}N-NH_3 sau generator de ^{82}Rb), iradiere (3–5 mSv pentru protocolul complet stres+repaus). MFR cuantificarea necesită un protocol standardizat și interpretare expertă; valori scăzute pot fi cauzate de boală epicardică, microvasculară sau ambele – diferențierea necesită integrarea cu CCTA.

5.4.2. ^{18}F-FDG-PET – inflamația vasculară activă

^{18}F-fluorodeoxiglucoza (FDG) este un analog al glucozei captat selectiv de celulele cu activitate metabolică ridicată, inclusiv macrofagele activate din placa aterosclerotică. ^{18}F-FDG-PET poate astfel cartografia in vivo zonele de inflamație vasculară activă, cu sensibilitate ridicată pentru macrofagele M1 din plăcile vulnerabile. Captarea FDG la nivelul aortei și arterelor carotide se corelează cu evenimentele cardiovasculare ulterioare (78,79).

Validarea conceptuală a venit din studii observaționale (Tawakol et al. JACC 2013, 2014 (78)) și – important – din subanaliza CANTOS (79), unde reducerea captării FDG aortice sub canakinumab s-a corelat cu reducerea evenimentelor MACE, oferind primul biomarker imagistic al răspunsului antiinflamator cardiovascular (79). În cercetare, ^{18}F-FDG-PET a devenit instrumentul de elecție pentru monitorizarea efectului antiinflamator al noilor terapii (anti-IL-1, anti-IL-6, colchicină) în trialuri de tip proof-of-concept.

Limitele clinice sunt însă severe. Captarea FDG miocardică naturală – deoarece miocardul folosește activ glucoza ca substrat – produce un „zgomot de fond” semnificativ. Suprimarea captării miocardice fiziologice prin pregătire dietetică (regim ketogenic 24h pre-scan, post 12h) este obligatorie pentru evaluarea inflamatorie coronariană, dar reduce confortul pacientului. Captarea FDG este nespecifică – evidențiază orice inflamație (infecție, vasculită, tumori). Costul, iradierea (~7 mSv) și pregătirea limitează aplicarea de rutină. În clinica de rutină, ^{18}F-FDG-PET pentru ateroscleroză este rezervat indicațiilor specifice: suspiciune de vasculită cu mari vase (Takayasu, arterita Horton), monitorizarea răspunsului antiinflamator în studii clinice (80).

5.4.3. ^{18}F-NaF-PET – microcalcificările active ca semnătură a plăcii vulnerabile

^{18}F-fluorura de sodiu (^{18}F-NaF) se leagă selectiv de hidroxiapatita nou formată – calcificarea activă, în formare – și nu de calciu deja depus stabil. Această proprietate face din ^{18}F-NaF-PET un trasor remarcabil de specific pentru placa cu activitate biologică reziduală, ce continuă să se calcifice – adesea concomitent cu activitate inflamatorie. Important: ^{18}F-NaF vede „placa care calcifică acum", în timp ce CAC vede „calciul vechi, depozitat". Aceste două măsurători sunt complementare, nu redundante (81,82).

Studii pivotale ale grupului Newby–Dweck din Edinburgh – DIAMOND (81), EVAPORATE (82) și dHEART (83) – au demonstrat că captarea ^{18}F-NaF la nivel coronarian identifică pacienții cu risc 5× mai mare de eveniment cardiovascular la 1–2 ani, independent de scorul CAC, de caracteristicile HRP la CCTA sau de biomarkerii serici. Joshi et al. (Lancet 2014) (80) a fost studiul-pivot: captarea ^{18}F-NaF la nivelul plăcii culprit a fost de 34% mai intensă față de leziunile non-culprit la pacienții cu SCA recent, validând trasorul ca marker al plăcii active (80,83,84).

Status clinic actual: ^{18}F-NaF-PET este, în 2026, o tehnologie predominant de cercetare, cu utilizare clinică incipientă în câteva centre de top. Costul, accesibilitatea (necesită un ciclotron pentru producția ^{18}F-NaF, deși este mai larg disponibilă decât ^{13}N-NH_3) și iradierea (~5 mSv) limitează aplicabilitatea. Potențialul clinic este însă important pentru: (i) pacientul cu CAC ridicat și CCTA cu plăci mixte – diferențierea plăcilor active vs. stabile; (ii) monitorizarea răspunsului la terapii noi (anti-PCSK9, anti-Lp(a), vaccinuri); (iii) cercetare translațională (85). Probabilitatea integrării în ghiduri clinice de rutină pentru următorii 5 ani este modestă, dar tehnica rămâne conceptual importantă pentru înțelegerea biologiei plăcii.

Mesaje-cheie

- PET-MPI cu cuantificare MFR este standardul de aur pentru ischemia funcțională; MFR <2,0 → risc cardiovascular major.
- PET-MPI ideal pentru INOCA/ANOCA – cuantifică disfuncția microvasculară coronariană (CMD).
- ^{18}F-FDG-PET – inflamația vasculară activă; standard pentru cercetare antiinflamatoare CV, util clinic doar pentru vasculite.
- ^{18}F-NaF-PET – microcalcificările active; HR 5× pentru evenimente la 1–2 ani; predominant cercetare astăzi.
- Limite generale PET: cost mare, accesibilitate restrânsă, iradiere – utilizare selectivă, nu screening.

5.5. Fat attenuation index – măsurarea inflamației perivasculare ca biomarker imagistic

Fat Attenuation Index (FAI) este probabil cea mai importantă inovație a deceniului în imagistica cardiovasculară preventivă. Conceput la Universitatea Oxford de echipa lui Charalambos Antoniades și Keith Channon, dezvoltat comercial prin Caristo Diagnostics și validat clinic prin studiul ORFAN (Lancet 2024) (7) pe peste 40.000 de pacienți, FAI permite cuantificarea non-invazivă a inflamației vasculare direct din imaginile CCTA standard – fără achiziție suplimentară, fără contrast suplimentar, fără iradiere suplimentară (7,86–88).

5.5.1. Conceptul biologic – țesutul adipos perivascular ca senzor inflamator

Țesutul adipos perivascular (PVAT – perivascular adipose tissue) este straul de grăsime care înconjoară fiecare arteră coronariană. În condiții normale, PVAT este un compartiment metabolic activ, secretă adipocitokine cu rol cardioprotector (adiponectină, omentină) și menține tonusul vascular. În prezența inflamației vasculare cronice, însă, PVAT își modifică compoziția: lipidele intracelulare sunt înlocuite progresiv cu apă și matrice extracelulară prin „dediferențiere lipidică", fenomen reactiv la citokinele inflamatorii (IL-6, TNF-α) eliberate de peretele arterial inflamat. Această schimbare biologică este detectabilă imagistic – PVAT inflamat are densitate Hounsfield mai puțin negativă (mai aproape de zero) decât PVAT normal, reflectând conținutul de apă mai mare și lipide mai puține (89,90).

FAI cuantifică această modificare prin măsurarea densității medii Hounsfield a PVAT într-o coajă tridimensională de 3 mm grosime, definită în jurul axei centrale a arterei coronare, pe lungimea proximală de 40 mm a fiecărei artere majore (LAD, LCx, RCA). Valoarea reflectă starea inflamatorie locală: PVAT cu FAI mai puțin negativ decât −70,1 HU (pragul derivat din CRISP-CT) indică inflamație coronariană activă. Această metodologie a fost rafinată ulterior pentru a corecta variabilitatea interscaner și interpacient prin FAI-Score Z-normalizat și prin algoritmi AI care integrează vârsta, sexul, IMC (CaRi-Heart Risk) (91).

5.5.2. CRISP-CT – validarea inițială (Lancet 2018)

Studiul CRISP-CT (Cardiovascular RISk Prediction using Computed Tomography) (85), publicat de Oikonomou et al. în Lancet 2018, a fost demonstrația proof-of-concept inițială. Cohorta de derivare (Cleveland

Clinic, n = 1.872) a stabilit pragul de −70,1 HU pentru FAI peri-RCA ca fiind cea mai bună limită discriminantă pentru evenimente cardiovasculare. Cohorta de validare (Erlangen, Germania, n = 2.040) a confirmat: pacienții cu FAI peri-RCA ≥−70,1 HU au avut un HR de 2,55 pentru mortalitate cardiacă la 6 ani, comparativ cu cei sub prag. Un FAI ≥ −70,1 HU – adică o valoare mai puțin negativă, sugestivă pentru inflamație coronariană perivasculară mai mare – s-a asociat cu o creștere de aproximativ 9 ori, respectiv 5,6 ori, a hazardului de deces cardiac comparativ cu FAI sub acest prag, în cele două cohorte (85).

5.5.3. ORFAN – validarea clinică la scară largă (Lancet 2024)

ORFAN (Oxford Risk Factors And Non-invasive Imaging) (7) este studiul pivot care a transformat FAI dintr-un instrument experimental într-un test clinic operațional. Cohorta a inclus 40.091 de pacienți consecutivi care au efectuat CCTA în sistemul NHS britanic între 2010 și 2021, cu urmărire mediană de ~7 ani. Rezultatele principale (Chan et al., Lancet 2024) (7):

- Pacienții fără boală coronariană obstructivă la CCTA (50% din cohortă) au reprezentat populația majoră – categorie cu risc clasic considerat scăzut.
- În această populație fără boală obstructivă, FAI ridicat (top quartile, >−68 HU) a identificat un subgrup cu HR de 5,5 pentru deces cardiac la 7 ani comparativ cu quartilele inferioare.
- Adăugarea FAI Score la modelul de risc cu plăci CCTA a îmbunătățit semnificativ reclasificarea (NRI +0,15) și AUC (0,79 → 0,83).
- Algoritmul AI CaRi-Heart Risk, care integrează FAI cu volumul plăcii, calciu și factori clinici, a fost aprobat de FDA în 2023 ca dispozitiv medical de clasa II pentru predicția riscului cardiac.

Aceste date au transformat fundamental abordarea pacientului cu CCTA non-obstructiv. Înainte de ORFAN, un astfel de pacient nu beneficia de intensificare terapeutică. După ORFAN, FAI ridicat la CCTA, non-obstructiv, reclasifică pacientul la risc înalt – indicând statină de intensitate înaltă, aspirină de discutat și – important – colchicină 0,5 mg/zi ca strategie antiinflamatoare validată pentru această populație inflamatoare-dominantă (92).

5.5.4. CaRi-Heart Risk – integrarea AI

CaRi-Heart Risk este algoritmul comercial dezvoltat de Caristo Diagnostics, care integrează: (i) FAI Score pentru toate cele trei artere coronare majore, normalizat prin AI; (ii) volumul total al plăcilor și caracteristicile lor; (iii) scor CAC; (iv) date demografice și clinice de bază. Rezultatul este un scor de risc absolut la 8 ani pentru deces cardiac, cu

categorizare în patru benzi (foarte scăzut, scăzut, moderat, înalt). Aprobarea FDA pentru utilizare clinică în 2023; aprobare CE Mark în Europa în paralel; integrare în câteva sisteme NHS britanice ca biomarker de bază al CCTA în 2024–2025 (93).

5.5.5. Orticumab – primul exemplu de „FAI-guided drug development"

Studiul faza II al orticumab – anticorp monoclonal anti-OxLDL – la pacienți cu psoriazis sever și inflamație coronariană măsurată prin FAI a fost publicat de Farina, Davidson et al. în Cardiovascular Research în 2024.
Pacienții cu FAI peri-coronarian ridicat la înrolare (>−70,1 HU) au fost randomizați la orticumab 15 mg/kg lunar sau placebo timp de 12 săptămâni. Endpoint primar – reducerea FAI peri-LAD – a fost atins cu reducere semnificativă în grupul orticumab vs. placebo. Acest studiu marchează istoric primul exemplu în care FAI este utilizat atât ca criteriu de înrolare (selecția pacientului cu fenotip inflamator), cât și ca endpoint primar de eficacitate – paradigma „FAI-guided drug development" pentru terapiile antiinflamatorii cardiovasculare (94,95).

Multiple alte programe au adoptat această strategie: trialuri în psoriazis pentru terapii anti-IL-23 cu FAI ca endpoint secundar; programe în lupus pentru terapii anti-tip I IFN; trialuri în diabet zaharat tip 2 cu agoniști GLP-1. FAI a devenit, în 2025–2026, biomarkerul imagistic de elecție pentru programe de dezvoltare a terapiilor antiinflamatorii cardiovasculare, paralel cu rolul hsCRP în chimia clinică.

5.5.6. Limitele FAI

Limitele actuale ale FAI: (i) software-ul de calcul necesită licență comercială (Caristo) sau dezvoltare proprie – costul per analiză este de 50–200 €; (ii) variabilitatea inter-scaner este reală, deși algoritmii de normalizare au redus semnificativ această problemă; (iii) validarea în populații noneuropene este în curs (cohorte chineze și sud-americane în 2024–2025 au confirmat acuratețea – dar rămân întrebări pentru populații africane subreprezentate); (iv) FAI captează inflamația sistemică, nu localizarea plăcii care va rupe – utilizarea optimă este împreună cu caracteristicile plăcii, nu izolat (96).

În pofida acestor limite, valoarea adăugată a FAI este atât de mare încât integrarea sa în CCTA de rutină este probabil inevitabilă în următorii 3–5 ani – în special pentru CCTA-urile efectuate în prevenția primară unde populația mare de pacienți „normali angiografic" poate fi reclasificată util.

Mesaje-cheie

- FAI cuantifică inflamația vasculară direct din CCTA – fără achiziție suplimentară, fără iradiere extra, fără contrast extra.
- ORFAN 2024 (n=40.091): FAI ridicat la CCTA non-obstructivă → HR 5,5 deces cardiac la 7 ani.
- Reclasificare clinică: pacient cu CCTA non-obstructiv + FAI ridicat → statină intensivă + colchicină – strategie validată.
- Orticumab faza II (2024): primul exemplu de FAI-guided drug development pentru terapiile antiinflamatorii CV.
- Probabil cea mai impactantă inovație imagistică a deceniului – analog tranziției LDL-C → hsCRP în chimia clinică.

5.6. Rezonanța magnetică cardiacă (CMR) – anatomie, perfuzie, caracterizare tisulară

Rezonanța magnetică cardiacă (CMR) este modalitatea imagistică cu cea mai mare capacitate de caracterizare tisulară non-invazivă a miocardului – fără iradiere, fără contrast iodat, cu informație multiparametrică (anatomie, funcție, perfuzie, edem, fibroză, cicatrice) într-o singură examinare de 45–60 de minute. Aceste avantaje sunt contrabalansate de cost, disponibilitate limitată, timpul de scanare prelungit și o serie de contraindicații (dispozitive non-MR condiționate, claustrofobie, BCR severă la contrastul gadolinic) (97– 99).

5.6.1. Ce vede CMR – multimodalitate într-o singură examinare

Un protocol CMR standard pentru evaluarea bolii cardiace ischemice include: (i) cine cardiac (steady-state free precession SSFP) pentru funcția ventriculară globală și regională; (ii) perfuzie miocardică de stres farmacologic (adenozină 140 µg/kg/min × 4 min, sau regadenozonă 400 µg bolus) pentru ischemie inducibilă; (iii) perfuzie miocardică de repaus pentru comparație; (iv) late gadolinium enhancement (LGE) post-contrast (10–15 min după administrare gadolinium) pentru cicatrice și fibroză focală; (v) T1 mapping și ECV (extracellular volume) pentru fibroza difuză; (vi) T2 mapping pentru edem miocardic; (vii) eventuale secvențe specifice (T2*-mapping pentru depozite de fier, 4D-flow pentru valve) (100).

Această versatilitate face din CMR instrumentul preferat în mai multe situații clinice unde diferențierea fină a fenotipurilor miocardice este decisivă: (i) ischemia cu suspiciune microvasculară (ANOCA/INOCA); (ii) sindromul coronarian acut cu coronare „aparent normale” (MINOCA) – algoritmul diagnostic CMR-driven este standardul actual; (iii) cardiomiopatii diverse

(hipertrofică, dilatativă, restrictivă, amiloidoză, sarcoidoză) – diferențierea ischemică vs. neischemică pe baza pattern-ului LGE; (iv) viabilitatea miocardică post-IMA – extensia LGE transmural <50% indică miocard viabil cu probabilitate mare de recuperare după revascularizare; (v) surveillance cardio-oncologică – detectarea precoce a cardiotoxicității prin T1 mapping și strain (101).

5.6.2. CMR pentru ischemie – perfuzia de stres farmacologic

Perfuzia miocardică de stres CMR are sensibilitate ~88% și specificitate ~83% pentru detectarea ischemiei semnificative, comparabilă sau superioară SPECT, validată prin trialul MR-INFORM (Nagel et al. NEJM 2019) (101). Acest studiu randomizat a comparat strategia CMR-guided vs. FFR-guided pentru decizia revascularizării la pacienții cu suspiciune de boală coronariană, cu non-inferioritate pentru MACE la 1 an, dar cu reducere semnificativă a procedurilor invazive în grupul CMR-guided (101).

Indicații principale pentru CMR de stres: (i) pacient cu suspiciune de ischemie și contraindicații pentru CT (BCR moderată, alergie la iod, calcificare extensivă invalidând CCTA); (ii) pacient cu IMC ridicat la care SPECT are atenuare suboptimală; (iii) suspiciune microvasculară pentru cuantificarea MFR și a defectelor subendocardice difuze; (iv) integrare cu caracterizare tisulară pentru diferențierea cardiomiopatiei ischemice de cele neischemice (102).

Limitări specifice CMR de stres: (i) cuantificarea absolută a MFR este mai puțin validată decât prin PET; (ii) adenozina poate produce bronhospasm la pacienți cu BPOC sever (regadenozonă mai sigură); (iii) gadolinium contraindicat în BCR severă cu eGFR <30 mL/min (risc de fibroză nefrogenică sistemică, deși extrem de rar cu agenți macrociclici moderni); (iv) artefacte în prezența stenturilor metalice mari, aritmiilor severe.

5.6.3. Mapping tisular – T1, T2 și ECV ca biomarkeri inflamatori și fibrotici

Tehnicile de mapping cantitativ T1 și T2 reprezintă probabil cea mai mare evoluție conceptuală a CMR în ultimul deceniu. Spre deosebire de imaginile clasice (calitative, ponderate T1 sau T2), mapping-ul oferă valori numerice ale relaxării magnetice pixel-cu-pixel, permițând detectarea modificărilor difuze ale miocardului care nu sunt evidente vizual (103,104).

T1 nativ (fără contrast) crescut indică edem, inflamație, fibroză sau depozite (amiloid). T1 nativ scăzut indică încărcare cu fier sau lipide (boala Anderson-Fabry). T2 crescut indică edem/inflamație acută – criteriu pentru miocardită activă, takotsubo, IMA recent. ECV (extracellular volume

fraction), calculat din T1 pre- și post-contrast, cuantifică volumul interstițial extracelular și este markerul cel mai sensibil pentru fibroza difuză miocardică. ECV >30% este patologic; ECV peste 35% este sever crescut (105).

Aplicabilitatea practică: T1 mapping este biomarker pentru miocardita acută (criteriile Lake Louise 2018), pentru amiloidoza cardiacă (asociat cu T1 nativ marcat crescut și ECV >40%), pentru cardiotoxicitatea anthraciclinică precoce (înainte de scăderea FE), pentru cardiomiopatia hipertrofică cu fibroză difuză. Această cuantificare obiectivă permite urmărirea longitudinală sub tratament – instrument inestimabil în cardio-oncologie și amiloidoză (106).

5.6.4. Late gadolinium enhancement (LGE) – tipologia pattern-urilor

LGE rămâne unul dintre cei mai utili biomarkeri imagistici cardiaci. Substratul biologic este reținerea gadoliniumului în zonele cu volum interstițial expandat – fibroză post-infarct, fibroză inflamatorie, miez necrotic acut. Pattern-ul anatomic al LGE diferențiază etiologia (107):

- LGE subendocardic sau transmural cu distribuție în teritoriu coronarian (LAD, LCx, RCA) → cicatrice ischemică post-IMA. Sub 50% transmural = miocard viabil potențial salvabil prin revascularizare.
- LGE mezo-miocardic sau subepicardic cu distribuție non-coronariană → cauză non-ischemică. Pattern septal liniar → cardiomiopatie hipertrofică sau dilatativă. Pattern subepicardic lateral → miocardită.
- LGE difuz, „global", asociat cu T1 nativ marcat crescut → amiloidoză.
- LGE focal, ne-coronarian, asociat cu defect perfuzie + T2 crescut → miocardită activă (criterii Lake Louise).

5.6.5. MINOCA – algoritmul CMR-driven

MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries) este o entitate clinică distinctă care apare la aproximativ 5–10% dintre pacienții cu IMA – cu prevalență mai mare la femei, tineri, fumători. Definiția (criterii ESC 2020): IMA confirmat (criterii universale) cu coronare „aparent normale" la angiografie (stenoze <50% în toate vasele majore). MINOCA NU este un diagnostic final, ci un punct de plecare pentru investigația cauzei subiacente (108,109).

Algoritmul CMR-driven (ghidurile ESC 2020 actualizate EAPCI 2024) sugerează CMR la toți pacienții cu MINOCA în primele 1–2 săptămâni posteveniment, ideal cu OCT/IVUS în paralel la cateterismul inițial pentru detectarea eroziunii sau disecției spontane de artera coronară. CMR

diferențiază trei categorii principale: (i) pattern ischemic clasic (LGE subendocardic în teritoriu coronarian) → IMA tip 1 cu plăcă mică sau spasm tranzitoriu sau eroziune; (ii) miocardită (pattern subepicardic + T2 crescut) → suport, restricție efort, eventual imunosupresie; (iii) takotsubo (akinezie apicală cu volum păstrat și fără LGE) → suport hemodinamic, evită beta-blocant în faza acută (110,111).

MINOCA cu CMR „normal" este o categorie particulară – sugerează cauze tranzitorii nedetectate (vasospasm, micro-embolism, MINOCA „adevărat fără explicație") și necesită evaluare suplimentară prin teste de provocare la cateterism.

5.6.6. CMR în cardio-oncologie

Cardio-oncologia a devenit, în ultimul deceniu, una dintre cele mai dinamice subdiscipline cardiologice. CMR este modalitatea de elecție pentru surveillance-ul cardiotoxicității chimioterapiei (antracicline, trastuzumab, inhibitori de punct de control imun) și a radioterapiei. Biomarkerii cheie: scăderea fracției de ejecție (criterii CTRCD – cancer therapy-related cardiac dysfunction), creșterea T1 nativ și a ECV (semn timpuriu de fibroză inflamatorie pre-clinică), GLS (global longitudinal strain) (112,113).

Recomandările ESC 2022 pentru cardio-oncologie includ CMR la inițierea tratamentului pentru pacienții cu risc crescut (terapie anthracilină cumulativă, antecedente cardiovasculare, vârsta >65 ani), urmărire la 3–6 luni și anual, plus la apariția simptomelor cardiace. Detectarea modificărilor pre-clinice prin T1 mapping permite intervenții profilactice (IECA/sartan, beta-blocant, eventuală modificare regim chimioterapic) înainte de scăderea fracției de ejecție – strategie protectivă demonstrată în câteva trialuri (114).

5.6.7. Limitele CMR

Limite tehnice și operaționale: (i) timpul de scanare (45–60 min) face procedura grea pentru pacientul instabil sau cu compliantă scăzută; (ii) costul (~600–1.200 € per examinare); (iii) disponibilitatea – multe centre nu au CMR cardiac specializat sau au timpii de așteptare mari; (iv) contraindicații: stimulator cardiac non-MR-conditional, defibrillator non-MR-conditional, clipsuri feromagnetice intracraniene (cele moderne sunt MR-safe), implant cohlear, claustrofobie severă; (v) BCR severă (eGFR <30) – contraindicație relativă pentru gadolinium, deși riscul de NSF cu agenți macrociclici moderni este extrem de mic; (vi) artefactele de mișcare la pacienții cu fibrilație atrială sau insuficiență cardiacă severă (115).

CMR nu vede coronarele direct ca CCTA – angiografia coronariană prin CMR există tehnic, dar nu are calitate clinică actuală. Pentru investigarea anatomiei coronariene, CMR trebuie complementată cu CCTA sau ICA. CMR nu vede calciu (calciul este invizibil RMN); nu poate înlocui CAC pentru cuantificarea încărcăturii aterosclerotice.

Mesaje-cheie

- CMR este unica modalitate cu caracterizare tisulară multiparametrică noninvazivă (T1, T2, ECV, LGE, perfuzie) – fără iradiere.
- MR-INFORM (NEJM 2019): CMR-guided vs. FFR-guided pentru decizia revascularizării – non-inferior, mai puține proceduri invazive.
- T1/T2 mapping și ECV cuantifică fibroza difuză și edemul – biomarkeri pentru miocardită, amiloidoză, cardiotoxicitate.
- MINOCA – CMR este testul-pivot pentru diferențierea miocardită, takotsubo, IMA tip 1 cu plăci mici.
- Limite: timp scanare 45–60 min, cost ~1.000 €, contraindicații pentru anumite dispozitive metalice și BCR severă.

5.7. Tomografia de coerență optică (OCT) – rezoluție 10 µm a peretelui coronarian

Tomografia de coerență optică intracoronariană (OCT) este modalitatea imagistică cu cea mai înaltă rezoluție disponibilă astăzi pentru studiul peretelui coronarian – aproximativ 10–15 µm, comparabilă cu microscopia optică de joasă magnificare. Aceasta este de circa 10 ori mai bună decât IVUS clasic, ceea ce face din OCT instrumentul de elecție pentru caracterizarea fină a morfologiei plăcii, măsurarea directă a capacului fibros (TCFA), identificarea ruperilor și eroziunilor, și ghidarea optimă a procedurilor PCI complexe (116–118).

5.7.1. Principiul fizic și operațional

OCT folosește lumina infraroșie cu lungimea de undă ~1.300 nm, generată de un laser swept-source, care este injectată în arteră printr-un cateter de 2,7F (~0,9 mm diametru). Sistemul detectează reflexiile coherente ale luminii din interfețele tisulare cu indici de refracție diferite (lipide vs. matrice colagenă vs. calciu vs. trombus) și reconstruiește o imagine sagitală cu rezoluție submilimetrică. O retragere automată a cateterului la viteză controlată (10–25 mm/s) generează un volum tridimensional al segmentului coronarian, în 3–5 secunde. Datorită atenuării rapide a luminii infraroșii de sânge, achiziția necesită clearance

temporar al sângelui prin injecție de contrast non-iodat (15–20 mL) – limitare relativă, dar tolerată bine de majoritatea pacienților (119).

5.7.2. Ce vede OCT – caracterizarea morfologică detaliată

OCT vede cu acuratețe remarcabilă: (i) capac fibros – măsurat direct ca grosime în µm (TCFA = thin-cap fibroatheroma, cap <65 µm – criteriu pentru placa vulnerabilă); (ii) macrofage în capul fibros – apar ca puncte luminoase punctiforme („bright spots") cu atenuare rapidă posterioră, semn de infiltrat inflamator activ; (iii) microcalcificări – vizibile direct ca structuri hipodense cu margini bine delimitate (paradoxal hipodense la OCT, hiperdense la CT); (iv) ruptură de placă – defect al capului fibros cu cavitate continuă cu miezul lipidic, eventual cu trombus suprapus; (v) eroziune de placă – capac fibros intact, dar cu trombus de suprafață și frecvent infiltrat neutrofilic (NSI – neutrophilic surface inflammation); (vi) disecții coronariene spontane (SCAD) – vizibile ca două lumene paralele separate de membrana media (31,33).

OCT este astfel singura modalitate care diferențiază in vivo ruptura de plăcă (capac rupt + trombus) de eroziunea de plăcă (capac intact + trombus). Această diferențiere este crucială clinic: ruptura de plăcă este IMA tip 1 clasic, cu indicație PCI standard și DAPT pe termen scurt; eroziunea de plăcă poate beneficia de tratament conservator (DAPT prelungit fără stent), deoarece capacul fibros intact se poate „re-endotelializa" spontan în câteva săptămâni – strategie validată de studiul EROSION (Jia et al. EHJ 2017) (33).

5.7.3. Ce nu vede OCT

Limitele biologice ale OCT: (i) profunzime de penetrare limitată la 1–2 mm – OCT vede structurile imediat sub suprafața luminală, dar nu pătrunde profund în miezul plăcii; pentru evaluarea miezului necrotic mare, IVUS este complementar; (ii) atenuarea de calciu – placa cu calciu mare creează „umbrire posterioară" care ascunde structurile din spate; (iii) artefactul de cateter – primii 200–300 µm de la suprafața cateterului sunt distorsionați. Limita operațională: necesită clearance sanguin → injecție contrast → contraindicat la pacienții cu BCR severă (eGFR <30) sau cu alergie iodată majoră, deși contrastul OCT este non-iodat (120).

5.7.4. Trialuri pivotale – PROSPECT, PROSPECT II, PROSPECT ABSORB

Studiul PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) (5), publicat de Stone et al. în NEJM în 2011, a fost un studiu prospectiv care a urmărit 697 de pacienți cu sindrom coronarian acut supuși PCI, evaluați ulterior prin angiografie cu IVUS în trei vase coronare pentru a identifica plăcile vulnerabile non-culprit. La un follow-up median de 3,4 ani, rata evenimentelor cardiovasculare majore a fost de aproximativ 20%, distribuite aproape egal între leziunile culprit tratate inițial și leziunile non-culprit netratate. Trei caracteristici imagistice s-au dovedit predictori independenți ai evenimentelor recurente la nivelul leziunilor non-culprit: încărcătura mare de placă (plaque burden ≥70%), aria luminală minimă mică (≤4,0 mm²) și fenotipul de fibroaterom cu capac subțire (TCFA) identificat prin IVUS-VH. Studiul a fost remarcabil deoarece a furnizat prima dovadă prospectivă in vivo că plăcile vulnerabile pot fi identificate imagistic înainte de ruptură, deși valoarea predictivă pozitivă individuală a rămas modestă (~18%), limitând utilitatea clinică directă. PROSPECT a deschis drumul către studii ulterioare – PROSPECT II (6,120) și PREVENT (121) – care explorează tratamentul preventiv local al leziunilor vulnerabile non-culprit (5).

Studiul PROSPECT II (Erlinge et al., Lancet 2021) (6,120) a fost un studiu prospectiv multicentric nordic care a inclus 898 de pacienți cu infarct miocardic recent, supuși, după PCI-ul leziunii culprit, unei evaluări coronariene în trei vase prin IVUS combinat cu spectroscopie în infraroșu apropiat (NIRS) – o metodă superioară IVUS-VH din PROSPECT original (5), deoarece NIRS detectează direct conținutul lipidic al plăcii. La un follow-up median de aproximativ 3,7 ani, rata evenimentelor cardiovasculare majore atribuite leziunilor non-culprit a fost de circa 8%, iar predictorii independenți s-au confirmat a fi încărcătura mare de placă (≥70% prin IVUS) și conținutul lipidic crescut (maxLCBI$_{4mm}$ ≥324,7 prin NIRS), cu un risc semnificativ mai mare când ambele caracteristici coexistau în aceeași leziune. Spre deosebire de PROSPECT I (5), valoarea predictivă a fost mai robustă, iar combinația IVUS+NIRS a permis o caracterizare mai precisă a plăcilor vulnerabile lipidice. Studiul a fost cuplat cu trialul randomizat PROSPECT ABSORB (122), care a testat implantarea preventivă a unui scaffold bioresorbabil pe leziunile non-culprit cu placă vulnerabilă, arătând o creștere semnificativă a ariei luminale minime la 25 de luni, fără semnal de siguranță negativ. PROSPECT II a reconsolidat conceptul de „placă vulnerabilă” ca țintă terapeutică identificabilă imagistic și a pregătit terenul pentru studii precum PREVENT (Park et al., Lancet 2024) (121), care a demonstrat ulterior beneficiu clinic real al tratamentului preventiv al leziunilor vulnerabile (6,120).

Studiul PROSPECT ABSORB (Stone et al., JACC 2020) (122) a fost un trial randomizat controlat încorporat în cohorta PROSPECT II (6,120), care a înrolat 182 de pacienți cu leziuni coronariene non-culprit angiografic nesemnificative (stenoză <70%), dar cu încărcătură mare de placă (≥65% prin IVUS), considerate vulnerabile. Pacienții au fost randomizați 1:1 între tratament medical optim (OMT) singur și OMT plus implantarea preventivă a unui scaffold bioresorbabil din acid polilactic (Absorb BVS, Abbott Vascular) la nivelul leziunii vulnerabile. Endpointul primar imagistic – aria luminală minimă la 25 de luni, evaluată prin IVUS – a fost semnificativ mai mare în grupul cu scaffold (6,9 mm^2 vs 3,0 mm^2, p<0,001), demonstrând o remodelare luminală favorabilă, susținută. Endpointul de siguranță clinică (deces cardiac, IM al vasului-țintă sau revascularizare a vasului-țintă ghidată clinic) a fost mai mic numeric în grupul cu scaffold (4,3% vs 10,7%), deși studiul nu a fost dimensionat pentru a permite o interpretare statistică semnificativă a rezultatelor clinice. PROSPECT ABSORB a fost primul trial randomizat care a testat conceptul de stentare preventivă a plăcilor vulnerabile non-obstructive și a furnizat dovada de proof-of-concept că intervenția percutană profilactică este fezabilă și sigură – deși utilizar ea clinică a fost limitată de retragerea ulterioară de pe piață a scaffold-ului Absorb din cauza problemelor de tromboză tardivă, conceptul fiind reluat ulterior cu stenturi metalice în trialul PREVENT (121).

5.7.5. Studiul PREVENT

Acest studiu (Park et al., Lancet 2024) (121) a fost primul trial randomizat de mari dimensiuni care a evaluat beneficiul clinic al tratamentului percutan preventiv al plăcilor coronariene vulnerabile nonobstructive. Studiul a înrolat 1.606 pacienți din 15 centre din Coreea de Sud, Japonia, Taiwan și Noua Zeelandă, cu leziuni coronariene angiografic nesemnificative (stenoză <70%) dar identificate ca vulnerabile prin cel puțin două dintre patru criterii imagistice intracoronariene (IVUS, NIRS, OCT sau FFR), randomizați 1:1 între PCI preventiv (predominant cu stenturi metalice DES, dar și scaffold-uri bioresorbabile) plus tratament medical optim, versus OMT singur. La un follow-up median de 4,4 ani, endpointul primar compozit (deces cardiac, IM al vasului-țintă, revascularizare a vasului-țintă ghidată ischemic sau spitalizare pentru angină instabilă) a apărut la 0,4% din grupul PCI vs 3,4% din grupul OMT (HR 0,11; p=0,0003), o reducere absolută a riscului de 3 puncte procentuale, susținută și la follow-up extins de 7 ani. Beneficiul a fost consistent pe toate subgrupurile pre-specificate, iar siguranța procedurală a fost favorabilă, fără exces de tromboze de stent sau evenimente periprocedurale. PREVENT reprezintă o schimbare conceptuală majoră în

cardiologia intervențională, fiind prima dovadă randomizată că strategia „treat the vulnerable plaque, not just the stenosis” aduce beneficiu clinic real și că deciziile de revascularizare ar putea în viitor să se bazeze nu doar pe severitatea stenozei sau ischemia indusă (cum în FAME (123) sau ISCHEMIA (13)), ci și pe morfologia plăcii. Limitările includ populația predominant asiatică, rata de evenimente neașteptat de mică în brațul OMT și întrebări deschise privind durabilitatea pe termen foarte lung și raportul costeficiență al screeningului imagistic sistematic (121).

Aceste date pivotale au transformat fundamental strategia de gestionare post-IMA. În paradigma anterioară, leziunile non-culprit cu stenoză <70% erau gestionate exclusiv farmacologic. În paradigma actuală – post-PREVENT – pacientul post-IMA poate efectua OCT/NIRS-IVUS al vaselor non-culprit la coronarografia inițială sau în primele săptămâni; dacă se identifică leziuni vulnerabile, acestea pot fi stentate preventiv, ceea ce este considerat o strategie validată. Această schimbare este încă în proces de adoptare; ghidurile ESC 2024 pentru SCC au integrat parțial conceptul (clasa IIb), iar actualizările sunt așteptate în 2026–2027 (124).

5.7.6. ILUMIEN III/IV – OCT-guided PCI vs. angiography-guided

Pe lângă caracterizarea plăcii vulnerabile, OCT are un rol stabilit în optimizarea PCI: măsurarea exactă a referințelor (diametru, lungime), evaluarea expansiunii și apoziției stentului, detectarea disecțiilor reziduale. ILUMIEN III (Ali et al. Lancet 2016) (125) a demonstrat că OCT-guided PCI atinge expansiune mai bună a stentului decât angiography-guided. ILUMIEN IV (Ali et al. NEJM 2023, n = 2.487) (124) a evaluat impactul clinic la 2 ani: rezultatul primar pe MACE a fost neutru, dar OCT a redus semnificativ rata de complicații procedurale și revascularizarea repetată în subgrupurile de leziuni complexe (bifurcații, stem stâng, leziuni lungi >28 mm) (124,125).

Recomandarea ghidurilor ESC 2024 pentru PCI este utilizarea imagisticii intracoronariene (OCT sau IVUS) în PCI complex (clasa IIa A), cu OCT preferat pentru leziuni non-stem stâng cu vizibilitate bună și IVUS pentru leziuni cu calcificare severă sau stem stâng. Adopția în practica reală variază larg între țări – utilizarea OCT este de ~50% în Japonia, ~25% în Statele Unite, ~10–15% în Europa de Vest, sub 5% în Europa Centrală/de Est – fenomen explicat prin cost, curba de învățare și diferențele de rambursare (126).

Mesaje-cheie

- OCT are rezoluție 10–15 µm – singura modalitate care vede direct capacul fibros (TCFA <65 µm), macrofagele, microcalcificările.
- OCT diferențiază in vivo ruptura plăcii (capac rupt + trombus) de eroziunea de placă (capac intact + trombus + NSI).
- PROSPECT II (2021): leziuni non-culprit cu maxLCBI4mm ≥324 → 13,2% MACE la 3,7 ani vs. 3,3% sub prag.
- PREVENT 2024 (JAMA): PCI preventiv ghidat OCT/NIRS pe leziuni TCFA → reducere MACE 89% la 2 ani.
- ILUMIEN IV: OCT-guided PCI mai bun decât angio-guided în leziuni complexe (bifurcații, stem stâng, lungi >28 mm).

5.8. Imagistica ultrasonografică intracoronariană – IVUS, IVUS-VH și NIRS-IVUS

Imagistica intracoronariană bazată pe ultrasunete a evoluat în trei generații tehnologice complementare: IVUS clasic (grayscale), IVUS-VH (Virtual Histology, cu analiză compozițională spectrală) și NIRS-IVUS (combinația hibridă cu spectroscopie infraroșie pentru detectarea conținutului lipidic). Împreună, cele trei tehnologii ocupă un loc complementar față de OCT, având ca avantaj principal penetrarea tisulară mai mare (5–6 mm vs. 1–2 mm pentru OCT) și lipsa necesității spălării lumenului cu contrast, în schimbul unei rezoluții spațiale mai scăzute (150 µm vs. 10–15 µm pentru OCT). Această secțiune descrie suportul tehnologic și indicațiile fiecărei generații, cu accent pe NIRS-IVUS – cea mai recentă și clinic informativă pentru caracterizarea plăcii vulnerabile lipidice (127–130).

5.8.1. IVUS și IVUS-VH – bazele tehnologice

Intravascular ultrasound (IVUS) este cea mai veche tehnologie de imagistică intracoronariană în uz clinic, introdusă la sfârșitul anilor 1980 și adoptată pe scară largă din anii 1990. IVUS folosește un transductor ultrasonic miniaturizat (frecvențe 20–60 MHz) montat la capătul unui cateter introdus în artera coronară, care emite și recepționează unde sonore reflectate de structurile peretelui vascular. Rezultatul este o imagine tomografică transversală cu rezoluție spațială de ~150 µm și, important, cu profunzime de penetrare de 5–6 mm – permiând vizualizarea întregului perete arterial, inclusiv a membranei elastice externe și a structurilor profunde ale plăcii (129,130).

Informația extrasă din IVUS clasic (grayscale) include: aria luminală minimă (MLA), diametrele referinței, volumul total al plăcii (PAV – percent atheroma volume), încărcătura de placă (plaque burden), prezența și tipul calcificării, remodelajul pozitiv sau negativ și, post-implantare, expansiunea și apoziția stentului. Aceste măsurători au fost validate prospectiv ca predictori ai evenimentelor: studiul PROSPECT (Stone et al., NEJM 2011) (5) a identificat încărcătura de placă ≥70%, MLA ≤4,0 mm² și fenotipul TCFA-IVUS ca cele trei caracteristici cu valoare prognostică independentă pentru evenimentele non-culprit la 3,4 ani (5).

IVUS-VH (Virtual Histology IVUS), dezvoltat de Volcano Corporation (acum Philips) la mijlocul anilor 2000, este o extensie analitică a IVUS clasic care utilizează analiza spectrală a semnalului radio-frecvență reflectat pentru a clasifica automat țesutul în patru componente codate color: fibros (verde închis), fibro-lipidic (verde deschis), miez necrotic (roșu) și calciu dens (alb). Algoritmul a fost calibrat prin comparație cu histopatologia ex vivo și a permis pentru prima dată clasificarea in vivo a plăcilor pe baza compoziției estimate, operăionalizând conceptul de TCFA (fibroateroma cu capac fibros subțire) în imagistica intracoronariană (131,132).

Studiile observaționale care au utilizat IVUS-VH – PROSPECT (5), VIVA (Calvert et al., JACC Cardiovasc Imaging 2011) (133) și ATHEROREMO-IVUS (Cheng et al., Eur Heart J 2014) (134) – au confirmat că plăcile clasificate IVUS-VH-TCFA au risc crescut de evenimente non-culprit ulterioare, dar valoarea predictivă pozitivă individuală a rămas modestă (sub 20%), iar reproductibilitatea inter-observator a fost imperfectă, din cauza limitării rezoluției axiale a IVUS (~150 µm, peste pragul critic de 65 µm al capacului fibros). Aceste limitări au stimulat dezvoltarea OCT, cu rezoluție de 10–15 µm, și ulterior a NIRS-IVUS, ca soluții complementare și adesea superioare pentru caracterizarea plăcii vulnerabile.

5.8.2. Comparație IVUS / IVUS-VH versus OCT

IVUS și OCT sunt modalitățile intracoronariene de referință în cardiologia intervențională modernă, iar înțelegerea complementarității lor este esențială pentru selecția corectă a tehnicii în funcție de scenariul clinic. Diferențele fundamentale între cele două derivă din principiul fizic: IVUS folosește ultrasunete (rezoluție ~150 µm, penetrare 5–6 mm), iar OCT folosește lumină infraroșie apropiată (rezoluție 10–15 µm, penetrare 1–2 mm). Această diferență tehnologică se traduce direct în indicații clinice diferite (116,117,135,136).

Avantajele IVUS față de OCT. (i) Penetrare tisulară mai mare – vizualizează întreaga grosime a peretelui arterial, inclusiv membrana elastică externă (EEM), permiând măsurarea corectă a remodelajului și a volumului total al plăcii; OCT, din cauza penetrării sub 2 mm, nu vede dincolo de plăcile groase, mai ales cele cu miez necrotic sau calcificare densă. (ii) Nu necesită spălare cu contrast a lumenului – IVUS lucrează în sânge, în timp ce OCT necesită injecție continuă de contrast iodat (sau dextran) pentru a elimina temporar hematiile, ceea ce limitează utilizarea OCT la pacienții cu BCR avansată sau cu alergie iodată severă. (iii) Mai bună vizualizare a trunchiului comun stâng și a ostiilor mari, datorită penetrării adecvate la diametre >5 mm, în timp ce OCT este suboptim în vase de calibru mare. (iv) Mai bună caracterizare a calcificării profunde – vede ce este „dincolo" de calciu, util pentru selecția aterotomiei rotative (rotablation) sau a lithotripsiei intravasculare. (v) Disponibilitate mai largă și cost mai mic per cateter decât OCT, cu o curbă de învățare mai scurtă pentru operatorii începători (117).

Dezavantajele IVUS față de OCT. (i) Rezoluția spațială este de aproximativ 10 ori mai scăzută decât a OCT (150 µm vs. 10–15 µm), ceea ce face IVUS incapabil să măsoare direct grosimea capacului fibros – criteriul histologic critic pentru TCFA (<65 µm). IVUS-VH a încercat să suplinească această limită prin clasificare compozițională algoritmică, dar cu reproductibilitate și valoare predictivă modeste comparativ cu OCT direct. (ii) Nu identifică macrofagele intra-placa – OCT le vede ca „bright spots" cu atenuare rapidă, oferind un marker direct al activității inflamatorii locale. (iii) Nu diferențiază in vivo ruptura de erodare a plăcii – o capacitate unică a OCT, validată prin studiile EROSION (Jia et al., Eur Heart J 2017) (33) și alte serii observaționale. (iv) Vizibilitatea trombusului este mai slăbă la IVUS decât la OCT – OCT distinge clar trombusul roșu (atenuare mare) de cel alb (atenuare slabă), cu implicații pentru terapia antitrombotică. (v) Post-PCI, OCT detectează mai sensibil mal-poziția stentului, disecțiile reziduale fine și prolaps de placă printre struturile stentului, oferind ghidaj procedural superior (116,117).

Date clinice comparative. Studiul OCTIVUS (Kang et al., Circulation 2023) (137) a fost cel mai mare trial randomizat care a comparat direct OCT-guided versus IVUS-guided PCI în leziuni complexe (n = 2.008), demonstrând non-inferioritatea OCT față de IVUS pentru endpoint-ul compus de eveniment cardiovascular major la 1 an (2,5% vs. 3,1%), cu siguranță procedurală echivalentă și cu volume de contrast similare. Studiul ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI (Ali et al., Lancet 2016) (125) a arătat anterior echivalența IVUS și OCT pentru optimizarea geometrică a stentului. În meta-analize recente, IVUS și OCT au beneficii comparabile asupra MACE post-

PCI, ambele superioare angiografiei singure pentru leziuni complexe (clasă ESC IIa A pentru PCI ghidat intracoronarian).

Recomandare operațională pentru clinician. (i) Pentru leziuni de trunchi comun stâng, ostiale sau cu calcificare profundă severă → IVUS este prima alegere, datorită penetrării. (ii) Pentru leziuni complexe non-stem stâng, pentru caracterizarea plăcii vulnerabile (TCFA, macrofage, eroziune) și pentru evaluarea post-PCI în leziuni medii sau distale → OCT este prima alegere, datorită rezoluției superioare. (iii) Pentru pacienții cu BCR avansată sau alergie iodată severă → IVUS este preferat (nu necesită contrast suplimentar). (iv) Când este disponibil, NIRS-IVUS combină avantajele IVUS clasic (penetrare, geometrie) cu informația chimică despre conținutul lipidic, oferind o caracterizare mai completă decât IVUS singur, în special în post-IMA pentru evaluarea leziunilor non-culprit.

5.8.3. Ce vede NIRS-IVUS

NIRS-IVUS este o tehnologie hibridă care combină două modalități complementare într-un singur cateter: spectroscopia near-infrared (NIRS) pentru detectarea conținutului lipidic al plăcii și ultrasonografia intravasculară (IVUS) pentru geometria, volumul și morfologia plăcii. Tehnologia, dezvoltată de Infraredx (acum parte din Nipro Corporation), are aprobare FDA din 2008 și utilizare clinică în continuă creștere, în special în SUA și Japonia (127,128).

NIRS detectează colesterolul în peretele coronarian prin absorbția caracteristică a luminii infraroșii (lungimi de undă 800–2.500 nm). Rezultatul este un „chemogram” – o hartă bidimensională codată color (galben pentru zone bogate în colesterol, roșu pentru zone fără colesterol semnificativ). Cuantificarea principală este LCBI (Lipid Core Burden Index, exprimat per 1.000 unități, 0–1.000) pentru întregul segment scanat, și maxLCBI4mm – LCBI maxim într-un interval de 4 mm consecutive (cel mai relevant clinic pentru identificarea plăcilor cu miez lipidic mare) (138).

IVUS-ul complementar oferă: diametrul lumenului și al vasului, aria sectorială, volumul plăcii, distribuția calciului și a țesutului fibros, prezența remodelajului. Rezoluția IVUS este de aproximativ 150 μm (între OCT și CCTA), iar profunzimea de penetrare este mai mare decât OCT (~5–6 mm), permițând evaluarea miezului plăcii dincolo de suprafața luminală. NIRS-IVUS oferă astfel o caracterizare completă: cât miez lipidic (NIRS) și ce geometrie (IVUS), făcându-l particular adaptat pentru identificarea „lipidrich plaque” cu risc de eveniment (127,138).

5.8.4. Lipid Rich Plaque Study (Waksman, Lancet 2019)

Studiul Lipid Rich Plaque (LRP) (Waksman et al. Lancet 2019) (138), care a inclus 1.563 pacienți cu SCA sau angina stabilă, a fost prima dovadă prospectivă că maxLCBI4mm cuantificat la NIRS prezice evenimentele non-culprit. Pacienții cu maxLCBI4mm ≥400 într-un segment non-culprit au avut rata anuală de evenimente coronare non-culprit de 12,4% vs. 4,1% pentru cei sub prag – HR 4,2 (95% CI 1,8–9,9). Această demonstrație a stabilit maxLCBI4mm ≥400 ca pragul operațional pentru identificarea „lipid-rich plaque" cu risc înalt (138).

Date complementare au confirmat valoarea conceptului: ATHEROREMO-IVUS (Cheng et al. Eur Heart J 2014) (134) a arătat că leziunile cu plaque burden mare și caracteristici de risc înalt sunt cele unde se produc cele mai multe rupturi viitoare; PROSPECT II (6,120) (descris în 5.7.4) a folosit NIRS-IVUS ca standard de identificare a leziunilor non-culprit la risc; PREVENT 2024 (121) a inclus NIRS-IVUS alături de OCT ca instrument de selecție pentru PCI preventiv (6,120,121,134).

5.8.5. Indicații clinice

Indicații actuale pentru NIRS-IVUS: (i) post-IMA pentru evaluarea leziunilor non-culprit cu obstrucție moderată (40–70%), pentru decizia tratament agresiv farmacologic vs. PCI preventiv ghidat NIRS; (ii) leziuni angiografic ambigue la care diferențierea „plăcii bogate în lipide" vs. „plăcii calcificate stabile" schimbă decizia clinică; (iii) ghidarea aterotomiei (rotablation) – alegerea zonei optime evitând placa lipidică (risc de embolizare); (iv) cercetare clinică pentru caracterizarea răspunsului la terapii hipolipemiante și antiinflamatorii (117,139).

Statutul actual al adopției: NIRS-IVUS este disponibil în câteva centre din Europa de Vest și mai larg în SUA (sub 30% dintre laboratoarele PCI mari). Provocarea adopției este parțial economică (cost ~1.500–2.000 €/cateter), parțial educațională (curba de învățare pentru interpretarea chemogram-ului) și parțial conceptuală – beneficiul incremental față de IVUS clasic singur sau OCT singur a fost validat preponderent prin endpoints surogate, nu prin endpoints clinice dure în trialuri singure-modaliate.

Pentru clinicianul practician, mesajul operațional este simplu: dacă serviciul are NIRS-IVUS disponibil, pacientul post-IMA cu leziuni non-culprit ambigue beneficiază probabil de o evaluare comprehensivă; dacă nu este disponibil, OCT singur (descris în 5.7) sau IVUS clasic oferă alternative valide, deși cu mai puțină informație despre conținutul lipidic specific.

Mesaje-cheie

- NIRS-IVUS este tehnologie hibridă: NIRS pentru colesterol (chemogram + maxLCBI4mm), IVUS pentru geometrie/volum.
- Lipid Rich Plaque Study (Waksman, Lancet 2019): maxLCBI4mm ≥400 → HR 4,2 pentru evenimente non-culprit la 2 ani.
- Pragul maxLCBI4mm ≥400 = lipid-rich plaque cu risc înalt → tratament agresiv farmacologic sau PCI preventiv (PREVENT).
- Indicație: post-IMA cu leziuni non-culprit ambigue 40–70%; ghidare PCI complex; cercetare clinică hipolipemiantă.
- Statut: adopție limitată în Europa Centrală/de Est; OCT singur este alternativă mai accesibilă cu informație comparabilă.

5.9. Imagistica funcțională – FFR invaziv, iFR/RFR, CT-FFR, eco-stres, SPECT

Imagistica funcțională răspunde la o întrebare distinctă față de imagistica anatomică: nu „unde este stenoza?", ci „are această stenoză repercusiune hemodinamică suficientă pentru a justifica revascularizarea?". Întrebarea este importantă deoarece – așa cum a demonstrat ISCHEMIA – revascularizarea stenozelor severe anatomic dar fără ischemie funcțională demonstrată nu îmbunătățește prognosticul. Imagistica funcțională este astfel o componentă esențială a deciziei terapeutice raționale (123,140,141).

5.9.1. FFR invaziv – standardul de aur funcțional

Fractional Flow Reserve (FFR), introdus de Nico Pijls la mijlocul anilor 1990 (142), este raportul dintre presiunea distală de stenoza (Pd) și presiunea aortică (Pa) la hiperemie maximală (indusă farmacologic prin adenozină intracoronariană sau intravenoasă). FFR ≤0,80 definește stenoza funcțional semnificativă cu indicație de revascularizare; FFR >0,80 indică stenoză non-semnificativă funcțional. Acest cut-off este derivat din studiul DEFER (Pijls, 2007) (143), care a demonstrat că revascularizarea stenozelor cu FFR >0,75 nu este mai bună decât tratamentul medical (143).

Trialurile-pivot FAME I (Tonino et al. NEJM 2009) (123) și FAME II (De Bruyne et al. NEJM 2012) (140) au stabilit superioritatea strategiei FFR-guided vs. angiography-guided în PCI multivascular și în pacientul cu stenoze ambigue: FAME I a redus MACE la 1 an cu 28%; FAME II a demonstrat superioritatea FFR-guided PCI + tratament medical optim vs. tratament medical optim singur în pacientul stabil cu FFR ≤0,80. Aceste date au fundamentat recomandarea ghidurilor ESC/EACTS și AHA/ACC de utilizare FFR pentru toate stenozele intermediare (40–90%) la pacientul stabil (123,140,141).

5.9.2. iFR și RFR – alternative non-hiperemice la FFR

Instantaneous wave-free ratio (iFR) este o alternativă la FFR care nu necesită inducerea hiperemiei farmacologic – un avantaj operațional important (timp mai scurt, fără efecte adverse adenozinice ca bronhospasm sau bradicardie). iFR este calculat în „diastolic wave-free period" (perioada diastolei când rezistența microvasculară este natural redusă), cu cut-off iFR ≤0,89 = stenoză semnificativă. Trialurile DEFINE-FLAIR (Davies et al. NEJM 2017) (144) și SWEDEHEART iFR (Götberg et al. NEJM 2017) (145) au demonstrat non-inferioritatea iFR vs. FFR pentru ghidarea PCI la 1 an, cu reducerea timpului procedural și a inconfortului pacientului (144,145).

Resting Full-cycle Ratio (RFR), introdus mai recent de Abbott Vascular, este o variantă alternativă care folosește cel mai mic raport Pd/Pa pe parcursul întregului ciclu cardiac, fără să selecteze doar perioada wave-free. Cut-off similar (≤0,89). Validările recente au confirmat echivalența cu iFR și FFR. Indexii non-hiperemici (iFR, RFR) sunt în prezent utilizați în peste 50% din serviciile de cateterism din Europa de Vest și Statele Unite (146,147).

5.9.3. CT-FFR – variantă non-invazivă

CT-FFR – discutat detaliat în secțiunea 5.3.3 – extinde conceptul funcțional la imagistica non-invazivă. Avantajul major este evitarea cateterismului pentru stenozele 50–70% nemarcat ischemice. Limitări: timp procesare 24–48h, cost ~600–1.000 €, calitate CCTA necesară. Recomandat ESC 2024 ca rafinament al CCTA pozitive pentru evitarea ICA inutile (148).

5.9.4. Eco-stres (dobutaminică, exercițiu) – modalitatea accesibilă

Eco-stres cardiacă rămâne una dintre modalitățile funcționale cele mai accesibile, fără iradiere, fără contrast iodat și cu cost redus (~80–150 €). Pacientul este supus la stres farmacologic (dobutamină în doze crescătoare 5–40 µg/kg/min, cu sau fără atropină) sau la efort fizic (cicloergometru recumbat sau bandă) cu monitorizare ecografică continuă. Pozitivitatea: apariția de noi anomalii de mișcare regională (akinezie sau hipokinezie segmentară) este semn de ischemie inducibilă (149).

Sensibilitatea pentru detectarea bolii coronariene semnificative este de aproximativ 80%, specificitatea 85% – comparabilă cu SPECT. Avantajele: accesibilitate, lipsa iradierii, cost mic, integrare cu evaluarea structurală (valve, funcție ventriculară). Limitări: dependența operator (curba de învățare), fereastra acustică suboptimală la 10–15% dintre pacienți (obezi, BPOC), interpretare semi-cantitativă mai puțin obiectivă decât MFR cuantificat la PET. Eco-stres rămâne modalitate utilă pentru centre fără acces la PET/CMR și la pacienții pentru care iradierea trebuie evitată (femeile tinere, pacienți cu screening repetat) (150).

5.9.5. SPECT MPI – rolul rezidual

Single Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging (SPECT MPI), folosind trasori 99mTc-sestamibi sau 99mTc-tetrofosmin, a fost modalitatea funcțională dominantă pentru detectarea ischemiei timp de două decenii. Sensibilitatea (~85%) și specificitatea (~75%) sunt acceptabile, dar iradierea este semnificativă (~10–12 mSv pentru protocol stres + repaus), iar atenuarea (în special la femei prin atenuarea de sân și la pacienții obezi) compromite frecvent calitatea (151).

În 2026, rolul SPECT MPI este în declin progresiv: în multe centre europene și nord-americane, SPECT este înlocuit de PET MPI (cuantificare MFR, iradiere similară sau mai mică pentru ^{82}Rb), CMR-stres (fără iradiere) sau CCTA + CT-FFR (anatomic + funcțional non-invaziv). SPECT rămâne util în centre fără acces la modalitățile mai recente, dar nu este recomandat ca primă alegere pentru pacientul tânăr-mediu sau pentru evaluarea ischemiei microvasculare (152).

5.9.6. Sinteză operațională pentru clinician

Algoritmul funcțional pentru pacientul cu suspiciune de boală coronariană: (i) probabilitate pretest scăzută-moderată (5–50%) + simptome ușoare → CCTA cu CT-FFR pentru stenoze intermediare; (ii) probabilitate pretest moderată-înaltă (50–85%) → testare funcțională (CMR-stres dacă disponibil; PET MPI pentru cuantificare MFR; eco-stres pentru cost minimal); (iii) cateterism cu stenoze intermediare (40–90%) → FFR sau iFR/RFR pentru decizie revascularizare; (iv) suspiciune INOCA/ANOCA → CMR-stres + eventual PET MPI pentru cuantificarea MFR, cateterism cu test provocare (acetilcolină pentru vasospasm + index resistance microvasculară); (v) viabilitate post-IMA → CMR cu LGE + perfuzie sau ^{18}F-FDG-PET pentru metabolism (153,154).

Mesaje-cheie

- FFR ≤0,80 = standard de aur pentru stenoza funcțional semnificativă; iFR/RFR ≤0,89 = alternative non-hiperemice echivalente.
- FAME I/II: PCI ghidat FFR superior PCI ghidat angiografic – recomandare ESC clasa I A pentru stenoze 40–90%.
- CT-FFR ≤0,80 → cateterism cu intenție revascularizare; >0,80 → tratament medical, evită ICA inutilă.
- Eco-stres: cost mic, fără iradiere, util în centre fără PET/CMR; specificitate ~85%, dependentă de operator.
- SPECT MPI în declin progresiv – înlocuit de PET (cuantificare MFR), CMR (fără iradiere), CCTA+CT-FFR.

5.10. Algoritmul integrat – cum aleg testele într-o secvență optimă

Această secțiune sintetizează capitolul într-un algoritm operațional pentru clinicianul practician. Trei scenarii clinice acoperă majoritatea cazurilor: pacientul asimptomatic în prevenție primară (scenariul A), pacientul simptomatic cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (scenariul B) și pacientul cu sindrom coronarian acut sau post-IMA (scenariul C). Pentru fiecare scenariu, secvența de testare este ghidată de probabilitatea pretest, profilul de risc și – important – de disponibilitatea locală a modalităților. Flowchart-ul integrat de mai jos sintetizează deciziile cheie pentru cele trei scenarii și permite clinicianului să identifice rapid calea optimă. Trebuie subliniat că algoritmul este un cadru, nu o rețetă rigidă – variațiile individuale (vârstă, sex, comorbidități, preferințe pacient, accesibilitate locală) modulează deciziile reale.

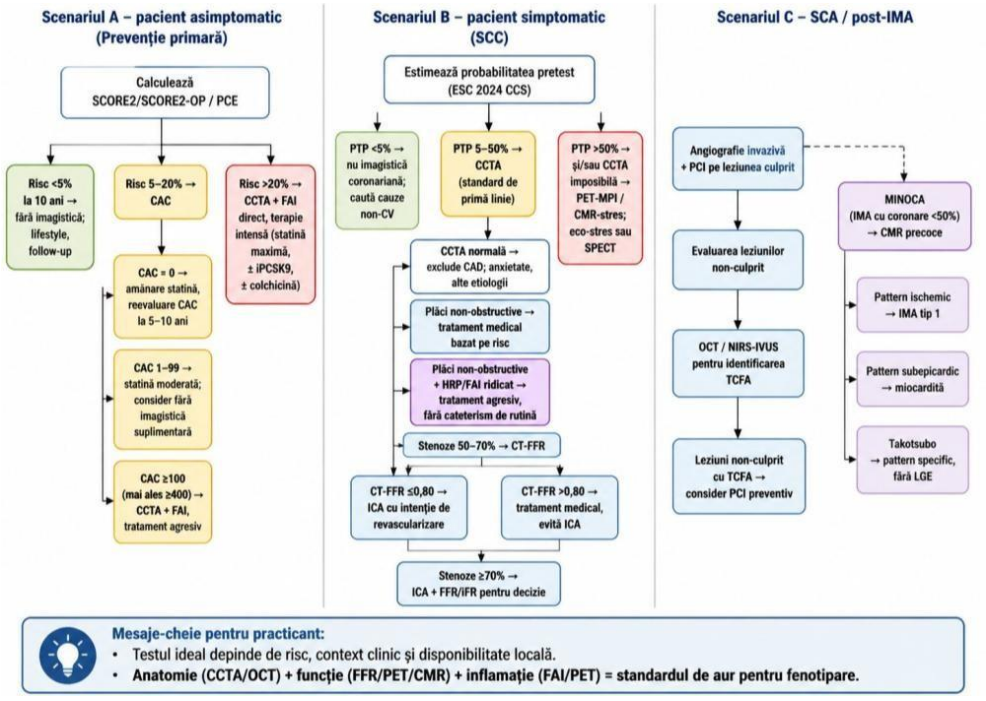


Figura 5.5. Algoritm integrat de selecție a imagisticii – prevenție primară, sindrom coronarian cronic (SCC) și post-IMA.

Trei scenarii clinice care acoperă majoritatea deciziilor imagistice de rutină. (Scenariul A – pacient asimptomatic, prevenție primară) Calculează SCORE2/SCORE2-OP/PCE → risc <5% la 10 ani: fără imagistică, lifestyle și follow-up; risc 5–20%: CAC pentru reclasificare (CAC = 0 → amânare statină cu reevaluare la 5–10 ani; CAC 1–99 → statină moderată, fără imagistică suplimentară; CAC ≥100, în special ≥400 → CCTA + FAI, tratament agresiv); risc >20%: CCTA + FAI direct, terapie intensă (statină maximă, ± iPCSK9, ± colchicină). (Scenariul B – pacient simptomatic cu suspiciune SCC) Estimează probabilitatea pretest (ESC 2024 SCC) → PTP <5%: nu imagistică coronariană, caută cauze non-CV; PTP 5–50%: CCTA ca standard de primă linie; PTP >50% și/sau CCTA imposibilă: PETMPI / CMR-stres, eco-stres sau SPECT. Interpretarea CCTA: normală exclude boala coronarina ATS; plăci non-obstructive → tratament medical bazat pe risc; plăci non-obstructive + HRP/FAI ridicat → tratament agresiv fără cateterism de rutină; stenoze 50–70% → CT-FFR (≤0,80 ICA cu intenție revascularizare, >0,80 tratament medical); stenoze ≥70% → ICA + FFR/iFR pentru decizie. (Scenariul C – SCA / post-IMA) Angiografie invazivă + PCI pe leziunea culprit; evaluarea leziunilor non-culprit prin OCT/NIRS-IVUS pentru identificarea TCFA → considerare PCI preventiv; în MINOCA (IMA cu coronare <50%) → CMR precoce pentru identificarea pattern-ului (ischemic → IMA tip 1; subepicardic → miocardită; takotsubo → fără LGE). Mesaje-cheie pentru practicant: testul ideal depinde de risc, context clinic și disponibilitate locală; anatomie (CCTA/OCT) + funcție (FFR /PET/CMR) + inflamație (FAI/PET) = standardul de aur pentru fenotipare.

5.10.1. Scenariul A – pacient asimptomatic în prevenție primară

La pacientul asimptomatic, calcularea SCORE2/SCORE2-OP (ESC 2021) sau PCE (AHA/ACC) este pasul inițial obligatoriu. Pacientul cu risc scăzut (sub 5% la 10 ani) nu beneficiază de imagistică suplimentară – recomandarea este lifestyle și reevaluare periodică. Pacientul cu risc intermediar (5–20%) este candidatul ideal pentru CAC: valoarea de 0 permite întârzierea statinei, valori 1–99 indică inițierea statinei moderate, valori 100–399 indică intensificarea, iar valori ≥400 (sau ≥1.000) reclasifică pacientul ca echivalent de boală CV ATS cu indicație CCTA pentru caracterizare suplimentară și terapie maximă. Pentru pacientul cu risc înalt (>20%), CCTA + FAI direct este abordarea cea mai cost-eficientă, deoarece statina intensivă este indicată oricum, iar caracterizarea anatomică și inflamatorie informează intensificarea suplimentară (iPCSK9, colchicină). Reclasificarea prin CAC = 0 este una dintre cele mai puternice intervenții clinice în prevenția primară: studiul MESA a demonstrat că ~30–40% dintre pacienții clasificați „intermediar” prin SCORE2/PCE au CAC = 0 și risc real <1% pe an – populație în care statina poate fi întârziată cu 5–10 ani fără penalitate clinică. Această strategie reduce polipragmasia și economisește resurse semnificativ (43–45,155).

5.10.2. Scenariul B – pacient simptomatic cu suspiciune SCC

Probabilitatea pretest (PTP) calculată pe baza modelului ESC 2024 (vârstă, sex, simptome – angină tipică, atipică, durere non-anginoasă) ghidează prima decizie. PTP foarte scăzut (<5%) → stop testare cardiacă, evaluează cauze non-cardiovasculare. PTP scăzut-moderat (5–50%) → CCTA prima linie (recomandare ESC 2024 clasa I B). PTP moderat-înalt (>50%) → testare funcțională (PET MPI, CMR-stres, eco-stres în ordinea sensibilității și disponibilității).

Interpretarea CCTA: (i) fără plăci sau plăci foarte mici și FAI normal → tratament medical standard bazat pe profilul de risc; (ii) stenoză 50–70% → CT-FFR pentru clarificare funcțională, cu cateterism dacă CT-FFR ≤0,80; (iii) stenoză ≥70% sau plăci de risc înalt + FAI ridicat → cateterism direct cu FFR/iFR pentru evaluare functională invazivă. Notă importantă: FAI ridicat (>−70,1 HU) la CCTA non-obstructivă este o categorie nouă, încă nemenționată explicit în ghiduri, dar cu suport empiric solid (ORFAN 2024) – pacientul beneficiază de intensificarea statinei și considerare colchicină.

5.10.3. Scenariul C – sindrom coronarian acut sau post-IMA

La pacientul cu suspiciune SCA, ECG + troponină ultrasensibilă sunt primii pași. STEMI (supradenivelare segment ST) → PCI primar imediat, idealmente <90 minute de la prima contact medical. NSTEMI (troponină pozitivă fără STE) → cateterism precoce, <24 ore pentru pacienții cu risc înalt (GRACE >140, instabilitate hemodinamică), <72 ore pentru ceilalți. Unstable angina (troponină negativă) → stratificare prin CCTA sau testare funcțională în funcție de severitatea simptomelor și instabilitatea hemodinamică.

Două situații particulare ale scenariului C merită atenție specială:

Coronare „aparent normale" la cateterism (MINOCA). Acesta NU este un diagnostic final, ci punct de plecare pentru evaluare suplimentară. Algoritmul standard include: (i) OCT/IVUS pentru detectarea eroziunii de placă sau disecției spontane (SCAD); (ii) CMR cu criterii Lake Louise pentru diferențierea miocardită, takotsubo, IMA tip 1 cu plăcă mică; (iii) teste de provocare la cateterism (acetilcolină pentru vasospasm, adenozină pentru disfuncție microvasculară). Tratamentul este apoi adaptat etiologiei identificate.

Plăci non-culprit la cateterismul inițial pentru SCA. Conform datelor PREVENT 2024, considerarea OCT sau NIRS-IVUS al vaselor non-culprit este o strategie validată. Identificarea TCFA (cap <65 μm) sau lipid-rich plaque (maxLCBI4mm ≥400) ghidează decizia PCI preventiv vs. terapie agresivă farmacologică singură. Această abordare este încă în adopție progresivă și depinde de disponibilitatea locală a imagisticii intracoronariene.

5.10.4. Principii integratoare ale celor trei scenarii

Patru principii ghidează aplicarea algoritmului în practica clinică:

- Niciun test izolat nu acoperă toate dimensiunile bolii – anatomic + funcțional + inflamator sunt complementare, nu competitoare. Combinarea optimă este CCTA cu FAI (acoperă anatomic + inflamator non-invaziv) plus testare funcțională selectivă (CT-FFR sau funcțional invaziv pentru stenoze intermediare).
- FAI ridicat la CCTA non-obstructivă reclasifică pacientul radical – de la „pacient cu CCTA normal, reasigurat" la „pacient cu fenotip inflamator activ, necesitând terapie intensivă". Această reclasificare este una dintre cele mai importante schimbări terapeutice ale ultimului deceniu și se așteaptă să fie integrată în ghiduri în următorii 2–3 ani.
- OCT/NIRS-IVUS pe leziuni non-culprit poate identifica TCFA sau lipid-rich plaque și ghida tratament agresiv preventiv (PROSPECT II, PREVENT) – instrument încă subutilizat în Europa Centrală/de Est dar cu nivel de evidență ridicat.
- MINOCA nu este diagnostic final – este punct de plecare pentru CMR + OCT + testare funcțională. Diagnosticul etiologic schimbă fundamental tratamentul (miocardită ≠ takotsubo ≠ IMA tip 1 cu plăcă mică ≠ vasospasm).

Mesaje-cheie

- Algoritm scenariul A (asimptomatic): SCORE2 → CAC pentru risc intermediar → CCTA + FAI pentru CAC ≥100 sau risc înalt.
- Algoritm scenariul B (SCC simptomatic): PTP ESC 2024 → CCTA prima linie (5–50%) → CT-FFR pentru stenoze 50–70%.
- Algoritm scenariul C (SCA): ECG + troponină → PCI primar / cateterism precoce; MINOCA → CMR + OCT obligatoriu.
- FAI ridicat la CCTA non-obstructivă reclasifică pacientul → statină intensivă + colchicină (paradigma post-ORFAN).
- PREVENT 2024: PCI preventiv ghidat OCT/NIRS pe plăci non-culprit cu TCFA reduce MACE cu 89% la 2 ani.

5.11. Imagistica în populații speciale

Aplicarea algoritmului diagnostic general necesită adaptări la populații cu particularități clinice și biologice specifice. Această secțiune scurtă rezumă principalele situații care necesită modificarea strategiei imagistice standard.

5.11.1. Femeia – predominanța mecanismelor non-stenotice

Femeia, în special premenopauzică, dezvoltă boală coronariană cu tipar distinct: stenoze epicardice mai puține, prevalență crescută a eroziunii de placă (până la 50% din SCA la femeile sub 50 ani comparativ cu ~25% la bărbați), prevalență crescută a disfuncției microvasculare (INOCA), prevalență crescută a SCAD (disecția spontană a arterelor coronare). Algoritmul imagistic trebuie adaptat: (i) CCTA + FAI ca primă linie – FAI captează inflamația sistemică, care contribuie la patogenia eroziunii; (ii) prag mai mic pentru considerarea CMR în prezența ischemiei cu coronare normale (INOCA/ANOCA); (iii) considerare OCT la SCA cu coronare normale sau aparent normale, pentru detectarea SCAD sau a eroziunii (156).

5.11.2. Pacientul cu diabet zaharat tip 2

Diabetul zaharat tip 2 este asociat cu boală coronariană difuză, cu localizări multiple, frecvent calcificată sever, și cu prevalență crescută a microvasculopatiei coronariene. Date recente (2024–2025) arată că FAI lesion-specific are valoare prognostică incrementală la diabetic – pacienții cu T2DM și FAI ridicat peri-leziune au risc semnificativ crescut de MACE la 3 ani independent de severitatea anatomică. Recomandări: (i) CCTA + FAI ca instrument de stratificare la T2DM cu factori de risc cumulativi sau simptome echivoce; (ii) considerare CMR cu cuantificare MFR pentru detectarea microvasculopatiei coronariene; (iii) prag mai mic pentru considerarea cateterismului cu evaluare funcțională invazivă (157,158).

5.11.3. Boala renală cronică

Pacienții cu BCR (eGFR <60 mL/min) necesită modificări multiple: (i) reducerea contrastului iodat pentru CCTA – protocoale low-dose, premedicație cu hidratare, considerarea CMR fără gadolinium dacă disponibilă; (ii) evitarea gadolinium în BCR severă (eGFR <30); (iii) considerarea CAC fără contrast pentru cuantificarea încărcăturii – informație utilă fără nefrotoxicitate; (iv) CT-FFR este preferabil cateterismului diagnostic pentru reducerea expunerii cumulative la contrast. La pacientul dializat, modificările sunt mai puțin restrictive (eGFR oricum sub limita normală), dar protecția hemodinamică perimaculadă rămâne critică (159).

5.11.4. Pacientul vârstnic

La pacientul vârstnic (>75 ani), considerațiile importante sunt: (i) iradierea cumulativă este o preocupare mai mică (raportul beneficiu/risc este favorabil informației diagnostice); (ii) CAC are valoare specială – CAC = 0 la 75 ani este profund liniștitor și permite de-prescribing statină în context de polipragmasie; (iii) CCTA poate fi tehnic dificil din cauza calcificării extensive (blooming), aritmiilor (fibrilație atrială frecventă), capacității reduse de cooperare; (iv) CMR este greu tolerată din cauza timpului prelungit; (v) considerare a deciziei „comfort vs. completitudine" – la pacientul foarte vârstnic cu comorbidități multiple, testarea agresivă poate fi inadecvată proporțional cu beneficiul real (160).

5.11.5. Pacientul cu condiții inflamatorii cronice sau HIV+

Pacienții cu condiții inflamatorii cronice (artrita reumatoidă, lupus, psoriazis, spondilartrite), HIV+ cu antiretrovirale, sau supraviețuitorii cancerelor cu chimioterapie/radioterapie au risc cardiovascular crescut prin mecanisme inflamatorii sistemice. Pentru această populație: (i) CCTA + FAI este instrumentul cardinal – FAI captează componentul inflamator subiacent specific acestei populații; (ii) considerare CMR pentru cardiotoxicitate (cardio-oncologie) și pentru caracterizarea miocarditelor asociate cu terapii inhibitoare de punct de control imun (ICI); (iii) prag mai mic pentru intensificarea terapiei la CAC sau plăci CCTA – pacienții inflamatori au răspuns la statină + colchicină dovedit superior (68,161).

Mesaje-cheie

- La femei mai frecvent eroziune de placă(INOCA), SCAD – CMR și OCT au valoare adăugată mare.
- T2DM: FAI lesion-specific are valoare prognostică incrementală – CCTA + FAI ca standard de stratificare.
- BCR protocoale low-contrast, CAC fără contrast pentru încărcătură, evită gadolinium la eGFR <30.
- Vârstnic > 75 ani: CAC = 0 permite de-prescribing; considerare proporționalitate testare vs. beneficiu real.
- Inflamație cronică / HIV+ / post-cancer: CCTA + FAI obligatoriu – captează componentul inflamator subiacent.

5.12. Frontiera 2027–2030 – AI, photon-counting CT, imagistică hibridă

Imagistica cardiovasculară este într-o perioadă de transformare accelerată. Trei axe de inovație vor defini probabil deceniul următor: (i) inteligența artificială integrată în interpretarea imagistică; (ii) photoncounting CT (PCCT) ca tehnologie de bază; (iii) imagistica hibridă combinată (PET-MR, intravascular OCT-NIRS). Pentru clinicianul practician, această secțiune oferă o privire de ansamblu rapidă asupra a ceea ce devine accesibil în următorii 3–5 ani.

5.12.1. Inteligența artificială în imagistica cardiovasculară

AI nu este o tehnologie viitoare – este deja în clinica de rutină prin câteva platforme aprobate FDA și CE: Cleerly (cuantificare automată CCTA), HeartFlow (CT-FFR), Caristo CaRi-Heart Risk (FAI integrare AI), Ultromics EchoGo (eco-stres). Avantajul principal este obiectivitatea – cuantificarea umană este variabilă inter-observator chiar la radiologii experimentați. Direcțiile de dezvoltare pentru 2026–2030 includ: (i) integrare multimodalitate (AI care combină CCTA + CAC + FAI + parametri serici pentru predicția evenimentelor); (ii) detectare automată a plăcilor de risc înalt; (iii) cuantificare automată a regresiei plăcii sub tratament pentru monitorizarea răspunsului terapeutic; (iv) predicție individualizată a evenimentelor cu modele de tip „digital twin" (162,163).

Provocările AI rămân importante: validarea în populații diverse (algoritmii antrenați predominent pe cohorte europene/americane pot avea performanță suboptimală în alte populații), interpretabilitate (modelele „black box" sunt greu acceptate clinic), responsabilitate medico-legală în cazul erorilor, integrare în fluxurile clinice existente. Probabilitatea ca AI să devină standardul în interpretarea CCTA până în 2028–2030 este însă mare.

5.12.2. Photon-counting CT – generația următoare a CT cardiac

Photon-counting CT (PCCT) este o tehnologie de detector fundamental nouă, introdusă comercial de Siemens Healthineers prin NAEOTOM Alpha în 2021. Spre deosebire de detectorii CT clasici (detectori cu integrare de energie care produc o singură valoare per pixel), detectorii PCCT identifică individual fiecare foton cu energia sa specifică, permițând rezoluție spațială și spectrală fundamental superioare. Avantaje pentru cardiologie: (i) rezoluție spațială ~0,11 mm (vs. ~0,3 mm la CT clasic) – vizualizare îmbunătățită a stenturilor coronariene, evaluare mai bună a stenozelor in-stent; (ii) reducerea

artefactului „blooming” pentru calcificările severe – măsurători stenotice mai exacte la pacientul cu CAC mare; (iii) reducerea dozei de iradiere (15–40% mai mică); (iv) imagistică spectrală pentru caracterizarea compoziţională a plăcii (lipid vs. fibros vs. calciu cu acurateţe nouă) (164,165).

Validarea clinică 2023–2025 a confirmat aceste avantaje în studii multicentrice. Limitarea principală în 2026 este costul echipamentului (achiziţie 2–3× mai mare decât un CT clasic top-of-line), motiv pentru care adopţia este limitată la centre academice. Probabilitatea generalizării către serviciile de rutină pe parcursul 2026–2030 este însă mare, pe măsură ce concurenţii (Philips, GE) introduc tehnologii similare şi costul scade prin economie de scară (166).

5.12.3. Imagistica hibridă PET-MR şi OCT-NIRS combinat

Imagistica hibridă combină modalităţi cu informaţie complementară într-o singură achiziţie. PET-MR cardiac (PET integrat cu MRI într-un singur scaner) combină avantajele biomarkerilor PET (^{18}F-FDG, ^{18}F-NaF) cu caracterizarea tisulară CMR – instrument extraordinar pentru cardiomiopatii inflamatorii (miocardită activă, sarcoidoză cardiacă), pentru cardio-oncologie, pentru cercetare. Costul prohibitiv (~3 M€ pentru un scaner PET-MR vs. ~1,5 M€ pentru PET-CT) limitează deocamdată adopţia la câteva centre academice europene şi americane (69).

La nivel intracoronarian, dispozitivele hibride OCT-NIRS (combinând rezoluţia 10 μm a OCT cu cuantificarea conţinutului lipidic a NIRS într-un singur cateter) sunt în dezvoltare avansată (Gentuity Inc., Conavi Medical) şi se aşteaptă să intre în utilizare clinică între 2026–2028. Avantajul conceptual: caracterizare completă a peretelui coronarian – capac fibros (OCT) + miez lipidic (NIRS) + macrofage (OCT) – într-o singură procedură de 5–10 secunde (15).

5.12.4. Microimagistica intravasculară emergentă

Direcţii experimentale care vor putea ajunge în clinică spre sfârşitul deceniului: (i) intravascular MRI (micro-MRI cu coil de 0,5 mm pentru caracterizare profundă a peretelui coronarian); (ii) imagistica intravasculară cu fluorescenţă molecular-ţintită (detectarea selectivă a macrofagelor, a metaloproteinazelor active, a oxidării LDL); (iii) imagistica intravasculară fotoacustică (detectarea vibraţiilor acustice generate de absorbţia laser în diferite componente ale plăcii – lipid, fier, hemoglobină) (20). Aceste tehnologii sunt în prezent în studii preclinice şi early clinical; aplicabilitatea de rutină este probabilă pentru 2030–2035.

Mesaje-cheie

- AI integrată în imagistica CV este deja în clinica de rutină: Cleerly, HeartFlow, Caristo, Ultromics – adopție rapidă 2026–2030.
- Photon-counting CT (Siemens NAEOTOM Alpha) – rezoluție 0,11 mm, doză redusă 15–40%, vizualizare excelentă a stenturilor.
- PET-MR hibrid – instrument premium pentru miocardite, sarcoidoză, cardiooncologie; cost prohibitiv pentru utilizare largă.
- Catetere hibride OCT-NIRS combinate (2026–2028) – caracterizare completă a plăcii într-o singură procedură.
- Microimagistica intravasculară (fluorescență moleculară, fotoacustic) – orizont 2030+.

Tabele de sinteză

Tabelul 5.1. Comparație sumară a principalelor modalități imagistice cardiovasculare.

Modalitate	Ce vede	Iradiere	Cost relativ	Accesibilitate	Nivel evidență
CAC	Calciu coronarian (boală cumulativă)	~1 mSv	€	Foarte bună	IIa B (ESC)
CCTA	Lumen + perete + plăci HRP	1–5 mSv	€€	Bună	I B (ESC 2024)
CT-FFR	Funcțional noninvaziv	Idem CCTA	€€€	Limitată	IIa B (ESC 2024)
FAI	Inflamație perivasculară	Idem CCTA	€ adăugat	Emergentă	FDA approved 2023
PET-MPI	Perfuzie + MFR cuantificat	3–5 mSv	€€€€	Restrânsă	I B
^{18}F-NaF-PET	Microcalcificări active	~5 mSv	€€€€	Cercetare	–
CMR	Anatomie + tisular + perfuzie	0 mSv	€€€	Variabilă	I B (MR-INFORM)
OCT	Capac fibros + macrofage + eroziune	Cateter	€€€	Centre PCI	IIa A (PCI complex)
NIRS-IVUS	Lipid + geometrie	Cateter	€€€	Limitată	IIa B (PROSPECT II)
FFR/iFR	Funcțional invaziv	Cateter	€€	Centre PCI	I A (FAME)

Tabelul 5.2. Caracteristicile plăcii de risc înalt la fiecare modalitate imagistică.

Modalitate	Caracteristica de risc înalt	Semnificație biologică
CCTA	Low-attenuation plaque (LAP <30 HU)	Miez lipidic/necrotic mare
CCTA	Remodelaj pozitiv (RI ≥1,1)	Placă activă, biologic vie (Glagov)
CCTA	Spotty calcifications (<3 mm)	Activitate metabolică crescută
CCTA	Napkin-ring sign	TCFA cu capac fibros subțire
CCTA + FAI	FAI > −70,1 HU peri-coronarian	Inflamație perivasculară activă
OCT	TCFA (capac fibros <65 µm)	Risc ruptură mecanică crescut
OCT	Macrofage (bright spots)	Infiltrat inflamator activ
OCT	Microcalcificări superficiale	Stres mecanic localizat
NIRS	maxLCBI4mm ≥400	Miez lipidic mare; risc evenimente
^{18}F-NaF-PET	Captare TBR ≥1,25	Microcalcificare activă
^{18}F-FDG-PET	TBR ≥1,6 aortic/carotidian	Macrofage active sistemic

Tabelul 5.3. Trialurile-pivot ale imagisticii cardiovasculare 2014–2024.

Trial	Modalitate	N	Endpoint principal	Rezultat
PROMISE (2015)	CCTA vs. funcțional	10.003	MACE 2 ani	Echivalent, dar CCTA → mai puține ICA
SCOTHEART (2018)	CCTA + standard vs. standard	4.146	Deces CV + IM la 5 ani	Reducere 41% în grup CCTA
MR-INFORM (2019)	CMR vs. FFR pentru PCI decizie	918	MACE 1 an	Non-inferior; mai puține proceduri
ISCHEMIA (2020)	Strategie invazivă vs. medicală	5.179	Deces CV + IM la 3,2 ani	Fără diferență; revascularizare ≠ prognostic
PROSPECT II (2021)	NIRS-IVUS postIMA	898	MACE non-culprit 3,7 ani	maxLCBI4mm ≥324 → 13,2% vs. 3,3%
ILUMIEN IV (2023)	OCT-guided PCI vs. angio	2.487	MACE 2 ani	Neutru general; benefic în leziuni complexe
ORFAN (2024)	CCTA + FAI	40.091	Deces cardiac 7 ani	FAI top quartile → HR 5,5
PREVENT (2024)	PCI preventiv ghidat OCT/NIRS	1.606	MACE 2 ani	Reducere 89% în grup PCI preventiv
PESA 10 ani (2024)	CCTA + ankle pulse + US carotidian	4.184	Progresia aterosclerozei subclinice	Identificare populație tânără cu risc cumulativ

Tabelul 5.4. Algoritm sintetic decizional pentru durerea toracică (sinteza Capitolului 5).

Scenariu clinic	Test prima linie	Alternative	Decizie majoră
Asimptomatic, risc <5%	Niciun test	–	Lifestyle
Asimptomatic, risc 5–20%	CAC	–	0 → întârzie statină; ≥100 → CCTA
Asimptomatic, risc >20%	CCTA + FAI	–	Tratament agresiv direct
Simptomatic, PTP <5%	Stop	–	Caută cauze non-CV
Simptomatic, PTP 5–50%	CCTA (ESC IB)	Funcțional dacă CCTA imposibil	CT-FFR pentru 50–70%
Simptomatic, PTP >50%	PET MPI / CMR-stres	Eco-stres / SPECT	Cateterism dacă ischemie
SCA STEMI	PCI primar imediat	–	Revascularizare <90 min
SCA NSTEMI	Cateterism <24–72h	CCTA pentru risc mic	Revascularizare + OCT non-culprit
MINOCA	CMR + OCT	Test provocare	Diagnostic etiologic specific
INOCA / ANOCA	CMR + PET MPI MFR	Test provocare acetilcolină	Terapie microvasculară

5.13. Concluzii

Capitolul de față a integrat dovezile contemporane privind imagistica cardiovasculară în era fenotipării plăcii, conturând tranziția de la paradigma centrată pe stenoză la cea centrată pe compoziția, vulnerabilitatea și activitatea biologică a leziunii aterosclerotice. Trinitatea complementară – imagistică anatomică (CAC, CCTA, OCT, NIRS-IVUS), funcțională (FFR, iFR/RFR, CT-FFR, eco-stres, SPECT, PET-MPI, CMR de stres) și inflamatorie (FAI, ^{18}F-FDG-PET, ^{18}F-NaF-PET, mapping T1/T2 CMR) – definește standardul actual al evaluării imagistice cardiovasculare personalizate.

Scorul de calciu coronarian rămâne testul cu cel mai bun raport cost/beneficiu în prevenția primară, iar „power of zero" își păstrează valoarea reclasificatoare. CCTA s-a consacrat ca standard de primă linie la pacientul simptomatic, cu cuantificarea volumetrică AI și CT-FFR ca extensii funcționale validate. FAI și platformele de tip ORFAN/CaRi-Heart au transformat inflamația perivasculară într-un biomarker imagistic clinic acționabil, deschizând drumul către o nouă generație de strategii „FAI-guided drug development" precum orticumab.

În cardiologia intervențională, OCT – validat prin PROSPECT II, PREVENT și ILUMIEN III/IV – a devenit instrumentul de referință pentru caracterizarea morfologică a plăcii la 10 µm, completat de NIRS-IVUS pentru cuantificarea conținutului lipidic. CMR cu mapping tisular și late gadolinium enhancement rămâne pivotul caracterizării miocardice non-ischemice, al algoritmului MINOCA și al evaluării în cardio-oncologie. Imagistica funcțională invazivă (FFR, iFR/RFR) și non-invazivă (CT-FFR, eco-stres, SPECT) păstrează roluri complementare, ierarhizate în funcție de disponibilitate, profilul pacientului și întrebarea clinică.

Algoritmul integrat – adaptat scenariilor de prevenție primară, sindrom coronarian cronic și sindrom coronarian acut – permite o secvențialitate optimă a testelor, evitând atât subutilizarea, cât și redundanța imagistică. Populațiile speciale (femei, pacienți cu DZ, BCR, vârstnici, condiții inflamatorii cronice) impun adaptări specifice, în care mecanismele non-stenotice și inflamația perivasculară capătă pondere prognostică crescută.

Frontiera 2027–2030 – inteligență artificială integrată în fluxul de raportare, photon-counting CT, imagistică hibridă PET-MR și OCT-NIRS combinat, microimagistica intravasculară emergentă – va consolida tranziția către o cardiologie imagistică personalizată, în care fenotiparea plăcii și a inflamației vasculare ghidează direct decizia terapeutică. Integrată organic cu evaluarea lipidică, metabolică și imunologică discutată în capitolele anterioare, imagistica cardiovasculară modernă devine pivotul operațional al medicinei cardiovasculare de precizie.

5.14. Anexă – Viniete clinice

Vinieta 1 – Femeie 52 ani, durere atipică, valoarea FAI la CCTA nonobstructivă

Prezentare clinică. Pacienta P.E., 52 ani, asistentă medicală, se prezintă cu episoade recurente de durere toracică retrosternală cu caracter atipic (declanșare la stres emoțional, durată 5–10 minute, fără relație clară cu efortul), care durează de aproximativ 3 luni. Antecedente: hipertensiune arterială tratată cu perindopril 5 mg/zi (TA 130/82 mmHg), dislipidemie modestă (LDL-C 130 mg/dL, HDL-C 52 mg/dL, TG 145 mg/dL), istoric familial de boală cardiacă (tatăl decedat la 65 ani prin IMA, mama vie 78 ani fără BCV). Nefumătoare. IMC 26 kg/m². Postmenopauză de 2 ani fără TRH. SCORE2 = 8% la 10 ani – risc intermediar.

Strategie inițială. Conform algoritmului, pentru o femeie cu risc intermediar și simptome atipice, prima alegere este CCTA. Pacienta efectuează CCTA cu protocolul standard, frecvență cardiacă pre-procedurală 68 bpm cu beta-blocant ușor, doza estimată 3,5 mSv. Achiziție de calitate bună, fără artefacte semnificative.

Rezultatul CCTA. Scor CAC = 5 (categoria 1–99, percentila ~40 pentru vârstă/sex). Coronare: LAD cu o singură placă mixtă în segmentul mediu, stenoză vizuală ~25–30%, fără caracteristici de risc înalt evidente; LCx și RCA fără plăci semnificative. Concluzia structurală: CCTA nonobstructivă (CAD-RADS 2). FAI peri-LAD = −66 HU (peste pragul de −70,1 HU al CRISP-CT – categoria „top quartile" inflamație). FAI peri-RCA și peri-LCx în limite normale (−72 și −75 HU).

Interpretare integrată. Înainte de ORFAN, această pacientă ar fi fost reasigurată: „aveți doar o placă mică non-obstructivă, continuați tratamentul curent". În paradigma post-ORFAN, profilul este radical diferit: FAI ridicat indică inflamație coronariană activă, cu HR ~5,5 pentru deces cardiac la 7 ani comparativ cu pacienta similară fără FAI ridicat. Pacienta este reclasificată la risc înalt.

Plan terapeutic adaptat. (i) Intensificare statină: trecere de la potențială statină moderată (oricum nereluată după ultimul control) la rosuvastatină 20 mg/zi cu obiectiv LDL-C <70 mg/dL; (ii) considerare colchicină 0,5 mg/zi – discutată cu pacienta, acceptată; (iii) aspirină 75-100 mg/zi – discuție individualizată, considerare risc-beneficiu, decisă în favoarea inițierii; (iv) controlul TA optimizat (țintă <120/80 mmHg); (v) reevaluare CCTA cu FAI la 1 an pentru monitorizarea răspunsului – așteptare reducere FAI peri-LAD spre normal sub terapie antiinflamatoare combinată.

Mesajul vinietei. FAI a transformat radical evaluarea acestei paciente – de la „CCTA normal anatomic" la „inflamație coronariană activă necesitând terapie agresivă". Această reclasificare reprezintă paradigma cardiologiei preventive contemporane: nu cât stenoză, ci cât inflamație. Cazul ilustrează valoarea adăugată decisivă a FAI la CCTA și rolul colchicinei ca strategie antiinflamatoare validată în context inflamator coronarian.

Vinieta 2 – Bărbat 58 ani, NSTEMI, plăci non-culprit la cateterism: valoarea OCT și PREVENT

Prezentare clinică. Pacientul I.M., 58 ani, contabil, fumător activ (1 pachet/zi de 35 ani), se prezintă la urgență cu durere toracică tipică retrosternală de 90 minute, fără răspuns la nitrați sublinguali. Antecedente: hipertensiune arterială (treatment cu losartan 100 mg/zi, valori 140/85), diabet zaharat tip 2 (HbA1c 7,4%, metformină 1.000 mg × 2/zi), dislipidemie

(LDL-C 110 mg/dL sub atorvastatină 20 mg/zi), tată cu IMA la 52 ani. IMC 29 kg/m². ECG la prezentare: subdenivelare segment ST 0,5 mm în V4–V6, undă T inversată. Troponină I ultrasensibilă: 1.250 ng/L (limita superioară de referință 19 ng/L). Diagnostic: NSTEMI lateral.

Strategia inițială. Conform ghidurilor ESC 2023 NSTEMI cu GRACE score 145 (risc înalt), cateterism programat la 12 ore de la prezentare. DAPT inițială (aspirină 300 mg loading + ticagrelor 180 mg loading), anticoagulant (fondaparinux), atorvastatină crescută la 80 mg.

Rezultatul cateterismului. Coronare: LCx (artera vinovată) cu stenoză 65% în segmentul mediu, cu aspect de placă cu margine neregulată, sugestiv de ruptură. LAD cu stenoză 45% în segmentul mediu, fără caracteristici clare de risc înalt la angiografie. RCA cu stenoză 35% în segmentul proximal. PCI primar al LCx cu DES, rezultat angiografic optim, fără disecție.

Evaluarea suplimentară. Conform PREVENT 2024, leziunile nonculprit cu stenoză moderată la pacientul post-IMA beneficiază de evaluare prin OCT/NIRS-IVUS pentru detectarea TCFA sau lipid-rich plaque. Operatorul decide să efectueze OCT al LAD la cateterismul inițial (procedură care adaugă ~10 minute și un volum suplimentar de contrast de 15 mL). Rezultatul OCT al LAD: la nivelul stenozei 45% se identifică un TCFA cu capac fibros măsurat 55 μm (sub pragul critic 65 μm), cu prezența de macrofage (bright spots) în capac, miez lipidic semnificativ – placă cu profil de risc înalt confirmat OCT.

Decizia terapeutică. Pe baza datelor PREVENT, operatorul recomandă PCI preventiv al LAD în aceeași sesiune. Stent DES implantat optim la nivelul LAD, control IVUS post-procedural cu expansiune optimă. RCA cu stenoză 35% și fără caracteristici de risc înalt la angiografie este lăsată pentru tratament medical.

Plan terapeutic post-cateterism. (i) DAPT cu aspirină 81 mg + ticagrelor 90 mg × 2/zi pentru 12 luni; (ii) atorvastatină 80 mg + ezetimib 10 mg cu obiectiv LDL-C <55 mg/dL – reevaluare la 6 săptămâni cu considerare iPCSK9 (alirocumab sau evolocumab) dacă obiectivul nu este atins; (iii) colchicină 0,5 mg/zi – strategie validată post-IMA (COLCOT (167), LoDoCo2 (168)); (iv) abandonarea fumatului – consiliere intensivă, considerare farmacoterapie (vareniclină, bupropion); (v) intensificare tratament diabet – adăugare empagliflozin 10 mg pentru beneficiu cardiovascular; (vi) reabilitare cardiacă timp de 12 săptămâni; (vii) reevaluare la 1 an cu CCTA + FAI pentru monitorizare.

Mesajul vinietei. Cazul ilustrează valoarea PREVENT 2024 – leziunile non-culprit cu TCFA la OCT pot beneficia de PCI preventiv, cu reducerea evenimentelor MACE viitoare. Strategia ghidată OCT a transformat pacientul

dintr-un caz „PCI culprit + tratament medical pentru rest” într-un caz „revascularizare completă a leziunilor cu profil de risc, ghidată de imagistică intracoronariană”. Această schimbare de paradigmă este recentă (PREVENT a fost publicat în 2024) și nu este încă universal adoptată, dar reprezintă direcția viitoare a managementului post-IMA. Combinația OCT + statină maximă + colchicină + control agresiv al factorilor de risc reprezintă în 2026 standardul aspirațional pentru această populație.

Bibliografie

1. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 1995;92:1355–1374.
2. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. J Am Coll Cardiol 2006;47(8 Suppl):C13–C18.
3. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002;420:868–874. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: call for new definitions and risk assessment strategies. Part I. Circulation 2003;108:1664–1672.
4. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2011;364:226–235.
5. Erlinge D, Maehara A, Ben-Yehuda O, et al. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study. Lancet 2021;397:985–995.
6. Chan K, Wahome E, Tsiachristas A, et al. Inflammatory risk and cardiovascular events in patients without obstructive coronary artery disease: the ORFAN multicentre, longitudinal cohort study. Lancet 2024;403(10444):2606–2618.
7. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2024;45:3415–3537.
8. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain. J Am Coll Cardiol 2021;78:e187–e285.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41:407–477.
10. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007;356:1503–1516.
11. Califf RM, Phillips HR, Hindman MC, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. J Am Coll Cardiol 1985;5:1055–1063.

12. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al; ISCHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. N Engl J Med 2020;382:1395–1407.
13. Fuster V, Garcia-Alvarez A, Devesa A, et al; PESA Investigators. Influence of subclinical atherosclerosis burden and progression on mortality. J Am Coll Cardiol 2024;84:1099–1108.
14. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. Circulation 2015;131:2104–2113.
15. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design. Am J Epidemiol 2002;156:871–881.
16. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. N Engl J Med 2008;358:1336–1345.
17. Möhlenkamp S, Lehmann N, Greenland P, et al. Coronary artery calcium score improves cardiovascular risk prediction in persons without indication for statin therapy. Atherosclerosis 2011;215:229–236.
18. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. J Am Coll Cardiol 2010;56:1397–1406.
19. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. J Am Coll Cardiol 2017;70:2979–2991.
20. Domínguez F, Fuster V, Fernández-Alvira JM, et al. Association of sleep duration and quality with subclinical atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2019;73:134–144.
21. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. JAMA 2010;303:1610–1616.
22. Hoffmann B, Moebus S, Möhlenkamp S, et al. Residential exposure to traffic is associated with coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study. Circulation 2007;116:489–496.
23. Kälsch H, Hennig F, Moebus S, et al. Are air pollution and traffic noise independently associated with atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study. Eur Heart J 2014;35:853–860.
24. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021;42:3227–3337.
25. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, et al. 10-year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: derivation in the MESA. J Am Coll Cardiol 2015;66:1643–1653.

26. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Circulation 2019;140:e596–e646.
27. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. Eur Heart J 2013;34:719–728.
28. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1262–1275.
29. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. J Am Coll Cardiol 2013;62:1748–1758.
30. Saia F, Komukai K, Capodanno D, et al. Eroded versus ruptured plaques at the culprit site of STEMI: in vivo pathophysiological features and response to primary PCI. JACC Cardiovasc Imaging 2015;8:566–575.
31. Antoniades C, Antonopoulos AS, Deanfield J. Imaging residual inflammatory cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41:748–758.
32. Jia H, Dai J, Hou J, et al. Effective anti-thrombotic therapy without stenting: intravascular OCT-based management in plaque erosion (the EROSION study). Eur Heart J 2017;38:792–800.
33. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain. J Am Coll Cardiol 2007;49:378–402.
34. Budoff MJ, Young R, Burke G, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the MESA. Eur Heart J 2018;39:2401–2408.
35. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary calcium score and cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 2018;72:434–447.
36. Mortensen MB, Falk E, Li D, et al. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. JACC Cardiovasc Imaging 2018;11:221–230.
37. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol 1990;15:827–832.
38. Hecht H, Blaha MJ, Berman DS, et al. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: expert consensus statement. J Cardiovasc Comput Tomogr 2017;11:157–168.
39. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. JACC Cardiovasc Imaging 2009;2:675–688.
40. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of coronary artery calcium score of zero and other negative risk markers for cardiovascular disease. Circulation 2016;133:849–858.

41. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines. J Am Coll Cardiol 2015;66:1657–1668.
42. Mortensen MB, Caínzos-Achirica M, Steffensen FH, et al. Association of coronary plaque with low-density lipoprotein cholesterol levels and rates of cardiovascular disease events among symptomatic adults. JAMA Netw Open 2022;5:e2148139.
43. Mortensen MB, Sand NPR, Busk M, et al. Incidence and predictive value of premature coronary calcium in individuals without family history of coronary heart disease. Lancet 2024 Dec;404:2543–2554.
44. Stone NJ, Smith SC Jr, Orringer CE, et al. Managing atherosclerotic cardiovascular risk in young adults: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2022;79:819–836.
45. Henein MY, Vancheri S, Bajraktari G, Vancheri F. Coronary calcification compromises myocardial perfusion irrespective of luminal stenosis. Int J Cardiovasc Imaging 2017;33:1387–1396.
46. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDLCholesterol Lowering. J Am Coll Cardiol 2022;80:1366–1418.
47. Peng AW, Mirbolouk M, Orimoloye OA, et al. Long-term all-cause and causespecific mortality in asymptomatic patients with CAC ≥1,000. JACC Cardiovasc Imaging 2020;13:83–93.
48. Cainzos-Achirica M, Patel KV, Quispe R, et al. Coronary artery calcium for personalized allocation of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease in 2019: MESA. Circulation 2020;141:1541–1553.
49. Henein MY, Tossavainen E, A'roch R, Söderberg S, Lindqvist P. Can Doppler echocardiography estimate raised pulmonary capillary wedge pressure? Cardiovasc Ultrasound 2014;12:14.
50. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. J Am Coll Cardiol 2015;65:1273–1282.
51. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. N Engl J Med 2015;372:1291–1300.
52. SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2018;379:924–933.
53. Maurovich-Horvat P, Bosserdt M, Kofoed KF, et al; DISCHARGE Trial Group. CT or invasive coronary angiography in stable chest pain. N Engl J Med 2022;386:1591–1602.
54. Douglas PS, Nanna MG, Kelsey MD, et al; PRECISE Investigators. Comparison of an initial risk-based testing strategy vs usual testing in stable

symptomatic patients with suspected coronary artery disease: PRECISE randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2023;8:904–914.
55. Abbara S, Blanke P, Maroules CD, et al. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography. J Cardiovasc Comput Tomogr 2016;10:435–449.
56. Cury RC, Leipsic J, Abbara S, et al. CAD-RADS 2.0: 2022 Coronary Artery Disease – Reporting and Data System: an expert consensus document. JACC Cardiovasc Imaging 2022;15:1974–2001.
57. Williams MC, Moss AJ, Dweck M, et al. Coronary artery plaque characteristics associated with adverse outcomes in the SCOT-HEART study. J Am Coll Cardiol 2019;73:291–301.
58. Motoyama S, Ito H, Sarai M, et al. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. J Am Coll Cardiol 2015;66:337–346.
59. Pflederer T, Marwan M, Schepis T, et al. Characterization of culprit lesions in acute coronary syndromes using coronary dual-source CT angiography. Atherosclerosis 2010;211:437–444.
60. Maurovich-Horvat P, Schlett CL, Alkadhi H, et al. The napkin-ring sign indicates advanced atherosclerotic lesions in coronary CT angiography. JACC Cardiovasc Imaging 2012;5:1243–1252.
61. Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, et al. Use of high-risk coronary atherosclerotic plaque detection for risk stratification of patients with stable chest pain. JAMA Cardiol 2018;3:144–152.
62. Williams MC, Kwiecinski J, Doris M, et al. Sex-specific computed tomography coronary plaque characterization and risk of myocardial infarction. JACC Cardiovasc Imaging 2021;14:1804–1814.
63. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, et al; PLATFORM Investigators. Clinical outcomes of fractional flow reserve by CT angiography vs. usual care in patients with stable chest pain: the PLATFORM study. Eur Heart J 2015;36:3359–3367.
64. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary CT angiography in suspected CAD: the NXT trial. J Am Coll Cardiol 2014;63:1145–1155.
65. Patel MR, Nørgaard BL, Fairbairn TA, et al. 1-year impact on medical practice and clinical outcomes of FFR-CT: the ADVANCE Registry. JACC Cardiovasc Imaging 2020;13:97–105.
66. Min JK, Chang HJ, Andreini D, et al. CONFIRM2 study results: a Cleerly-AIderived plaque quantification framework. J Cardiovasc Comput Tomogr 2024.
67. Choi AD, Marques H, Kumar V, et al. CT evaluation by artificial intelligence for atherosclerosis, stenosis and vascular morphology (CLARIFY): a multicenter, international study. J Cardiovasc Comput Tomogr 2021;15:470–476.
68. Winther S, Schmidt SE, Mayrhofer T, et al. Incorporating coronary calcification into pre-test assessment of the likelihood of coronary heart disease. J Am Coll

Cardiol 2020;76:2421–2432. (Validarea modelului PTP risk-factor-weighted și a reclasificării prin scorul de calciu coronarian, integrate ulterior în ghidul ESC 2024.)
69. Halliburton SS, Abbara S, Chen MY, et al. SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT. J Cardiovasc Comput Tomogr 2011;5:198–224.
70. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging. Circulation 2003;108:1404–1418.
71. Murthy VL, Bateman TM, Beanlands RS, et al. Clinical quantification of myocardial blood flow using PET. J Nucl Cardiol 2018;25:269–297.
72. Driessen RS, Bom MJ, van Diemen PA, et al. Incremental prognostic value of hybrid PET/CT measurements over clinical and angiographic information. JACC Cardiovasc Imaging 2020;13:2435–2447.
73. Pelletier-Galarneau M, Dilsizian V. Microvascular angina diagnosed by absolute PET myocardial blood flow quantification. Curr Cardiol Rep 2020;22:9.
74. Schindler TH, Schelbert HR, Quercioli A, Dilsizian V. Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health. JACC Cardiovasc Imaging 2010;3:623–640.
75. Bravo PE, Bergmark BA, Vita T, et al. Diagnostic and prognostic value of myocardial blood flow quantification as non-invasive indicator of cardiac allograft vasculopathy. Eur Heart J 2018;39:316–323.
76. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with 18F-FDG PET. Circulation 2002;105:2708–2711.
77. Figueroa AL, Abdelbaky A, Truong QA, et al. Measurement of arterial activity on routine FDG PET/CT images improves prediction of risk of future CV events. JACC Cardiovasc Imaging 2013;6:1250–1259.
78. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017;377:1119–1131.
79. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. Lancet 2014;383:705–713.
80. Dweck MR, Chow MWL, Joshi NV, et al. Coronary arterial 18F-sodium fluoride uptake: a novel marker of plaque biology. J Am Coll Cardiol 2012;59:1539–1548.
81. Kwiecinski J, Tzolos E, Adamson PD, et al. Coronary 18F-sodium fluoride uptake predicts outcomes in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2020;75:3061–3074.
82. Moss AJ, Doris MK, Andrews JPM, et al. Molecular coronary plaque imaging using 18F-sodium fluoride. Circ Cardiovasc Imaging 2019;12:e008574.
83. Tzolos E, Kwiecinski J, Lassen ML, et al. Observer repeatability and interscan reproducibility of 18F-sodium fluoride coronary microcalcification activity. J Nucl Cardiol 2022;29:126–135.

84. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study). Lancet 2018;392:929–939.
85. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. Sci Transl Med 2017;9:eaal2658.
86. Oikonomou EK, Williams MC, Kotanidis CP, et al. A novel machine learningderived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction. Eur Heart J 2019;40:3529–3543.
87. Margaritis M, Antonopoulos AS, Digby J, et al. Interactions between vascular wall and perivascular adipose tissue reveal novel roles for adiponectin in the regulation of endothelial nitric oxide synthase. Circulation 2013;127:2209–2221.
88. Tomas L, Edsfeldt A, Mollet IG, et al. Altered metabolism distinguishes highrisk from stable carotid atherosclerotic plaques. Eur Heart J 2018;39:2301–2310.
89. Tzolos E, Antonopoulos AS, Akoumianakis I, et al. Identification of coronary inflammation with FAI Score using AI-based image normalization. JACC Cardiovasc Imaging 2024 (in press).
90. Lin A, Manral N, McElhinney P, et al. Deep learning-enabled coronary CT angiography for plaque and stenosis quantification. Lancet Digit Health 2022;4:e256–e265.
91. Antonopoulos AS, Antoniades C. Perivascular fat attenuation index by computed tomography as a metric of coronary inflammation. J Am Coll Cardiol 2018;71:2708–2709.
92. Farina CJ, Davidson MH, Shah PK, et al. Inhibition of oxidized low-density lipoprotein with orticumab inhibits coronary inflammation and reduces residual inflammatory risk in psoriasis. Cardiovasc Res 2024 Mar 25 (published online).
93. Antoniades C, Tousoulis D, Vavlukis M, et al. Perivascular adipose tissue as a source of therapeutic targets and clinical biomarkers. Eur Heart J 2023;44:3827–3844.
94. Ding Y, Shan D, Han T, et al. Incremental prognostic value of perivascular fat attenuation index in patients with diabetes with coronary artery disease. Radiol Cardiothorac Imaging 2025;7(2):e240242.
95. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): consensus panel report. Eur Heart J 2004;25:1940–1965.
96. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance. J Am Coll Cardiol 2010;55:2614–2662.
97. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. J Cardiovasc Magn Reson 2020;22:17.

98. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance–2020 update. J Cardiovasc Magn Reson 2020;22:19.
99. Bonanad C, Monmeneu JV, Igual B, et al. Prognostic value of myocardial salvage assessed by CMR in STEMI. JACC Cardiovasc Imaging 2017;10:1217–1227.
100. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, et al; MR-INFORM Investigators. Magnetic resonance perfusion or fractional flow reserve in coronary disease. N Engl J Med 2019;380:2418–2428.
101. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume. J Cardiovasc Magn Reson 2017;19:75.
102. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. CMR in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. J Am Coll Cardiol 2018;72:3158–3176.
103. Schelbert EB, Piehler KM, Zareba KM, et al. Myocardial fibrosis quantified by extracellular volume in long-term outcomes. JACC Heart Fail 2015;3:727–737.
104. Patel MR, White RD, Abbara S, et al. 2013 ACCF/ACR/ASE/ASNC/SCCT/SCMR appropriate utilization of cardiovascular imaging in heart failure. J Am Coll Cardiol 2013;61:2207–2231.
105. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. N Engl J Med 2000;343:1445–1453.
106. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: scientific statement from the AHA. Circulation 2019;139:e891–e908.
107. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): the past, present, and future management. Circulation 2017;135:1490–1493.
108. Reynolds HR, Maehara A, Kwong RY, et al. Coronary OCT and CMR to determine underlying causes of MINOCA in women. Circulation 2021;143:624–640.
109. Sechtem U, Brown D, Godo S, Lanza GA, Shimokawa H, Sidik N. Coronary microvascular dysfunction in stable ischaemic heart disease (microvascular angina). Cardiovasc Res 2020;116:771–786.
110. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2022;23:e333–e465.
111. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy. J Am Soc Echocardiogr 2014;27:911–939.
112. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation 2015;131:1981–1988.

113. Hundley WG. Safety of MRI in patients with implanted cardiac devices. Circulation 2017;136:1316–1318.
114. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography. J Am Coll Cardiol 2002;39:604–609.
115. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular OCT studies. J Am Coll Cardiol 2012;59:1058–1072.
116. Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging–Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. EuroIntervention 2018;14:656–677.
117. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. Circulation 2003;107:113–119.
118. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. Circulation 2002;106:1640–1645.
119. Erlinge D, Maehara A, Ben-Yehuda O, et al. PROSPECT II: vulnerable plaques and patients. Lancet 2021;397:985–995.
120. Park SJ, Ahn JM, Kang DY, et al. Preventive percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone for the treatment of vulnerable atherosclerotic coronary plaques (PREVENT). Lancet 2024;403:1753–1765.
121. Stone GW, Maehara A, Ali ZA, et al. Percutaneous Coronary Intervention for Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaque. J Am Coll Cardiol 2020;76:2289–2301.
122. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2009;360:213–224.
123. Ali ZA, Landmesser U, Maehara A, et al; ILUMIEN IV Investigators. Optical Coherence Tomography-Guided versus Angiography-Guided PCI. N Engl J Med 2023;389:1466–1476.
124. Ali ZA, Maehara A, Généreux P, et al; ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI Investigators. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III). Lancet 2016;388:2618–2628.
125. Madder RD, Goldstein JA, Madden SP, et al. Detection by near-infrared spectroscopy of large lipid core plaques at culprit sites in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. JACC Cardiovasc Interv 2013;6:838–846.
126. Oemrawsingh RM, Cheng JM, García-García HM, et al. Near-infrared spectroscopy predicts cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2014;64:2510–2518.

127. Mintz GS, Garcia-Garcia HM, Nicholls SJ, et al. Clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound regression/progression studies. EuroIntervention 2011;6:1123–1130.
128. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). J Am Coll Cardiol 2001;37:1478–1492.
129. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. Circulation 2001;103:604–616.
130. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. Circulation 2002;106:2200–2206.
131. García-García HM, Mintz GS, Lerman A, et al. Tissue characterization using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. EuroIntervention 2009;5:177–189.
132. Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VHIVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. JACC Cardiovasc Imaging 2011;4:894–901.
133. Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP, et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. Eur Heart J 2014;35:639–647.
134. Maehara A, Matsumura M, Ali ZA, Mintz GS, Stone GW. IVUS-guided versus OCT-guided coronary stent implantation: a critical appraisal. JACC Cardiovasc Imaging 2017;10:1487–1503.
135. Bourantas CV, Jaffer FA, Gijsen FJ, et al. Hybrid intravascular imaging: recent advances, technical considerations, and current applications in the study of plaque pathophysiology. Eur Heart J 2017;38:400–412.
136. Kang DY, Ahn JM, Yun SC, et al; OCTIVUS Investigators. Optical coherence tomography-guided or intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention: the OCTIVUS randomized clinical trial. Circulation 2023;148:1195–1206.
137. Waksman R, Di Mario C, Torguson R, et al; LRP Investigators. Identification of patients and plaques vulnerable to future coronary events with near-infrared spectroscopy: the LRP study. Lancet 2019;394:1629–1637.
138. Mintz GS, Matsumura M, Ali Z, Maehara A. Clinical utility of intravascular imaging: past, present and future. Eur Heart J Suppl 2023;25(Suppl B):B1–B5.
139. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. N Engl J Med 2012;367:991–1001.
140. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with

multivessel coronary artery disease: 5-year follow-up of the FAME study. Lancet 2015;386:1853–1860.
141. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. N Engl J Med 1996;334:1703–1708.
142. Pijls NH, Van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER study. J Am Coll Cardiol 2007;49:2105–2111.
143. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, et al; DEFINE-FLAIR Investigators. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. N Engl J Med 2017;376:1824–1834.
144. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al; iFR-SWEDEHEART Investigators. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. N Engl J Med 2017;376:1813–1823.
145. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography expert consensus statement. Eur J Echocardiogr 2008;9:415–437.
146. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease. J Am Soc Echocardiogr 2020;33:1–41.
147. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: stress, protocols, and tracers. J Nucl Cardiol 2016;23:606–639.
148. Marwick TH. Stress echocardiography: principles, indications, and clinical applications. Eur Heart J 2022;43:3243–3266.
149. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis. Eur Heart J 2018;39:3322–3330.
150. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: a review. JAMA 2022;327:662–675.
151. Mortensen MB, Steffensen FH, Bøtker HE, et al. CAC score: 22-year prognostic value across MESA-defined risk groups. Circulation 2022;145:577–587.
152. Vaccarino V, Sullivan S, Hammadah M, et al. Mental stress-inducedmyocardial ischemia in young patients with recent myocardial infarction: sex differences and mechanisms. Circulation 2018;137:794–805.
153. Liu M, Zhen Y, Shang J, et al. The predictive value of lesion-specific pericoronary fat attenuation index for major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol 2024;23:191.
154. Goeller M, Achenbach S, Marwan M, et al. Pericoronary adipose tissue computed tomography attenuation and high-risk plaque characteristics in acute coronary syndrome compared with stable coronary artery disease. JAMA Cardiol 2018;3:858–863.
155. Wang Y, Yang J, Yang H, et al. CMR-derived markers in chronic kidney disease. JACC Cardiovasc Imaging 2024;17:564–581.

156. Khera A, Greenland P. Coronary artery calcium: if measuring once is good, is twice better? Circulation 2017;136:1473–1475.
157. Soliman EZ, Bertoni AG, Hyder OH, Brookings R, Howard G, Howard VJ. HIV infection, antiretroviral therapy and ECG-derived ventricular conduction abnormalities. JACC Heart Fail 2021;9:559–569.
158. Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C, Lancellotti P. Multimodality imaging in the assessment of cardiovascular toxicity in the cancer patient. JACC Cardiovasc Imaging 2018;11:1173–1186.
159. Lin A, Kolossváry M, Yuvaraj J, et al. Myocardial infarction associates with a distinct pericoronary adipose tissue radiomic phenotype: a prospective casecontrol study. JACC Cardiovasc Imaging 2020;13:2371–2383.
160. Rajiah PS, Dunning CAS, Rajendran K, et al. First-generation clinical dualsource photon-counting CT: ultra-high-resolution coronary CT angiography. AJR Am J Roentgenol 2023;220:751–763.
161. Mergen V, Sartoretti T, Klotz E, et al. Extracellular volume quantification with cardiac late enhancement scanning using dual-source photon-counting detector CT. Eur Radiol 2023;33:8186–8196.
162. Si-Mohamed SA, Boccalini S, Lacombe H, et al. Coronary CT angiography with photon-counting CT: first-in-human results. Radiology 2022;303:303–313.
163. Nensa F, Beiderwellen K, Heusch P, Wetter A. Clinical applications of PET/MRI: current status and future perspectives. Diagn Interv Radiol 2014;20:438–447.
164. Ughi GJ, Wang H, Gerbaud E, et al. Clinical characterization of coronary atherosclerosis with dual-modality OCT and near-infrared autofluorescence imaging. JACC Cardiovasc Imaging 2016;9:1304–1314.
165. Wu M, Jansen K, Springeling G, et al. Towards in vivo photoacoustic imaging of vulnerable plaques in the coronary artery. Biomed Opt Express 2017;8:943–953.
166. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al; COLCOT Investigators. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. N Engl J Med 2019;381:2497–2505.
167. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease (LoDoCo2). N Engl J Med 2020;383:1838–1847.
168. Curzen N, Nicholas Z, Stuart B, et al. Fractional flow reserve derived from computed tomography coronary angiography in the assessment and management of stable chest pain: the FORECAST randomized trial. Eur Heart J 2021;42:3844–3852.
169. Lu MT, Ferencik M, Roberts RS, et al. Noninvasive FFR derived from coronary CT angiography: management and outcomes in the PROMISE trial. JACC Cardiovasc Imaging 2017;10:1350–1358.
170. van Rosendael AR, Bax JJ. Statins, atherosclerosis, and outcomes–using CCTA in regression studies. JACC Cardiovasc Imaging 2023;16:1325–1327.

171. Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Chareonthaitawee P, et al. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45:1250–1269.
172. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC). Lancet 2012;379:453–460.
173. Prati F, Romagnoli E, Burzotta F, et al. Clinical impact of OCT findings during PCI. JACC Cardiovasc Imaging 2015;8:1297–1305.
174. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis. JAMA 2005;293:2908–2917.
175. Hong SJ, Mintz GS, Ahn CM, et al; IVUS-XPL Investigators. Effect of intravascular ultrasound–guided drug-eluting stent implantation: 5-year followup. JACC Cardiovasc Interv 2020;13:62–71.
176. Gardner CM, Tan H, Hull EL, et al. Detection of lipid core coronary plaques in autopsy specimens with a novel catheter-based near-infrared spectroscopy system. JACC Cardiovasc Imaging 2008;1:638–648.
177. Lee JM, Choi KH, Park J, et al. Physiological and clinical assessment of resting full-cycle ratio for the diagnosis of coronary stenosis. JACC Cardiovasc Interv 2020;13:2393–2403.
178. Pellicano M, De Bruyne B, Toth GG, Casselman F, Wijns W, Barbato E. Fractional flow reserve to guide and to assess coronary artery bypass grafting. Eur Heart J 2017;38:1959–1968.

Capitolul 6.
Evoluția aterosclerozei

Placa stabilă, placa vulnerabilă și mecanismele inflamatorii implicate în sindroamele coronariene acute

6.1. Introducere

Ateroscleroza este o boală inflamatorie cronică și progresivă a arterelor medii și mari, caracterizată prin acumularea de lipide, celule inflamatorii și țesut conjunctiv în peretele vascular. Evoluția sa de la striuri lipidice subclinice la leziuni fibroase, plăci vulnerabile și sindroame coronariene acute reprezintă rezultatul interacțiunii dinamice dintre retenția lipoproteinelor, răspunsul imun și remodelarea tisulară (1–7).

Înțelegerea modernă a bolii a depășit paradigma simplă a „stenozei severe". Astăzi este evident că riscul clinic depinde nu doar de gradul de îngustare, ci și de compoziția plăcii, de activitatea inflamatorie, de geometria locală a vasului și de forțele biomecanice care acționează asupra capacului fibros și a endoteliului. Studii prospective de imagistică intracoronariană – **PROSPECT** (10), **PROSPECT II** (11) și, cel mai recent, **PREVENT** (9) – au demonstrat consistent că o proporție majoră a evenimentelor coronariene viitoare provine din leziuni neobstructive, dar cu morfologie vulnerabilă (8–11).

Paradigma „pacientului vulnerabil", nu doar a „plăcii vulnerabile", reorientează strategia preventivă: nu mai este suficient să tratăm leziunea stenozantă semnificativ, ci trebuie identificate și abordate toate plăcile cu potențial evolutiv, în contextul unui teren biologic individual marcat de inflamație sistemică, dislipidemie, factori cardio-reno-metabolici și biologie vasculară individuală (9,12,13). **Declarația științifică ACC 2025** (12) afirmă că inflamația cronică de grad mic este un determinant central, modificabil, al riscului cardiovascular, nu doar un marker asociat. Se subliniază că „inflamația reziduală" explică o parte importantă din riscul rămas la pacienții tratați optim cu statine și alte terapii standard. hsCRP este promovat ca biomarker simplu, disponibil și validat, cel puțin la fel de util ca LDL-C pentru predicția evenimentelor viitoare la pacienții cu CVD, și util și în prevenția primară. Documentul recomandă integrarea de rutină a hsCRP în evaluarea riscului, alături de LDL-C, și folosirea lui pentru a ghida intensificarea intervențiilor de stil de viață și a terapiei farmacologice. Sunt evidențiate intervențiile cu efect antiinflamator demonstrat – activitate fizică regulată, dietă mediteraneană/DASH, aport adecvat de omega-3 – precum și rolul selectiv al terapiilor antiinflamatoare dedicate în prevenția secundară.

Declarația insistă că dovezile privind rolul cauzal al inflamației în ateroscleroză și alte boli CV sunt acum suficient de solide pentru a justifica recomandări clinice, nu doar ipoteze de cercetare. În final, autorii cer dezvoltarea cardio-imunologiei și a cercetării de implementare pentru a integra sistematic țintirea inflamației în practica cardiologică de zi cu zi.



Figura 6.1. Schimbarea de paradigmă: de la stenoza ≥70% la placa vulnerabilă neobstructivă. Riscul clinic depinde de compoziția și biologia plăcii (TCFA, eroziune, noduli calcificați, plăci stratificate), nu doar de gradul de îngustare. Studiile PROSPECT, PROSPECT II și PREVENT au validat conceptul de placă vulnerabilă neobstructivă ca substrat al sindroamelor coronariene acute. Leziunile angiografic moderate (40–70%) pot genera SCA atunci când au fenotip vulnerabil. SCA = sindrom coronarian acut; TCFA = thin-cap fibroatheroma.

Mesaje-cheie

- Riscul clinic nu este definit doar de gradul de stenoză, ci de compoziția și activitatea biologică a plăcii.
- PROSPECT (10), PROSPECT II (11) și PREVENT (9) au demonstrat clinic conceptul de placă vulnerabilă neobstructivă.
- Fenotipuri distincte (TCFA, eroziune, noduli calcificați, plăci vindecate) au mecanisme proprii și necesită abordări diferențiate.
- Paradigma „pacientului vulnerabil” extinde focusul de la leziunea culprit la întregul arbore arterial și terenul biologic individual.

6.2. Istoria naturală a leziunii aterosclerotice

6.2.1. Striurile lipidice

Primele manifestări macroscopice ale aterosclerozei sunt striurile lipidice, formate în principal din macrofage încărcate cu lipide (celule spumoase) și limfocite T dispuse în intima arterială. Aceste leziuni apar precoce, putând fi observate la nivelul aortei încă din prima decadă de viață, la arterele coronare în a doua decadă și la arterele cerebrale în deceniile ulterioare (4,5,14). Studiul **PDAY** (15) (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth), în care au fost efectuate autopsii la 2.876 persoane între 15–34 ani decedate prin traumă, a documentat prezența striurilor lipidice la peste 50% dintre adolescenți și progresia lor către leziuni intermediare la 20– 30 ani (15).

Striurile lipidice nu au în mod obișnuit consecințe clinice imediate și pot stagna sau chiar regresa, în special dacă expunerea la lipoproteine aterogene și la inflamație este redusă. Totuși, ele reprezintă substratul pe care retenția continuă a lipoproteinelor, activarea endotelială și recrutarea monocitară vor construi leziuni mai complexe (3–5,14). Recunoașterea precoce a acestui stadiu – prin scor de calciu coronarian zero la vârste tinere, ECG, evaluare lipidică, antecedente familiale – poate ghida prevenția primară agresivă, înainte ca progresia să devină ireversibilă.

6.2.2. Leziunea intermediară și fibroateromul

Pe măsură ce retenția subendotelială a lipoproteinelor persistă, leziunea progresează către forme intermediare (AHA tip II–III) și apoi către fibroaterom (AHA tip IV–V). Celulele musculare netede vasculare (VSMC) migrează din medie în intima, proliferează sub influența PDGF și TGF-β și sintetizează matrice extracelulară, în special colagen de tip I și III și proteoglicani, contribuind la formarea capacului fibros și la captarea suplimentară a lipoproteinelor aterogene (2,3,16,17).

Datele moderne, din studii de urmărire a destinului celular (fate mapping) și de secvențiere ARN pe celulă unică, arată că VSMC nu sunt doar celule structurale, ci contribuie semnificativ – în unele estimări până la 50% – la populația de celule spumoase din placa aterosclerotică. Sub influența semnalizării KLF4 și a reprogramării fenotipice, VSMC pierd markerii contractili (α-SMA, SM-MHC) și capătă fenotipuri sintetice, macrofag-like, condrogenice sau osteogenice, cu implicații directe asupra stabilității capacului fibros și asupra calcificării leziunii (2,18).

Moartea macrofagelor (prin apoptoză, necroptoză, piroptoză NLRP3-dependentă) și a VSMC, împreună cu eferocitoza ineficientă, duc la apariția nucleului necrotic. Răspunsurile de vindecare și fibroză generează placa fibroasă.

Aceste etape corespund, în linii mari, leziunilor AHA de tip II–V, cu tranziția de la acumulare lipidică timpurie către fibroateromul bine constituit (2–5,14,16,17).

6.2.3. Stadiile AHA și clasificarea modernă

Clasificarea histopatologică AHA, propusă de Stary în 1994 și actualizată ulterior de Virmani și colaboratorii, rămâne referința fundamentală: tip I (microinfiltrate macrofagice), tip II (striuri lipidice), tip III (leziuni intermediare), tip IV (ateromul cu nucleu lipidic), tip V (fibroaterom), tip VI (leziuni complicate prin ruptură, hemoragie, tromboză) (4,16). Clasificarea Virmani modernă distinge suplimentar TCFA (Thin-Cap Fibroatheroma) ca precursor al rupturii și include nodul calcificat ca entitate distinctă (16).

Imagistica intracoronariană modernă – OCT, IVUS, NIRS – permite caracterizarea in vivo a acestor stadii cu acuratețe apropiată de cea histopatologică, deschizând perspectiva monitorizării longitudinale a evoluției plăcii sub tratament (13,19).

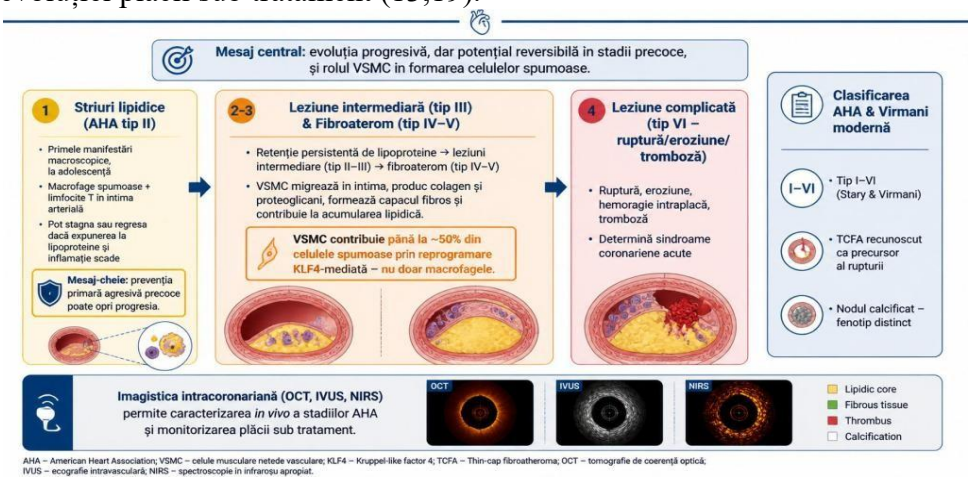


Figura 6.2. Istoria naturală a leziunii aterosclerotice și clasificarea AHA/ Virmani modernă.

Evoluția progresivă de la striurile lipidice (AHA tip II) prin leziunea intermediară și fibroaterom (tip III–V) la leziunea complicată cu ruptură, eroziune sau tromboză (tip VI). Celulele musculare netede vasculare (VSMC) contribuie până la ~50% din celulele spumoase prin reprogramare KLF4-mediată – nu doar macrofagele. Imagistica intracoronariană (OCT, IVUS, NIRS) permite caracterizarea in vivo a stadiilor AHA și monitorizarea plăcii sub tratament. AHA = American Heart Association; VSMC = celule musculare netede vasculare; KLF4 = Kruppel-like factor 4; TCFA = thin-cap fibroatheroma.

Mesaje-cheie
- Striurile lipidice apar la adolescență; prevenția primară agresivă timpurie poate preveni progresia.
- VSMC contribuie până la 50% din celulele spumoase prin reprogramare KLF4-mediată – nu doar macrofagele.
- Clasificarea Virmani modernă distinge TCFA și nodul calcificat ca entități separate.
- Imagistica intracoronariană permite caracterizarea in vivo a stadiilor AHA.

6.3. Fenotipurile de placă: stabilă vs vulnerabilă

6.3.1. Placa fibrocalcifică stabilă

Placa stabilă este caracterizată printr-un capac fibros gros (> 150 μm), bogat în colagen și în celule musculare netede, un nucleu lipidic relativ redus (< 25% din volumul plăcii) și o tendință către macrocalcificare organizată. Din punct de vedere clinic, aceste leziuni se asociază mai frecvent cu ischemia cronică și angina stabilă decât cu evenimente acute, deoarece integritatea capacului fibros limitează expunerea materialului trombogen către sângele circulant (16,20–22).

Stabilitatea nu înseamnă absența progresiei. Plăcile fibrocalcifice pot contribui la îngustări semnificative hemodinamic (FFR < 0,80), pot determina simptome de efort și se pot remodela în timp, însă tendința lor către ruptură este mai redusă decât în cazul plăcilor bogate în lipide și cu inflamație activă (16,21). Totuși, prezența microcalcificări punctiforme sau fragmentate în plăcile mixte poate semnaliza o stabilitate iluzorie – depozite calcice mici pot concentra stresul mecanic și pot precipita evenimente (8,23).

6.3.2. Fibroteromul cu capac fibros subțire (TCFA)

Fibroateromul cu capac fibros subțire (TCFA – Thin-Cap Fibroatheroma) reprezintă prototipul histologic și imagistic al plăcii vulnerabile. Acesta se caracterizează prin: (i) un nucleu necrotic mare (> 25% din volumul plăcii), bogat în lipide, cristale de colesterol, fragmente de celule moarte și hemoragie intraplacă; (ii) un infiltrat inflamator intens dominat de macrofage (în special M1-like, foamy) și limfocite T efectoare; (iii) un capac fibros subțire, de regulă sub 65 μm în studiile OCT și în corelațiile histopatologice (16,19).

Microcalcificările din capacul fibros (< 15 μm), activitatea proteolitică intensă (MMP-2, MMP-9 secretate de macrofage), expresia crescută a citokinelor (IL-1β, IL-6, TNF-α) și defectele de reparare a matricei contribuie la slabirea suplimentară a capacului. Studii biomecanice au arătat că

microcalcificările intracapac pot crește stresul mecanic local de 2-5 ori, fiind locul predilect al fisurii capacului (8,23,24). Aceste plăci pot produce sindroame coronariene acute chiar și atunci când determină stenoze angiografice doar moderate (40–70%), ceea ce explică de ce gradul de îngustare nu este un predictor suficient al riscului (10,16,19,20).

6.3.3. Placa erozivă

Eroziunea de placă reprezintă un fenotip distinct față de ruptura clasică. Ea apare mai frecvent la femei (până la 40% din SCA la femei) și la persoane relativ mai tinere decât cele cu ruptură de placă, la fumători și se caracterizează prin pierderea sau denudarea endoteliului de suprafață, tromboză murală bogată în plachete și, adesea, un miez lipidic mai puțin proeminent decât în TCFA (25– 28). Capacul fibros este intact, dar acoperit cu trombus bogat în plachete și neutrofile.

Mecanismele presupun disfuncție endotelială marcată, stres de forfecare anormal (în special turbulent), activare endotelială prin TLR2 și participarea neutrofilelor și a NETs (Neutrophil Extracellular Traps), care pot accentua leziunea endotelială și tromboza prin mecanisme histon-H4 dependente. Recent, AIM2 inflamazomul activat de DNA-ul liber din NETs a fost identificat ca mediator al destabilizării erozive (27,29,30).

Din punct de vedere clinic, eroziunea de placă a devenit o țintă de mare interes deoarece anumite cazuri selectate pot avea o evoluție favorabilă sub strategie medicală intensificată fără implantare imediată de stent. Studiul **EROSION** (28) (China, 2016) a arătat că la pacienții cu SCA cauzat de eroziune diagnosticată OCT, cu stenoză reziduală < 70% și TIMI 3 după trombaspirație, terapia dual antiplachetară (aspirină + ticagrelor) fără stent menține absența evenimentelor majore la 92,5% la 1 an și la peste 80% la 4 ani – confirmate în extensia la 4 ani a **EROSION** (31) (28,31). Această strategie „non-stent” reprezintă un exemplu de medicină personalizată ghidată imagistic.

6.3.4. Noduli calcificați

Nodulii calcificați reprezintă un al treilea mecanism al sindromului coronarian acut (aproximativ 5–10% din SCA), întâlnit tipic în contextul bolii coronariene avansate și al plăcilor fibrocalcifice. Ei sunt constituiți din calcificări protruzive în lumen, care fisurează sau deformează suprafața plăcii, favorizând tromboza locală. Calcificarea fragmentată, cu nodul protruziv, este caracteristică imagistic pe OCT (8,13,16).

Comparativ cu ruptura clasică, acest fenotip apare mai des la pacienți vârstnici (> 70 ani), cu boală coronariană difuză, încărcătură calcică mare (CAC > 1000), DZ și BCR (în care calcificarea medială este accelerată). Deși mai puțin frecvenți decât ruptura și eroziunea, nodulii calcificați trebuie recunoscuți ca fenotip separat, cu particularități imagistice și mecanice proprii, și necesită strategii de revascularizare adaptate (de obicei rotablație sau litotripsie i ntracoronarian) (8,13,16).

6.3.5. Plăci vindecate – semnificația leziunilor stratificate

Studiile autopsice clasice Virmani au evidențiat o entitate frecvent ignorată: plăcile vindecate, caracterizate prin structură stratificată („layered plaque") – straturi alternative de țesut fibros nou și vechi, reflectând episoade repetate de ruptură subclinică urmată de vindecare (32,33). Aceste leziuni sunt prezente în 75% dintre cazurile de moarte coronariană acută, în 61% dintre arterele cu ruptură acută și în 80% dintre cele cu placă stabilă și infarct miocardic vindecat (32).

Plăcile vindecate explică mecanismul progresiei plăcii: nu liniar, ci episodic – fiecare ruptură subclinică adaugă un strat fibros nou, mărind volumul plăcii și producând stenoza progresivă în timp. OCT și IVUS pot identifica in vivo astfel de leziuni stratificate, oferind o nouă dimensiune în evaluarea istoriei naturale individuale a fiecărui pacient (33).

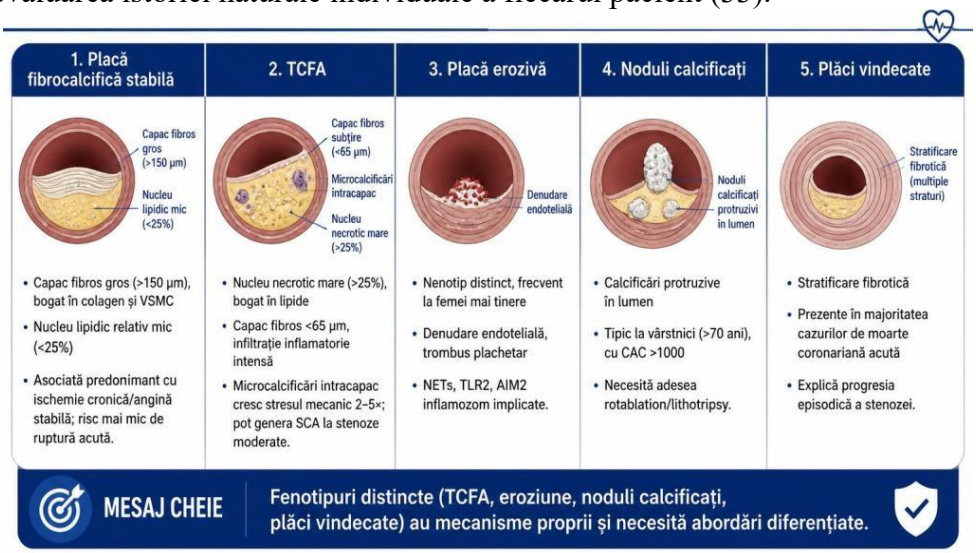


Figura 6.3. Cele cinci fenotipuri majore de placă coronariană – aceeași arteră, riscuri foarte diferite.

(1) Placa fibrocalcifică stabilă: capac fibros gros (>150 μm), nucleu lipidic mic (<25%), asociată cu angină stabilă. (2) TCFA: capac fibros subțire (<65 μm), nucleu necrotic mare (>25%), microcalcificări intracapac – substrat al rupturii și al SCA chiar la stenoze moderate. (3) Placa erozivă: endoteliu denudat, trombus plachetar, NETs/TLR2/AIM2; frecventă la femei tinere. (4) Nodulii calcificați: calcificări protruzive în lumen, tipic la vârstnici cu CAC >1000. (5) Plăcile vindecate: stratificare fibrotică din cicluri repetate ruptură-vindecare. Fiecare fenotip necesită o abordare diagnostică și terapeutică diferențiată.

Tabelul 6.1. Cele cinci fenotipuri majore de placă coronariană și caracteristicile lor distinctive.

Fenotip	**Caracteristici histopatologice**	**Pacient tipic**	**Strategie**
Fibrocalcific stabil	Capac > 150 μm, nucleu lipidic mic, macroCa^{2+}	Vârstnic, angină stabilă, CAC mare	Tratament medical + revascularizare ghidat FFR
TCFA (ruptură)	Capac < 65 μm, nucleu necrotic mare, M1 infiltrat	55-70 ani, bărbați, hsCRP↑, dislipidemie	Statină intensă, PCSK9i, colchicină ± PCI (PREVENT)
Eroziune	Endoteliu denudat, trombus plachetar, NETs	Femei tinere, fumătoare, EROSION	DAPT ± non-stent (EROSION)
Nodul calcificat	Ca^{2+} protruziv, fisură	> 70 ani, BCR, DZ, CAC > 1000	Litrotripsie / rotablation + stent
Placă vindecată	Stratificare layered, multiple cicluri	Toate categoriile (75% post-IM)	Marker al instabilității cronice; tratament agresiv

Mesaje-cheie

- Cinci fenotipuri distincte: fibrocalcific stabil, TCFA, eroziune, nodul calcificat, placă vindecată.
- Eroziunea de placă (25-40% din SCA) poate fi tratată non-stent (EROSION (28,31)).
- Microcalcificările intracapac amplifică stresul mecanic local 2-5x – precursori ai rupturii.
- Plăcile vindecate (stratificate) reflectă cicluri repetate de ruptură subclinică și vindecare.

6.4. Hemoragia intraplacă, vindecarea și remodelarea

6.4.1. Hemoragia intraplacă – accelerator al progresiei

Hemoragia intraplacă (Intraplaque Hemorrhage, IPH) accelerează expansiunea nucleului necrotic și progresia plăcii prin aport de eritrocite, membrană eritrocitară bogată în colesterol (colesterol/fosfolipide ~1) și fier pro-oxidant. Hemoglobina liberă eliberată din eritrocite induce stres oxidativ prin reacția Fenton și amplifică inflamația locală. Acest fenomen favorizează creșterea volumului leziunii, intensifică inflamația și poate transforma un fibroaterom aparent relativ stabil într-o placă vulnerabilă cu capac fibros subțire (34,35).

Sursa IPH este de obicei neovascularizația intraplăcă provenită din vasa vasorum adventiceală, care este patologică, fragilă și prezintă fenestrații endoteliale. Inhibitorii angiogenezei intraplăci (de exemplu, inhibitori VEGF) sunt explorați experimental ca strategii anti-progresie, dar profilul de siguranță cardiovascular trebuie atent cântărit (35).

6.4.2. Remodelarea pozitivă vs negativă (Glagov)

Conceptul de remodelare arterială (Glagov, 1987) explică de ce o placă poate crește semnificativ fără îngustarea lumenului. Remodelarea pozitivă (expansivă, compensatoare) – în care aria externă a vasului crește pe măsură ce placa se dezvoltă – păstrează lumenul aparent normal angiografic, dar este asociată cu vulnerabilitate mai mare a plăcii (36,37). Remodelarea negativă (constrictivă) – în care vasul se contractă în jurul plăcii – generează stenoză vizibilă angiografic, dar paradoxal poate fi asociată cu plăci mai mature și mai stabile.

Indicele de remodelare (RI), calculat ca raportul dintre diametrul vasului la nivelul leziunii și diametrul de referință, este > 1,10 pentru remodelare pozitivă și < 0,95 pentru cea negativă. CCTA și IVUS permit determinarea acestui indice in vivo, cu valoare prognostică complementară gradului de stenoză (37).

6.4.3. Cicluri de leziune-vindecare: progresia episodică

Istoria naturală a plăcii nu este liniară, ci episodică, marcată de cicluri repetate de leziune, tromboză murală subclinică și vindecare. Aceste cicluri pot conduce fie la remodelare pozitivă, care păstrează lumenul relativ conservat în ciuda creșterii masei plăcii, fie la remodelare negativă cu îngustare progresivă a lumenului. În timp, procesele de vindecare repetată favorizează fibrozarea și calcificarea, contribuind la transformarea unor leziuni vulnerabile în plăci mai rigide, dar și la apariția stenozelor cronice semnificative (8,16,32,34).

Această perspectivă „cumulativă” a aterogenezei are implicații terapeutice majore: chiar și un singur eveniment inflamator agresiv pe un teren biologic predispus poate accelera o placă subclinică către vulnerabilitate manifestă; reciproc, controlul susținut al inflamației și al dislipidemiei poate, în timp, „maturiza” o placă vulnerabilă către un fenotip stabil (22,38– 40).

Mesaje-cheie
- Hemoragia intraplacă (IPH) accelerează nucleul necrotic – mecanism nonlipidic de progresie.
- Remodelarea Glagov: pozitivă (lumen păstrat, placă vulnerabilă) vs negativă (stenoză, placă matură).
- Progresia este episodică – cicluri repetate ruptură-vindecare generează plăci stratificate.
- Controlul susținut al inflamației și LDL „maturizează” fenotipic plăcile vulnerabile.

6.5. Calcificările plăcii: micro vs macro

6.5.1. Microcalcificări – element activ al vulnerabilității

Microcalcificările (< 15 μm) apar precoce în plăcile active inflamator, fiind asociate cu apoptoza macrofagelor și a celulelor musculare netede, cu mineralizare mediată de vezicule de calciu eliberate din celulele apoptotice și cu fenotipuri inflamatorii dominante de tip M1. Prin localizarea lor în sau lângă capacul fibros, aceste depozite mici de calciu pot concentra stresul mecanic și pot crește susceptibilitatea la ruptură (8,16,23,24).

Studii de modelare biomecanică au arătat că microcalcificările intracapac pot amplifica stresul local cu un factor de 2–5x; densitatea lor și localizarea (axială vs circumferențială) sunt mai importante decât simpla prezență. Imagistica PET cu 18F-NaF (fluorură de sodiu) permite vizualizarea in vivo a microcalcificării active – situuri unde mineralizarea este în curs – și a fost validată ca biomarker al vulnerabilității și al riscului de evenimente coronariene majore (41).

Din această perspectivă, microcalcificarea nu trebuie considerată un simplu marker pasiv al bolii, ci un element activ al vulnerabilității plăcii. Asocierea sa cu inflamația activă, infiltratul macrofagic și miezul lipidic mare explică de ce calcificarea „punctiformă” sau spotty (definită pe CCTA ca focare calcice < 3 mm) este considerată o trăsătură imagistică de risc în evaluarea non-invazivă a plăcii (8,19,23).

6.5.2. Macrocalcificări – stabilizator structural

Macrocalcificările sunt depuneri mai mari (> 3 mm), mai organizate, care apar de regulă în leziuni cronice și în faze de vindecare relativă. Acestea sunt asociate cu diminuarea inflamației active, cu predominanța proceselor de fibroză și cu participarea macrofagelor de tip mai reparativ (M2) și a SMC care capătă programe osteoblast-like complete (cu expresia RUNX2, a osteocalcinei, a osteopontinei) (16,22,42).

În practica imagistică, macrocalcificările se leagă de povara aterosclerotică globală și de scorul de calciu coronarian (CAC, Agatston), însă nu toate calcificările au același înțeles biologic. O încărcătură calcică mare reflectă boală aterosclerotică cumulativă (asociată cu risc cardiovascular global crescut), în timp ce modelul de spotty calcification sau calcificările superficiale mici se asociază mai strâns cu vulnerabilitatea plăcii decât macrocalcificările confluent-organizate (8,19,23).

6.5.3. Paradoxul calcificării – statine și densitate calcică

Un paradox aparent: terapia cu statine, deși benefică clinic, crește densitatea de calciu coronarian măsurat pe CCTA. Explicația este că statinele transformă microcalcificările instabile în depozite macrocalcice mai organizate – proces denumit „maturizare calcică” – care reflectă stabilizare fenotipică a plăcii, nu progresie nefavorabilă (43). Această observație clarifică interpretarea CAC sub tratament: creșterea densității calcice (Agatston) sub statină poate fi un marker indirect de stabilizare, nu de progresie.

În contrast, evolocumab a demonstrat în **GLAGOV** (44) reducere a volumului total al ateromului (PAV -0,95% vs +0,05% placebo, p<0,001), cu regresie semnificativă în 64% dintre pacienți – primul exemplu clinic de modificare substanțială a volumului plăcii sub terapie hipolipemiantă intensivă (44).

Mesaje-cheie

- Microcalcificările intracapac sunt elemente active ale vulnerabilității – amplificator de stres mecanic 2-5x.
- 18F-NaF PET vizualizează in vivo microcalcificarea activă – biomarker imagistic al riscului (41).
- Macrocalcificările sunt stabilizator structural; calcificarea „spotty” este markerul de vulnerabilitate.
- GLAGOV (44): evolocumab reduce volumul plăcii cu 0,95% (PAV) – prima dovadă de regresie clinică majoră sub PCSK9i.

6.6. Mecanisme inflamatorii în destabilizarea plăcii și în sindroamele coronariene acute

6.6.1. Inflamazomul NLRP3

Inflamazomul NLRP3 ocupă o poziție centrală în destabilizarea plăcii aterosclerotice. Activarea sa de către cristale de colesterol, eflux de potasiu, stres oxidativ, hipoxie, hiperglicemie sau leziune ischemică determină activarea caspazei-1 și maturarea IL-1β și IL-18, amplificând inflamația locală și predispunând la sindroame coronariene acute (22,45,46). Activarea NLRP3 necesită un dublu semnal – priming (TLR-dependent) și activare (DAMP-dependent) – iar gasdermina D activată de caspaza-1 declanșează piroptoza, o formă litică de moarte celulară care amplifică suplimentar inflamația.

Prin efectele sale asupra macrofagelor, celulelor endoteliale și, după infarct, asupra cardiomiocitelor și fibroblastelor, NLRP3 contribuie atât la ruptura sau eroziunea plăcii, cât și la leziunea miocardică de reperfuzie și remodelarea adversă post-infarct. Acest dublu rol – placă și miocard – îl transformă într-o țintă terapeutică de mare interes (22,45,46). Validarea clinică prin **CANTOS** (38) (anti-IL-1β, canakinumab) și **COLCOT** (47) / **LoDoCo2** (48) (colchicină, inhibitor NLRP3 indirect) a confirmat relevanța acestei axe (38,47,48).

6.6.2. Interleukina-1β (IL-1β)

IL-1β este principalul mediator efector din avalul inflamazomului NLRP3 și este intens exprimată în plăcile complicate și instabile. Ea induce expresia moleculelor de adeziune (VCAM-1, ICAM-1, E-selectina), a chemokinelor (CCL2, CXCL8-IL-8), a metaloproteinazelor matriceale (MMP-1, MMP-9) și a factorului tisular, slăbind capacul fibros, promovând tromboza pe placa fisurată și amplificând vulnerabilitatea plăcii (22,38,45).

Dincolo de nivelul plăcii, IL-1β susține leziunea miocardică și remodelarea post-infarct, prin recrutarea leucocitelor, alterarea contractilității și promovarea inflamației sistemice. Validarea clinică a axei IL-1β în prevenția secundară prin **CANTOS** (38) (canakinumab – reducere de 15% a MACE) a consolidat semnificația acestei căi în boala aterosclerotică (38). Trialuri ulterioare cu rilonacept și anakinra în pericardite recurente și miocardite au extins indicațiile anti-IL-1.

6.6.3. Interleukina-6 (IL-6)

IL-6 este crescută la pacienții cu sindroame coronariene acute și reflectă atât inflamația locală de la nivelul plăcii, cât și răspunsul sistemic de fază acută. Exprimată preferențial în regiunile de „umăr" ale plăcilor (shoulder region – punctul de joncțiune dintre capacul fibros și marginea nucleului necrotic, locul cu cea mai mare predispoziție la ruptură), aceasta favorizează recrutarea leucocitelor, activarea hepatică cu producție de hsCRP, fibrinogen, SAA și un fenotip proinflamator și protrombotic (22,49,50).

Importanța sa este amplificată de valoarea prognostică. Concentrațiile mari de IL-6 (> 4-5 pg/mL) se asociază cu risc crescut de deces cardiovascular, infarct recurent și insuficiență cardiacă, ceea ce a făcut din axa IL-1β–IL-6–hsCRP una dintre cele mai promițătoare ținte pentru modularea riscului inflamator rezidual (22,49,50). Trialul **RESCUE** (50) (faza II) și **ZEUS** (50) (faza III, în desfășurare 2026) testează ziltivekimab – anticorp monoclonal anti-IL-6 – la pacienți cu boală CV ATS, BCR moderată și hsCRP ≥ 2 mg/L (49,50).

6.6.4. TNF-α

TNF-α este exprimat la nivel crescut în plăcile instabile, unde intensifică activarea endotelială, recrutarea celulelor inflamatorii și activarea plachetară. Prin promovarea apoptozei celulare, a disfuncției endoteliale și a remodelării matricei (creșterea expresiei MMPs), acesta participă la fragilizarea plăcii și la apariția trombozei coronariene acute (20,22,51).

După infarct, TNF-α poate avea efecte dăunătoare directe asupra miocardului, inclusiv reducerea contractilității și promovarea remodelării adverse. Nivelurile sale persistente crescute definesc un status inflamator nefavorabil și se asociază cu un prognostic mai rezervat (22,51). Paradoxal, trialurile anti-TNF directe în insuficiența cardiacă – **ATTACH** (70) și **RENEWAL** (52) – au fost negative, ceea ce demonstrează că țintirea izolată a TNF-α nu este suficientă în ateroscleroză – efectele duale (proapoptotic dar și reparator) limitează beneficiul clinic (52,70).

6.6.5. Interleukina-18 (IL-18)

IL-18, la fel ca IL-1β, este o citokină maturată prin activarea inflamazomului NLRP3 și amplifică inflamația vasculară și sistemică prin inducția IFN-γ în limfocitele T și NK. Nivelurile sale cresc rapid în sindroamele coronariene acute și se corelează cu severitatea răspunsului inflamator, cu dimensiunea leziunii și cu riscul ulterior de evenimente adverse (22,45,53).

Deși valoarea sa prognostică poate fi parțial suprapusă cu cea a altor biomarkeri inflamatori, IL-18 rămâne relevantă ca marker al activării inflamazomului și al piroptozei, procese centrale în destabilizarea plăcii și în leziunea miocardică (22,45). Tadekinig alpha – inhibitor IL-18 binding protein recombinat – este în faze de evaluare clinică pentru sindroame inflamatorii sistemice, cu potențiale aplicații cardiovasculare viitoare.

6.6.6. Chemokinele în sindromul coronarian acut

Chemokinele orchestrează recrutarea neutrofilelor, monocitelor și limfocitelor T în placa aterosclerotică și la locul leziunii miocardice. În sindroamele coronariene acute, creșterea nivelurilor de CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1α), CCL5 (RANTES), CCL18, CCL19, CCL21 și a altor chemokine reflectă nu doar inflamația în curs, ci și participarea activă la destabilizarea plăcii și la tromboză (22,54).

Prin inducerea MMP, stimularea expresiei factorului tisular și facilitarea activării plachetare, aceste molecule contribuie la degradarea matricei, subțierea capacului fibros și formarea trombului ocluziv. CXCL4 (PF4) eliberată din plachete activate amplifică recrutarea monocitară și tromboza. Din acest motiv, chemokinele au valoare atât biologică, cât și prognostică, iar unele reprezintă ținte potențiale pentru terapii viitoare, deși redundanța lor a limitat eficacitatea inhibitorilor singulari (22,54).

6.6.7. Celule imune în sindromul coronarian acut

Monocitele și macrofagele sunt esențiale în toate etapele plăcii aterosclerotice, de la formarea celulelor spumoase până la destabilizarea leziunii și răspunsul reparator post-infarct. Monocitele clasice $CD14^{++}CD16^{-}$ ($Ly6C^{hi}$ în șoarece), recrutate prin axa CCL2/CCR2, generează macrofagele inflamatorii ale fazei acute; monocitele non-clasice $CX3CR1^{hi}$ contribuie la repararea tisulară. Ele produc citokine inflamatorii și metaloproteinaze, contribuind la slăbirea capacului fibros, dar participă ulterior și la clearance-ul detritusurilor și la repararea tisulară (2,22).

Neutrofilele, mai ales prin eliberarea NETs (Neutrophil Extracellular Traps), joacă un rol deosebit în eroziunea plăcii și în tromboza coronariană. NETs furnizează un scaffold pro-trombotic format din ADN cromatinian, histone (în special H4) și enzime granulare (MPO, elastază); ele captează trombocite și factori de coagulare, activează AIM2 inflamazomul prin DNAul liber și se corelează cu dimensiunea infarctului. Neutralizarea lor experimentală prin DNase recombinantă sau inhibitori PAD4 poate reduce leziunea miocardică, deschizând o perspectivă terapeutică (25,29,30).

Limfocitele T, în special subtipurile efectoare proinflamatorii Th1 (IFN-γ) și Th17 (IL-17A), sunt mai activate în sindroamele coronariene acute decât în angina stabilă, în timp ce Treg sunt reduse relativ. Acest dezechilibru între răspunsul efector și cel reglator favorizează persistența inflamației, activarea macrofagelor și vulnerabilitatea plăcii. Strategiile de expansiune Treg (IL-2 low- dose, vaccinări anti-apoB100) sunt în evaluare ca terapii imunomodulatoare cardiovasculare (22,55).

Tabelul 6.2. Mediatori inflamatori cheie în destabilizarea plăcii și în sindromul coronarian acut.

Mediator	**Sursa**	**Mecanism în SCA**	**Status terapeutic**
IL-1β (NLRP3)	Macrofage	Adeziune, MMP, factor tisular	Canakinumab (CANTOS (38)); colchicină
IL-6	Macrofage, hepatocite, VSMC	hsCRP, fibrinogen, trans-signaling	Ziltivekimab (ZEUS (50)); tocilizumab
TNF-α	Macrofage M1	Apoptoză endotelială, MMP	Anti-TNF – eșec direct CV (ATTACH (70), RENEWAL (52))
IL-18 (NLRP3)	Macrofage	Activare T cells, IFN-γ	Tadekinig – faze precoce
IL-17	Th17	Recrutare neutrofile, NETs	Indicație CV neclară
CCL2/MCP-1	Endoteliu, macrofage	Recrutare monocite $Ly6C^{hi}$	CCR2 ant. – preclinic
NETs (ADN + H4)	Neutrofile	Tromboză, apoptoză VSMC, AIM2	DNase, inhib. PAD4 – experimental
CXCL4 (PF4)	Plachete activate	Recrutare monocitară	Indirect via antiplachetar

Mesaje-cheie

- NLRP3-IL-1β-IL-6 este axa moleculară centrală a destabilizării plăcii – validată clinic prin CANTOS (38) și colchicină (COLCOT (47), LoDoCo2 (48)).
- TNF-α are roluri duale (proinflamator + reparator); inhibiția directă a eșuat în CV (ATTACH (70), RENEWAL (52)).
- NETs cu histona H4 mediază eroziunea plăcii și tromboza; AIM2 activat de DNA-ul NETs amplifică destabilizarea.
- Dezechilibrul Th1/Th17 vs Treg este marca biologică a SCA versus anginei stabile.

6.7. Ipoteza plăcii: anatomie, mecanobiologie și risc

6.7.1. De la stenoza critică la placa vulnerabilă neobstructivă

„Ipoteza plăcii" pornește de la observația că multe evenimente coronariene acute provin din leziuni non-obstructive angiografic (stenoză < 70%), dar cu biologie nefavorabilă. Studii epidemiologice clasice au arătat că aproximativ 70% dintre infarctele miocardice apar pe leziuni anterior cu stenoză < 50% – o observație care a revoluționat înțelegerea aterotrombozei și a stat la baza paradigmei „pacientului vulnerabil" (8,19,56,57).

PROSPECT (10) (2011), primul mare studiu prospectiv cu IVUS-VH la 697 pacienți cu SCA, a confirmat această observație: 11,6% din evenimentele MACE la 3 ani au provenit din leziuni non-culprit, cu încarcătură de placă mare (PB ≥ 70%), arie minimală a lumenului mică (MLA ≤ 4 mm²) și fenotip TCFA (10,57). **PROSPECT II** (11) (2021), cu NIRS-IVUS la 898 pacienți, a confirmat că leziunile bogate în lipide (maxLCBI4mm > 400) au risc semnificativ mai mare de evenimente (11,58).

PREVENT (9) (2024), trialul randomizat publicat în The Lancet, a demonstrat pentru prima oară că revascularizarea preventivă (PCI cu stent farmacologic activ) a plăcilor vulnerabile non-obstructive (FFR > 0,80, TCFA + burden ≥ 70%) la 1.606 pacienți reduce MACE compus cu 89% la 2 ani (HR 0,11; p<0,001) față de terapia medicală optimă (OMT) izolată (9). Acest rezultat – extins prin urmărire de 7 ani – sugerează că „placa vulnerabilă" nu este doar un concept biologic, ci o țintă terapeutică acționabilă.

6.7.2. Mecanobiologia vasculară – convergența forțelor fizice

Stresul de forfecare endotelial scăzut sau oscilant (low/oscillatory wall shear stress, OSS) favorizează activarea endotelială, retenția lipidică și creșterea plăcii, prin downregularea KLF2/4 și activarea NF-κB. În contrast, stresul de forfecare laminar mare este protector. În interiorul plăcii, stresul structural crescut în regiunile cu capac subțire sau în jurul microcalcificărilor (stress concentrations) poate precipita ruptura (8,19,23,56,59).

Modelarea numerică prin FSI (Fluid-Structure Interaction) și CFD (Computational Fluid Dynamics) integrată cu CCTA permite predicția in vivo a zonelor cu risc mecanic crescut, oferind o nouă dimensiune a stratificării – „mecano-biologică" – complementară celei anatomice și inflamatorii (59).

Evenimentul clinic apare frecvent atunci când factorii biologici (inflamație activă, infiltrat macrofagic, citokine) și cei mecanici (stres oscilator, microcalcificări concentratoare de stres) converg într-o adevărată „furtună perfectă", capabilă să transforme o leziune aparent modestă într-o

tromboză coronariană acută (8,19,56). Aceasta este esența paradigmei moderne: nu placa, ci convergența multidimensională biologică, anatomică, mecanică și sistemică determină evenimentul.

Mesaje-cheie
- 70% dintre IM apar pe leziuni cu stenoză < 50% – fundamentul paradigmei plăcii vulnerabile.
- PROSPECT II (11) și PREVENT (9) au validat clinic conceptul; PREVENT a demonstrat beneficiul PCI preventiv (HR 0,11).
- Wall shear stress oscilator + microcalcificări intracapac concentrează stresul mecanic – fizica destabilizării.
- Evenimentul = convergența „furtună perfectă" între inflamație, anatomie, hemodinamică și sistem.

6.8. Evaluarea plăcii vulnerabile în practică

6.8.1. Imagistică invazivă (OCT, IVUS, NIRS)

Imagistica intravasculară a schimbat profund capacitatea de caracterizare a plăcii. OCT (Optical Coherence Tomography) permite evaluarea cu rezoluție foarte înaltă (10–20 µm – apropiată de rezoluția histologică) a grosimii capacului fibros, identificarea TCFA (capac < 65 µm), a microcalcificărilor, a eroziunii de placă (capac intact + trombus murat) și a trombozei intracoronariene (13,19,60).

IVUS (Intravascular Ultrasound) – convențional sau cu virtual histology (VH-IVUS) – oferă informații despre volumul plăcii (Plaque Burden), remodelare (Glagov index) și distribuția componentelor tisulare. NIRS (Near-Infrared Spectroscopy) – în special în combinație cu IVUS (NIRS-IVUS) – identifică plăcile bogate în lipide prin măsurarea LCBI (Lipid Core Burden Index) și completează profilarea vulnerabilității (13,19,58).

Combinarea acestor modalități imagistice – uneori prin cateterizare hibridă OCT-NIRS-IVUS – permite cea mai completă caracterizare in vivo a plăcii, integrând morfologia (OCT), compoziția lipidică (NIRS) și volumul/remodelarea (IVUS) (13,60).

6.8.2. Imagistică non-invazivă (CCTA, PET, RMN)

Tomografia coronariană computerizată (CCTA) poate detecta mai multe semne ale plăcii cu risc înalt („high-risk plaque features"): low-attenuation plaque (LAP, < 30 HU), positive remodeling (RI > 1,10), spotty calcification (focare < 3 mm), napkin-ring sign (atenuare centrală mică înconjurată de halou periferic mai dens) și mărimea plăcii (PB > 50–70%).

Aceste caracteristici se asociază cu un risc crescut de evenimente viitoare (HR 5-10x) și permit evaluarea întregului arbore coronarian, nu doar a leziunii culprit deja evidente (13,19,56,61). Studiul SCOT-HEART (61) a furnizat dovezi epidemiologice cheie privind valoarea prognostică a acestor caracteristici.

FAI pericoronarian (Fat Attenuation Index) – măsurat pe CCTA – reflectă inflamația perivasculară prin modificările atenuării grăsimii periarteriale induse de citokinele inflamatorii eliberate de placă. Un FAI ≥ −70,1 HU – adică o valoare mai puțin negativă, sugestivă pentru inflamație coronariană perivasculară mai mare – s-a asociat cu o creștere de aproximativ 9 ori, respectiv 5,6 ori, a hazardului de deces cardiac comparativ cu FAI sub acest prag, în cele două cohorte (62). FAI furnizează o dimensiune funcțională (inflamație) complementară celei morfologice (anatomie) prin CCTA convențional.

PET-ul vascular cu 18F-FDG (inflamație macrofagică) și 18F-NaF (microcalcificare activă) poate oferi informații despre activitatea inflamatorie și calcificarea activă, completând caracterizarea morfologică. 18F-NaF PET a fost validat în studiile Joshi et al. (41) ca biomarker imagistic predictiv al evenimentelor coronariene (41). RMN cardiacă cu contrast gadolinic poate detecta inflamația miocardică și caracteristici de placă în vasele mari (carotide, aortă).

6.8.3. Biomarkeri inflamatori și de leziune

Biomarkerii nu identifică direct leziunea anatomică, dar pot semnala prezența unei încărcături inflamatorii sistemice asociate vulnerabilității plăcii. hsCRP (≥ 2 mg/L sub terapie hipolipemiantă optimă definește riscul inflamator rezidual), IL-6, troponina ultrasensibilă (hs-cTn – biomarker de leziune miocardică subclinică), anumite chemokine (CCL2, CXCL16) și markerii asociați NETs (citrullinated histone H3, MPO-DNA complexes) oferă informații complementare despre activitatea biologică a bolii și despre riscul rezidual (22,29,49,63).

Valoarea lor este maximă atunci când sunt integrați într-o evaluare multimodală, alături de imagistică și de profilul clinic al pacientului. Astfel, vulnerabilitatea nu trebuie înțeleasă exclusiv ca proprietate a unei singure plăci, ci și ca expresie a unui „pacient vulnerabil”, cu teren inflamator și trombotic favorabil evenimentelor recurente (9,13,22,63). Combinarea imagisticii (OCT, CCTA, FAI), biomarkerilor (hsCRP, IL-6, hs-cTn) și factorilor metabolico-renali (HbA1c, eGFR, Lp(a)) definește stratificarea individualizată modernă.

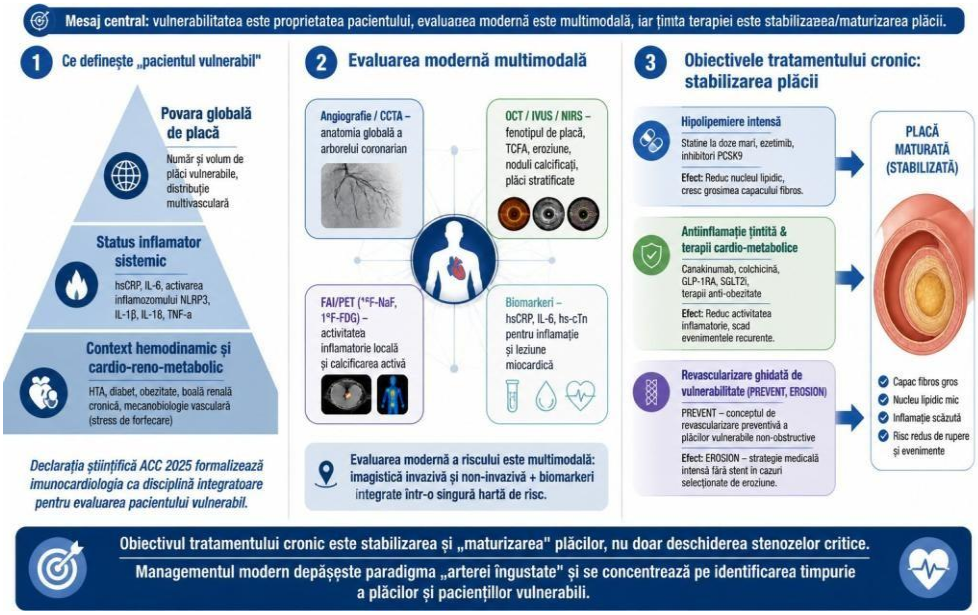


Figura 6.4. De la placa vulnerabilă la pacientul vulnerabil – cadrul integrativ modern.

(1) Pacientul vulnerabil este definit de povara globală de placă, statusul inflamator sistemic (hsCRP, IL-6, NLRP3, IL-1β, IL-18, TNF-α) și contextul cardio-reno-metabolic. (2) Evaluarea modernă este multimodală: angiografie/CCTA + imagistică intracoronariană (OCT, IVUS, NIRS) + FAI/PET (^{18}F-NaF, ^{18}F-FDG) + biomarkeri. (3) Obiectivul tratamentului cronic este stabilizarea și „maturizarea" plăcii: hipolipemiere intensă (statine, ezetimib, PCSK9i), antiinflamație țintită (canakinumab, colchicină, GLP-1RA, SGLT2i) și revascularizare ghidată de vulnerabilitate (PREVENT, EROSION). Declarația științifică ACC 2025 formalizează imunocardiologia ca disciplină integratoare.

Tabelul 6.3. Modalități imagistice pentru evaluarea plăcii vulnerabile – rezoluție, informații și limitări.

Modalitate	**Rezoluție**	**Informații cheie**	**Limitări**
OCT	10-20 µm	TCFA, eroziune, microCa^{2+}, trombus	Invaziv, profunzime limitată
IVUS / VHIVUS	100-150 µm	Volum placă, remodelare, compoziție	Invaziv, rezoluție mai redusă
NIRS-IVUS	– (chimic)	LCBI lipidic + volum/remodelare	Invaziv
CCTA	0,5 mm	Stenoză, LAP, PR, spotty Ca^{2+}, FAI	Doza radiație, artefacte motilitate

Modalitate	Rezoluție	Informații cheie	Limitări
FAI pericoronarian	– (CCTA)	Inflamație perivasculară (HR 9,04)	Standardizare în curs
18F-NaF PET	4-5 mm	Microcalcificare activă	Cost, disponibilitate
18F-FDG PET	4-5 mm	Inflamație macrofagică	Captare miocardică confundătoare
RMN cardiac	1-2 mm	Inflamație miocardică, placă mare vase	Cost, disponibilitate

Mesaje-cheie

- OCT este standardul de aur pentru TCFA, eroziune și microcalcificări (rezoluție 10-20 µm).
- CCTA + FAI pericoronarian = evaluare anatomico-inflamatorie non-invazivă; FAI HR 9,04 pentru mortalitate CV (CRISP CT (62)).
- 18F-NaF PET vizualizează microcalcificarea activă – biomarker imagistic predictiv (41).
- Vulnerabilitatea este proprietate a pacientului, nu a unei plăci – stratificare multimodală.

6.9. Evoluția plăcii sub tratament

6.9.1. Terapiile hipolipemiante și regresia plăcii

Terapiile de scădere a LDL-colesterolului influențează profund fenotipul plăcii. Statinele reduc conținutul lipidic, favorizează fibrozarea capacului, diminuează inflamația și pot accelera tranziția către un tipar mai stabil, chiar dacă uneori cresc densitatea calcificărilor prin transformarea microcalcificărilor instabile în depozite mai organizate (paradoxul calcific) (39,40,43).

Studii pivot de regresie a plăcii sub statine – **REVERSAL** (71) (atorvastatina 80 mg vs pravastatină 40 mg, IVUS) și **ASTEROID** (72) (rosuvastatina 40 mg, regresie volum cu -6,8%) – au demonstrat că hipolipemierea intensivă poate produce regresie semnificativă a plăcii coronariene. **SATURN** (64) a confirmat aceste date cu atorvastatină vs rosuvastatină la doze maxime (64,71,72).

Ezetimibul (**IMPROVE-IT** (73)) și inhibitorii PCSK9 (**FOURIER** (74), **ODYSSEY OUTCOMES** (75)) amplifică aceste efecte prin scăderea suplimentară a LDL și prin promovarea stabilității compoziționale a plăcii. **GLAGOV** (44) (evolocumab + statină vs placebo) a demonstrat la 968 pacienți o reducere a PAV (Percent Atheroma Volume) cu 0,95% sub evolocumab (vs +0,05% placebo, $p<0,001$), cu regresia plăcii la 64,3% dintre pacienți – prima dovadă clinică de regresie semnificativă sub PCSK9i (39,40,44,73–75).

6.9.2. Terapiile antiinflamatorii și stabilizarea plăcii

În paralel, terapiile antiinflamatorii validate sau emergente pot modifica în timp biologia plăcii prin reducerea activității citokinice, a riscului inflamator rezidual și a vulnerabilității. **CANTOS** (38) (canakinumab) a redus MACE cu 15% independent de LDL; sub-analize au arătat reducerea PAV măsurată imagistic la pacienții cu hsCRP semnificativ scăzut (38,65).

COLCOT (47) și **LoDoCo2** (48) (colchicină 0,5 mg/zi) au redus evenimentele CV cu 23-31% la pacienți cu IM recent și boală coronariană stabilă. Studii imagistice asociate (**LoDoCo-OCT**, **COLCHICA-CT**) au sugerat reducerea volumului low-attenuation plaque sub colchicină, susținând efectul stabilizator pe biologia plăcii (47,48,66). Trialul **ZEUS** (50) (ziltivekimab anti-IL-6) va testa în 2026 dacă blocada IL-6 produce efecte similare la pacienții cardio -renali (50).

6.9.3. Terapii cardio-metabolice cu efect imagistic asupra plăcii

Agoniștii GLP-1 (semaglutidă – **SELECT** (67)) și inhibitorii SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin) au efecte cardiovasculare validate care includ modulare imagistică a plăcii: studii pilot au arătat reducerea inflamației perivasculare (FAI) sub semaglutidă și stabilizare a plăcii sub empagliflozin (67,68). Icosapent etil (**REDUCE-IT**) a redus MACE cu 25% și a fost asociat în **EVAPORATE** (69) cu reducerea volumului LAP pe CCTA seriat (69).

Astfel, evoluția plăcii nu trebuie privită ca un proces inevitabil unidirecțional, ci ca un fenomen dinamic, susceptibil de stabilizare, remodelare și chiar regresie parțială sub tratament intensiv și susținut – combinând hipolipemiere agresivă (statine + ezetimib + PCSK9i), antiinflamație (colchicină, eventual ziltivekimab), terapii cardio-metabolice (SGLT2i, GLP-1 RA) și optimizarea stilului de viață (9,22,38–40,44,67).

Mesaje-cheie

- Statinele reduc volumul plăcii (REVERSAL (71), ASTEROID (72), SATURN (64)) și „maturează” microcalcificările – paradoxul creșterii Agatston sub tratament.
- GLAGOV (44) a demonstrat regresia plăcii (PAV -0,95%) sub evolocumab – primul exemplu major cu PCSK9i; IMPROVE-IT (73), FOURIER (74), ODYSSEY OUTCOMES (75) au validat clinic ezetimibul și PCSK9i.
- Colchicina low-dose stabilizează biologia plăcii (COLCOT (47), LoDoCo2 (48), LoDoCo-OCT) pe lângă reducerea MACE.
- Strategia modernă: hipolipemiere intensă + antiinflamație + cardio-metabolic – pentru stabilizarea fenotipică.

6.10. Concluzii – de la biologia plăcii la managementul clinic

Evoluția aterosclerozei reflectă o succesiune de faze biologice în care retenția lipoproteinelor, răspunsul inflamator, moartea celulară, repararea tisulară și mecanobiologia vasculară se influențează reciproc. Diferența dintre placa stabilă și placa vulnerabilă nu este dată doar de gradul de stenoză, ci mai ales de compoziția leziunii, de grosimea capacului fibros, de mărimea nucleului necrotic, de tipul calcificării (micro vs macro, spotty vs confluent) și de contextul inflamator și hemodinamic în care se află placa (8,9,16,22).

Distincția între placa fibrocalcifică stabilă și fenotipurile vulnerabile – TCFA (capac < 65 μm cu nucleu necrotic mare), eroziune de placă (endoteliu denudat, NETs-dependentă), noduli calcificați (calcificare protruzivă) și plăci vindecate (stratificate, cu istoric de rupturi subclinice) – arată că riscul de sindrom coronarian acut depinde în primul rând de compoziția leziunii, mai mult decât de procentul de îngustare angiografică (16,32,33).

Rolul hemoragiei intraplacă, al remodelării Glagov (pozitivă vs negativă) și al calcificării (micro vs macro) construiește o viziune dinamică, episodică, în care ciclurile de leziune–vindecare pot atât alimenta vulnerabilitatea, cât și consolida stabilitatea structurală. Mecanismele inflamatorii discutate – implicarea inflamazomului NLRP3, IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-18, chemokinelor, NETs și a celulelor imune (macrofage, neutrofile, T cells) – leagă direct biologia moleculară descrisă în capitolele anterioare de ruptura, eroziunea și tromboza plăcii în sindroamele coronariene acute (22,30,45,49,76).

Integrarea conceptului de „ipoteză a plăcii" cu imagistica invazivă (OCT, IVUS, NIRS) și non-invazivă (CCTA cu LAP/PR/spotty Ca^{2+}/FAI, PET cu 18F-NaF/18F-FDG) și cu biomarkerii de inflamație (hsCRP, IL-6) și de leziune (hs-cTn) oferă un cadru practic pentru identificarea pacienților și a segmentelor vasculare cu risc înalt. **PROSPECT II** (11) și **PREVENT** (9) au validat clinic această paradigmă, iar PREVENT a deschis perspectiva revascularizării preventive a plăcilor vulnerabile non-obstructive (9,11).

În ansamblu, capitolul susține o schimbare de paradigmă: de la focalizarea exclusivă pe „artera îngustată" către recunoașterea și tratamentul precoce al plăcilor și pacienților vulnerabili, cu scopul de a preveni primul sau următorul eveniment coronarian acut. Această abordare integrată – anatomie + biologie + mecanobiologie + sistem – constituie fundamentul medicinei cardiovasculare personalizate a deceniului următor, prefigurând discuțiile din capitolele următoare despre strategiile terapeutice integrate, fenotipurile clinice și managementul pacientului cu boală aterosclerotică multivasculară (76).

Mesaje chei ale capitolului

- Nu gradul de stenoză dictează riscul, ci fenotipul de placă: TCFA, eroziune, nodul calcificat și plăcile stratificate pot genera SCA chiar la stenoze moderate.
- Vulnerabilitatea este o proprietate a întregului pacient: povara globală de placă, statusul inflamator sistemic și contextul hemodinamic definesc „pacientul vulnerabil”.
- Evaluarea modernă a riscului este multimodală: angiografie/CCTA + intracoronariană (OCT/IVUS/NIRS) + biomarkeri + FAI/PET integrate într-o hartă unică.
- Obiectivul tratamentului cronic este stabilizarea plăcii: hipolipemiere intensă, antiinflamație și terapii cardio-metabolice „maturizează” fenotipic plăcile.
- Ruptura, eroziunea și nodulii calcificați sunt trei scenarii diferite de SCA – recunoașterea fenotipului permite abordare personalizată (PREVENT (9), EROSION (28,31)).
- Managementul trebuie să depășească paradigma „stenozei critice” și să se concentreze pe identificarea timpurii a plăcilor și pacienților vulnerabili (76).

Bibliografie

1. Abela GS. Cholesterol crystals piercing the arterial plaque and intima trigger local and systemic inflammation. J Clin Lipidol. 2010;4(3):156–164.
2. Wang Y, Dubland JA, Allahverdian S, Asonye E, Sahin B, Jaw JE, et al. Smooth muscle cells contribute the majority of foam cells in ApoE-deficient mouse atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39(5):876–887.
3. Skålén K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature. 2002;417(6890):750–754.
4. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. Circulation. 1994;89(5):2462–2478.
5. Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature. 2000;407(6801):233–241.
6. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: recent developments. Cell. 2022;185(10):1630–1645.
7. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. Nature. 2021;592(7855):524–533.
8. Pedrigi RM, Mehta VV, Bovens SM, et al. Role of biomechanical factors in plaque rupture and erosion. Nat Rev Cardiol. 2025.
9. Park SJ, Ahn JM, Kang DY, et al. Preventive percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone for the treatment of vulnerable atherosclerotic coronary plaques (PREVENT): a multicentre, openlabel, randomised controlled trial. Lancet. 2024;403(10438):1753–1765.

10. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis (PROSPECT). N Engl J Med. 2011;364(3):226–235.
11. Erlinge D, Maehara A, Ben-Yehuda O, et al. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study. Lancet. 2021;397(10278):985–995.
12. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK, et al. Inflammation and Cardiovascular Disease: 2025 ACC Scientific Statement. J Am Coll Cardiol. 2025.
13. Costa F, Pavasini R, Campo G, et al. Advances in the detection and management of vulnerable coronary plaque. Circ Cardiovasc Interv. 2025.
14. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. Circulation. 2001;103(22):2705–2710.
15. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, et al.; Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile. Circulation. 2001;103(11):1546–1550.
16. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(10):2054–2061.
17. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(5):1177–1178.
18. Allahverdian S, Chaabane C, Boukais K, Francis GA, Bochaton-Piallat ML. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2018;114(4):540–550.
19. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. The vulnerable plaque: recent advances in computed tomography imaging to identify the vulnerable patient. Curr Atheroscler Rep. 2020;22(10):58.
20. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation. 1995;91(11):2844–2850.
21. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. J Intern Med. 2000;247(3):349–358.
22. Arnold N, Lechner K, Waldeyer C, Shapiro MD, Koenig W. Inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: from diagnosis to treatment. Eur J Clin Invest. 2025;55(7):e70020.
23. Hutcheson JD, Goettsch C, Bertazzo S, et al. Genesis and growth of extracellular-vesicle-derived microcalcification in atherosclerotic plaques. Nat Mater. 2016;15(3):335–343.
24. Maldonado N, Kelly-Arnold A, Vengrenyuk Y, et al. A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: potential implications for plaque rupture. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012;303(5):H619–H628.

25. Partida RA, Libby P, Crea F, Jang IK. Uncovering plaque erosion: a distinct pathway in acute coronary syndromes. Eur Heart J Open. 2025.
26. Sage AP, Tsiantoulas D, Binder CJ, Mallat Z. Platelet biology and function: plaque erosion vs rupture. Eur Heart J. 2024;45(1):18–31.
27. Crea F, Libby P. Pathogenesis of plaque erosion. Atherosclerosis. 2025.
28. Jia H, Dai J, Hou J, et al. Effective anti-thrombotic therapy without stenting: intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (the EROSION study). Eur Heart J. 2017;38(11):792–800.
29. Bonaventura A, Vecchié A, Abbate A, et al. NETosis in cardiovascular disease: an opportunity for intervention. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024.
30. Roy P, Orecchioni M, Ley K. DNA-sensing inflammasomes cause recurrent atherosclerotic stroke. Nature. 2024;631(8021):844–851.
31. Xing L, Yamamoto E, Sugiyama T, et al. EROSION study (Effective AntiThrombotic Therapy Without Stenting): four-year outcomes. Circ Cardiovasc Interv. 2017;10(12):e005860.
32. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. Circulation. 2001;103(7):934–940.
33. Vergallo R, Porto I, D'Amario D, et al. Characteristics and significance of healed plaques in patients with acute coronary syndrome and stable angina: an in vivo OCT and IVUS study. EuroIntervention. 2019;14(13):1376–1385.
34. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. N Engl J Med. 2003;349(24):2316–2325.
35. Michel JB, Virmani R, Arbustini E, Pasterkamp G. Intraplaque haemorrhages as the trigger of plaque vulnerability. Eur Heart J. 2011;32(16):1977–1985.
36. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med. 1987;316(22):1371–1375.
37. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. Circulation. 2000;101(6):598–603.
38. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease (CANTOS). N Engl J Med. 2017;377(12):1119–1131.
39. Lim S, Park J, Sohn IS, et al. PCSK9 and coronary artery plaque – new opportunity or red herring? Int J Mol Sci. 2024;25(16):8864.
40. Garrison Z, Smith B, Patel J. Clinical efficacy of atorvastatin and PCSK9 inhibitors in patients with coronary plaque: a review. Vasc Health Risk Manag. 2025.
41. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. Lancet. 2014;383(9918):705–713.

42. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. Circulation. 2008;117(22):2938–2948.
43. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. J Am Coll Cardiol. 2015;65(13):1273–1282.
44. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. JAMA. 2016;316(22):2373–2384.
45. Chen Y, Ye X, Escames G, Lei W, Zhang X, Li M, et al. The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases. Cell Mol Biol Lett. 2023;28(1):51.
46. Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. Circ Res. 2018;122(12):1722–1740.
47. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction (COLCOT). N Engl J Med. 2019;381(26):2497–2505.
48. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease (LoDoCo2). N Engl J Med. 2020;383(19):1838–1847.
49. Preda A, Liberale L, Montecucco F. IL-6 in the spotlight: from cardiovascular pathophysiology to therapy. Eur J Clin Invest. 2025;55:e70161.
50. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2021;397(10289):2060–2069.
51. Kleinbongard P, Heusch G, Schulz R. TNFα in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. Pharmacol Ther. 2010;127(3):295–314.
52. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). Circulation. 2004;109(13):1594–1602.
53. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. Circulation. 2001;104(14):1598–1603.
54. Koenen RR, Weber C. Therapeutic targeting of chemokine interactions in atherosclerosis. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(2):141–153.
55. Foks AC, van Puijvelde GHM, Bot I, et al. Regulatory T-cells in atherosclerosis: novel ways to manipulate Treg numbers and Treg function. Front Immunol. 2014;5:34.
56. Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, et al. Coronary plaque phenotype associated with positive remodeling. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2024.
57. Stone PH, Maehara A, Coskun AU, et al. Role of low endothelial shear stress and plaque characteristics in the prediction of nonculprit major adverse cardiac events: the PROSPECT study. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(3):462–471.

58. Erlinge D, Maehara A. PROSPECT II clinical outcomes by plaque type. JACC Cardiovasc Interv. 2022;15(2):205–217.
59. Brown AJ, Teng Z, Evans PC, Gillard JH, Samady H, Bennett MR. Role of biomechanical forces in the natural history of coronary atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2016;13(4):210–220.
60. Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. Eur Heart J. 2018;39(35):3281–3300.
61. Williams MC, Moss AJ, Dweck M, et al. Coronary artery plaque characteristics associated with adverse outcomes in the SCOT-HEART study. J Am Coll Cardiol. 2019;73(3):291–301.
62. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. Lancet. 2018;392(10151):929–939.
63. Wang B, Pan Y, Cui L, et al. NET biomarkers (citrullinated histone H3, MPODNA) in cardiovascular disease. Clin Chim Acta. 2023.
64. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease (SATURN). N Engl J Med. 2011;365(22):2078–2087.
65. Ridker PM. From CANTOS to CIRT to COLCOT to Clinic: Will All Atherosclerosis Patients Soon Be Treated with Combination Lipid-Lowering and Inflammation-Inhibiting Agents? Circulation. 2020;141(10):787–789.
66. Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, et al. Colchicine therapy and plaque stabilization in patients with acute coronary syndrome: a CT coronary angiography study. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(2 Pt 2):305–316.
67. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes (SELECT). N Engl J Med. 2023;389(24):2221–2232.
68. Marfella R, Sardu C, Calabrò P, et al. GLP-1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors and endothelial function. Cardiovasc Diabetol. 2024;23(1):45.
69. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy (EVAPORATE). Eur Heart J. 2020;41(40):3925–3932.
70. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation. 2003;107(25):3133–3140.
71. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial (REVERSAL). JAMA. 2004;291(9):1071–1080.

72. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al.; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA. 2006;295(13):1556–1565.
73. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes (IMPROVEIT). N Engl J Med. 2015;372(25):2387–2397.
74. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease (FOURIER). N Engl J Med. 2017;376(18):1713–1722.
75. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome (ODYSSEY OUTCOMES). N Engl J Med. 2018;379(22):2097–2107.
76. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis – from experimental insights to the clinic. Nat Rev Drug Discov. 2021;20(8):589–610.

Capitolul 7. Inflamația sistemică și riscul cardiovascular

Biomarkeri, hsCRP și predicția clinică în sindroamele coronariene

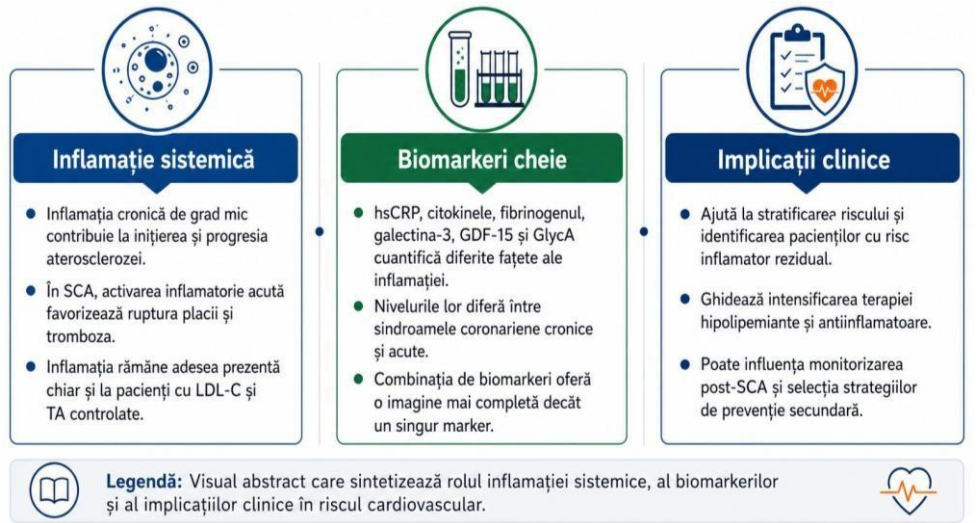


Figura 7.1. Rezumat vizual al Capitolului 7 – inflamația sistemică și riscul cardiovascular.

Cele trei paneluri integrează: (1) rolul inflamației cronice de grad mic în inițierea, progresia și destabilizarea plăcii aterosclerotice; (2) principalii biomarkeri inflamatori utilizați în practica clinică (hsCRP, citokine, fibrinogen, galectina-3, GDF-15, GlycA); și (3) implicațiile clinice – stratificarea riscului rezidual, ghidarea terapiei hipolipemiante și antiinflamatoare și monitorizarea post-SCA.

7.1. Introducere

Inflamația sistemică a devenit un factor fundamental în dezvoltarea și progresia bolilor cardiovasculare, influențând dinamica plăcilor aterosclerotice și înclinând balanța biologică spre evenimente potențial letale precum infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral. Dintre multiplii biomarkeri disponibili pentru evaluarea acestei amenințări „invizibile", proteina C reactivă înalt sensibilă (hsCRP) se remarcă drept cel mai bine validat marker. Nivelurile crescute de hsCRP indică în mod fiabil un risc crescut de evenimente cardiovasculare majore, atât la persoane aparent sănătoase, cât și la cele cu risc cunoscut, uneori chiar și atunci când valorile parametrilor tradiționali precum LDL-C par bine controlate (1–4).

Persoanele cu niveluri de hsCRP peste 3 mg/L la momentul unei intervenții cardiace prezintă un risc pe termen lung de până la trei ori mai mare de infarct sau deces, comparativ cu cei cu valori sub 1 mg/L (5). Aceste observații rămân valabile atât pentru predicția primului eveniment, cât și pentru estimarea riscului unor evenimente viitoare la pacienții cu boală deja diagnosticată. Dincolo de hsCRP, alți mediatori inflamatori – în special interleukinele IL-6, IL-1β, IL-8 și IL-18 – au fost asociați cu agravarea afectării vasculare și cu o probabilitate mai mare de rezultate nefavorabile (6–9).

Biomarkeri noi, precum GlycA, GDF-15, galectina-3, MMP-9 și indici compoziți precum Indicele Sistemic de Inflamație-Imunitate (SII) și raportul neutrofile/limfocite (NLR), se alătură rapid trusei de diagnostic, cuantificând starea inflamatorie a organismului în moduri noi și posibil mai precise (7,10–13). Acești indici, calculați fie din simple hemoleucograme, fie din panouri specifice de biomarkeri, sunt deosebit de utili atunci când sindroamele coronariene acute ridică întrebări urgente privind prognosticul.

Recunoașterea nivelului ridicat de inflamație permite clinicianului o stratificare mai bună a riscului cardiovascular, evidențiind pacienți care altfel ar putea fi subestimați de modelele tradiționale. Măsurarea hsCRP și a markerilor complementari oferă instrumente pentru personalizarea îngrijirii, propunând strategii preventive îmbunătățite sau terapii antiinflamatoare pentru pacienții al căror risc rămâne inacceptabil de mare, chiar și sub controlul optim al colesterolului sau al tensiunii arteriale (1,14,15). **Declarația științifică ACC 2025** (14) privind inflamația și boala cardiovasculară formalizează acest cadru și consacră evaluarea inflamatorie ca pilon al medicinei cardiovasculare moderne (14).

Deși creșterea globală a acurateței prin adăugarea hsCRP la scorurile de risc deja validate poate părea modestă când este analizată prin indicatori statistici precum curba ROC, valoarea clinică reală – în special pentru persoanele cu risc înalt – nu trebuie subestimată. Reclasificarea oferită de markerii inflamatori face uneori diferența esențială în ghidarea deciziilor terapeutice. O evaluare atentă a inflamației sistemice – având ca pilon hsCRP, dar susținută tot mai mult de panouri multiparametrice – oferă clinicianului o perspectivă mai clară asupra riscului cardiovascular, permițând focalizarea nu doar pe lipide și tensiune arterială, ci și pe „focurile mocnite” ale inflamației care alimentează adesea furtuna bolii cardiovasculare (1,14–16).

Mesaje-cheie

- hsCRP este cel mai bine validat biomarker inflamator pentru riscul cardiovascular – predictor independent atât în prevenția primară, cât și secundară.
- Riscul inflamator rezidual (hsCRP ≥ 2 mg/L sub statină optimă) identifică pacienții care necesită intensificarea tratamentului.
- Biomarkeri noi (GlycA, GDF-15, NLR, SII) și panourile multiparametrice rafinează stratificarea dincolo de hsCRP izolat.
- Declarația științifică ACC 2025 (14) consacră inflamația ca pilon al medicinei cardiovasculare moderne, alături de LDL-C și tensiunea arterială.

7.2. Markeri inflamatori la pacienții cu sindroame coronariene

Niveluri serice crescute ale unor markeri inflamatori – hsCRP, amiloidul seric A (SAA), IL-6 și IL-1β – au fost descrise la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA), corelându-se cu un prognostic prost intraspitalicesc și pe termen scurt (1,2,6). Acești markeri reflectă atât destabilizarea plăcii de aterom, cât și leziunea miocardică de necroză și reperfuzie coronariană. Diferențierea dintre componenta inflamatorie de fond (cronică, vasculară) și cea acută (legată de evenimentul actual) reprezintă o provocare clinică abordată parțial prin măsurători seriate și prin integrarea cu biomarkerii de necroză cardiacă (troponina hs-cTn, CK-MB).

Pentru a putea utiliza clinic acești markeri, este necesar să înțelegem ce întrebări concrete poate răspunde fiecare dintre ei. Figura 7.2 sintetizează modul în care principalii biomarkeri inflamatori (hsCRP, fibrinogen, MMP-9, GDF-15, GlycA, galectina-3) răspund la patru întrebări-cheie ale clinicianului: prezența bolii subclinice, complexitatea anatomică a leziunilor, vulnerabilitatea plăcii la ruptură și prognosticul pe termen lung. Această cartografie funcțională oferă cadrul pentru selecția judicioasă a biomarkerilor în diferite contexte clinice – de la screening-ul prevenției primare la stratificarea risc post-SCA.



Figura 7.2. Biomarkerii inflamatori și cele 4 întrebări clinice fundamentale.

Fiecare biomarker contribuie diferit la evaluarea bolii subclinice, a complexității anatomice a plăcii, a vulnerabilității la rupturã și a prognosticului pe termen lung. Această abordare multidimensională permite stratificarea individualizată a riscului și optimizarea terapiei.

7.2.1. Proteina C reactivă înalt sensibilă (hsCRP)

Proteina C reactivă înalt sensibilă (hsCRP) reprezintă un biomarker larg recunoscut, care detectează și cuantifică inflamația sistemică de grad scăzut, cum este cea prezentă în sindromul coronarian cronic (SCC), unde nivelurile crescute indică o inflamație persistentă la nivelul sistemului vascular. Produsă de ficat ca răspuns la citokinele inflamatorii – în special IL-6 –, concentrația de CRP crește în prezența inflamației de orice cauză, inclusiv ateroscleroza, iar testele hsCRP sunt special concepute pentru a detecta chiar și creșteri subtile, evidențiind inflamația vasculară cronică pe care testele standard de CRP nu o surprind (3,17).

În contextul SCC, valorile bazale crescute ale hsCRP sunt strâns legate de un risc crescut pentru evenimente cardiovasculare viitoare – infarct miocardic și deces cardiac – chiar și după ajustarea pentru factorii de risc tradiționali și chiar reducerea LDL-C sub 55 mg/dL (1,4,18). În loc să indice dimensiunea plăcii, nivelurile de hsCRP reflectă vulnerabilitatea acesteia la

ruptură, semnalând un mediu inflamator care crește probabilitatea evenimentelor coronariene acute. Concentrația de CRP nu cauzează direct ateroscleroza, dar reflectă activitatea inflamatorie care o determină, făcând din hsCRP un indicator sensibil al inflamației vasculare și un instrument util pentru evaluarea riscului cardiovascular (4).

Valorile crescute precoce ale hsCRP la pacienții cu angină instabilă se corelează cu prognosticul prost pe termen scurt (1,19). Peste jumătate dintre pacienții cu SCA au valori crescute de hsCRP > 2,0 mg/L, iar la cei la care această creștere persistă, la externare se înregistrează o rată mare de recurență a simptomatologiei anginoase și un număr crescut de infarcte miocardice (6,7). La pacienții cu angină pectorală de efort, chiar dacă au încărcătură aterosclerotică mare, și nu s-au înregistrat niveluri ridicate de hsCRP, prognosticul pe termen lung este mai bun, mai ales după atingerea țintelor de LDL-C (8). Proteina C reactivă are un efect proinflamator direct asupra endoteliului vascular: administrarea de CRP umană recombinantă induce expresia diverselor molecule de adeziune (VCAM-1, ICAM-1, E-selectină) (9).

La pacienții cu infarct miocardic acut, nivelurile crescute de hsCRP se corelează cu ruptura sau fisura plăcii de aterom responsabilă de evenimentul acut (7). Valori ale hsCRP > 3 mg/L sunt prezente la peste 65% dintre pacienții cu angină instabilă și la sub 20% dintre cei cu angină de efort stabilă. Pacienții cu infarct miocardic precedat de episoade de angină instabilă au valori ale hsCRP > 3 mg/L în proporție de peste 90% (10). Valorile crescute de hsCRP după un SCA se corelează cu mortalitatea la 14 zile (12), iar pacienții cu NSTEMI sau angină instabilă care prezintă la internare valori crescute de hsCRP au un risc de 1,5 ori mai mare de deces sau de infarct miocardic nonfatal la 30 de zile (13).

Nivelurile de CRP încep să crească la aproximativ 6 ore după debutul simptomelor în SCA, atingând valori maxime între 36 și 50 de ore (aproximativ 1,5–2 zile) după eveniment. Pacienții cu valori ale CRP peste 3 mg/L au rate de supraviețuire semnificativ mai scăzute și o incidență crescută a complicațiilor; valorile ≥ 10 mg/L în primele 24–48 de ore după debutul SCA se asociază cu un prognostic mai rezervat și cu o mortalitate pe termen lung mai ridicată (15,16). Combinarea hsCRP cu alți markeri (troponina, BNP) îmbunătățește stratificarea riscului. În studiul **PROVE IT-TIMI 22** (17), pacienții cu SCA care și-au redus nivelurile de hsCRP sub 2 mg/L după terapia intensivă cu statine au avut rate semnificativ mai scăzute de deces sau de infarct miocardic recurent comparativ cu cei cu valori peste 2 mg/L, independent de nivelul LDL-C (17).

7.2.2. hsCRP în sindroamele coronariene cronice vs acute

În sindroamele coronariene cronice (SCC) – angină stabilă, boală aterosclerotică stabilă post-revascularizare – hsCRP servește drept marker al inflamației vasculare persistente, de intensitate redusă. Dovezile arată că nivelurile sunt, în general, ușor crescute (1–3 mg/L) și prezintă o corelație slabă cu severitatea angiografică a stenozelor (4,18). Un studiu de referință a raportat valori medii ale hsCRP la pacienții cu angină stabilă de aproximativ 2,5 mg/L, fără corelație relevantă cu severitatea stenozei (4,15). În SCC, valorile crescute de hsCRP ajută la stratificarea riscului pe termen lung: valorile moderat crescute (1–3 mg/L) sugerează un risc moderat, iar nivelurile peste 3 mg/L indică un risc înalt.

În SCA (NSTEMI, STEMI, angină instabilă), hsCRP crește mult mai substanțial și acut, atingând un vârf în decurs de 48 de ore de la debutul simptomelor, ca urmare a activării inflamatorii sistemice acute și a lezării miocardice. Studiile arată în mod constant valori semnificativ mai mari ale hsCRP în SCA decât în SCC sau la persoane sănătoase: pacienții cu angină instabilă pot prezenta medii ale hsCRP apropiate de 5 mg/L, iar formele severe de SCA depășesc frecvent 7 mg/L (18). Diferența nu este doar cantitativă – în SCA, hsCRP are valoare prognostică pentru extensia infarctului, riscul de MACE, reinfarctare și mortalitate. Nivelurile persistent ridicate după SCA indică inflamație continuă și risc rezidual crescut, chiar și sub control LDL-C optim, ceea ce justifică monitorizarea serială pentru identificarea pacienților candidați la terapii antiinflamatoare adjuvante sau la prevenție secundară intensificată.

Figura 7.3 sintetizează contrastul clinic dintre cele două situații. În SCC, hsCRP reflectă o inflamație cronică de joasă intensitate, cu valori tipice de 1–3 mg/L și corelație slabă cu severitatea angiografică a stenozelor; valoarea sa principală este identificarea pacienților cu risc inflamator rezidual care pot beneficia de intensificarea terapiei. În SCA, dinamica temporală este distinctă – hsCRP crește la aproximativ 6 ore de la debut, depășește frecvent 5 mg/L, iar persistența valorilor crescute post-eveniment este un marker independent de prognostic nefavorabil. Scăderea hsCRP sub 2 mg/L sub terapie intensivă cu statine se corelează cu rezultate clinice semnificativ mai bune (**PROVE IT-TIMI 22** (17)), confirmând valoarea hsCRP atât ca biomarker prognostic, cât și ca țintă terapeutică operațională.

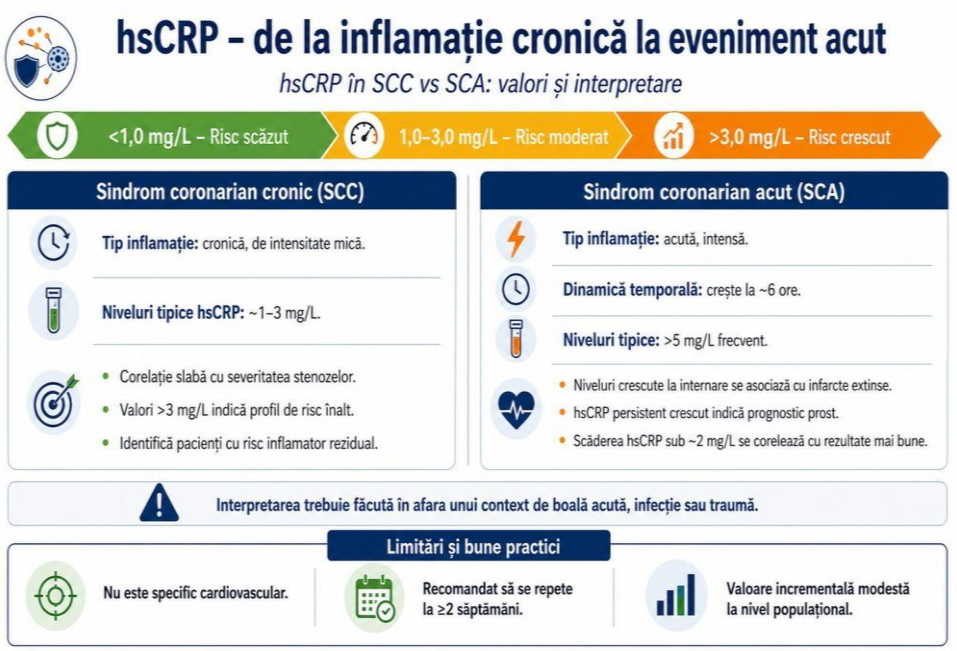


Figura 7.3. Interpretarea hsCRP în sindromul coronarian cronic (SCC) versus sindromul coronarian acut (SCA).

În SCC, valorile reflectă inflamație cronică de joasă intensitate (~1–3 mg/L); în SCA, hsCRP crește acut la ~6 ore postdebut, depășind frecvent 5 mg/L. Nivelurile persistente ≥ 2 mg/L, sub statină optimă, indică un risc inflamator rezidual. Interpretarea trebuie făcută întotdeauna în afara contextului unei boli acute, al unei infecții sau al unei traume.

Tabelul 7.1. Interpretarea valorilor hsCRP în stratificarea riscului cardiovascular.

Interval hsCRP	**Categorie de risc**	**Context clinic tipic**	**Acțiune recomandată**
< 1,0 mg/L	Risc scăzut	Persoane sănătoase, prevenție primară	Monitorizare periodică
1,0–3,0 mg/L	Risc moderat	SCC stabil, prevenție primară intermediară	Statină + optimizare factori risc
> 3,0 mg/L	Risc înalt	Risc inflamator rezidual sau SCA	Intensificare statină, considerare colchicină
> 10,0 mg/L	Inflamație severă	SCA acut, infecție, traumă	Exclude cauze acute; reevaluare după rezoluție

Interpretarea trebuie făcută întotdeauna în afara contextului unei boli acute, infecții sau traume, deoarece acestea pot crește temporar și semnificativ valoarea hsCRP. Ghidurile recomandă confirmarea unei valori crescute printr-un test repetat la cel puțin două săptămâni distanță, cu excepția situațiilor în care există un factor declanșator acut evident (14,16).

7.2.3. Citokine inflamatorii: IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18, TNF-α

Citokinele proinflamatorii reprezintă substratul molecular al inflamației vasculare și al destabilizării plăcii. Studiul **CANTOS** (20) a validat axa IL-1β–IL-6–hsCRP ca țintă terapeutică prin canakinumab (anticorp monoclonal anti-IL-1β), care a redus rata de evenimente CV majore cu 15%, independent de scăderea LDL-C – fiind prima dovadă clinică conceptuală a teoriei inflamației în ateroscleroză (20,21).

IL-1β

IL-1β este principalul mediator efector în avalul inflamazomului NLRP3 și este intens exprimată în plăcile complicate. Induce expresia moleculelor de adeziune (VCAM-1, ICAM-1, E-selectina), a chemokinelor (CCL2, CXCL8), a metaloproteinazelor matriceale (MMP-1, MMP-9) și a factorului tisular, slăbind capacul fibros care este predispus la rupere sau eroziune și promovând tromboza pe placa fisurată (20–22). Studiul **CANTOS** (20) a demonstrat că blocada IL-1β reduce nivelul hsCRP, lucru care s-a corelat cu reducerea evenimentelor CV majore; subanalize ulterioare au arătat că reducerea hsCRP sub 2 mg/L este un predictor independent al beneficiului (14,20).

IL-6

IL-6 este crescută la pacienții cu SCA și reflectă atât inflamația locală de la nivelul plăcii, cât și răspunsul sistemic de fază acută. Concentrațiile mari (> 4–5 pg/mL) se asociază cu risc crescut de deces cardiovascular, infarct recurent și insuficiență cardiacă (23,24). Studiul **RESCUE** (24) (faza II) a demonstrat că ziltivekimab – anticorp monoclonal anti-IL-6 – reduce hsCRP cu 90%, fibrinogenul și SAA, fără efecte adverse hematologice semnificative, la pacienți cu boală CV aterosclerotică, boală cronică de rinichi moderată și hsCRP ≥ 2 mg/L (24). Trialul de faza III **ZEUS** (24) (în desfășurare, rezultate așteptate în 2026) va valida dacă blocada IL-6 reduce evenimentele CV majore (infarct miocardic sau AVC) la populația inclusă.

IL-8 și CXCL chemokinele

IL-8 (CXCL8) și alte chemokine CXC sunt crescute la pacienții cu angină instabilă și SCA, mediind recrutarea neutrofilelor în peretele vascular și amplificând tromboza prin activarea plachetelor.

Interleukina-8 (IL-8) este o chemokină proinflamatorie implicată în toate etapele aterosclerozei, de la disfuncția endotelială până la complicațiile trombotice, având un rol atât în sindroamele coronariene cronice, cât și în cele acute. În sindroamele coronariene cronice, IL-8 contribuie la recrutarea celulelor inflamatorii în peretele arterial, la remodelarea plăcii aterosclerotice și la menținerea unui status inflamator de intensitate redusă, ceea ce favorizează progresia treptată a bolii coronariene. Nivelurile crescute de IL-8 au fost asociate cu hiperlipidemia și boala coronariană stabilă și pot fi influențate de tratamentul hipolipemiant, sugerând un posibil rol ca marcator al activității aterosclerotice reziduale și al răspunsului la terapie. În sindroamele coronariene acute, IL-8 este strâns legată de faza de instabilitate a plăcii, de ruptura sau eroziunea acesteia și de cascada inflamatorie intensă care favorizează formarea trombului coronarian ocluziv. La pacienții cu SCA, valori crescute de IL-8 s-au corelat cu prezența evenimentului acut, cu progresia ulterioară a aterosclerozei și cu un risc mai mare de evenimente cardiovasculare majore și mortalitate pe termen lung. Astfel, în timp ce în sindroamele cronice IL-8 reflectă în principal „fundalul" inflamator aterosclerotic, în sindroamele acute ea marchează vârful activității inflamatorii asociate evenimentului coronarian acut și are o semnificație prognostică mai pronunțată. Nivelurile lor se corelează cu extensia leziunilor coronariene și cu prognosticul post infarct miocardic(25).

IL-18

IL-18 este o citokină maturată tot prin activarea inflamazomului NLRP3, alături de IL-1β. Amplifică inflamația vasculară prin inducerea IFN-γ în limfocitele T și NK.

Interleukina-18 (IL-18) este o citokină proinflamatorie din familia IL-1, produsă în principal de macrofage și celule endoteliale, cu rol central în amplificarea răspunsului inflamator prin stimularea secreției de interferon-γ și activarea limfocitelor T și a celulelor NK. În sindroamele coronariene cronice, IL-18 este implicată în progresia aterosclerozei, favorizând inflamația la nivelul plăcii, stresul oxidativ, disfuncția endotelială și tendința la formarea de plăci vulnerabile; nivelurile serice crescute se asociază, în general, cu boală coronariană mai extinsă și cu risc cardiovascular global mai mare. În acest context cronic, IL-18 este considerată un marker al activității inflamatorii reziduale și al instabilității potențiale a plăcii, peste ceea ce

explică profilul lipidic sau markerii clasici. În sindroamele coronariene acute, IL-18 se corelează cu faza de activare intensă a inflamației, cu ruptura sau eroziunea plăcii și cu amplificarea răspunsului tromboinflamator, contribuind la extinderea leziunii miocardice. La pacienții cu SCA, valori crescute ale IL-18 au fost asociate cu un risc mai mare de evenimente cardiovasculare recurente și mortalitate, independent de alți biomarkeri ai necrozei sau ai inflamației, ceea ce subliniază rolul ei ca marker prognostic. Per ansamblu, în sindroamele cronice IL-18 reflectă inflamația aterosclerotică persistentă și vulnerabilitatea plăcii, iar în sindroamele acute marchează intensificarea acută a procesului inflamator și se asociază cu un prognostic pe termen lung mai nefavorabil. Nivelurile sale cresc rapid în SCA și se corelează cu severitatea răspunsului inflamator și cu riscul ulterior de evenimente adverse (26,27).

TNF-α

TNF-α este exprimat la nivel crescut în plăcile instabile, intensificând activarea endotelială, recrutarea celulelor inflamatorii și activarea plachetară.

Factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α) este o citokină proinflamatorie majoră, produsă în principal de macrofage, limfocite și celule endoteliale, cu un rol central în inițierea și amplificarea inflamației sistemice și vasculare. În sindroamele coronariene cronice, TNF-α contribuie la disfuncția endotelială, stresul oxidativ, expresia moleculelor de adeziune și recrutarea celulelor inflamatorii în peretele arterial, favorizând formarea și progresia plăcilor aterosclerotice. Nivelurile crescute de TNF-α se asociază de obicei cu boală coronariană mai extinsă, cu status inflamator rezidual și cu un profil de risc cardiovascular global mai nefavorabil, chiar și la pacienți tratați optim din punct de vedere al factorilor de risc clasici. În sindroamele coronariene acute, TNF-α se implică în faza de instabilitate a plăcii și în răspunsul inflamator intens care însoțește ruptura sau eroziunea plăcii, contribuind la activarea plachetară, la propagarea trombului și la agravarea disfuncției microvasculare. La pacienții cu SCA, valori crescute ale TNF-α au fost corelate cu dimensiunea infarctului, disfuncția ventriculară și un risc mai mare de evenimente adverse și de mortalitate pe termen lung, independent de markerii de necroză miocardică. La nivel global, în sindroamele cronice, TNF-α reflectă inflamația aterosclerotică persistentă și „toxicitatea” de joasă intensitate asupra vaselor și miocardului, în timp ce, în sindroamele acute, marchează explozia inflamatorie asociată evenimentului coronarian și are o valoare prognostică importantă.Nivelurile sale persistente, crescute, definesc un status inflamator nefavorabil. Există argumente patogenice solide că IL-8, IL-18 și TNF-α ar putea reprezenta ținte

terapeutice în boala coronariană, deoarece toate trei sunt implicate direct în inflamația aterosclerotică, instabilitatea plăcii și remodelarea miocardică. Pentru IL-18, studii experimentale au arătat că blocarea acestei citokine poate reduce hipertrofia cardiomiocitară, disfuncția contractilă și remodelarea matricei extracelulare după infarct, ceea ce susține conceptul de țintă terapeutică, deocamdată mai ales în modele preclinice. TNF-α a fost intens studiat ca țintă în insuficiența cardiacă și post-infarct, existând date că inhibiția sa poate modula favorabil inflamația și remodelarea, însă rezultatele studiilor clinice cu anti-TNF în patologia cardiovasculară au fost neconcludente sau chiar nefavorabile, astfel că această strategie nu a intrat în practica standard pentru boala coronariană. Pentru IL-8, deși este clar implicată în aterogeneză și în faza acută trombоinflamatorie, nu există încă terapii țintite validate clinic în boala coronariană; interesul actual este mai degrabă rolul ei ca biomarker de risc și ca potențial „citokine hub" în viitoare abordări antiinflamatorii. În ansamblu, IL-8, IL-18 și TNF-α sunt atractive ca ținte terapeutice teoretice, dar în prezent intervenția antiinflamatoare dovedită în boala coronariană se bazează pe alte căi (de exemplu, inhibiția IL-1β, IL-6), iar aceste citokine rămân mai ales markeri de cercetare sau ținte exploratorii în studii experimentale. Paradoxal, trialurile cu anti-TNF directe – **ATTACH** (59) și **RENEWAL** (28) – în insuficiența cardiacă au fost negative, demonstrând că țintirea izolată a TNF-α nu este suficientă în contextul cardiovascular (28,59).

Mesaje-cheie

- hsCRP este produsă hepatic ca răspuns la IL-6 – axa IL-1β → IL-6 → hsCRP este targetul terapeutic principal.
- În SCA, hsCRP atinge un vârf la 36–50 ore postdebut; valori > 10 mg/L se asociază cu mortalitate crescută.
- PROVE IT-TIMI 22 (17): reducerea hsCRP < 2 mg/L sub statină intensă oferă beneficiu independent de LDL-C.
- CANTOS (20) (canakinumab anti-IL-1β): -15% MACE – prima validare clinică a ipotezei inflamatorii.
- Ziltivekimab anti-IL-6 (RESCUE (24) faza II): reducere hsCRP > 90% la pacienți cardio-renali – ZEUS testează MACE în 2026.

7.3. Leucocitele și indicii hematologici de inflamație

7.3.1. Raportul neutrofile/limfocite (NLR)

Raportul neutrofile/limfocite (NLR) este un biomarker simplu, calculat din hemoleucograma de rutină prin împărțirea numărului absolut de neutrofile la cel de limfocite. Reflectă echilibrul dintre răspunsul inflamator nespecific (neutrofile) și componenta imună adaptativă (limfocite). Valori crescute apar în condiții de stres fiziologic, inflamație sistemică și răspuns de fază acută (29,30).

NLR are valoare prognostică independentă la pacienții cu SCA. Studii pe cohorte mari au arătat că un NLR > 4–5 la internare se asociază cu mortalitate intraspitalicească crescută, no-reflow după PCI primar, insuficiență cardiacă post-infarct și MACE la 1 an (30,31). Avantajul major al NLR este disponibilitatea universală – necesită doar o hemoleucogramă, fără costuri suplimentare – și reproductibilitatea bună. Limitările includ sensibilitatea la infecții acute, corticoterapie, stres fizic și variabilitatea diurnă, ceea ce impune interpretarea în context clinic.

7.3.2. PLR, SII și alți indici compoziți

Raportul plachete/limfocite (PLR) și Indicele Sistemic de Inflamație-Imunitate (SII = neutrofile × plachete / limfocite) extind conceptul NLR prin integrarea componentei plachetare, recunoscând rolul plachetelor activate în tromboinflamație. SII > 900 × 10^9/L a fost asociat cu risc crescut de evenimente cardiovasculare la 30 de zile și la 1 an după SCA în studii recente (32,33).

SIRI (Systemic Inflammation Response Index = monocite × neutrofile/ limfocite) și AISI (Aggregate Index of Systemic Inflammation = neutrofile × monocite × plachete / limfocite) sunt indici mai noi care integrează monocitele – componente celulare centrale ale aterogenezei. Valoarea adițională față de NLR rămâne în curs de validare, dar studii preliminare sugerează utilitate prognostică suplimentară la pacienții cu boală cardiovasculară și comorbiditate inflamatorie sau metabolică (34).

Tabelul 7.2. Indici hematologici de inflamație sistemică în patologia cardiovasculară.

Indice	**Formulă**	**Prag uzual de risc**	**Validare clinică**
NLR	Neutrofile / Limfocite	> 3,5–5,0	Bine validat în SCA, AVC, IC
PLR	Plachete / Limfocite	> 150–200	Validat în SCA, accident vascular

Indice	Formulă	Prag uzual de risc	Validare clinică
SII	Neutrofile × Plachete / Limfocite	> 900 × 10^9/L	Validat post-SCA, mortalitate la 1 an
SIRI	Monocite × Neutrofile / Limfocite	> 1,5–2,0	În evaluare; promițător în cardio-metabolic
AISI	Neutrofile × Monocite × Plachete / Limfocite	> 600	În evaluare; util în comorbiditate

Aceste rapoarte hematologice oferă o „imagine inflamatorie" disponibilă instantaneu din hemoleucograma standard, fără cost suplimentar, ceea ce le face atractive în contexte clinice cu resurse limitate sau pentru screening rapid. Integrarea lor în scoruri de risc compozite este în evaluare, dar reproductibilitatea variabilelor (în special trombocitele și monocitele) la determinări succesive impune prudență în interpretarea evoluției longitudinale (30,34).

Mesaje-cheie
- NLR > 4–5 la internare în SCA – predictor independent al mortalității, noreflow și MACE la 1 an.
- SII (neutrofile × plachete / limfocite) integrează tromboinflamația – prag > 900 × 10^9/L este markerul de risc emergent.
- Avantajul major: disponibilitate universală din hemoleucogramă fără cost suplimentar.
- Limitări: sensibilitate la infecții, corticoterapie, stres fizic – necesită interpretare clinică contextuală.

7.4. Fibrinogenul

Fibrinogenul este o proteină de fază acută sintetizată de ficat sub control IL-6 dependent, cu dublu rol: precursor al fibrinei în cascada coagulării și marker inflamator sistemic. Concentrațiile plasmatice cresc rapid în răspunsul de fază acută, depășind frecvent 4–5 g/L în SCA. Studii epidemiologice mari (**PROCAM**, **MONICA**, **ARIC** (36)) au stabilit valoarea sa prognostică independentă pentru boala coronariană, infarctul miocardic și mortalitatea cardiovasculară (35,36).

Mecanistic, fibrinogenul contribuie la patogeneza aterosclerozei prin multiple căi: agregare plachetară crescută (via receptorii GPIIb/IIIa), vâscozitate plasmatică crescută, infiltrare în placa aterosclerotică (unde este transformat în fibrină de către trombina locală) și stimularea proliferării

celulelor musculare netede. Polimorfismele genei fibrinogenului β (FGB-455 G/A) au fost asociate cu niveluri bazale crescute și cu risc cardiovascular ușor sporit, dar contribuția genetică este modestă comparativ cu factorii de mediu (37).

Limitarea principală a utilizării fibrinogenului ca biomarker este lipsa de specificitate – orice condiție inflamatorie acută sau cronică crește nivelurile sale, inclusiv infecțiile, neoplasmele, fumatul, obezitatea și diabetul. În contextul SCA, nivelurile bazale crescute (> 4 g/L) prezic mortalitate intraspitalicească și la 1 an, iar persistența valorilor înalte după revascularizare este un marker al riscului inflamator rezidual (35). Tratamentul cu ziltivekimab (anti-IL-6) reduce fibrinogenul cu 30–40% – efect mecanistic relevant care va fi testat în trialul **ZEUS** (24) împreună cu MACE.

Mesaje-cheie

- Fibrinogenul este reactant de fază acută IL-6 dependent – rol dublu inflamator și protrombotic.
- Niveluri > 4 g/L în SCA – predictor independent de mortalitate intraspitalicească și la 1 an.
- Anti-IL-6 (ziltivekimab) reduce fibrinogenul cu 30–40% – efect mecanistic relevant testat în ZEUS (24).
- Lipsa de specificitate (orice inflamație îl crește) limitează utilizarea izolată – integrare cu alți markeri.

7.5. Galectina-3

Galectina-3 este o lectină β-galactozidică sintetizată în principal de macrofage activate, cu rol în inflamație, fibroză și remodelare tisulară. Spre deosebire de hsCRP, care reflectă inflamația acută sau cronică de joasă intensitate, galectina-3 furnizează informații despre procesele de fibroză miocardică și remodelare ventriculară, fiind un biomarker complementar în insuficiența cardiacă și în post-infarctul miocardic (38,39).

Nivelurile crescute (> 17,8 ng/mL – pragul **HF-ACTION** (60)) se asociază cu mortalitate crescută la pacienții cu insuficiență cardiacă, independent de NT-proBNP. În SCA, galectina-3 măsurată la 24–72 de ore postinfarct prezice remodelarea adversă a ventriculului stâng, dezvoltarea insuficienței cardiace și mortalitatea pe termen lung (39,40,60). Aprobarea FDA a galectinei-3 ca biomarker de stratificare a riscului în insuficiența cardiacă a consacrat utilizarea sa clinică, deși ghidurile ESC (2021, 2023) o consideră o opțiune complementară, nu obligatorie, alături de NT-proBNP.

Galectina-3 este și o țintă terapeutică emergentă. Inhibitori experimentali (modificat citrus pectin, GB1107, GB0139) sunt în evaluare pentru fibroza pulmonară și cardiacă, cu potențiale aplicații cardiovasculare viitoare (38).

Mesaje-cheie

- Galectina-3: biomarker de fibroză și remodelare – complementar față de hsCRP (inflamație) și NT-proBNP (stres miocardic).
- Prag > 17,8 ng/mL (HF-ACTION (60)) – risc crescut de mortalitate independent de NT-proBNP în IC.
- Post-SCA: prezice remodelare adversă VS și dezvoltarea HF – biomarker prognostic la 24–72 h post-IM.
- Aprobat FDA pentru stratificarea riscului în HF; inhibitori experimentali (GB0139) în evaluare.

7.6. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15)

GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15), membru al superfamiliei TGF-β, este un biomarker de stres celular și inflamație tisulară. Spre deosebire de hsCRP, este exprimat în multiple țesuturi (miocard, vase, rinichi, ficat) ca răspuns la ischemie, presiune oxidativă, stres mecanic și inflamație. Această caracteristică îi conferă o sensibilitate ridicată pentru boli cardiovasculare avansate, dar și o specificitate moderată – nivelurile cresc în insuficiență renală, cancere, fragilitate și îmbătrânire (41,42).

Nivelurile crescute de GDF-15 (> 1200–1800 pg/mL în funcție de cohortă) se asociază cu mortalitate crescută la pacienții cu SCA, insuficiență cardiacă, fibrilație atrială și boală cronică de rinichi (41–43). Studiul **PLATO** (61) a arătat că GDF-15 măsurat la momentul SCA este predictor independent de mortalitate la 1 an, complementar troponinei și NT-proBNP (61). La pacienții cu fibrilație atrială, GDF-15 a fost integrat în scorul ABC (ABC-bleeding și ABC-stroke) pentru evaluarea riscului hemoragic și tromboembolic, oferind reclasificare semnificativă față de scorurile clinice tradiționale (HAS-BLED, CHA_2DS_2-VASc) (43).

Limitările principale: lipsa de specificitate (creșteri marcate în comorbidități non-cardiace), absența unor praguri universale validate și costul superior față de hsCRP. Totuși, GDF-15 rămâne un biomarker valoros pentru identificarea pacienților „cu risc multisistem” care necesită management integrat cardio-reno-metabolic.

Mesaje-cheie

- GDF-15: biomarker de stres celular și inflamație tisulară – sensibilitate înaltă, specificitate moderată.
- Predictor independent de mortalitate post-SCA (PLATO (61)) – complementar față de troponină și NT-proBNP.
- Integrat în scorurile ABC pentru FA – reclasificare semnificativă a riscului hemoragic și de AVC.
- Util pentru identificarea pacienților „cu risc multisistem" – management cardio-reno-metabolic integrat.

7.7. Metaloproteinazele matriceale (MMP-9, MMP-2) și markerii proteolitici

Metaloproteinazele matriceale (MMP) sunt enzime zinc-dependente care degradează componentele matricei extracelulare (colagen, elastină, proteoglicani), jucând un rol central în remodelarea vasculară și în destabilizarea plăcii aterosclerotice. MMP-9 (gelatinaza B) și MMP-2 (gelatinaza A) sunt secretate de macrofage activate la nivelul plăcii și contribuie la subțierea capacului fibros prin degradarea matricei colagene de tip I și IV (44,45).

Nivelurile serice crescute de MMP-9 (> 50 ng/mL) sunt asociate cu plăci vulnerabile pe imagistică intracoronariană (OCT, IVUS), cu evenimente coronariene acute și cu remodelarea adversă postinfarct (44,46). Studiile au arătat că MMP-9 crește semnificativ în primele 24–48 de ore după SCA, reflectând atât activarea proteolitică la nivelul plăcii rupte, cât și răspunsul reparator. Inhibitorul tisular al metaloproteinazelor (TIMP-1, TIMP-2) și raportul MMP-9/TIMP-1 oferă informații suplimentare despre balanța proteolitică (45).

Statinele reduc activitatea MMP-9 prin efectele lor pleiotropice antiinflamatorii, contribuind probabil la stabilizarea plăcii dincolo de reducerea LDL-C. Trialurile cu inhibitori specifici de MMP (marimastat, prinomastat) în ateroscleroză au fost limitate de efecte adverse musculo-scheletale, dar conceptul mecanic rămâne valid. MMP-9 ca biomarker prognostic este integrat în panouri inflamatorii compozite, dar utilizarea sa de rutină în clinică rămâne limitată din cauza variabilității analitice și a absenței unor praguri standardizate.

Mesaje-cheie

- MMP-9 degradează colagenul capacului fibros – actor mecanic în destabilizarea plăcii.
- Niveluri > 50 ng/mL se asociază cu plăci vulnerabile imagistic și cu MACE post-SCA.
- Raportul MMP-9/TIMP-1 reflectă balanța proteolitică – mai informativ decât MMP-9 izolat.
- Statinele reduc activitatea MMP-9 – efect pleiotropic care contribuie la stabilizarea plăcii.

7.8. GlycA – un nou biomarker compozit al inflamației

GlycA (Glycoprotein Acetylation) este un semnal NMR (rezonanță magnetică nucleară) care reflectă acetilarea N-acetilglucozaminei pe proteinele plasmatice glicozilate (α1-acid glycoprotein, haptoglobina, α1-antitripsina, α1-antichimotripsina, transferina). Spre deosebire de hsCRP, care reflectă o singură proteină de fază acută, GlycA integrează semnalul de la mai multe glicoproteine inflamatorii, oferind o „semnătură" compusă a inflamației sistemice cu variabilitate intraindividuală mai mică (47,48).

Studiile prospective (**Women's Health Study**, **JUPITER**, **MESA**) au demonstrat că GlycA este un predictor independent al evenimentelor cardiovasculare, mortalității de toate cauzele și diabetului zaharat tip 2, chiar și după ajustarea pentru hsCRP, factorii de risc tradiționali și componentele lipidice (47,49). Avantajul principal este reproductibilitatea – coeficientul de variație intraindividual este sub 5%, comparativ cu 30– 50% pentru hsCRP, ceea ce face GlycA mai potrivit pentru monitorizare longitudinală sub tratament.

GlycA reflectă inflamația cronică „de fond" mai bine decât hsCRP, fiind mai puțin influențat de evenimente acute infecțioase sau de stres tranzitor. Asocierea sa cu mortalitatea cardiovasculară pare să fie chiar mai puternică decât a hsCRP în unele cohorte (HR ajustat 1,8–2,5 pentru cvartila superioară), ceea ce sugerează că ar putea înlocui sau completa hsCRP în viitor (47,49). Limitarea principală este necesitatea unui spectrometru NMR specializat – disponibilitatea testului este în prezent restrânsă la centre de cercetare și laboratoare comerciale specializate. Pe măsură ce tehnologia NMR devine mai accesibilă și mai standardizată, GlycA ar putea deveni un biomarker uzual al inflamației sistemice în prevenția cardiovasculară.

Tabelul 7.3. Comparație între principalii biomarkeri inflamatori utilizați în stratificarea riscului cardiovascular.

Biomarker	**Tip**	**Valoare prag risc**	**Particularități clinice**
hsCRP	Proteină fază acută	≥ 2 mg/L (rezidual)	Cel mai validat; variabil în context acut
IL-6	Citokină	> 4–5 pg/mL	Țintă terapeutică (ziltivekimab)
IL-1β	Citokină	Variabil	Țintă terapeutică (canakinumab, colchicină)
Fibrinogen	Proteină fază acută	> 4 g/L	Dublu rol: inflamator + protrombotic
NLR	Indice hematologic	> 3,5–5,0	Universal disponibil, ieftin
SII	Indice hematologic compozit	> 900 × 10^9/L	Integrează trombоinflamația
Galectina-3	Lectină βgalactozidică	> 17,8 ng/mL	Fibroză miocardică, remodelare
GDF-15	Membru superfamilie TGF-β	> 1200–1800 pg/mL	Stres multisistem; scorul ABC pentru FA
MMP-9	Metaloproteinază	> 50 ng/mL	Destabilizare placă; reproductibilitate variabilă
GlycA	Semnal NMR compozit	Quartila > 90	Stabilitate intraindividuală (CV < 5%)

Pentru o privire integrată asupra modului în care fiecare biomarker contribuie la evaluarea diferitelor dimensiuni ale bolii coronariene, Figura 7.4 oferă o sinteză vizuală structurată pe patru paliere: ateroscleroza subclinică, complexitatea anatomică a leziunilor (cuantificată prin scoruri SYNTAX/Gensini), vulnerabilitatea plăcii cu risc de SCA și prognosticul pe termen lung. Această reprezentare arată că niciun biomarker nu acoperă singur întreaga complexitate a bolii – hsCRP este cel mai puternic predictor sistemic, MMP-9 reflectă specific instabilitatea structurală a plăcii, GDF-15 captează stresul tisular și mortalitatea CV, iar GlycA detectează inflamația cronică înainte de markerii standard. Combinarea lor stratificată oferă cea mai bună putere predictivă și ghidează individualizarea terapiei (7,38,47).

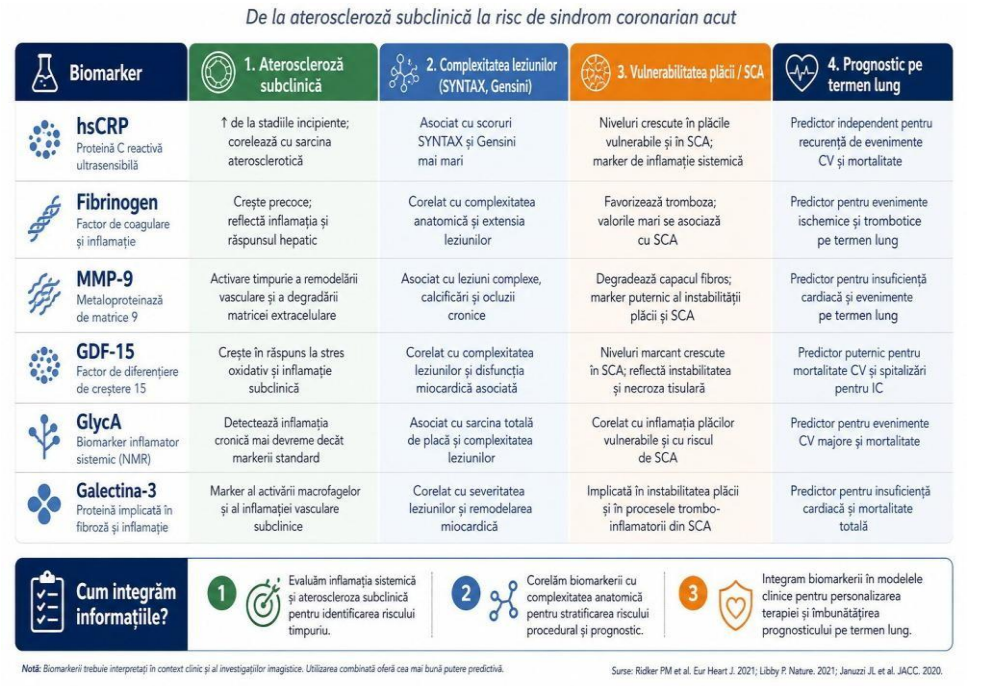


Figura 7.4. Biomarkerii inflamatori în evaluarea severității și instabilității leziunilor coronariene – sinteză multidimensională.

Sunt prezentați șase biomarkeri majori (hsCRP, fibrinogen, MMP-9, GDF-15, GlycA, galectina-3) evaluați pe patru dimensiuni clinice: ateroscleroza subclinică, complexitatea leziunilor (SYNTAX, Gensini), vulnerabilitatea plăcii/SCA și prognosticul pe termen lung. Combinarea biomarkerilor oferă cea mai bună putere predictivă, iar interpretarea trebuie întotdeauna făcută în context clinic și imagistic.

Mesaje-cheie

- GlycA integrează semnalul de la mai multe glicoproteine – semnătură inflamatorie multidimensională.
- Reproductibilitate excelentă (CV < 5%) – superior hsCRP pentru monitorizare longitudinală.
- Asociat independent cu mortalitatea CV, MACE și DZ tip 2 – predictor robust în cohorte mari.
- Limitare: necesită NMR specializat – încă restricționat la cercetare și centre specializate.

7.9. Recomandările ghidurilor actuale ESC și ACC/AHA privind inflamația cardiovasculară

Anii 2023–2025 marchează o tranziție majoră în recunoașterea oficială a inflamației ca țintă terapeutică în boala cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD). După decenii în care inflamația a fost considerată exclusiv un biomarker de stratificare a riscului, ghidurile europene (ESC) și nord-americane (ACC/AHA) integrează acum recomandări explicite privind terapia antiinflamatorie pentru prevenția secundară, în special prin colchicină 0,5 mg/zi (14,50–53).

7.9.1. Ghidul ESC 2024 pentru sindroamele coronariene cronice (SCC)

Ghidul ESC 2024 pentru managementul sindroamelor coronariene cronice (50) (publicat în European Heart Journal, august 2024) a reprezentat o etapă fundamentală: pentru prima dată, colchicina 0,5 mg/zi a primit recomandare de Clasă IIa, Nivel de evidență A pentru pacienții cu boală aterosclerotică, dincolo de tratamentul standard cu statină și terapii hipolipemiante (50). Această recomandare se bazează pe dovezile cumulate din studiile **COLCOT** (54) (NEJM 2019, n=4745 pacienți post-IM recent, reducere MACE 23%) și **LoDoCo2** (55) (NEJM 2020, n=5522 pacienți cu boală coronariană stabilă, reducere MACE 31%) (54,55).

Ghidul ESC 2024 recomandă explicit:

- Considerarea colchicinei 0,5 mg/zi la pacienții cu boală cornariană documentată, atunci când factorii de risc nu sunt controlați optim sau evenimentele recurente apar în pofida prevenției convenționale (Clasă IIa, Nivel A).
- Măsurarea hsCRP poate fi luată în considerare pentru identificarea pacienților cu risc inflamator rezidual care ar putea beneficia mai mult de terapia antiinflamatorie (Clasă IIb, Nivel B).
- Excluderea contraindicațiilor înainte de inițierea colchicinei: insuficiență renală severă (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²), interacțiuni cu inhibitori puternici ai CYP3A4 sau P-gp.

7.9.2. Ghidul ESC 2023 pentru sindroamele coronariene acute (SCA)

Ghidul ESC 2023 pentru sindroamele coronariene acute (51) (publicat în EHJ, august 2023) a unificat managementul STEMI și NSTE-ACS într-un document integrat. Pentru evaluarea biomarkerilor inflamatori, ghidul subliniază:

- Troponina înalt sensibilă (hs-cTn) rămâne biomarkerul central pentru diagnostic – algoritmul 0/1h este recomandat ca strategie preferată de rule-in/rule-out (Clasă I, Nivel B) (51).
- Scorul GRACE 2.0 (care încorporează creatinină și unele variabile inflamatorii indirecte) este recomandat pentru stratificarea riscului prognostic la 30 de zile și 1 an în NSTE-ACS (Clasă I, Nivel B).
- Măsurarea hsCRP nu este recomandată de rutină pentru diagnostic, dar poate ajuta la stratificarea riscului rezidual postinternare și la identificarea candidaților pentru terapii antiinflamatorii adjuvante.
- Colchicina post-SCA nu este o recomandare puternică în ghidul ESC 2023 SCA, dat fiind contextul mixt al studiilor; preferința rămâne pentru inițierea la pacienții stabili cronici (după ghid ESC SCCdin 2024).

7.9.3. Ghidul ACC/AHA 2023 pentru boala coronariană cronică (SCC)

Ghidul american 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA pentru managementul bolii coronariene cronice (52) (publicat în JACC, iulie 2023) introduce colchicina ca opțiune terapeutică:

- Colchicina 0,5 mg/zi poate fi luată în considerare la pacienții cu SCC pentru reducerea MACE (Clasă 2b, Nivel B-R) (52).
- Recomandarea este mai conservatoare decât cea ESC 2024 (Clasă 2b vs IIa), reflectând prudența nord-americană asupra interpretării rezultatelor **LoDoCo2** (55) (rata crescută a deceselor non-CV de cauză incertă) (55).
- hsCRP rămâne markerul preferat pentru evaluarea riscului inflamator rezidual, cu rolul de „enhancer” de risc pentru reclasificarea pacienților cu risc borderline.

7.9.4. Declarația științifică ACC 2025 privind inflamația și boala cardiovasculară

Declarația științifică ACC 2025 – „Inflammation and Cardiovascular Disease” (Mensah et al., publicată în JACC, septembrie 2025) – formalizează cadrul conceptual al imunocardiologiei și emite recomandări practice integrative pentru managementul inflamației cardiovasculare (14). Documentul reprezintă o referință majoră pentru deceniul următor.

Mesaje-cheie ale Declarației ACC 2025:

- hsCRP ≥ 2 mg/L sub statină optimă definește riscul inflamator rezidual și justifică inițierea colchicinei 0,5 mg/zi în absența contraindicațiilor (14).
- Optimizarea stilului de viață rămâne pilonul de bază: exercițiu aerobic ≥ 150 min/săptămână (sau echivalent), dietă mediteraneană sau DASH (**PREDIMED** (56)), suplimentare cu omega-3 (EPA/DHA 2–4 g/zi în prezența hipertrigliceridemiei), oprirea fumatului, controlul greutății – toate reduc semnificativ hsCRP (14,56).
- La pacienții cu hsCRP > 2 mg/L sub statină moderată, intensificarea la statină de intensitate înaltă (rosuvastatină 20–40 mg sau atorvastatină 40–80 mg) este recomandată indiferent de nivelul atins de LDL-C – beneficiul vine atât din scăderea suplimentară a LDL-C, cât și din efectul antiinflamator pleiotropic (14).
- Inhibitorii PCSK9 (evolocumab, alirocumab) și inclisiranul reduc hsCRP modest (10–15%); efectul lor principal pe inflamație este mediat indirect, prin reducerea agresivă a LDL-C și a particulelor ApoB.
- Bempedoic acid (**CLEAR Outcomes** (57)) reduce hsCRP cu ~22% și MACE cu 13% la pacienții cu intoleranță la statine – opțiune pentru pacienții cu inflamație și LDL-C persistent crescut sub statine maxime (57).
- Ziltivekimab (anti-IL-6) este menționat ca terapie emergentă; trialul **ZEUS** (24) de faza III va publica rezultate în 2026 și ar putea modifica practica la pacienții cardio-renali (24).

7.9.5. Ghidul ACC/AHA 2025 pentru sindroamele coronariene acute

Ghidul ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI 2025 pentru SCA (53) (publicat în Circulation, februarie 2025) reprezintă prima actualizare integrată americană a managementului SCA în peste un deceniu. Concentrarea este pe:

- hs-cTn (algoritm 0/1h sau 0/2h) ca standard pentru diagnostic – Clasă I, Nivel A (53).
- Strategia invazivă timpurie (< 24h) la NSTE-ACS cu risc înalt (GRACE > 140, troponină dinamică, instabilitate hemodinamică) – Clasă I.
- Colchicina post-SCA nu este recomandată de rutină după publicarea **CLEAR-SYNERGY**/**OASIS 9** (58) dar poate fi continuată la pacienții care erau deja sub colchicină pentru SCC, clasa 2b, B-R.
- Ziltivekimab și alți inhibitori anti-IL-6 sunt menționați ca terapii experimentale; recomandările definitive vor depinde de rezultatele din **ZEUS** și alte trialuri (24) (2026).

7.9.6. Trialul CLEAR-SYNERGY (OASIS 9) – recalibrarea optimismului asupra colchicinei post-SCA

CLEAR-SYNERGY/OASIS 9 (58) (Jolly et al., publicat în NEJM, noiembrie 2024) a fost cel mai mare trial randomizat dedicat evaluării colchicinei la pacienții cu infarct miocardic recent: 7.062 pacienți cu IM ≤ 72 ore, randomizați la colchicină 0,5 mg/zi vs placebo, urmărire mediană 3 ani (58).

Rezultatele au fost neutre pentru endpoint-ul primar (compozit deces cardiovascular, IM recurent, AVC, revascularizare ischemică condusă):

- Colchicină vs placebo: 9,1% vs 9,3% (HR 0,99; IC 95% 0,85–1,16; p = 0,93).
- Reducere semnificativă a hsCRP (de la 14 la 3 mg/L vs 14 la 6 mg/L la 3 ani) – efectul biochimic a fost confirmat.
- Creștere a evenimentelor gastrointestinale ușoare (diaree 10,2% vs 6,6%, p < 0,001), fără infecții severe sau evenimente hematologice semnificative.

Implicații clinice ale CLEAR-SYNERGY:

- Beneficiul colchicinei pare mai consistent în prevenția secundară cronică (**LoDoCo2** (55), **COLCOT** (54)) decât în faza acută a IM, posibil datorită co-medicației intensive (statine, DAPT) care reduce deja inflamația post-SCA.
- Selecția pacienților rămâne crucială – pacienții SCC cu hsCRP persistent crescut sub statină în doză maxim tolerată continuă să fie candidați buni pentru colchicină.
- Recomandările ghidurilor 2025 (ACC/AHA și ESC) au incorporat acest semnal: colchicina nu este recomandată sistematic post-SCA, dar continuă să fie considerată în SCC și la pacienții cu risc inflamator rezidual.

Tabelul 7.4. Sinteză a recomandărilor ghidurilor 2023–2025 privind biomarkerii inflamatori și terapia antiinflamatorie.

Ghid / Document	Anul	Recomandare cheie	Clasă / Nivel
ESC SCC (50)	2024	Colchicină 0,5 mg/zi la pacienți cu boală coronariană ATS	IIa, A
ESC SCC (50)	2024	hsCRP pentru risc inflamator rezidual	IIb, B
ESC SCA (51)	2023	hs-cTn 0/1h pentru rule-in/rule-out	I, B
ESC SCA (51)	2023	GRACE 2.0 pentru stratificare prognostică	I, B

Ghid / Document	Anul	Recomandare cheie	Clasă / Nivel
ACC/AHA CCD (52)	2023	Colchicină 0,5 mg în SCC	2b, B-R
ACC Statement (14)	2025	hsCRP ≥ 2 mg/L definește risc rezidual	Recomandare consens
ACC Statement (14)	2025	Intensificare statină dacă hsCRP > 2 indiferent LDL-C	Recomandare consens
ACC/AHA SCA (53)	2025	Colchicină de rutină post-SCA – nu	III
CLEAR-SYNERGY (58)	2025	Colchicină post-IM recent – neutră	HR 0,99; p = 0,93

Mesaje-cheie

- ESC 2024 SCC (50): colchicină 0,5 mg/zi promovată la Clasă IIa, Nivel A – prima recomandare puternică antiinflamatorie.
- ACC/AHA 2023 SCC (52): colchicină Clasă 2b, Nivel B – recomandare mai conservatoare nord-americană.
- Declarația ACC 2025 (14): hsCRP > 2 mg/L sub statină definește riscul inflamator rezidual și justifică colchicină + intensificare statină.
- CLEAR-SYNERGY (58) (NEJM 2024): colchicină post-IM acut – neutră (HR 0,99); selecția cronică după episodul acut la 4 săptămâni rămâne pe pacienți cu hsCRP rezidual.
- Stilul de viață (exercițiu ≥ 150 min/săpt, dietă mediteraneană/DASH (PREDIMED (56)), omega-3) – pilonul antiinflamator de bază.

7.10. Integrarea clinică a biomarkerilor inflamatori – algoritm decizional

Aplicarea biomarkerilor inflamatori în practica clinică necesită un cadru decizional clar, care să ghideze clinicianul de la măsurarea inițială la deciziile terapeutice. Algoritmul actual, sintetizat din recomandările ESC 2024, ACC/AHA 2023 în SCC și Declarația ACC 2025, urmează patru etape (14,50–53):

Etapa 1 – Identificarea candidaților pentru testare

Măsurarea hsCRP nu este recomandată ca screening universal, ci la pacienții cu risc cardiovascular intermediar sau înalt, la cei cu evenimente recurente sub tratament standard sau la cei cu factori de risc clasici insuficient explicați. Excludere obligatorie: infecții acute, neoplasme active, boli autoimune în puseu, traumatisme/chirurgie recentă.

Etapa 2 – Interpretarea valorilor

Confirmarea unei valori crescute prin test repetat la ≥ 2 săptămâni distanță este standard. O valoare unică crescută poate reflecta o cauză tranzitorie. Interpretarea se face în context clinic – un hsCRP de 2,5 mg/L are semnificație diferită la un pacient cu LDL-C 70 mg/dL sub atorvastatină 80 mg vs la unul cu LDL-C 130 mg/dL fără statină.

Etapa 3 – Stratificarea riscului inflamator

Pacienții se împart în trei categorii:

- hsCRP < 1 mg/L – risc inflamator scăzut, prevenție convențională.
- hsCRP 1–3 mg/L – risc moderat, optimizarea stilului de viață și a statinei.
- hsCRP > 3 mg/L (sau ≥ 2 mg/L sub statină optimă) – risc inflamator rezidual; candidat pentru intensificare terapeutică.

Etapa 4 – Decizia terapeutică

La pacienții cu risc inflamator rezidual identificat:

- Asigurarea statinei de intensitate înaltă (rosuvastatină 20–40 mg sau atorvastatină 40–80 mg).
- Considerarea colchicinei 0,5 mg/zi (ESC 2024 SCC IIa,A; ACC/AHA 2023 SCC 2b,B) după excluderea contraindicațiilor (eGFR < 30, interacțiuni medicamentoase).
- Optimizarea factorilor metabolici: HbA1c (SGLT2i, GLP-1 RA în diabet), Lp(a) (monitorizare ≥ 1 măsurare în viață), funcția renală.
- Suplimentare omega-3 (icosapent etil 4 g/zi conform **REDUCE-IT** (62)) în prezența hipertrigliceridemiei (≥ 150 mg/dL) sub statină optimă (14,62).
- La pacienții cu BCR moderată și hsCRP persistent crescut – așteptarea rezultatelor **ZEUS** (24) (2026) pentru ziltivekimab.

Această abordare în patru etape transformă inflamația dintr-un concept abstract într-o țintă terapeutică operațională, integrată cu factorii lipidici, metabolici și hemodinamici clasici. Pacientul vulnerabil din punct de vedere cardiovascular nu mai este definit doar de LDL-C și tensiunea arterială, ci de un set multidimensional ce include statusul inflamator, fibroza și remodelarea tisulară, evidențiate prin biomarkeri complementari.

Figura 7.5 oferă o sinteză operațională a întregului algoritm clinic de utilizare a biomarkerilor inflamatori – de la stratificarea riscului la ghidarea terapiei hipolipemiante și antiinflamatorii, monitorizarea post-SCA, prevenția primară, abordarea multimarker și recunoașterea limitărilor practice. Aceasta este reprezentarea cea mai apropiată de practica clinică zilnică, sintetizând recomandările ghidurilor ESC 2024, ACC/AHA 2023 și ale Declarației ACC 2025 într-un cadru decizional unitar.

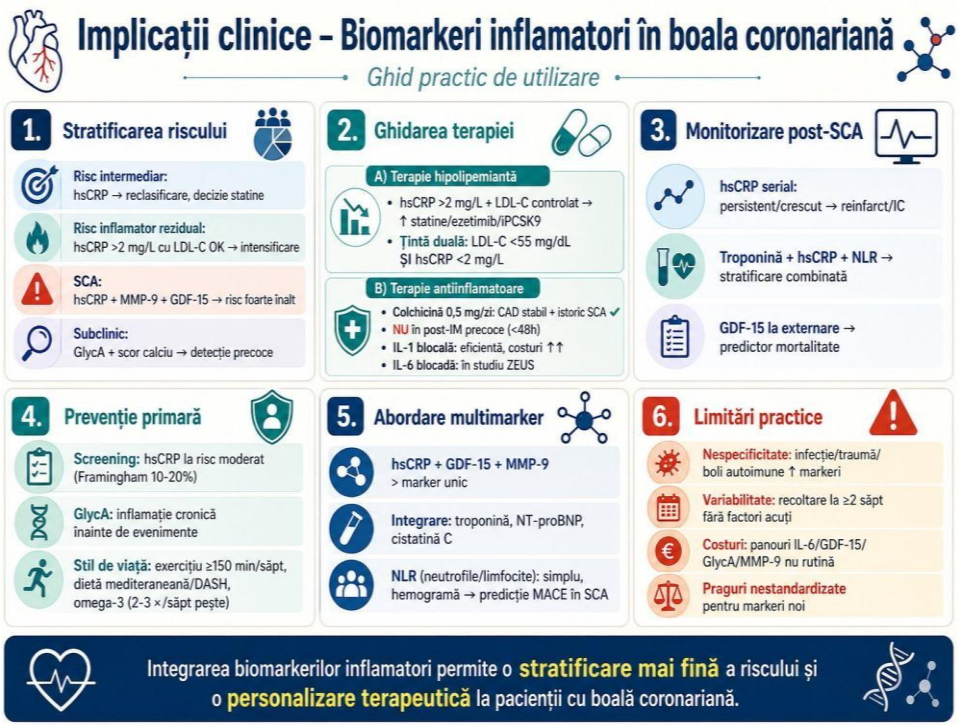


Figura 7.5. Ghid practic de utilizare a biomarkerilor inflamatori în boala coronariană.

Sunt prezentate șase paliere operaționale: stratificarea riscului, ghidarea terapiei (hipolipemiantă + antiinflamatoare), monitorizarea post-SCA, prevenția primară, abordarea multimarker și limitările practice. Integrarea acestor biomarkeri permite o stratificare mai fină a riscului și o personalizare terapeutică la pacienții cu boală coronariană.

Mesaje-cheie

- hsCRP nu se măsoară ca screening universal – selectiv la risc intermediar/înalt, excluzând cauze acute.
- Confirmare prin test repetat la ≥ 2 săptămâni; interpretare contextuală cu LDLC, terapie și comorbiditate.
- Algoritm în 4 etape: identificare → interpretare → stratificare → decizie terapeutică integrată.
- Pacientul vulnerabil = multidimensional: inflamație + lipide + metabolism + remodelare – nu doar LDL-C.

7.11. Limitări ale biomarkerilor inflamatori în predicția clinică

Cu toate progresele substanțiale în înțelegerea și utilizarea biomarkerilor inflamatori, există limitări semnificative care trebuie recunoscute pentru a evita supra- sau subevaluarea valorii lor clinice:

- Lipsa de specificitate. hsCRP, IL-6, fibrinogenul și majoritatea celorlalți biomarkeri sunt reactanți de fază acută nespecifici – pot fi crescuți de orice condiție inflamatorie, infecțioasă, traumatică sau neoplazică. O valoare crescută izolată nu identifică inflamația vasculară, ci doar prezența ei sistemică.
- Variabilitate biologică intraindividuală. hsCRP variază cu 30–50% între măsurători succesive la același pacient stabil clinic, ceea ce impune interpretare prudentă a unei singure valori. GlycA este mai stabil (CV < 5%), dar mai puțin disponibil. NLR și SII variază cu efort fizic, stres, infecții minore și momentul zilei.
- Praguri populaționale, nu individuale. Pragul de 2 mg/L pentru hsCRP a fost validat predominant în cohorte caucaziene (**JUPITER**, **MESA**). Pacienții afro-americani au în medie hsCRP mai mare, fără un risc cardiovascular proporțional crescut. Pragurile pentru populații asiatice, hispanice sau africane subsahariene rămân în curs de validare.
- Capacitate predictivă adițională limitată. Adăugarea hsCRP la scorurile clinice validate (Framingham, SCORE2, PCE) îmbunătățește AUC cu doar 0,01–0,02. Reclasificarea netă (NRI) este de 5–10% – relevantă pentru pacienții borderline, dar nu transformatoare la nivel populațional. GlycA și GDF-15 prezintă AUC ușor superior, dar fără salt cantitativ.
- Lipsa unui biomarker „single best”. Nici un biomarker nu acoperă întreaga complexitate a inflamației cardiovasculare. Combinațiile multi-biomarker (panouri compozite) sunt mai informative, dar costisitoare și fără ghiduri clare de utilizare clinică de rutină.
- Implementare clinică inegală. hsCRP este disponibil pe scară largă, dar IL-6, GDF-15, galectina-3, GlycA și MMP-9 sunt restricționate la centre specializate, ceea ce limitează utilizarea lor practică în clinica generală. Costul cumulat al unui panou multimarker poate depăși de 5–10 ori costul hsCRP izolat.
- Răspunsul terapeutic nu este universal. Unii pacienți cu hsCRP persistent crescut nu răspund la statine sau la colchicină. Mecanismele rezistenței antiinflamatorii – polimorfisme genetice (CRP, IL-6R), microbiom, factori epigenetici – sunt în curs de cercetare.

- Recomandări variabile între ghiduri. ESC 2024 (Clasă IIa pentru colchicină) (50) vs ACC/AHA 2023 (Clasă 2b) (52) reflectă incertitudini reale. **CLEAR-SYNERGY** (58) a recalibrat optimismul asupra colchicinei post-SCA. Tranziția de la dovadă de eficacitate la implementare populațională rămâne complexă.

Mesaje-cheie
- hsCRP nu este specific pentru inflamația vasculară – orice cauză sistemică îl crește.
- Variabilitatea intraindividuală 30–50% impune măsurători repetate și interpretare contextuală. AUC îmbunătățit cu doar 0,01–0,02 față de scorurile clasice – utilitate maximă la pacienți borderline.
- CLEAR-SYNERGY (58) (2024) ilustrează că dovezile mecanice nu garantează beneficiu clinic în orice populație.
- Combinațiile multi-biomarker (hsCRP + GlycA + GDF-15 + NLR) sunt mai informative, dar fără ghiduri de implementare.

7.12. Concluzii

Inflamația sistemică este astăzi recunoscută drept pilon al fiziopatologiei aterosclerotice, alături de dislipidemie, hipertensiune, diabet și fumat. hsCRP rămâne biomarkerul cel mai bine validat – prezicând riscul cardiovascular în prevenția primară și secundară, identificând „riscul inflamator rezidual" la pacienții cu LDL-C optim controlat și ghidând inițierea terapiilor antiinflamatorii. Biomarkerii complementari – IL-6, fibrinogenul, galectina-3, GDF-15, MMP-9, NLR, SII și GlycA – extind perspectiva, oferind o stratificare multidimensională.

Validarea clinică prin trialurile **CANTOS** (20) (canakinumab anti-IL-1β), **COLCOT** (54) și **LoDoCo2** (55) (colchicină) a transformat ipoteza inflamatorie a aterosclerozei dintr-un concept biologic într-o țintă terapeutică operațională. Ghidurile ESC 2024 (50) (Clasă IIa, Nivel A pentru colchicină în SCC) și ACC/AHA 2023 (52) (Clasă 2b, Nivel B) au consacrat această tranziție. Declarația științifică ACC 2025 (14) privind inflamația și boala cardiovasculară a oferit primul cadru integrativ pentru imunocardiologia modernă, recomandând explicit intensificarea statinei și inițierea colchicinei la pacienții cu hsCRP > 2 mg/L sub tratament optim.

Totuși, **CLEAR-SYNERGY**/**OASIS 9** (58) (NEJM 2024) a recalibrat optimismul în privința colchicinei post-IM acut, demonstrând că beneficiul clinic depinde de selecția pacienților și de momentul intervenției. Concluzia practică: colchicina rămâne valoroasă în prevenția secundară cronică (SCC

cu hsCRP rezidual), dar nu trebuie inițiată sistematic în faza acută a SCA. Ziltivekimab (anti-IL-6) așteaptă confirmarea în trialul **ZEUS** (24) de faza III (2026), care ar putea inaugura o nouă eră în managementul pacientului cardiorenal cu inflamație persistentă.

Limitările biomarkerilor inflamatori – lipsa de specificitate, variabilitatea intraindividuală, capacitatea predictivă adițională modestă peste scorurile clinice, costul și disponibilitatea inegale – impun utilizarea lor judicioasă, ca instrumente complementare în stratificarea riscului, nu ca surogate ale evaluării clinice integrate. Pacientul vulnerabil cardiovascular este definit multidimensional: prin profilul lipidic (LDL-C, ApoB, Lp(a)), metabolic (HbA1c, eGFR), inflamator (hsCRP, IL-6) și prin biologia plăcii (imagistică intracoronariană, FAI pericoronarian).

În ansamblu, capitolul susține o schimbare de paradigmă: de la focalizarea exclusivă pe LDL-C și tensiunea arterială către recunoașterea inflamației sistemice ca țintă terapeutică validată, integrată într-o strategie multimodală de prevenție și tratament. Această abordare – anatomie + biologie + metabolism + inflamație + mecanobiologie – constituie fundamentul medicinei cardiovasculare personalizate a deceniului următor, prefigurând discuțiile din capitolele următoare despre strategiile terapeutice integrate, fenotipurile clinice și managementul pacientului cu boală aterosclerotică multivasculară.

Mesaje cheie ale capitolului

- hsCRP este biomarkerul inflamator cel mai bine validat – predictor independent de risc CV în prevenția primară și secundară.
- Riscul inflamator rezidual (hsCRP ≥ 2 mg/L sub statină optimă) definește o populație țintă pentru terapii antiinflamatorii adjuvante.
- Biomarkerii compozit (IL-6, GDF-15, galectina-3, NLR, SII, GlycA) oferă stratificare multidimensională complementară.
- Trialurile CANTOS (20), COLCOT (54), LoDoCo2 (55) au validat ipoteza inflamatorie; CLEAR-SYNERGY (58) (2024) recalibrează beneficiul colchicinei.
- Ghidurile ESC 2024 (50) (IIa, A) și ACC/AHA 2023 (52) (2b, B) recomandă explicit colchicina 0,5 mg/zi în SCC cu risc inflamator rezidual.
- Declarația ACC 2025 (14) formalizează imunocardiologia: intensificare statină + colchicină + stil de viață antiinflamator.
- ZEUS (24) (ziltivekimab anti-IL-6, 2026) va clarifica rolul blocadei IL-6 la pacientul cardio-renal cu inflamație persistentă.
- Pacientul cardiovascular vulnerabil este multidimensional: lipidic + inflamator + metabolic + structural – nu doar LDL-C.

Figura 7.6 sintetizează vizual conținutul integral al acestui capitol, integrând conceptele fundamentale, biomarkerii principali, recomandările ghidurilor 2024–2025 și mesajul-cheie final privind abordarea multimarker. Această reprezentare servește atât ca recapitulare la încheierea capitolului, cât și ca instrument de referință rapidă pentru clinicianul care urmărește să implementeze evaluarea inflamatorie în practica curentă a prevenției și managementului bolii cardiovasculare aterosclerotice.

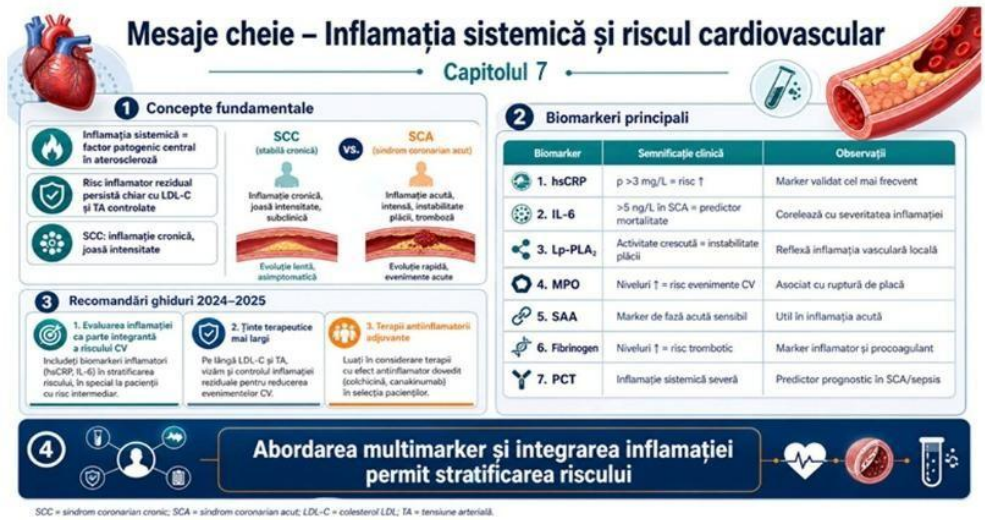


Figura 7.6. Mesaje cheie ale Capitolului 7 – Inflamația sistemică și riscul cardiovascular. Sinteză vizuală a conceptelor fundamentale (inflamația sistemică ca factor patogenic central, risc inflamator rezidual, distincția SCC vs SCA), a biomarkerilor principali (hsCRP, IL-6, IL-1β, fibrinogen, NLR, SII, galectina-3, GDF-15, MMP-9, GlycA) și a recomandărilor ghidurilor 2024–2025 (evaluarea inflamației, ținte terapeutice extinse, terapii antiinflamatoare adjuvante). Abordarea multimarker permite cea mai precisă stratificare a riscului cardiovascular.

Bibliografie

1. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. N Engl J Med. 1994;331(7):417–424.
2. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. J Am Coll Cardiol. 1998;31(7):1460–1465.
3. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003;111(12):1805–1812.

4. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. Circ Res. 2016;118(1):145–156.
5. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med. 1997;336(14):973–979.
6. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. Circulation. 1999;99(7):855–860.
7. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuzzi AG, Gallimore JR, Caligiuri G, Lanza GA, et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. Circulation. 1996;94(10):2373–2380.
8. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Buffon A, Rebuzzi AG, et al. Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. J Am Coll Cardiol. 1999;34(6):1696–1703.
9. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation. 2000;102(18):2165–2168.
10. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. Circulation. 1997;96(3):778–784.
11. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. N Engl J Med. 2000;343(16):1139–1147.
12. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. Circulation. 2002;105(12):1412–1415.
13. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. J Am Coll Cardiol. 2003;41(6):916–924.
14. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK, et al. Inflammation and cardiovascular disease: 2025 ACC scientific statement. J Am Coll Cardiol. 2025;86(11):1023–1058.
15. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in active coronary artery disease. Am J Cardiol. 1990;65(3):168–172.
16. Bisoendial RJ, Boekholdt SM, Vergeer M, Stroes ESG, Kastelein JJP. Creactive protein is a mediator of cardiovascular disease. Eur Heart J. 2010;31(17):2087–2091.
17. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. Creactive protein levels and outcomes after statin therapy (PROVE IT-TIMI 22). N Engl J Med. 2005;352(1):20–28.
18. Yip HK, Wu CJ, Hang CL, Hsieh YK, Yeh KH, Fu M, et al. Levels and values of serum high-sensitivity C-reactive protein within 6 hours after acute

myocardial infarction and after primary coronary intervention. Chest. 2004;126(6):1417–1422.
19. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. Circulation. 1998;98(20):2370–2376.
20. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease (CANTOS). N Engl J Med. 2017;377(12):1119–1131.
21. Chen Y, Ye X, Escames G, Lei W, Zhang X, Li M, et al. The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases. Cell Mol Biol Lett. 2023;28(1):51.
22. Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis. Circ Res. 2018;122(12):1722–1740.
23. Held C, White HD, Stewart RAH, Budaj A, Cannon CP, Hochman JS, et al. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and C-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: experiences from the STABILITY trial. J Am Heart Assoc. 2017;6(10):e005077.
24. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebocontrolled, phase 2 trial. Lancet. 2021;397(10289):2060–2069.
25. Apostolakis S, Vogiatzi K, Amanatidou V, Spandidos DA. Interleukin 8 and cardiovascular disease. Cardiovasc Res. 2009;84(3):353–360.
26. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Besnard S, Lesèche G, Chvatchko Y, et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. Circulation. 2001;104(14):1598–1603.
27. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. Circulation. 2002;106(1):24–30.
28. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). Circulation. 2004;109(13):1594–1602.
29. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2013;11(1):55–59.
30. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2008;102(6):653– 657.
31. Park JJ, Jang HJ, Oh IY, Yoon CH, Suh JW, Cho YS, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2013;111(5):636–642.

32. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicts clinical outcomes in patients with metabolic syndrome. Eur J Clin Invest. 2020;50(5):e13230.
33. Erdoğan M, Erdöl MA, Öztürk S, Durmaz T. Systemic immune-inflammation index is a novel marker to predict functionally significant coronary artery stenosis. Biomark Med. 2020;14(16):1553–1561.
34. Xia Y, Xia C, Wu L, Li Z, Li H, Zhang J. Systemic immune inflammation index (SII), system inflammation response index (SIRI) and risk of all-cause mortality and cardiovascular mortality: a 20-year follow-up cohort study. J Clin Med. 2023;12(3):1128.
35. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GDO, Collins R, Kostis JB, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. JAMA. 2005;294(14):1799–1809.
36. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation. 1997;96(4):1102–1108.
37. Humphries SE, Ye S, Talmud P, Bara L, Wilhelmsen L, Tiret L. European Atherosclerosis Research Study: genotype at the fibrinogen locus (G-455-A beta-gene) is associated with differences in plasma fibrinogen levels in young men and women. Arterioscler Thromb. 1995;15(1):96–104.
38. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. Eur J Heart Fail. 2009;11(9):811–817.
39. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006;48(6):1217–1224.
40. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. Clin Res Cardiol. 2010;99(5):323–328.
41. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. Clin Chem. 2017;63(1):140–151.
42. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. Circ Res. 2006;98(3):351–360.
43. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)bleeding risk score for patients with atrial fibrillation. Lancet. 2016;387(10035):2302–2311.

44. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. J Clin Invest. 1994;94(6):2493–2503.
45. Newby AC. Metalloproteinases promote plaque rupture and myocardial infarction: a persuasive concept waiting for clinical translation. Matrix Biol. 2015;44–46:157–166.
46. Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushi T, Kamada T, Okumura K. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. Am Heart J. 2001;141(2):211–217.
47. Akinkuolie AO, Buring JE, Ridker PM, Mora S. A novel protein glycan biomarker and future cardiovascular disease events. J Am Heart Assoc. 2014;3(5):e001221.
48. Otvos JD, Shalaurova I, Wolak-Dinsmore J, Connelly MA, Mackey RH, Stein JH, et al. GlycA: a composite nuclear magnetic resonance biomarker of systemic inflammation. Clin Chem. 2015;61(5):714–723.
49. Ritchie SC, Würtz P, Nath AP, Abraham G, Havulinna AS, Fearnley LG, et al. The biomarker GlycA is associated with chronic inflammation and predicts long-term risk of severe infection. Cell Syst. 2015;1(4):293–301.
50. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415–3537.
51. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720–3826.
52. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease. J Am Coll Cardiol. 2023;82(9):833–955.
53. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, Rab T, Tamis-Holland JE, Alexander JH, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI guideline for the management of patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2025;151(13):e771–e862.
54. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction (COLCOT). N Engl J Med. 2019;381(26):2497–2505.
55. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease (LoDoCo2). N Engl J Med. 2020;383(19):1838–1847.
56. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet (PREDIMED). N Engl J Med. 2018;378(25):e34.

57. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients (CLEAR Outcomes). N Engl J Med. 2023;388(15):1353–1364.
58. Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF, Mian R, Tyrwhitt J, Kedev S, et al. Colchicine in acute myocardial infarction (CLEAR-SYNERGY/OASIS 9). N Engl J Med. 2025;392(7):633–642.
59. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation. 2003;107(25):3133–3140.
60. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L, et al. Galectin3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. Circ Heart Fail. 2012;5(1):72–78.
61. Hagström E, James SK, Bertilsson M, Becker RC, Himmelmann A, Husted S, et al.; PLATO Investigators. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study. Eur Heart J. 2016;37(16):1325–1333.
62. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia (REDUCE-IT). N Engl J Med. 2019;380(1):11–22.

Capitolul 8. Frontiera terapeutică: țintirea inflamației

De la mecanism la practică – colchicină, blocada IL-1/IL-6 și medicina antiinflamatorie de precizie

8.1. Introducere: de ce țintim inflamația?

Capitolele anterioare au demonstrat că ateroscleroza nu este doar o boală a acumulării lipidice, ci o afecțiune inflamatorie cronică a peretelui arterial, în care retenția lipoproteinelor care conțin apolipoproteina B (apoB), activarea endotelială, recrutarea monocitelor și reprogramarea imunitară întrețin progresia plăcii. În plăcile vulnerabile, macrofagele, neutrofilele, limfocitele T și celulele musculare netede vasculare (1) participă la un microambient caracterizat prin activarea inflamazomului, eliberarea de citokine, stres oxidativ, eferocitoză ineficientă și degradarea matricei extracelulare. Rezultatul este subțierea capacului fibros, extinderea nucleului necrotic, hemoragia intraplacă și predispoziția la ruptură sau eroziune de placă (2–7,8).

Această viziune asupra aterosclerozei ca boală lipidico-inflamatorie este astăzi susținută ferm de literatura contemporană. Review-uri recente subliniază că retenția lipidică explică inițierea procesului, dar persistența și transformarea sa clinică sunt determinate de activarea căilor inflamatorii, de dialogul dintre imunitatea înnăscută și cea adaptativă și de incapacitatea peretelui arterial de a rezolva inflamația într-o manieră ordonată (7,9). Din această perspectivă, țintirea inflamației nu mai este o ipoteză marginală, ci o extensie logică a prevenției secundare moderne.

În sindroamele coronariene acute, inflamația nu este doar un fenomen local de placă, ci și un determinant al trombozei, al extinderii necrozei miocardice și al remodelării ventriculare ulterioare. Axa NLRP3–IL-1–IL-6, activarea neutrofilelor, formarea de capcane extracelulare neutrofilice (NETs) și activarea endotelială fac legătura între biologia plăcii și prognosticul pacientului. Astfel, inflamația devine a treia axă majoră a prevenției cardiovasculare, alături de lipide și tromboză (9,10).

8.1.1. Riscul inflamator rezidual – un concept clinic operațional

Legătura cu capitolul dedicat riscului rezidual este directă: un număr important de pacienți rămân expuși evenimentelor recurente în ciuda unui LDL-colesterol aflat la țintă, deoarece inflamația vasculară persistă (11). Acești pacienți definesc fenotipul de risc inflamator rezidual, adesea sugerat

de hsCRP sau IL-6 crescute, de antecedente de infarct miocardic, de boală aterosclerotică plurivasculară ori de comorbidități precum diabetul și boala cronică de rinichi (BCR). Analizele contemporane arată că inflamația reziduală poate avea o pondere prognostică comparabilă cu dislipidemia reziduală în practica curentă (9,12,13).

Această perspectivă transformă inflamația dintr-un epifenomen biologic într-un țintă terapeutică operațională. Pragul de hsCRP ≥ 2 mg/L sub statină optimă identifică pacienții la care intensificarea terapiei convenționale (statină de intensitate crescută, ezetimib, PCSK9i) nu este suficientă pentru controlul inflamației, fiind necesare strategii antiinflamatoare specifice (9,14,15). În studiile pivot precum CANTOS și ZEUS, această definiție populațională a fost adoptată ca criteriu de includere, validând operațional conceptul (15,16).

8.1.2. Când devine rațional să țintim inflamația?

Rațiunea clinică pentru terapia antiinflamatoare este cea mai puternică în boala aterosclerotică avansată, atunci când activitatea biologică a plăcii este evidentă și riscul de evenimente recurente rămâne crescut în ciuda terapiei standard. Subgrupurile cele mai sugestive sunt pacienții cu infarct miocardic recent, boală coronariană cronică simptomatică sau extensivă, evenimente recurente sub tratament optim, hsCRP persistent crescut și adesea comorbidități proinflamatorii precum diabetul, obezitatea viscerală sau BCR (6,9,17).

Țintirea inflamației devine cu atât mai rațională cu cât substratul lezional este mai activ: plăci bogate în lipide, fibroaterom cu capac subțire, remodelare pozitivă și stres biomecanic local crescut. Aceste fenotipuri exprimă nu doar vulnerabilitate structurală, ci și activitate imunobiologică intensă, ceea ce explică de ce pacientul inflamma-high/LDL-low poate beneficia de intervenții care reduc citokinele și cascada inflamatorie reziduală (9,18).

În schimb, în prevenția primară largă sau în leziunile foarte precoce, datele rămân insuficiente pentru a susține utilizarea largă a terapiilor antiinflamatoare specifice. Chiar și în prevenția secundară, logica actuală nu este tratarea tuturor pacienților cu antiinflamatoare, ci selectarea acelora la care inflamația pare o componentă dominantă și persistentă a riscului (9,19).

Mesaje-cheie

- Ateroscleroza este o boală lipidico-inflamatorie – retenția apoB inițiază, dar inflamația persistentă determină evoluția clinică.
- Riscul inflamator rezidual (hsCRP ≥ 2 mg/L sub statină optimă) definește populația-țintă pentru terapie antiinflamatorie specifică.
- Inflamația devine a treia axă a prevenției cardiovasculare moderne, alături de lipide și tromboză.
- Selecția pacientului este crucială: pacientul inflamma-high/LDL-low cu comorbidități proinflamatorii beneficiază maximal.

8.2. Ținte inflamatorii majore în ateroscleroză

Identificarea țintelor terapeutice viabile în ateroscleroză a urmat o evoluție în trei etape: descoperirea biologică (1990–2010), validarea translațională (2010–2017) și implementarea clinică (2017–prezent). Cele patru categorii principale de ținte sunt: (a) inflamazomul NLRP3 și citokinele din avalul său (IL-1β, IL-18), (b) IL-6 și axa hepatică de fază acută, (c) TNF-α și citokinele „secundare" și (d) chemokinele și subseturile celulare imune (4,9,20).

8.2.1. Inflamazomul NLRP3 și axa IL-1

Inflamazomul NLRP3 reprezintă una dintre cele mai coerente punți dintre biologia experimentală și terapeutica potențială în ateroscleroză. Activat de cristale de colesterol, stres oxidativ, eflux de potasiu, DAMPs (damage-associated molecular patterns) și leziune ischemică, NLRP3 declanșează activarea caspazei-1, maturarea IL-1β și IL-18 și inițierea piroptozei (21) – o formă litică de moarte celulară mediată de gasdermina D. În placa aterosclerotică, această axă intensifică recrutarea leucocitelor, activarea endotelială și fragilizarea capacului fibros, favorizând instabilitatea și tromboza (9,22,23).

Importanța NLRP3 depășește teritoriul plăcii. În ischemia miocardică și după infarct, activarea NLRP3 în cardiomiocite, fibroblaste și celule imune contribuie la extinderea leziunii, la leziunea de reperfuzie și la remodelarea ventriculară adversă. Din acest motiv, inhibiția căii NLRP3–IL-1 este atractivă deoarece ar putea influența simultan placa, trombul și răspunsul post-infarct (9,23).

Inhibitori direcți de NLRP3 – MCC950 (CRID3), OLT-1177 (dapansutrile), CY-09 – sunt în evaluare preclinică și în trialuri clinice de fază II, cu rezultate promițătoare pe modele de infarct miocardic, insuficiență cardiacă cu FE păstrată (HFpEF) și remodelare adversă post-IM (23,24). Avantajul potențial este blocarea selectivă a NLRP3 fără efecte asupra altor

inflamazoane (NLRC4, AIM2) sau asupra răspunsului imun adaptativ. Totuși, dovezile clinice robuste pentru reducerea MACE sub inhibitori direcți de NLRP3 sunt încă în așteptare; canalele aval (IL-1β, IL-6) rămân pentru moment cele mai validate ținte.

8.2.2. IL-6 și axa IL-1–IL-6–hsCRP

IL-6 ocupă o poziție centrală în rețeaua proinflamatorie aterosclerotică și poate fi privită atât ca biomarker, cât și ca țintă terapeutică. Situată în avalul activării IL-1 și al inflamazomului, IL-6 propagă răspunsul inflamator local și sistemic, stimulează sinteza hepatică de hsCRP, fibrinogen și amiloid seric A (SAA) și se asociază cu tromboză, remodelare și prognostic nefavorabil. Din aceste motive, IL-6 nu este doar o citokină suplimentară, ci un veritabil hub biologic între inflamazom, reacția de fază acută și evenimentele clinice (9,25,26).

Semnalizarea IL-6 are două căi principale: clasică (prin receptorul de membrană IL-6R, predominant pe hepatocite și leucocite – efect homeostatic) și trans-semnalizare (prin complexul IL-6/sIL-6R solubil pe celule fără IL-6R membranar, în special endoteliu și vase – efect predominant patogenic). Diferențierea terapeutică între cele două căi (de exemplu prin sgp130 – olamkicept) este o țintă farmacologică emergentă, care ar putea reduce efectele patogenice fără afectarea funcțiilor protectoare (25,26).

Valoarea IL-6 este dublă. Pe de o parte, nivelurile crescute semnalează risc inflamator rezidual și identifică pacienții cu boală activă biologic – metaanaliza Mendeliană a IL-6R demonstrează relație cauzală, nu doar asociativă, între semnalizarea IL-6 și ASCVD (26). Pe de altă parte, reducerea IL-6 obținută prin intervenții antiinflamatoare s-a corelat în analize clinice cu beneficii mai mari, sugerând că această axă este apropiată de mecanismul cauzal al protecției. De aici derivă interesul pentru strategii anti-IL-6 (tocilizumab, sarilumab, ziltivekimab, clazakimab) și pentru trialuri moderne precum ZEUS (15,25,26).

8.2.3. TNF-α și alte citokine

TNF-α are un rol patogenetic clar în ateroscleroză și în răspunsul inflamator post-infarct. El amplifică activarea endotelială, expresia moleculelor de adeziune (VCAM-1, ICAM-1), stresul oxidativ și remodelarea ventriculară. Cu toate acestea, experiența terapeutică acumulată până în prezent nu a furnizat un semnal clinic suficient de robust pentru a transforma blocada TNF-α într-o strategie standard în prevenția aterosclerotică (9,27).

Trialurile pivot ATTACH (27) (infliximab în ICC) și RENEWAL (27) (etanercept în ICC) au demonstrat fie absența beneficiului, fie creșterea mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu anti-TNF (27). Acest contrast cu CANTOS evidențiază o lecție importantă: nu orice mediator patogenic bine validat biologic devine automat o țintă terapeutică reușită. Relevanța patogenetică trebuie întotdeauna diferențiată de utilitatea clinică demonstrată. Explicații posibile pentru eșecul anti-TNF includ: dualitate funcțională a TNF-α (proapoptotic, dar și protector pentru capac fibros), cinetica diferită a inflamației acute vs cronice și efectele pleiotropice neașteptate (27,28).

Alte citokine – IL-17, IL-23, GM-CSF – au roluri patogenice complementare în ateroscleroză, dar utilizarea inhibitorilor specifici (secukinumab, ustekinumab) în prevenția cardiovasculară este în prezent absentă. Datele observaționale din psoriazis și artrita psoriazică sugerează un semnal de reducere a evenimentelor cardiovasculare sub anti-IL-17 și anti-IL-23, dar trialurile dedicate prevenției CV lipsesc (28).

8.2.4. Chemokine și celulele imune

Chemokinele și subpopulațiile celulare inflamatorii controlează recrutarea și poziționarea leucocitelor în peretele arterial și în miocardul lezat. Axe precum CCL2–CCR2 (monocite proinflamatorii), CCL5–CCR5 (limfocite T efectoare), CXCL1/CXCL2 (neutrofile) și alte căi de trafic leucocitar facilitează migrarea monocitelor, neutrofilelor și limfocitelor T către placa activă, favorizând instabilitatea, tromboza și răspunsul inflamator post-infarct (9,29).

Studii experimentale au demonstrat că blocada CCR2 (cenicriviroc, MLN1202) reduce încărcătura plăcii și inflamația vasculară în modele animale și, în trialuri mici de fază II, scade hsCRP la oameni – dar transferul către rezultate clinice rămâne neconfirmat (29). NETs (Neutrophil Extracellular Traps) constituie o țintă emergentă: inhibitori PAD4 (peptidilarginină deiminaza 4) și DNase recombinantă pot reduce trombogeneza și leziunea miocardică post-IM în modele preclinice (30).

Totuși, deși aceste căi sunt importante patogenic, până în prezent nu există terapii țintite pe chemokine sau pe subseturi imune cu impact clinic dovedit și utilizare standard în prevenția secundară aterosclerotică. Prin urmare, această zonă rămâne mai ales o punte către viitorul translațional, în care recrutarea imună ar putea deveni o țintă mai precisă și mai sigură (9,29).

Tabelul 8.1. Țintele inflamatorii majore în ateroscleroză și stadiul lor de dezvoltare clinică.

Țintă	**Mecanism**	**Agenți reprezentativi**	**Stadiu clinic**
NLRP3	Inhibitor direct al inflamazomului	MCC950, OLT-1177 (dapansutrile)	Fază II – preclinic/translațional
IL-1β	Anticorp monoclonal anti-IL-1β	Canakinumab	Validat (CANTOS) – neutilizat de rutină
IL-1α/β	Antagonist IL-1R recombinant	Anakinra	Studii mici post-IM (MRC-ILA)
IL-1R-IL-1Ra	Receptor solubil	Rilonacept	Pericardită recurentă; CV neclar
IL-6 (ligand)	Anticorp anti-IL-6	Ziltivekimab	Fază III (ZEUS, 2026)
IL-6R	Anticorp anti-IL-6R	Tocilizumab, Sarilumab	STEMI (date pilot); reumatologie
TNF-α	Anti-TNF	Infliximab, Etanercept	Eșec direct CV (ATTACH, RENEWAL)
CCR2	Antagonist receptor chemokină	Cenicriviroc, MLN1202	Fază II – biomarker only
NETs / PAD4	Inhibitor PAD4 / DNase	GSK484, DNase recombinantă	Preclinic
Microtubuli	Inhibitor polimerizare	Colchicină	Validat (COLCOT, LoDoCo2) – recomandat

Mesaje-cheie

- Axa NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP este cea mai validată cale terapeutică antiinflamatorie în ateroscleroză.
- CANTOS (canakinumab anti-IL-1β) – proof-of-concept istoric, dar nepractic de rutină (cost, infecții).
- Anti-TNF a eșuat în prevenția CV – relevanța patogenică nu garantează utilitatea clinică.
- Inhibitorii direcți NLRP3 (MCC950, dapansutrile) și anti-IL-6 (ziltivekimab) reprezintă frontiera actuală.
- Chemokinele și NETs sunt ținte emergente; impactul clinic robust rămâne de demonstrat.

8.3. Biomarkeri ai riscului inflamator rezidual

Stratificarea pacientului pentru terapie antiinflamatoare necesită identificarea biomarkerilor care reflectă activitatea biologică a bolii și care pot ghida decizia terapeutică. În capitolele anterioare s-au discutat în detaliat individual fiecare biomarker; aici discutăm rolul lor specific în orientarea terapiei antiinflamatoare, conform principiului "treat to target" care a transformat dislipidemia și hipertensiunea în domenii ghidate de obiective măsurabile.

8.3.1. hsCRP – cel mai practic biomarker

hsCRP rămâne biomarkerul inflamator cel mai utilizabil clinic pentru evaluarea riscului rezidual în ateroscleroză. Avantajele sale sunt disponibilitatea largă, costul redus, standardizarea analitică internațională (CRP-IS reference standard) și integrarea în marile programe clinice care au fundamentat conceptul de antiinflamație cardiovasculară (9,15,31). În CANTOS, reducerea hsCRP < 2 mg/L la 3 luni a fost predictor independent al beneficiului clinic, sugerând că hsCRP poate funcționa nu doar ca biomarker prognostic, ci și ca biomarker de răspuns la terapie (15).

Cu toate acestea, hsCRP nu trebuie interpretat izolat. Nivelurile sale pot fi influențate de infecții intercurente, boli inflamatorii sistemice, obezitate, BCR, fumat și obezitate viscerală. Variabilitatea intraindividuală este 30–50% între măsurători succesive – ceea ce impune confirmare prin test repetat la minimum 2 săptămâni distanță înainte de decizii terapeutice majore. Ghidurile actuale recomandă măsurători seriale sub statină optimă pentru identificarea fenotipului inflamator rezidual veritabil (9,31).

8.3.2. IL-6 – mai aproape de mecanismul cauzal

IL-6 este mai apropiată de mecanismul patogenic decât hsCRP și poate reflecta mai direct activitatea axei inflamatorii relevante pentru ateroscleroză. Studii Mendeliene randomizate au demonstrat că variațiile genetice în IL6R care reduc semnalizarea IL-6 se asociază cu reducerea riscului de boală coronariană – argument puternic pentru o relație cauzală, nu doar asociativă (25,26). În același timp, utilizarea sa clinică de rutină este încă limitată de disponibilitate, cost și lipsa unor praguri universal acceptate pentru ghidarea tratamentului (9,25).

Analizele contemporane sugerează că IL-6, hsCRP și LDL-colesterol surprind dimensiuni diferite ale riscului rezidual. De aceea, combinația lor poate caracteriza mai nuanțat pacientul vulnerabil decât oricare dintre acești

markeri interpretați izolat (9,26). În ZEUS, pragul de hsCRP ≥ 2 mg/L a fost completat de informația despre IL-6 (median 4,9 pg/mL la includere), demonstrând că populația cu boală CV ATS și BCR are simultan ambele componente ale axei inflamatorii activate (16).

8.3.3. Biomarkeri emergenți: GlycA, GDF-15, neopterin, suPAR

Dincolo de hsCRP și IL-6, biomarkerii emergenți încearcă să caracterizeze mai precis fenotipul inflamator. GlycA – semnal NMR compus al glicoproteinelor acetilate – oferă o „semnătură" inflamatorie cu reproductibilitate intraindividuală excelentă (CV < 5%) și asociere robustă cu evenimente cardiovasculare în cohorte mari (Women's Health Study, MESA) (32). GDF-15 reflectă stresul celular multisistem și este integrat în scorul ABC pentru fibrilația atrială (riscuri hemoragic și de AVC) (33).

Neopterin – produs al activării macrofagelor sub IFN-γ – este crescut în plăcile vulnerabile și prezice MACE post-SCA, dar utilizarea sa clinică rămâne limitată (34). suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor) este un marker integrativ al activării imune și endoteliale, asociat cu boală cardiovasculară și renală; reprezintă o țintă potențială pentru viitoare strategii diagnostice combinate (35).

8.3.4. Fenotipare multimodală – viziunea ZEUS și dincolo de ea

Viitorul stratificării riscului inflamator nu pare să aparțină unui singur biomarker, ci combinațiilor dintre biomarkeri, fenotip clinic și imagistică de placă. Un pacient cu boală coronariană documentată, boală cronică de rinichi, hsCRP persistent crescută și semne imagistice de placă vulnerabilă (LAP, FAI > -70,1 HU, low-attenuation plaque pe CCTA) are o probabilitate biologică mai mare de a beneficia de antiinflamație decât un pacient evaluat doar printr-o singură analiză de laborator (9,12,36).

Această abordare multimodală este importantă tocmai pentru a evita supratratarea. Nu toți pacienții cu boală coronariană și inflamație modestă au aceeași probabilitate de beneficiu, iar medicina de precizie presupune tocmai integrarea mai multor straturi de informație înainte de escaladarea terapiei.
Programul ZEUS exemplifică această filozofie prin selecția participanților: ASCVD documentată + BCR moderată/severă + hsCRP ≥ 2 mg/L – adică triada clinică-comorbiditate-biomarker (16).

Mesaje-cheie

- hsCRP rămâne biomarkerul cel mai utilizabil clinic – disponibil, standardizat, validat pentru ghidarea terapiei.
- IL-6 este mai apropiat de mecanismul cauzal (date Mendeliene), dar disponibilitate și praguri încă limitate.
- Biomarkeri noi (GlycA, GDF-15, suPAR) extind perspectiva, dar nu o înlocuiesc pe cea oferită de hsCRP.
- Selecția optimă combină biomarkeri + comorbidități + imagistică de placă (model ZEUS: ASCVD + BCR + hsCRP).

8.4. Dovezi clinice pentru țintirea inflamației

Tranziția de la conceptul biologic la utilizarea clinică a terapiei antiinflamatoare a fost realizată prin trei valuri de trialuri pivot: validarea principiului (CANTOS, 2017), implementarea pragmatică (COLCOT 2019, LoDoCo2 2020) și recalibrarea conceptului (CLEAR-SYNERGY/OASIS 9, nov 2024). În paralel, programe de fază III pentru biologice de nouă generație (ZEUS, anti-IL-6) urmează să livreze rezultate definitive în 2026–2027.

8.4.1. CANTOS – „proof-of-concept" istoric pentru blocada IL-1β

Cea mai solidă dovadă clinică de tip „proof-of-concept" pentru țintirea inflamației în ateroscleroză provine din CANTOS (15) (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study, NEJM 2017). În acest studiu, canakinumab – anticorp monoclonal anti-IL-1β – a fost evaluat la 10 061 pacienți cu infarct miocardic anterior și hsCRP ≥ 2 mg/L, urmăriți median 3,7 ani. Doza de 150 mg subcutanat la 3 luni a redus endpoint-ul primar compozit (deces CV, IM nonfatal, AVC nonfatal) cu 15% (HR 0,85; IC 95% 0,74–0,98; p = 0,021), fără modificarea LDL-colesterolului (15).

Importanța istorică a studiului este majoră: a demonstrat pentru prima dată că reducerea selectivă a inflamației poate modifica prognosticul aterosclerotic independent de scăderea lipidelor. Subanalizele au arătat că pacienții care au atins hsCRP < 2 mg/L sub canakinumab au avut beneficiul maxim (-25% MACE, -31% mortalitate CV), confirmând conceptul de „on-target inflammation reduction" (15). Surprinzător, canakinumab a fost asociat cu reducerea incidenței cancerului pulmonar (-67% pentru doza de 300 mg), semnal care a stimulat cercetarea anti-IL-1β în oncologie.

În același timp, CANTOS a evidențiat și limitele blocadei specifice de citokină: costuri foarte mari (~15 000 USD/an), acces dificil și un semnal de creștere a infecțiilor fatale (0,31 vs 0,18/100 persoană-ani; p = 0,02), inclusiv

sepsis. Astfel, deși a validat conceptual axa IL-1–IL-6–hsCRP ca țintă, studiul nu a transformat canakinumab într-o opțiune de rutină în cardiologie, ci mai ales într-o piatră de temelie conceptuală. FDA nu a aprobat canakinumab pentru indicație cardiovasculară în pofida rezultatelor pozitive (15,37).

Alte abordări ale blocadei IL-1, precum anakinra (antagonist IL-1R recombinant), au produs rezultate biologice încurajatoare și semnale favorabile pe remodelarea ventriculară în studii mici post-infarct (MRC-ILA Heart, VCU-ART, REDHART) (38). Anakinra a redus hsCRP, NT-proBNP și a îmbunătățit funcția ventriculară, dar baza de dovezi rămâne insuficientă pentru utilizare standard (38). Această experiență arată că reducerea biomarkerilor este importantă, dar nu echivalează automat cu validarea clinică prin reducere robustă de evenimente.

8.4.2. Colchicina – cea mai practică terapie antiinflamatoare

Colchicina este în prezent cea mai practică și ușor de implementat terapie antiinflamatoare din acest domeniu. Mecanistic, ea inhibă polimerizarea microtubulilor, migrarea neutrofilelor, activarea inflamazomului NLRP3 (indirect, prin disrupția traficului veziculelor), eliberarea de IL-1β și IL-18 și formarea NETs. Spre deosebire de terapiile biologice, colchicina are avantajul disponibilității universale, costului foarte redus (~50–100 EUR/an), administrării orale și experienței clinice îndelungate în alte boli inflamatorii (gută, febră mediteraneană familială, pericardită) (6,9).

COLCOT (2019) – colchicină post-infarct

COLCOT (39) (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial, NEJM 2019) a evaluat 4745 pacienți cu IM ≤ 30 zile randomizați la colchicină 0,5 mg/zi vs placebo, urmăriți median 22,6 luni. Endpoint-ul primar compozit (deces CV, resuscitare, IM, AVC, spitalizare cu angină ducând la revascularizare) a fost redus cu 23% (HR 0,77; IC 95% 0,61–0,96; p = 0,02), cu reduceri semnificative pentru AVC (-74%) și revascularizare urgentă (-50%) (39). Toleranța a fost bună, cu o ușoară creștere a pneumoniilor (0,9% vs 0,4%, p = 0,03).

LoDoCo2 (2020) – colchicină în boala coronariană cronică

LoDoCo2 (40) (Low-Dose Colchicine 2, NEJM 2020) a evaluat 5522 pacienți cu boală coronariană cronică stabilă (≥ 6 luni de la ultimul SCA) randomizați la colchicină 0,5 mg/zi vs placebo, urmăriți median 28,6 luni. Endpoint-ul primar compozit (deces CV, IM, AVC ischemic, revascularizare ischemică) a fost redus cu 31% (HR 0,69; IC 95% 0,57–0,83; p < 0,001), cu

reducere consistentă pentru toate componentele (40). Limita semnalată: ușoară creștere a mortalității non-cardiovasculare (HR 1,51; p = 0,047), cauză incertă, care a alimentat prudența ghidurilor americane (vezi 6.5).

CLEAR-SYNERGY/OASIS 9 – recalibrarea conceptului post- IM

CLEAR-SYNERGY/OASIS 9 (41) (NEJM 2024) a fost cel mai mare trial randomizat dedicat colchicinei: 7062 pacienți cu IM acut (≤ 72h post-PCI) randomizați 2×2 factorial la colchicină 0,5 mg/zi vs placebo + spironolactonă 25 mg/zi vs placebo, urmăriți median 3 ani. Endpoint-ul primar (deces CV, IM recurent, AVC, revascularizare ischemică) a fost NEUTRU: 322 (9,1%) din 3528 pacienți pe colchicină vs 327 (9,3%) din 3534 pe placebo (HR 0,99; IC 95% 0,85–1,16; p = 0,93) (41).

Reducerea hsCRP a fost confirmată (de la 14 la 3 mg/L vs 14 la 6 mg/L la 3 luni), demonstrând efectul biochimic. Incidența diareei a crescut sub colchicină (10,2% vs 6,6%), fără diferențe la infecțiile severe. Acest rezultat neutru a recalibrat optimismul: "every way we sliced it, the result was very neutral" – investigator principal Sanjit Jolly (41,42).

Implicații clinice ale CLEAR-SYNERGY: (a) beneficiul colchicinei pare mai consistent în prevenția secundară cronică (în SCC) decât în faza acută a IM, posibil din cauza co-medicației intensive (statine high-intensity, DAPT) care reduce deja inflamația; (b) cinetica colchicinei (inițiere tardivă în CLEAR-SYNERGY medie 1,6h post-PCI, dar dozaj insuficient pentru valul acut de citokine) și inflamatia exuberantă din STEMI pot depăși capacitatea antiinflamatorie a 0,5 mg/zi; (c) recomandările ghidurilor 2025 (ACC/AHA și ESC) au incorporat acest semnal – colchicina nu este recomandată sistematic post-SCA, dar continuă să fie considerată în SCC (41–43).

Meta-analize și viziune integrată

Meta-analiza actualizată Tardif et al. (2026) bazată pe peste 21 000 pacienți din trialurile colchicinei confirmă o reducere de ~25% a MACE la pacienții cu SCC, dar efect neutru post-SCA (44). Sintezele recente subliniază că LoDoCo2 și COLCOT diferă de CLEAR-SYNERGY prin momentul administrării (cronic vs acut), durată de tratament (luni vs ani) și co-medicație concomitentă (41,44).

8.4.3. Tocilizumab – blocada IL-6R în SCA

Tocilizumab, anticorp monoclonal anti-receptor IL-6 (IL-6R), a devenit una dintre strategiile cele mai interesante în sindroamele coronariene acute.

Trialul de fază II ASSAIL-MI (45) (Aanestad et al., 2021) a randomizat 199 pacienți cu STEMI la tocilizumab 280 mg IV vs placebo înainte de PCI primar; tocilizumab a redus „myocardial salvage index" – un surogat al dimensiunii infarctului la RMN cardiac la 3–7 zile (45). Datele publicate și sintezele recente sugerează scăderea răspunsului inflamator (hsCRP, IL-6), modificarea profilului monocitar (reducere monocite Ly6C-hi) și semnale favorabile asupra lezării miocardice în anumite contexte de STEMI sau NSTEMI (45,46).

Cu toate acestea, datele de outcome clinic dur rămân insuficiente pentru a recomanda utilizarea de rutină a tocilizumabului în infarctul miocardic acut. Costul, riscul infecțios (în special în primele 30 de zile post-administrare), administrarea intravenoasă și absența unui trial de outcome de fază III limitează implementarea. În prezent, această terapie trebuie privită ca promițătoare din punct de vedere mecanistic și translațional, dar încă neconsacrată în practica standard (45,46).

8.4.4. Ziltivekimab – frontiera anti-IL-6 și trialul ZEUS

Ziltivekimab, anticorp monoclonal direcționat împotriva ligandului IL-6 (nu a receptorului), este unul dintre cele mai promițătoare exemple de terapie antiinflamatoare de nouă generație. Studiile de fază II RESCUE (18) (Lancet 2021) au evaluat 264 pacienți cu ASCVD, BCR moderată (eGFR 15–59) și hsCRP ≥ 2 mg/L, randomizați la ziltivekimab 7,5/15/30 mg subcutanat lunar vs placebo. Doza de 15 mg a redus hsCRP cu 90%, IL-6 cu 35%, fibrinogenul cu 36% și SAA cu 86% – fără efecte adverse hematologice semnificative sau creștere a infecțiilor severe (25). Aceste rezultate au stimulat dezvoltarea trialului de outcome ZEUS.

ZEUS (16) (Ziltivekimab Cardiovascular Outcomes Trial, NCT05021835) este un studiu multinațional, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, event-driven. A inclus 6376 participanți cu ASCVD, BCR moderată/severă și hsCRP ≥ 2 mg/L, randomizați 1:1 la ziltivekimab 15 mg subcutanat lunar vs placebo (16). Caracteristicile de bază ale populației: eGFR mediu 44,5 mL/min/1,73 m², LDL-C mediu 77,7 mg/dL, hsCRP median 4,5 mg/L, IL-6 median 4,9 pg/mL – confirmând selecția de pacienți cu inflamație activă în pofida controlului lipidic optim (16).

Importanța acestui program este majoră deoarece testează explicit paradigma medicinei antiinflamatoare ghidate de biomarkeri: boală aterosclerotică documentată, comorbiditate proinflamatorie relevantă (BCR) și inflamație sistemică persistentă (hsCRP ≥ 2 mg/L). Dacă rezultatele vor fi pozitive, ZEUS poate oferi o abordare complet nouă pentru prevenția infarctului miocardic, AVC-ului, decesului cardiovascular și a declinului funcției renale la pacienți cu BCR (16,18). Rezultatele finale sunt așteptate în 2026–2027.

Tabelul 8.2. Trialurile pivot ale terapiei antiinflamatoare în ateroscleroză – sinteză comparativă.

Trial	An	Populație	Intervenție	Rezultat principal
CANTOS	2017	10 061 post-IM, hsCRP ≥ 2	Canakinumab 150 mg/ 3 luni SC	MACE -15% (HR 0,85; p=0,02)
COLCOT	2019	4745 post-IM ≤ 30 zile	Colchicină 0,5 mg/zi PO	MACE -23% (HR 0,77; p=0,02)
LoDoCo2	2020	5522 SCC	Colchicină 0,5 mg/zi PO	MACE -31% (HR 0,69; p<0,001)
RESCUE	2021	264 ASCVD + BCR+ hsCRP≥2	Ziltivekimab 15 mg SC lunar	hsCRP -92%; IL-6 -35% (fază II)
ASSAILMI	2021	199 STEMI	Tocilizumab 280 mg IV pre-PCI	Myocardial salvage index ↑
CLEAR-SYNERGY	2024–25	7062 post-IM ≤72h	Colchicină 0,5 mg/zi PO	MACE neutru (HR 0,99; p=0,93)
ZEUS	2026–27	6376 ASCVD + BCR + hsCRP≥2	Ziltivekimab 15 mg SC lunar	În desfășurare (fază III)

8.4.5. Dovezi imagistice și efecte asupra biologiei plăcii

Un argument suplimentar în favoarea terapiei antiinflamatoare provine din studii care au evaluat nu doar evenimentele clinice, ci și modificările biologice sau structurale ale plăcii. Substudiul OCT al LoDoCo2 și analize derivate din programele cu colchicină sugerează că tratamentul se poate asocia cu creșterea grosimii minime a capacului fibros coronarian (de la 78 ± 18 μm la 84 ± 22 μm, p = 0,02), ceea ce susține ideea unui efect favorabil asupra stabilității plăcii și nu doar asupra markerilor sistemici de inflamație (47).

Acest tip de dovadă este important deoarece creează o punte între rezultatele de laborator, evenimentele clinice și substratul lezional real. În ateroscleroză, mecanismul terapeutic devine mai credibil atunci când poate fi urmărit la nivelul plăcii, fie prin imagistică intracoronariană (OCT pentru grosimea capacului, IVUS pentru volum), fie prin tehnici de imagistică moleculară vasculară (18F-FDG PET pentru inflamație, 18F-NaF PET pentru microcalcificare activă) (36,48).

Substudiul EVAPORATE al REDUCE-IT (49,50) a demonstrat că icosapent etil 4 g/zi reduce volumul plăcii LAP (low-attenuation plaque) pe CCTA seriat la pacienții cu hipertrigliceridemie, sugerând un efect stabilizator independent de scăderea LDL-C (49). În paralel, studii pilot cu

semaglutidă (SELECT și substudii imagistice) (51) au sugerat reducerea inflamației perivasculare (FAI < -70,1 HU) sub agonist GLP-1, deschizând perspectiva unei modulări „cardio-metabolic-inflamatorii” integrate (51).

În plus, dezvoltarea PET vascular și a altor metode de evaluare a inflamației oferă posibilitatea ca în viitor răspunsul la terapia antiinflamatoare să fie monitorizat nu doar prin hsCRP, ci și prin biomarkeri imagistici ai activității de placă. Deși aceste abordări rămân în principal instrumente de cercetare, ele pot deveni esențiale pentru selecția pacienților și pentru validarea mecanistică a terapiilor de nouă generație (36,48).

Mesaje-cheie

- CANTOS (2017) – proof-of-concept istoric: reducerea selectivă a inflamației scade MACE independent de LDL-C.
- COLCOT (-23% MACE) și LoDoCo2 (-31% MACE) – validare clinică a colchicinei în prevenția secundară.
- CLEAR-SYNERGY/OASIS 9 (2024) – neutralitate post-IM acut; selecția pacientului contează esențial.
- RESCUE faza II: ziltivekimab reduce hsCRP cu 92% – ZEUS faza III va decide rolul anti-IL-6 (2026–27).
- Dovezi imagistice (OCT, FAI, EVAPORATE) confirmă efectul stabilizator al terapiei antiinflamatoare asupra plăcii.

8.5. Cine și când ar putea beneficia? Stratificarea pacientului

Selecția optimă a pacientului pentru terapie antiinflamatoare este momentul critic care diferențiază o intervenție rațională, ghidată de dovezi, de o extindere empirică a tratamentului. Stratificarea modernă combină trei dimensiuni: profilul clinic (boală documentată, evenimente anterioare), profilul biomarkeric (hsCRP, IL-6) și profilul de comorbiditate (BCR, diabet, obezitate viscerală). Doar suprapunerea celor trei dimensiuni identifică pacientul „inflamma-high” cu beneficiu probabilistic real (9,16,18).

8.5.1. Profilul pacientului inflamma-high / LDL-low

Cel mai plauzibil candidat pentru terapie antiinflamatoare este pacientul cu boală aterosclerotică documentată, LDL-colesterol bine controlat, dar cu inflamație persistentă și risc recurent crescut. Acest profil poate include: hsCRP $\geq$ 2 mg/L sub statină optimă, eventual IL-6 crescută, infarct miocardic anterior, boală coronariană multivasculară sau plurivasculară (carotidă, periferică), diabet, BCR moderată-severă și semne imagistice de placă vulnerabilă sau activă biologic (14,15,16).

Stratificarea optimă nu se bazează pe un singur biomarker, ci pe integrarea datelor clinice, de laborator și imagistice. Un pacient cu sindrom coronarian recent, LDL-C la țintă, hsCRP persistent crescut și multiple plăci cu caracteristici de vulnerabilitate (LAP, spotty calcification, positive remodeling, FAI > -70,1) reprezintă un exemplu tipic de teren în care inflamația contribuie semnificativ la riscul rezidual (9,36).

Există și fenotipul „LDL-C-high/inflammation-low", la care prioritatea rămâne intensificarea terapiei hipolipemiante (statină high-intensity + ezetimib + PCSK9i sau bempedoic acid) înainte de adăugarea anti-inflamatoarelor. Diferențierea celor două fenotipuri este esențială pentru alocarea resurselor terapeutice (52,53).

8.5.2. Rolul comorbidităților proinflamatorii

Comorbiditățile proinflamatorii reprezintă o piesă centrală în stratificarea pacientului. Boala cronică de rinichi (BCR)este deosebit de relevantă deoarece se asociază cu inflamație cronică de intensitate joasă, stres oxidativ, disfuncție endotelială, anomalii ale imunității înnăscute și risc aterosclerotic foarte înalt. Nu este întâmplător faptul că atât studiile de fază 2 (RESCUE), cât și programul ZEUS au selectat pacienți cu BCR ca populație țintă pentru inhibiția IL-6 (16,25).

Diabetul zaharat și obezitatea viscerală au o logică biologică similară. Ambele condiții amplifică producția de citokine (IL-1β, IL-6, TNF-α, CCL2) prin activarea inflamazomului NLRP3 în adipocite și macrofage tisulare, mențin activarea imunometabolică și pot explica de ce unii pacienți rămân cu hsCRP crescută chiar după controlul adecvat al lipidelor și al tensiunii arteriale. În aceste subgrupuri, inflamația este adesea mai mult decât un simplu marker: devine parte integrantă a mecanismului de risc rezidual (9,54).

Această observație are implicații practice. Pacientul cu SCC, diabet, BCR și hsCRP persistent crescut este mult mai aproape de modelul ideal pentru intervenție antiinflamatoare decât pacientul cu boală coronariană limitată și fără substrat proinflamator evident. Cu alte cuvinte, comorbiditățile nu sunt simple detalii de fond, ci elemente decisive pentru selecția terapiei (9,54,55).

Tabelul 8.3. Stratificarea pacientului pentru terapie antiinflamatoare – populații-țintă și opțiuni.

Profil clinic	Biomarkeri	Comorbidități	Opțiune terapeutică
Post-IM ≤ 30 zile	hsCRP ↑	–	Colchicină 0,5 mg/zi (COLCOT)
SCC	hsCRP ≥ 2 mg/L	DZ, obezitate	Colchicină 0,5 mg/zi (LoDoCo2; ESC IIa,A)

Profil clinic	Biomarkeri	Comorbidități	Opțiune terapeutică
Post-IM acut (≤ 72h)	Inflamație acută	–	Colchicină – NU de rutină (CLEAR-SYNERGY)
ASCVD + BCR	hsCRP ≥ 2 mg/L	BCR moderată	Ziltivekimab – investigațional (ZEUS)
Hipertrigliceridemie	TG ≥ 150 mg/dL	DZ, ASCVD	Icosapent etil 4 g/zi (REDUCE-IT)
ASCVD + obezitate	hsCRP ↑	IMC ≥ 27	Semaglutidă 2,4 mg/săpt (SELECT)
Statin-intolerant	LDL-C ↑ + hsCRP ↑	–	Bempedoic acid (CLEAR Outcomes)

8.5.3. Integrarea ghidurilor ESC, ACC/AHA și FDA

Ghidul ESC 2024 pentru managementul bolii coronariene cronice (SCC) a consolidat locul colchicinei în prevenția secundară la pacienți selectați cu boală coronariană ATS. Pentru prima dată, colchicina 0,5 mg/zi a primit recomandare de Clasă IIa, Nivel de evidență A pentru reducerea infarctului miocardic, accidentului vascular cerebral și necesarului de revascularizare (43,56,57).

Ghidul ESC 2023 pentru SCA recomandă optimizarea inflamatorie ca parte a prevenției secundare (58). Ghidul ACC/AHA 2023 pentru boala coronariană cronică este mai conservator: colchicină Clasă 2b, Nivel B-R pentru reducerea MACE la pacienți cu boală coronariană stabilă (59). Această diferență de clasă (IIa ESC vs 2b ACC/AHA) reflectă interpretarea diferită a datelor LoDoCo2, în special semnalul de creștere a mortalității noncardiovasculare. FDA a aprobat în iunie 2023 colchicina 0,5 mg/zi pentru reducerea riscului de IM, AVC, revascularizare coronariană și deces cardiovascular la pacienții adulți cu boală aterosclerotică stabilită sau cu multiplici factori de risc – un pas regulator important spre implementarea sistematică (60).

Declarația științifică ACC 2025 privind inflamația și boala cardiovasculară (Mensah et al., JACC) a formalizat conceptul de risc inflamator rezidual și a recomandat:

• Măsurarea hsCRP la pacienții cu ASCVD pentru identificarea celor cu risc rezidual.

• Intensificarea statinei (rosuvastatină 20–40 mg sau atorvastatină 40–80 mg) dacă hsCRP ≥ 2 mg/L, indiferent de nivelul LDL-C atins.

• Considerarea colchicinei 0,5 mg/zi în absența contraindicațiilor (eGFR < 30 mL/min/1,73 m², interacțiuni cu inhibitori puternici CYP3A4/P-gp).

• Optimizarea agresivă a stilului de viață ca pilon antiinflamator: activitate fizică ≥ 150 min/săpt, dietă mediteraneană sau DASH, omega-3, oprirea fumatului.

• Recunoașterea ziltivekimab (anti-IL-6) ca terapie emergentă, în așteptarea rezultatelor ZEUS (61,62).

Ghidul ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI 2025 pentru SCA a integrat semnalul CLEAR-SYNERGY și nu mai recomandă colchicina de rutină postSCA, dar permite continuarea la pacienții care erau deja sub colchicină pentru SCC, clasa 2b, B-R. Această poziționare reflectă lecția majoră: beneficiul colchicinei pare consolidat în prevenția secundară cronică, nu în faza acută a infarctului (63).

În schimb, terapiile biologice pe axele IL-1 sau IL-6 rămân în zona dovezii în dezvoltare. Există interes major pentru medicina ghidată de biomarkeri inflamatori, dar nu încă un consens pentru implementarea universală a unei strategii biomarker-to-treatment în toate formele de boală aterosclerotică (9,16,61).

8.5.4. Imagistica și selecția pacientului

Dezvoltările recente sugerează că imagistica inflamației și a vulnerabilității plăcii ar putea îmbunătăți selecția pacientului. Review-urile contemporane discută rolul markerilor de inflamație vasculară detectabili prin imagistică și posibilitatea de a integra aceste date cu biomarkerii sistemici și fenotipul clinic (9,48). Modalitățile imagistice relevante:

• CCTA + FAI pericoronarian (Fat Attenuation Index): atenuarea grăsimii periarteriale > -70,1 HU reflectă inflamația vasculară locală;s-a asociat cu o creștere de aproximativ 9 ori, respectiv 5,6 ori, a hazardului de deces cardiac comparativ cu FAI sub acest prag, în studiul CRISP-CT (64).

• 18F-FDG PET vascular: măsoară activitatea metabolică a macrofagelor; folosit ca biomarker imagistic al răspunsului la terapie antiinflamatoare în studii de fază II (48,65).

• 18F-NaF PET: măsoară microcalcificarea activă, biomarker al vulnerabilității plăcii (Joshi et al., Lancet 2014); studii recente extind aplicarea la evaluarea răspunsului sub colchicină și statine (48,66).

• OCT intracoronarian: măsoară direct grosimea capacului fibros (TCFA < 65 µm) – folosit ca surogat al stabilizării plăcii în trialuri imagistice secundare.

În practică, această abordare nu este încă standardizată, dar este relevantă conceptual. Ea întărește ideea că viitorul antiinflamației cardiovasculare aparține unei medicini de precizie în care biologia plăcii, biomarkerii și comorbiditățile sunt evaluate împreună, nu separat. Pe termen

mediu, integrarea unui scor compozit „PHENO-INFLAMM” (clinic + biomarkeric + imagistic) ar putea permite alocarea terapiilor antiinflamatoare mai eficiente la pacienții cu probabilitatea cea mai mare de beneficiu (9,48).

Mesaje-cheie

- Pacientul „inflamma-high/LDL-low” cu comorbidități proinflamatorii (BCR, DZ, obezitate) este candidatul ideal.
- ESC 2024: colchicină 0,5 mg/zi în SCC – Clasă IIa, Nivel A (recomandare mai puternică decât ACC/AHA 2023: 2b, B-R).
- FDA 2023 a aprobat colchicina pentru prevenția secundară aterotrombotică – pas regulator major.
- ACC/AHA 2025 SCA: colchicină NU de rutină post-SCA (Clasă III) – integrare a CLEAR-SYNERGY.
- Imagistica (FAI, FDG-PET, OCT) poate rafina selecția pacientului – în prezent rezervată cercetării.

8.6. Riscuri, monitorizare și limitări

Orice strategie de țintire a inflamației presupune costuri biologice și clinice. Înțelegerea profilului de risc și implementarea unui plan de monitorizare adecvat sunt prerequisite pentru utilizarea sigură a terapiilor antiinflamatoare în practica cardiovasculară.

8.6.1. Riscurile terapiei antiinflamatoare specifice

Pentru terapiile biologice (canakinumab, anti-IL-6), principala preocupare este riscul infecțios, la care se adaugă costurile mari (15 000–50 000 USD/an) și accesibilitatea limitată. CANTOS a documentat creșterea incidenței infecțiilor fatale (0,31 vs 0,18/100 persoană-ani), inclusiv sepsis, fungemii și pneumonii grave (15). Aceste riscuri sunt amplificate la pacienții imunocompromiși, vârstnici, diabetici sau cu BCR avansată. Pentru ziltivekimab, datele de siguranță din RESCUE faza II au fost favorabile, fără creșterea infecțiilor severe – datele finale de siguranță vor veni din ZEUS (16,25).

Pentru colchicină, cele mai frecvente probleme sunt:

• Intoleranță gastrointestinală (diaree 10% în CLEAR-SYNERGY vs 6,6% placebo; grețuri, dureri abdominale), de obicei tranzitorie în primele săptămâni.

• Interacțiuni medicamentoase semnificative cu inhibitori puternici CYP3A4 (claritromicină, ketoconazol, ritonavir, ciclosporină) și P-glycoprotein – risc de intoxicație colchicinică (mialgii, miopatie, citopenii, neuropatie).

• Miotoxicitate (mialgii, creșterea CK, rar rabdomioliză) – risc crescut în combinație cu statine la doze mari, în special simvastatină sau atorvastatină 80 mg.

• Toxicitate hematologică (leucopenie, trombocitopenie) – rară, dar posibilă la pacienți cu BCR avansată.

• Neutropenie după doze mari sau supradozaj accidental.

Aceste aspecte devin mai relevante la vârstnici (> 75 ani), la pacienții fragili, la cei cu BCR (eGFR < 30 mL/min/1,73 m² – contraindicație relativă) și la cei cu polimedicație. Reducerea dozei la 0,5 mg la 2 zile poate fi luată în considerare la pacienții cu intoleranță sau eGFR 30–50 mL/min. Prin urmare, terapia antiinflamatoare nu trebuie privită ca o simplă extensie automată a tratamentului standard, ci ca o intervenție care necesită selecție și supraveghere (6,9,39,41).

8.6.2. Monitorizarea în practica reală

Monitorizarea trebuie adaptată terapiei alese și profilului pacientului. În practica reală, este rezonabilă evaluarea periodică a hemoleucogramei, funcției renale, transaminazelor și a posibilelor interacțiuni medicamentoase atunci când se prescrie colchicină pe termen lung (6,9). Algoritm propus de monitorizare pentru colchicină:

• Înainte de inițiere: hemoleucogramă, creatinină/eGFR, transaminaze, CK, revizuirea medicației concomitente pentru excluderea interacțiunilor CYP3A4/P-gp.

• La 1 lună: reevaluare clinică (toleranță GI, mialgii), repetare hemoleucogramă și CK dacă apar simptome.

• La 3 luni: hsCRP pentru documentarea răspunsului inflamator, hemoleucogramă, funcție renală, transaminaze.

• La 6–12 luni: evaluare anuală, ajustare doză sau întrerupere dacă apar evenimente adverse sau dacă lipsa răspunsului inflamator persistă (hsCRP rămâne ≥ 2 mg/L după 6 luni).În plus, reevaluarea biomarkerilor inflamatori poate fi utilă pentru a documenta persistența riscului inflamator, dar în prezent nu există un algoritm universal standardizat de tip „tratament pâna la țintă” pe hsCRP sau IL-6 pentru toate situațiile clinice. Aceasta reprezintă una dintre limitele practice actuale ale domeniului. Datele din CANTOS sugerează că pacienții la care hsCRP scade sub 2 mg/L pe canakinumab au cel mai mare beneficiu clinic, ceea ce ar putea justifica o strategie „treat-to-target hsCRP < 2 mg/L” în viitor (9,15).

8.6.3. Stilul de viață și inflamația reziduală

Deși accentul acestui capitol cade pe terapiile farmacologice, inflamația cardiovasculară nu poate fi separată de intervențiile asupra stilului de viață. Declarația științifică ACC din 2025 subliniază că activitatea fizică regulată, modelul alimentar mediteranean sau DASH, reducerea greutății corporale, oprirea fumatului și controlul factorilor comportamentali pot diminua inflamația sistemică și potențialul aterotrombotic global (61,67,68). Date specifice:

• Activitate fizică aerobă ≥ 150 min/săpt – reduce hsCRP cu 15–30% în cohorte mari (Women's Health Study).

• Dietă mediteraneană (PREDIMED) (67) – reduce evenimentele CV cu 30%, parțial prin mecanisme antiinflamatorii.

• Reducerea greutății cu 5–10% – reduce IL-6, TNF-α și hsCRP semnificativ.

• Oprirea fumatului – reduce hsCRP cu ~30% la 6 luni post-oprire.

• Omega-3 (EPA/DHA ≥ 2 g/zi) – reduce TG, hsCRP modest, MACE 25% în REDUCE-IT cu icosapent etil 4 g/zi.

Această perspectivă este importantă deoarece amintește că hsCRP crescută nu trebuie interpretată exclusiv ca o invitație la biologice sau colchicină. Uneori, inflamația reziduală este expresia adipozității viscerale, a sedentarismului, a fumatului sau a unui control metabolic insuficient, iar optimizarea acestor componente poate avea efecte antiinflamatoare reale și clinice relevante (61,67).

Prin urmare, terapia antiinflamatoare farmacologică trebuie integrată într-o strategie mai largă de reducere a inflamației sistemice. În absența acestei integrări, există riscul de a supraestima rolul moleculei și de a subestima importanța substratului metabolic și comportamental care întreține activarea inflamatorie (61,67).

8.6.4. De ce nu toți pacienții?

Există mai multe motive pentru care țintirea inflamației nu poate fi extrapolată automat la toți pacienții cu ateroscleroză:

În primul rând, inflamația are și funcții protectoare și reparatorii, mai ales în faza post-infarct, în vindecarea miocardică și în îndepartarea detritusurilor. Inhibiția excesivă sau neselectivă poate fi dăunătoare – vezi eșecul anti-TNF, care a interferat cu repararea adversă post-IM. În al doilea rând, răspunsul inflamator este heterogen între pacienți și nu toți au același profil biomarkeric, același fenotip de placă sau același potențial de beneficiu (9,19,28).

În plus, costul, siguranța, accesibilitatea și lipsa dovezilor robuste în prevenția primară generală limitează deocamdată utilizarea pe scară largă. Pacienții cu risc cardiovascular scăzut sau intermediar, hsCRP normal sau ușor crescut și fără comorbidități proinflamatorii nu au baza de dovezi pentru terapia antiinflamatoare specifică – la ei, prevenția primară clasică (statine, controlul TA, stil de viață) rămâne suficientă (9,61).

Tocmai această selecție atentă diferențiază o strategie modernă și rațională de o extindere empirică a tratamentului antiinflamator. „Inflamația ca țintă" nu înseamnă „antiinflamator pentru toți" – înseamnă „antiinflamație ghidată de biologia individuală a pacientului" (9,61).

Mesaje-cheie

- Colchicina: GI intolerance + interacțiuni CYP3A4 + miotoxicitate; contraindicată în eGFR < 30.
- Biologice anti-IL-1/IL-6: cost mare + risc infecțios – utilizare doar în populații selectate.
- Monitorizare standard: hemoleucogramă, eGFR, transaminaze, CK, hsCRP la 1, 3, 12 luni.
- Stilul de viață (exercițiu, dietă, oprirea fumatului) – pilonul antiinflamator de bază obligatoriu.
- Inflamația are și funcții reparatorii – inhibiția neselectivă poate fi dăunătoare (eșec anti-TNF).

8.7. Țintirea inflamației în context: combinația cu LDL-C și antitrombotic

În boala aterosclerotică avansată, prevenția secundară eficientă este rareori monocauzală. Scăderea agresivă a LDL-colesterolului rămâne fundația, controlul trombozei reduce probabilitatea evenimentului acut, iar modularea inflamației poate reduce instabilitatea biologică a plăcii și a pacientului vulnerabil. Acest model triplu-axial reflectă realitatea patogenică: placa se formează și se complică prin interacțiunea dintre lipide, inflamație și tromboză, astfel încât și tratamentul trebuie gândit integrativ (43,61).

8.7.1. Axa lipidică – fundația prevenției secundare

Tratamentul lipidic rămâne piatra de temelie a prevenției aterosclerotice. Țintele actuale (ESC 2024 SCC): LDL-C < 55 mg/dL la pacienții cu risc foarte înalt (post-IM, ASCVD documentată) și reducere ≥ 50% față de inițial. Statinele de intensitate înaltă (rosuvastatină 20–40 mg, atorvastatină 40–80 mg) sunt prima linie; ezetimibul (IMPROVE-IT) (69) și

inhibitorii PCSK9 (FOURIER (70,71), ODYSSEY OUTCOMES (72), GLAGOV (73)) intensifică efectul; bempedoic acid (CLEAR Outcomes) (74) reprezintă alternativă în intoleranță (43,53).

Statinele au efecte pleiotropice antiinflamatorii (75) – reduc hsCRP cu 15–30%, MMP-9, activarea endotelială și producția de IL-6. JUPITER (76) (2008) a demonstrat că rosuvastatină 20 mg reduce MACE cu 44% la indivizi cu LDL-C < 130 mg/dL dar hsCRP ≥ 2 mg/L – primul trial care a folosit hsCRP ca criteriu de selecție pentru prevenția primară (76). Inhibitorii PCSK9 reduc hsCRP modest (10–15%) (77); bempedoic acid reduce hsCRP cu ~22% în CLEAR Outcomes (70,74).

8.7.2. Axa antitrombotică – controlul trombozei

Strategia antitrombotică modernă include antiplachetar dual (DAPT) post-PCI, antiplachetar simplu pe termen lung (aspirină 75–100 mg sau clopidogrel/ticagrelor), și – la pacienții cu boală aterosclerotică polivasculară – terapie dual cu doză mică de rivaroxaban + aspirină (COMPASS, 2017) (78). COMPASS a demonstrat că rivaroxaban 2,5 mg × 2/zi + aspirină reduce MACE cu 24% vs aspirină monoterapie la pacienții cu boală coronariană ATS și/sau boală arterială periferica, cu o creștere modestă a sângerărilor (78).

Există suprapunere mecanică interesantă între inflamație și tromboză: IL-6 promovează producția hepatică de factori de coagulare (fibrinogen, F-VIII), iar plachetele activate eliberează CCL5, CXCL4 și factori inflamatori. Acest concept de „tromboinflamație" sugerează că strategiile combinate pot avea efecte sinergice – colchicina + DAPT, sau anti-IL-6 + anticoagulant – dar dovezile clinice specifice rămân de stabilit (79).

8.7.3. Axa antiinflamatorie – al treilea pilon

În practică, modelul triplu-axial înseamnă că antiinflamația nu înlocuiește nici terapia hipolipemiantă intensivă, nici strategia antitrombotică, ci se adaugă la acestea la pacienții atent selectați. Pacientul cu foarte înalt risc poate necesita simultan:

• LDL-C la ținte foarte joase (statină high-intensity + ezetimib ± PCSK9i sau bempedoic acid).

• Antiagregare/anticoagulare conform contextului (DAPT post-SCA, rivaroxaban low-dose în BAP).

• Antiinflamație în prezența hsCRP ≥ 2 mg/L (colchicină 0,5 mg/zi; ziltivekimab dacă BCR – investigațional).

• Terapii cardio-metabolice (SGLT2i, GLP-1 RA) în DZ sau IC.

• Stil de viață antiinflamator (exercițiu, dietă, oprirea fumatului).

Viitorul apropiat al prevenției cardiovasculare va depinde probabil de combinarea acestor axe într-un model de tratament personalizat, bazat pe povara plăcii, biomarkeri și profil clinic. Conceptul de „polypill" preventiv aterosclerotic – care ar putea include într-o singură formulare statină, aspirină și (în viitor) o componentă antiinflamatorie – este o ipoteză activă de cercetare (9,61,80).

Tabelul 8.4. Modelul triplu-axial al prevenției secundare aterosclerotice – combinarea terapiilor.

Axă	**Țintă primară**	**Agenți de bază**	**Adăugări selective**
Lipidică	LDL-C < 55 mg/dL; ApoB < 65	Statină highintensity	Ezetimib, PCSK9i, bempedoic acid
Antitrombotică	Prevenire eveniment trombotic	Aspirină 75–100 mg	DAPT post-PCI; rivaroxaban dual
Antiinflamatorie	hsCRP < 2 mg/L	Stil viață + statină	Colchicină 0,5 mg/zi; ziltivekimab*
Cardiometabolică	HbA1c < 7%; greutate	SGLT2i, GLP-1 RA în DZ	Semaglutidă 2,4 mg în obezitate
Lipoprotein(a)	Lp(a) < 50 mg/dL	– (în așteptare)	Pelacarsen, olpasiran (fază III)

* ziltivekimab – investigațional, în așteptarea ZEUS (2026–27).

8.7.4. Conceptul de prevenție secundară pe termen lung

Un aspect adesea subliniat insuficient este acela că antiinflamația cardiovasculară nu trebuie gândită doar ca intervenție pe termen scurt după un eveniment coronarian, ci ca posibilă componentă a prevenirii secundare de durată. Meta-analizele recente asupra colchicinei, bazate pe peste 21 000 de pacienți din trialuri randomizate, sugerează o reducere relativă de aproximativ 25% a MACE, cu scăderi importante ale infarctului miocardic, accidentului vascular cerebral ischemic și revascularizării coronariene urgente (44).

Aceste date întăresc ideea că beneficiul potențial al antiinflamației nu se limitează la faza imediat post-eveniment, ci poate continua în perioada stabilizată a bolii aterosclerotice. Tocmai de aceea, discuția despre durata optimă a tratamentului, persistența beneficiului și relația cu aderența pe termen lung devine din ce în ce mai relevantă pentru practica curentă (6,44).

În același timp, rezultatele neutre ale unor studii precum CLEARSYNERGY au temperat entuziasmul pentru extrapolarea automată a beneficiului în toate contextele de infarct acut. Lecția este că durata tratamentului, momentul inițierii și profilul exact al pacientului influențează major eficacitatea observată și nu permit generalizări simpliste (41,44). Datele de urmărire pe termen lung din LoDoCo2 și COLCOT (5–7 ani) vor fi esențiale pentru a confirma persistența beneficiului și absența semnalelor de siguranță.

Mesaje-cheie

- Prevenția secundară modernă: model triplu-axial – lipidic + antitrombotic + antiinflamator.
- Statinele au efecte pleiotropice antiinflamatorii (-20% hsCRP); JUPITER a fundamentat conceptul.
- Inflamația și tromboza se intersectează biologic (tromboinflamație) – strategii combinate sunt o frontieră.
- Antiinflamația este complementară, nu substitutivă – adăugată la statină/antitrombotic la pacienți selectați.
- Meta-analiza colchicinei (>21 000 pacienți): -25% MACE în CCD cronică – beneficiu pe termen lung.

8.8. Perspective viitoare

8.8.1. Pipeline-ul terapeutic – molecule și strategii noi

Pipeline-ul terapeutic antiinflamator rămâne foarte activ. Inhibitorii direcți de NLRP3, strategiile anti-IL-6 și moleculele care modulează tromboinflamația sau NETs încearcă să depășească limitele terapiilor existente și să ofere o țintire mai precisă a pacienților cu boală biologic activă (9,23). Interesul pentru această zonă este alimentat de ideea că interferența mai aproape de nodurile centrale ale rețelei inflamatorii ar putea produce beneficii superioare cu costuri biologice acceptabile. Molecule și strategii în dezvoltare:

• Inhibitori NLRP3 orali: dapansutrile (OLT-1177) – în fază II în pericardita recurentă și HFpEF; selnoflast – în dezvoltare pentru ASCVD; rezultate cardiovasculare definitive așteptate post-2027.

• Anticorpi anti-IL-6: ziltivekimab (ZEUS, fază III, 2026–27); clazakimab – fază II în BCR; t ocilizumab – utilizare punctuală în SCA.

• Anti-PCSK9 + antiinflamație combinată: studii pilot cu inclisiran (siRNA anti-PCSK9) + colchicină – efecte aditive pe biologia plăcii.

• Inhibitori PAD4 (anti-NETs): GSK484, BB-Cl-amidine – preclinic; rolul în SCA și tromboza coronariană.

• Modulatori ai lipoprotein(a): pelacarsen (antisense), olpasiran, lepodisiran – reduc Lp(a) cu 80–95%, cu efect putenial anti-inflamator vascular.

• Vaccinuri anti-apoB100 sau anti-PCSK9 – strategie de imunoterapie activă, în faze foarte timpurii.

• Dacă rezultatele ZEUS vor fi pozitive, domeniul ar putea trece de la o terapie antiinflamatoare relativ nespecifică și ieftină, reprezentată de colchicină, la o strategie biologică mai țintită, biomarker-driven și orientată către subgrupuri foarte bine definite (ASCVD + BCR + hsCRP ≥ 2). Această tranziție ar apropia cardiologia antiinflamatoare de modelul medicinei de precizie deja familiar în alte domenii precum oncologia și reumatologia (9,16).

8.8.2. Imagistica inflamației vasculare

Imagistica inflamației vasculare reprezintă una dintre cele mai interesante frontiere ale domeniului. Tehnici precum 18F-FDG PET/CT au demonstrat că activitatea inflamatorie a plăcii poate fi detectată și cuantificată in vivo, oferind un posibil marker al vulnerabilității vasculare și al răspunsului la tratament (48,65). Studiul Dal-Plaque (48) a demonstrat că 18F-FDG poate cuantifica modificările inflamației sub terapie antiinflamatoare; trialurile cu colchicină și ziltivekimab au folosit FDG-PET ca biomarker secundar.

Review-urile recente asupra radiotrasorilor emergenți sugerează că viitorul nu se va limita la FDG, ci va include trasori mai specifici pentru:

• Activarea macrofagică: 68Ga-DOTATATE (somatostatin receptor 2, SSTR2) – selectiv pentru macrofage M1; mai specific decât FDG.

• Receptorul CXCR4 al chemokinelor: 68Ga-Pentixafor – marker al inflamației vasculare active.

• Microcalcificare activă: 18F-NaF – validat în Joshi et al. (Lancet 2014).

• Activitatea fibroblastică: 68Ga-FAPI (Fibroblast Activation Protein Inhibitor) – explorare a remodelării post-IM.

Aceste dezvoltări pot permite o caracterizare mai fină a biologiei plăcii și o evaluare mai fidelă a efectelor terapeutice țintite (65,66). Deși utilitatea clinică de rutină este încă limitată de cost, disponibilitate și lipsa standardizării, impactul conceptual este major. Imagistica moleculară poate deveni elementul care leagă biomarkerii sistemici de boala locală și, implicit, poate îmbunătăți selecția pacienților pentru antiinflamație de precizie.

8.8.3. ACC 2025 și maturizarea conceptului de risc inflamator

Declarația științifică ACC din 2025 reprezintă un moment important de maturizare a domeniului, deoarece formulează explicit ideea că dovezile care leagă inflamația de boala cardiovasculară aterosclerotică nu mai sunt exploratorii, ci clinic acționabile. Documentul subliniază că hsCRP rămâne un predictor puternic al evenimentelor recurente chiar la pacienții tratați cu statine și discută recomandări de screening, evaluare și stratificare a riscului inflamator în practica cardiovasculară (61,62).

Valoarea acestui document este dublă. Pe de o parte, el legitimează utilizarea clinică a inflamației ca dimensiune reală a riscului cardiovascular. Pe de altă parte, atrage atenția că nu toate trialurile antiinflamatoare au fost pozitive și că recomandările largi trebuie să rămână ancorate în dovezi specifice pentru fiecare terapie. Mesajul ACC 2025 este de echilibru: inflamația trebuie căutată, măsurată și înțeleasă mai bine, dar tratamentul ei trebuie individualizat și bazat pe dovezi, nu pe extrapolare biologică simplă (61,62).

8.8.4. Medicina de precizie și fenotiparea inflamatorie

Următoarea frontieră în terapia antiinflamatoare cardiovasculară este fenotiparea inflamatorie – caracterizarea precisă a profilului inflamator individual al pacientului pentru a orienta terapia. Conceptul implică combinarea:

- Biomarkerilor sistemici (hsCRP, IL-6, IL-1β, GDF-15, GlycA, NLR, SII).
- Caracteristicilor genetice (polimorfisme IL6R, IL1B, CRP – Mendelian randomization).
- Imagisticii moleculare (FAI, FDG-PET, NaF-PET).
- Fenotipului celular (flow cytometry pentru monocite Ly6C-hi, neutrofile activate, Treg).
- Microbiomul intestinal (TMAO, lipopolizaharide circulante) – axa „gut-heart" inflamatorie.

Această abordare ar putea identifica subgrupuri specifice de pacienți cu beneficii maximale pentru fiecare terapie: pacienții cu „semnătură IL-6 dominantă" pentru ziltivekimab, cei cu „semnătură NLRP3 dominantă" pentru inhibitorii NLRP3, cei cu „semnătură NETotică" pentru anti-PAD4 (9,80). Implementarea clinică va necesita standardizare, costuri reduse și integrare în sistemele de decizie clinică – un orizont de 5–10 ani.

În paralel, dezvoltarea inteligenței artificiale și a algoritmilor de machine learning pentru integrarea datelor multidimensionale (imagistic + biomarkeric + genomic) ar putea accelera tranziția către medicină de precizie cardiovasculară. Pe termen mediu, succesul real al domeniului nu va fi dat doar de apariția unor molecule noi, ci de capacitatea de a identifica exact pacientul la care inflamația contribuie decisiv la riscul rezidual și poate fi modulată în siguranță (9,80).

Mesaje-cheie

- Pipeline activ: inhibitori NLRP3 orali (dapansutrile, selnoflast), anti-IL-6 (ziltivekimab, clazakimab), anti-NETs.
- ZEUS (2026–27) ar putea transforma anti-IL-6 într-o terapie validată pentru ASCVD + BCR + hsCRP ≥ 2.
- Imagistica moleculară (FAI, SSTR2, CXCR4) – rafinează selecția pacientului și monitorizarea răspunsului.
- ACC 2025: inflamația = dimensiune reală a riscului CV; tratamentul rămâne individualizat și bazat pe dovezi.
- Fenotiparea inflamatorie (multi-omics + AI) – frontiera de 5–10 ani a medicinei de precizie cardiovasculare.

8.9. Concluzii

Țintirea inflamației marchează trecerea de la o cardiologie centrată exclusiv pe lipide și stenoză la o cardiologie care recunoaște rolul activ al imunității în destabilizarea plăcii și în recurența evenimentelor ischemice. Dovezile existente arată că inflamația nu este doar un marker de severitate, ci și o țintă terapeutică autentică, în special prin axa NLRP3–IL-1β–IL-6 și prin strategiile antiinflamatoare validate clinic (9,15,39,40).

În prezent, colchicina ocupă locul cel mai practic în această paradigmă: cost redus, administrare orală, experiență clinică largă și validare în două trialuri pivot (COLCOT, LoDoCo2). Ghidul ESC 2024 pentru boala coronariană cronică a consolidat această poziționare prin recomandarea de Clasă IIa, Nivel A pentru colchicină 0,5 mg/zi în prevenția secundară a pacienților selectați cu boală coronariană aterosclerotică. FDA a aprobat colchicina pentru indicație cardiovasculară în 2023, un pas regulator major. Ghidul ACC/AHA 2023 SCC a adoptat o poziție mai prudentă (Clasă 2b, Nivel B-R) (43,59,60).

Cu toate acestea, lecția CLEAR-SYNERGY/OASIS 9 este esențială: colchicina inițiată în faza acută post-IM nu reduce MACE, contrastând cu beneficiul observat în SCC cronică (LoDoCo2) sau în SCA recent (COLCOT). Această observație recalibrează entuziasmul și subliniază importanța selecției pacientului, a momentului inițierii și a duratei tratamentului. Ghidurile ACC/AHA 2025 SCA au integrat acest semnal – colchicina nu este recomandată sistematic post-SCA (41,63).

Terapiile biologice – canakinumab (anti-IL-1β, validat istoric prin CANTOS), tocilizumab (anti-IL-6R, date pilot în STEMI), ziltivekimab (antiIL-6 ligand, RESCUE faza II) – rămân rezerva unei cardiologii de înalt risc și de mare precizie. Trialul ZEUS de fază III, cu 6376 participanți

ASCVD + BCR + hsCRP ≥ 2 mg/L, va furniza în 2026–2027 datele decisive pentru a stabili dacă blocada IL-6 va reprezenta următoarea etapă majoră după colchicină în prevenția aterosclerotică (15,16,25,45).

Declarația științifică ACC 2025 privind inflamația și boala cardiovasculară formalizează acest cadru și consacră imunocardiologia ca disciplină integratoare. Recomandările sale practice – măsurarea hsCRP, intensificarea statinei dacă hsCRP ≥ 2 mg/L indiferent de LDL-C, considerarea colchicinei, optimizarea stilului de viață antiinflamator – oferă un algoritm operațional pentru clinicianul de azi (61,62).

Limitările domeniului rămân semnificative: lipsa de specificitate a hsCRP, variabilitatea intraindividuală, capacitatea predictivă adițională modestă peste scorurile clinice, costul biologicelor, riscul infecțios al imunomodulării, prudența la pacienții fragili și absența unui algoritm „treat-to-target" universal validat. Aceste limitări impun selecția judicioasă a pacienților și o atitudine integrativă, nu o extrapolare automată.

Viitorul va depinde de stratificarea mai bună a pacientului vulnerabil prin fenotipare multimodală (biomarkeri + imagistică + comorbidități), de integrarea biomarkerilor și a fenotipurilor de placă și de capacitatea de a combina rațional controlul lipidelor, inflamației și trombozei într-o prevenție cu adevărat personalizată. În această perspectivă, programe precum ZEUS pot deveni decisive pentru a stabili dacă terapia anti-IL-6 va reprezenta următoarea etapă majoră după colchicină, iar imagistica moleculară (FAI, FDG-PET, SSTR2, CXCR4) ar putea oferi instrumente de selecție și monitorizare de precizie (9,16,48,61).

În ansamblu, capitolul susține o schimbare de paradigmă: de la „artera îngustată" și „LDL-C la țintă" către un model triplu-axial – lipidic + antitrombotic + antiinflamator – integrat într-o medicină cardiovasculară personalizată. Pacientul aterosclerotic al deceniului următor va fi evaluat prin profil lipidic (LDL-C, ApoB, Lp(a)), metabolic (HbA1c, eGFR, microbiom), inflamator (hsCRP, IL-6, GlycA, GDF-15) și prin biologia plăcii (CCTA + FAI, FDG-PET, OCT). Tratamentul va combina selectiv statină high-intensity, ezetimib, PCSK9i, antitrombotic, colchicină și – în cazuri selectate, dacă ZEUS confirmă – un anticorp anti-IL-6. Această abordare integrată definește fundamentul medicinei cardiovasculare a deceniului 2025–2035, prefigurând capitolele următoare despre strategiile clinice integrate și managementul pacientului cu boală aterosclerotică multivasculară.

Mesaje cheie ale capitolului

- Inflamația este o țintă terapeutică validată în ateroscleroză, dar mai ales la pacienți atent selectați, nu universal.
- Cei mai buni candidați: ASCVD avansată, post-IM, cu hsCRP ≥ 2 mg/L sub statină optimă, comorbidități proinflamatorii.
- Axa NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP este cea mai validată cale biologică pentru intervenții terapeutice.
- CANTOS (canakinumab): proof-of-concept istoric – reducere MACE -15% independent de LDL-C.
- Colchicina 0,5 mg/zi este cea mai practică opțiune: ESC 2024 IIa-A; FDA aprobat 2023; ACC/AHA 2023 2b-B.
- CLEAR-SYNERGY/OASIS 9 (2024): NEUTRU post-IM acut – selecția pacientului și momentul inițierii sunt esențiale.
- Ziltivekimab + ZEUS (2026–27) – frontiera anti-IL-6 de precizie pentru ASCVD + BCR+ hsCRP ≥ 2 mg/L. ACC 2025 Scientific Statement: imunocardiologia formalizată ca disciplină integratoare a prevenției moderne.
- Stilul de viață rămâne pilonul antiinflamator obligatoriu – exercițiu, dietă mediteraneană, oprirea fumatului.
- Modelul triplu-axial (lipidic + antitrombotic + antiinflamator) – fundamentul prevenției secundare moderne.

Bibliografie

1. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. Annu Rev Immunol. 2009;27:165–197.
2. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. Nature. 2021;592(7855):524–533.
3. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352(16):1685–1695.
4. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis – from experimental insights to the clinic. Nat Rev Drug Discov. 2021;20(8):589–610. 5. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: recent developments. Cell. 2022;185(10):1630–1645.
6. Waksman R, Merdler I, Case BC, Waksman O, Porto I. Targeting inflammation in atherosclerosis: overview, strategy and directions. EuroIntervention. 2024;20(1):32–44.
7. Ajoolabady A, Pratico D, Lin L, Mantzoros CS, Bahijri S, Tuomilehto J, et al. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. Cell Death Dis. 2024;15(11):817.
8. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):56.

9. Arnold N, Lechner K, Eber B, Reindl M, Niessner A. Inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: from diagnosis to treatment. Eur J Clin Invest. 2025;55(7):e70020.
10. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. Nat Rev Immunol. 2006;6(7):508–519.
11. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE; PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy. Lancet. 2023;401(10384):1293–1301.
12. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. Circ Res. 2016;118(1):145–156.
13. Aday AW, Ridker PM. Targeting residual inflammatory risk: a shifting paradigm for atherosclerotic disease. Front Cardiovasc Med. 2019;6:16.
14. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, Bradwin G, Hasan AA, Rifai N. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: secondary analyses from the CANTOS trial. Eur Heart J. 2020;41(31):2952–2961.
15. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med. 2017;377(12):1119–1131.
16. Ridker PM, Baeres FMM, Hveplund A, Engelmann MMD, Hovingh GK, Lincoff AM, et al. Rationale, design, and baseline clinical characteristics of the Ziltivekimab Cardiovascular Outcomes Trial: interleukin-6 inhibition and atherosclerotic event rate reduction. JAMA Cardiol. 2026;11(1):89–97.
17. Casula M, Colivicchi F, Crea F, Andreotti F, Pintus M, Patti G, et al. Should we start using colchicine for secondary prevention of acute and chronic coronary syndromes after 2024 European Society of Cardiology guidelines? Eur Heart J Open. 2024;4(6):oeae091.
18. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebocontrolled, phase 2 trial. Lancet. 2021;397(10289):2060–2069.
19. Libby P. Inflammation in atherosclerosis: a Big Idea that has not yet lived up to its promises. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2025;45(2):223–229.
20. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. Immunity. 2017;47(4):621–634.
21. Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis. Circ Res. 2018;122(12):1722–1740.
22. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. Nature. 2010;464(7293):1357–1361.

23. Chen Y, Ye X, Escames G, Lei W, Zhang X, Li M, et al. The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases. Cell Mol Biol Lett. 2023;28(1):51.
24. Coll RC, Robertson AAB, Chae JJ, Higgins SC, Munoz-Planillo R, Inserra MC, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. Nat Med. 2015;21(3):248–255.
25. Preda A, Liberale L, Montecucco F. IL-6 in the spotlight: from cardiovascular pathophysiology to therapy. Eur J Clin Invest. 2025;55:e70161.
26. IL6R Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. Lancet. 2012;379(9822):1214–1224.
27. Mann DL, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). Circulation. 2004;109(13):1594–1602.
28. Welsh P, Grassia G, Botha S, Sattar N, Maffia P. Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect? Br J Pharmacol. 2017;174(22):3898–3913.
29. Koenen RR, Weber C. Therapeutic targeting of chemokine interactions in atherosclerosis. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(2):141–153.
30. Bonaventura A, Vecchié A, Abbate A, Moroni F, Carbone F, Montecucco F. NETosis in cardiovascular disease: an opportunity for intervention. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024;44(3):e83–e98.
31. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. Circulation. 2003;107(3):499–511.
32. Otvos JD, Shalaurova I, Wolak-Dinsmore J, Connelly MA, Mackey RH, Stein JH, et al. GlycA: a composite nuclear magnetic resonance biomarker of systemic inflammation. Clin Chem. 2015;61(5):714–723.
33. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. Clin Chem. 2017;63(1):140–151.
34. Eisenhardt SU, Habersberger J, Peter K. Monomeric C-reactive protein generation on activated platelets: the missing link between inflammation and atherothrombosis? Trends Cardiovasc Med. 2009;19(7):232–237.
35. Hayek SS, Sever S, Ko YA, Trachtman H, Awad M, Wadhwani S, et al. Soluble urokinase receptor and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2015;373(20):1916–1925.
36. Costa F, Pavasini R, Campo G, Cobellis G, Mauricio R, Mehilli J, et al. Advances in the detection and management of vulnerable coronary plaque. Circ Cardiovasc Interv. 2025;18(2):e014230.
37. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, Anker SD, Abbate A, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure. Circulation. 2019;139(10):1289–1299.

38. Abbate A, Trankle CR, Buckley LF, Lipinski MJ, Appleton D, Kadariya D, et al. Interleukin-1 blockade inhibits the acute inflammatory response in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. J Am Heart Assoc. 2020;9(5):e014941.
39. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. N Engl J Med. 2019;381(26):2497–2505.
40. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease (LoDoCo2). N Engl J Med. 2020;383(19):1838–1847.
41. Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF, Mian R, Tyrwhitt J, Kedev S, et al. Colchicine in acute myocardial infarction (CLEAR-SYNERGY/OASIS 9). N Engl J Med. 2025;392(7):633–642.
42. Aimo A, Tardif JC. CLEAR results, cloudy impact: colchicine's neutral role in ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2025;11(2):85–87.
43. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415–3537.
44. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, Eikelboom JW, Jolly SS, Keech AC, et al. Colchicine in coronary artery disease: comparative review of CLEAR-SYNERGY, LoDoCo2 and COLCOT. Curr Atheroscler Rep. 2026;28(1):1–14.
45. Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, Sharma K, Tøllefsen IM, Bendz B, et al. Randomized trial of interleukin-6 receptor inhibition in patients with acute STsegment elevation myocardial infarction (ASSAIL-MI). J Am Coll Cardiol. 2021;77(15):1845–1855.
46. Anstensrud AK, Woxholt S, Sharma K, Tøllefsen IM, Bendz B, Aakhus S, et al. Rationale for the ASSAIL-MI-trial: a randomised controlled trial designed to assess the effect of tocilizumab on myocardial salvage in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. Open Heart. 2019;6(2):e001108.
47. Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, Ng B, McCormack S, Sullivan DR, et al. Colchicine therapy and plaque stabilization in patients with acute coronary syndrome: a CT coronary angiography study. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(2 Pt 2):305–316.
48. Tarkin JM, Joshi FR, Rajani NK, Rudd JHF. PET imaging of atherosclerotic disease: advancing plaque assessment from anatomy to pathophysiology. Curr Atheroscler Rep. 2017;19(2):14.
49. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Muhlestein JB, Le VT, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy (EVAPORATE). Eur Heart J. 2020;41(40):3925–3932.
50. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia (REDUCE-IT). N Engl J Med. 2019;380(1):11–22.

51. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes (SELECT). N Engl J Med. 2023;389(24):2221–2232.
52. Hong YJ, Mintz GS, Kim SW, Lee SY, Kim SY, Okabe T, et al. Impact of statin treatment on strut coverage after drug-eluting stent implantation. Korean Circ J. 2011;41(8):454–460.
53. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111–188.
54. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (ARIC study). Lancet. 1999;353(9165):1649–1652.
55. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. Diabetes Care. 2014;37(10):2864–2883.
56. Galli M, Gragnano F, Vrints C, Andreotti F. 2024 ESC guidelines on chronic coronary syndromes: what is new in pharmacotherapy? Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2024;10(7):572–574.
57. Pelliccia F, Marazzi G, Greco C, Spoletini I, Volterrani M, Gallina S, et al. The European Society of Cardiology 2024 guidelines on chronic coronary syndromes: a critical appraisal. J Clin Med. 2025;14(4):1161.
58. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720–3826.
59. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease. J Am Coll Cardiol. 2023;82(9):833–955.
60. US Food and Drug Administration. FDA approves first anti-inflammatory drug for cardiovascular disease [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2023 [cited 2026 May 17]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/news-eventshuman-drugs/
61. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK, et al. Inflammation and cardiovascular disease: 2025 ACC scientific statement. J Am Coll Cardiol. 2026;87(11):1381–1404.
62. American College of Cardiology. New ACC scientific statement details role of inflammation in CVD [Internet]. Washington (DC): ACC; 2025 [cited 2026 May 17]. Available from: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/journalscans/
63. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, Rab T, Tamis-Holland JE, Alexander JH, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI guideline for the management of patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2025;151(13):e771–e862.

64. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, Mancio J, Alashi A, Hutt Centeno E, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study). Lancet. 2018;392(10151):929–939.
65. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, Shah ASV, Calvert PA, Craighead FHM, et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. Lancet. 2014;383(9918):705–713.
66. Tarkin JM, Joshi FR, Evans NR, Chowdhury MM, Figg NL, Shah AV, et al. Detection of atherosclerotic inflammation by 68Ga-DOTATATE PET compared to 18F-FDG PET imaging. J Am Coll Cardiol. 2017;69(14):1774–1791.
67. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet (PREDIMED). N Engl J Med. 2018;378(25):e34.
68. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(4):394–406.
69. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes (IMPROVE-IT). N Engl J Med. 2015;372(25):2387–2397.
70. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease (FOURIER). N Engl J Med. 2017;376(18):1713–1722.
71. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372(16):1500–1509.
72. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome (ODYSSEY OUTCOMES). N Engl J Med. 2018;379(22):2097–2107.
73. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJP, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients (GLAGOV). JAMA. 2016;316(22):2373–2384.
74. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients (CLEAR Outcomes). N Engl J Med. 2023;388(15):1353–1364.
75. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet. 2012;380(9841):565–571.
76. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein (JUPITER). N Engl J Med. 2008;359(21):2195–2207.

77. Pradhan AD, Aday AW, Rose LM, Ridker PM. Residual inflammatory risk on treatment with PCSK9 inhibition and statin therapy. Circulation. 2018;138(2):141–149.
78. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease (COMPASS). N Engl J Med. 2017;377(14):1319–1330.
79. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. Nat Rev Cardiol. 2021;18(9):666–682.
80. Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. Nat Rev Immunol. 2022;22(4):251–265.

Capitolul 9.
Mecanisme inflamatorii în sindroamele coronariene acute

De la fiziopatologie la țintele terapeutice – substrat, biomarkeri și terapii antiinflamatoare

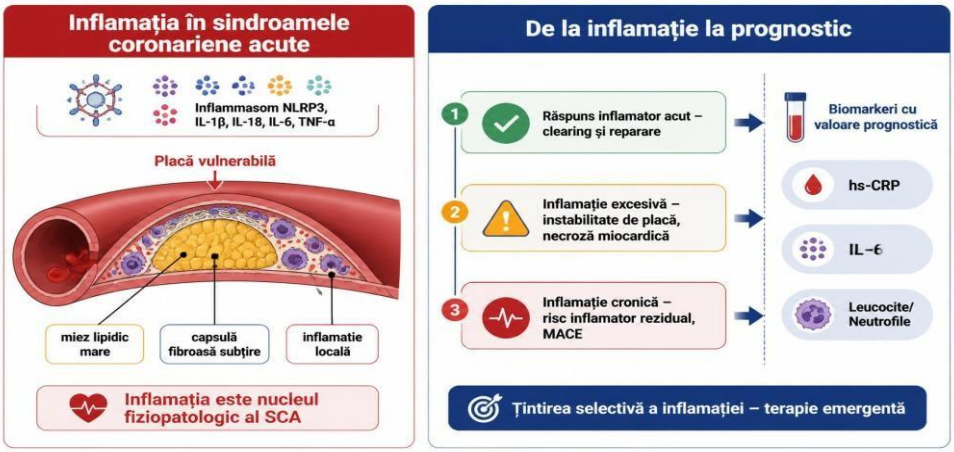


Figura 9.1. Rezumat vizual al Capitolului 9 – inflamația în sindroamele coronariene acute.

(Stânga) Substratul patogenic: placa vulnerabilă cu miez lipidic mare, capac fibros subțire și infiltrat inflamator local; axa moleculară a inflamazomului NLRP3 cu citokinele efectoare IL-1β, IL-18, IL-6 și TNF-α – inflamația ca nucleu fiziopatologic al SCA. (Dreapta) Cascada temporală în trei etape: (1) răspuns inflamator acut benefic, necesar clearing-ului și reparării miocardice; (2) inflamație excesivă, asociată instabilității de placă și necrozei miocardice; (3) inflamație cronică reziduală, generatoare de risc inflamator persistent și MACE recurente. Biomarkerii prognostici principali – hsCRP, IL-6, leucocite/neutrofile – corelează cu această cascadă, iar țintirea selectivă a inflamației reprezintă o terapie emergentă pentru pacientul cu SCA.

9.1. Introducere: sindromul coronarian acut ca eveniment imunoinflamator

Sindromul coronarian acut (SCA) este expresia clinică a unei rețele patogenice complexe în care ruptura sau eroziunea plăcii aterosclerotice declanșează o cascadă trombo-inflamatorie ce culminează cu ischemia și necroza miocardică. Dincolo de evenimentul mecanic primar, biologia plăcii

vulnerabile și răspunsul imun sistemic determină atât severitatea inițială, cât și prognosticul pe termen lung al pacientului. În ultimii ani, conceptul de SCA ca „boală a trombozei" a fost extins către o paradigmă integrativă: tromboinflamație coronariană, în care interfața dintre placă, endoteliu, plachete și sistemul imun definește un substrat dinamic, modificabil terapeutic (1–4).

Această perspectivă este susținută de două direcții complementare ale cercetării contemporane. Pe de o parte, studii mecanistice multimodale – utilizând imagistică intracoronariană de înaltă rezoluție (OCT, IVUS), histopatologie post-mortem și biopsii trombotice extrase prin tromboaspirație – au demonstrat infiltrate inflamatorii bogate în macrofage, neutrofile și limfocite T la nivelul leziunilor responsabile de SCA (5,6). Pe de altă parte, programe terapeutice precum CANTOS (canakinumab), COLCOT și LoDoCo2 (colchicină), RESCUE (ziltivekimab) au validat ipoteza că reducerea selectivă a inflamației scade evenimentele cardiovasculare independent de modificarea lipidelor (7–10).

9.1.1. Paradoxul inflamației post-infarct – dualitate funcțională

Inflamația post-infarct este un fenomen biologic dual, cu valențe protectoare și destructive. În primele 24–72 de ore după ruptura plăcii și ocluzia coronariană, o reacție inflamatorie controlată este indispensabilă pentru îndepartarea cardiomiocitelor necrotice, fagocitoza detritusurilor moleculare, stimularea angiogenezei reparatorii și inițierea remodelării cicatriciale. Acest „semnal de vindecare" este orchestrat de macrofage M2, limfocite T reglatoare (Treg), celule NK și citokine antiinflamatoare (IL-10, TGF-β) (3,11).

Atunci când răspunsul inflamator depășește intensitatea optimă sau persistă dincolo de fereastra reparatorie fiziologică, devine însă un factor de agravare. Inflamația exuberantă în faza acută – caracterizată prin activarea masivă a inflamazomului NLRP3, eliberare de IL-1β, IL-18 și IL-6, formare de capcane extracelulare neutrofilice (NETs) – contribuie la extinderea infarctului, leziunea de reperfuzie, fenomenul „no-reflow" microvascular și remodelarea ventriculară adversă (3,12,13). În faza cronică post-SCA, persistența activării citokinice generează „riscul inflamator rezidual" – populația care rămâne expusă recurențelor în pofida controlului optim al LDL-colesterolului și al terapiei antitrombotice (8,14).

Această dualitate are implicații terapeutice fundamentale. O strategie antiinflamatoare ideală în SCA nu vizează abolirea completă a răspunsului imun, ci modularea selectivă a căilor patogenice (axa NLRP3–IL-1–IL-6) cu prezervarea proceselor reparatorii (axa IL-10–TGF-β–M2). Acest „target

therapeutic window" explică, în parte, succesul colchicinei în boala coronariană stabilă (SCC) -LoDoCo2 și COLCOT, dar și neutralitatea sa în CLEAR-SYNERGY/OASIS 9, unde intervenția precoce post-IM acut poate fi interferat cu vindecarea adaptativă (15,16).

9.1.2. De ce SCA necesită o abordare distinctă față de boala coronariană cronică

Deși biologia inflamatorie a aterosclerozei a fost discutată extensiv în capitolele precedente, SCA prezintă particularități fundamentale care impun o discuție separată. În primul rând, profilul inflamator este distinct calitativ și cantitativ – niveluri de hsCRP frecvent ≥ 5 mg/L, IL-6 ≥ 10 pg/mL, activare neutrofilică intensă și predominanță macrofagică M1 – comparativ cu fenotipul cronic, dominat de inflamație de joasă intensitate (1,5,17,18). În al doilea rând, fereastra temporală este îngustă: deciziile terapeutice trebuie integrate cu reperfuzia precoce (PCI primară), DAPT și inițierea statinei intensive, ceea ce limitează flexibilitatea strategiilor antiinflamatoare investigaționale.

În al treilea rând, populația cu SCA este mai eterogenă decât cea cu sindrom coronarian cronic – pacienți cu STEMI vs NSTEMI, vârste variate, comorbidități heterogene (DZ, BCR, IC), profil ischemic și hemoragic divers. Acest fapt impune individualizarea strict biomarker-driven și fenotipică a oricărei strategii antiinflamatoare. În al patrulea rând, semnalul de siguranță infecțios devine mai relevant în context spitalicesc, unde pacienții sunt deja expuși la linii venoase, ventilație și imunosupresie tranzitorie ischemică (7,16,19). Capitolul de față detaliază aceste particularități și sintetizează strategiile terapeutice validate și emergente, cu accent pe aplicabilitatea operațională în era ghidurilor 2023–2025.

Mesaje-cheie

- SCA = eveniment trombo-inflamator complex; ruptura plăcii este declanșatorul, iar răspunsul imun determină prognosticul.
- Inflamația post-infarct este dualistă: protectoare în faza reparatorie (M2, Treg, IL-10) vs. destructivă când este exuberantă sau persistentă (M1, NLRP3, IL-1β/IL-6).
- Pacientul cu SCA diferă biologic și clinic de cel cu SCC – profil inflamator intens, fereastră terapeutică îngustă, comorbidități variate.
- Strategia antiinflamatoare ideală în SCA este selectivă: modulează căile patogenice fără a inhiba vindecarea miocardică.

9.2. Substratul patogenic – destabilizarea plăcii și tromboinflamația coronariană

Plăcile aterosclerotice responsabile de SCA – denumite generic „plăci vulnerabile” – au caracteristici histopatologice și imunobiologice specifice. Conceptul, introdus de Muller și colaboratorii (1994) și rafinat ulterior, descrie plăci predispuse la progresie rapidă, ruptură sau eroziune, care declanșează tromboză coronariană și ischemie miocardică acută (20,21). În prezent, terminologia preferată este placă cu risc înalt sau biologic activă, întrucât vulnerabilitatea reflectă atât componenta structurală (capac fibros subțire, miez necrotic mare), cât și componenta biologică (activitate inflamatorie intensă, neoangiogeneză, microcalcificare activă) (22,23).

9.2.1. Mecanisme de destabilizare – ruptură, eroziune, nodul calcificat

Trei mecanisme principale conduc la SCA în practica clinică, fiecare cu particularități patogenice distincte:

• Ruptura plăcii (~60–70% din cazuri) – predomină în populația masculină și la pacienții cu LDL-colesterol crescut. Mecanic, capacul fibros subțire (TCFA, < 65 μm), bogat în macrofage și sărac în celule musculare netede, cedează sub stresul biomecanic local, expunând miezul necrotic protrombotic la fluxul sanguin. Histologic, capul ruptat este infiltrat masiv de macrofage M1, neutrofile activate și limfocite T efectoare; activitatea metaloproteinazelor matriceale (MMP-2, MMP-9) și a catepsinelor degradează colagenul, slăbind structura mecanic (20,24).

• Eroziunea plăcii (~25–40% din cazuri) – frecvent observată la femei, fumătoare, pacienți tineri și în context de hipertrigliceridemie. Mecanismul implică denudarea endotelială fără ruptura propriu-zisă a capacului fibros, cu activare locală a TLR2 endotelial și expunerea matricei subendoteliale trombogenice (hialuronan, proteoglicani). Inflamația este mai redusă cantitativ, dar neutrofilele și NETs joacă un rol central – capcanele extracelulare neutrofilice acționează ca o platformă de adeziune plachetară și activare a coagulării (25,26).

• Nodulul calcificat (~5–10% din cazuri) – mecanism rar, dar important în populația vârstnică și la pacienții cu insuficiență renală cronică. Implică protruzia unor calcificări nodulare prin endoteliu, cu denudare locală și formare de tromb in situ. Inflamația rezidentă este variabilă; rolul mecanic predomină asupra celui biologic (22).

Această clasificare are implicații terapeutice. Strategiile antiinflamatoare specifice (anti-NLRP3, anti-IL-1β, anti-IL-6) sunt teoretic mai eficiente în SCA prin ruptură de placă, unde substratul biologic este maximal. În SCA prin eroziune, inhibiția NETs (PAD4-i, DNase) sau modularea axei plachetă-neutrofil ar putea avea relevanță superioară. Această discriminare mecanistică, deși atrăgătoare conceptual, rămâne în prezent un orizont de cercetare – niciun trial pivot nu a stratificat tratamentul antiinflamator prin mecanismul de destabilizare a plăcii (26,27).

9.2.2. Biologia plăcii ca rețea celulară și moleculară

La nivelul plăcii biologic active, interacțiunea dintre celulele imune (macrofage, neutrofile, limfocite T și B, celule dendritice) și componentele structurale (celule endoteliale, miocite netede vasculare, fibroblaste adventiceale) generează un microambient inflamator cronic, cu episoade de „flare" acut. Mediatorii moleculari principali – citokine, chemokine, MMP-uri, specii reactive de oxigen, factori de coagulare – formează o rețea redundantă, în care blocarea selectivă a unui nod (de exemplu IL-1β) determină recalibrare biologică, nu colaps al întregului sistem (3,28). Această rezistență la perturbații explică, în parte, beneficiul clinic relativ modest al monoterapiilor antiinflamatoare și sugerează necesitatea unor abordări combinate sau secvențiale.

În contextul SCA, leziunile de reperfuzie post-PCI primară amplifică suplimentar răspunsul inflamator. Restabilirea bruscă a fluxului coronarian generează un val de specii reactive de oxigen, eliberare masivă de DAMPs (HMGB1, ATP extracelular, ADN mitocondrial), activare a inflamazomului NLRP3 în cardiomiocite și recrutare exuberantă de neutrofile (1,11,29). Acest „a doua lovitură inflamatorie" contribuie la 30–40% din volumul final al infarctului, depășind contribuția ischemiei primare în multe modele experimentale, ceea ce explică interesul pentru intervenții antiinflamatoare administrate periprocedural (ASSAIL-MI cu tocilizumab, MRC-ILA Heart cu anakinra) (12,30).

9.2.3. Triggerele de activare: PAMPs, DAMPs și cristale de colesterol

Activarea inflamatorie locală și sistemică în SCA este declanșată de tipare moleculare endogene (DAMPs – damage-associated molecular patterns) și, ocazional, exogene (PAMPs – pathogen-associated molecular patterns). Cele mai relevante DAMPs în contextul cardiovascular sunt:

• Cristalele de colesterol – eliberate la nivelul plăcii cu miez necrotic, activează direct inflamazomul NLRP3 prin destabilizarea lizozomilor și efluxul de potasiu intracelular.

• HMGB1 (high-mobility group box 1) – eliberat de cardiomiocite necrotice, activează TLR4 și RAGE, stimulând cascada NF-κB.

• ADN mitocondrial circulant – recunoscut de TLR9 și cGAS-STING, declanșează semnalizarea de tip I interferon.

• ATP extracelular și ROS – activează receptorii purinergici P2X7 și senzori redox, contribuind la activarea NLRP3.

• Acizi grași saturați și lipopolizaharide (LPS) translocate din microbiomul intestinal – activează TLR2/TLR4 și amplifică tonusul inflamator sistemic (28,29,31).

Această diversitate de triggere explică redundanța biologică a răspunsului inflamator în SCA și sugerează că strategiile terapeutice care vizează receptori unici (de exemplu doar IL-1R sau doar TLR4) pot fi insuficiente. Abordările contemporane se concentrează pe blocarea efectorilor centrali ai cascadei (inflamazomul NLRP3, IL-1β, IL-6) sau pe modularea generală a activării celulelor imune (colchicină, GLP-1 RA, modulatori metabolici) (8,18,32).

Tabelul 9.1. Mecanismele de destabilizare a plăcii aterosclerotice în SCA – caracteristici și implicații.

Mecanism	**Frecvență (%)**	**Profil tipic pacient**	**Caracteristici biologice dominante**
Ruptură de placă	60–70	Bărbați, LDL-C ↑, vârsta mijlocie	TCFA, macrofage M1, MMP-9, NLRP3 activat
Eroziune	25–40%	Femei tinere, fumatori	Denudare endotelială, TLR2, NETs, plachete
Nodul calcificat	5–10	Vârstnici, BCR, calcificare difuză	Calcificare nodulară, inflamație variabilă
Disecție spontană (SCAD)	1–4	Femei, peripartum, displazie	Hematom intramural, FMD, NETs perilezional

Mesaje-cheie

- Ruptura plăcii (60–70%) – mecanism dominant; substrat inflamator maximal; potențial maxim pentru terapii anti-NLRP3/IL-1/IL-6.
- Eroziunea (25–35%) – mecanism subevaluat; NETs și plachete domină; PAD4-inhibitori potențial superioare.
- Tromboinflamația este amplificată post-reperfuzie prin DAMPs (cristale colesterol, HMGB1, ADN mitocondrial); 30–40% din infarct atribuit acestei faze.
- Stratificarea mecanistică a SCA prin imagistică intracoronariană (OCT) poate ghida selecția terapiei antiinflamatoare în viitor.

9.3. Mediatorii moleculari ai inflamației în SCA

Înțelegerea rețelei moleculare care orchestrează inflamația în SCA este esențială pentru proiectarea strategiilor terapeutice raționale. Trei niveluri ale cascadei sunt deosebit de relevante: nodul amonte (inflamazomul NLRP3 și citokinele IL-1β/IL-18), nodul intermediar (IL-6 și axa hepatică de fază acută) și nodul efector (TNF-α, chemokine, MMP-uri). Această ierarhie biologică permite o intervenție pe diferite niveluri ale rețelei, cu efecte și siguranță diferite.

9.3.1. Axa NLRP3 → IL-1β/IL-18 – nodul amonte al cascadei

Inflamazomul NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) ocupă o poziție pivot între sensibilitatea la triggere multiple și inițierea răspunsului inflamator efector. Activarea sa în SCA urmează un model bifazic: primul semnal (priming) este indus de NF-κB și conduce la transcripția pre-IL-1β și NLRP3; al doilea semnal (activation) este declanșat de DAMPs și conduce la asamblarea complexului NLRP3–ASC–pro-caspază-1, urmată de clivajul IL-1β și IL-18 în formele lor active (12,29,33).

Aspectele specifice SCA includ activarea în macrofagele plăcii (cu rol în destabilizare), în cardiomiocite (cu rol în piroptoză post-ischemică) și în celulele endoteliale (cu rol în disfuncția microvasculară). Gasdermina D, clivată de caspaza-1, formează pori membranari care induc piroptoza – o formă litică de moarte celulară ce amplifică inflamația prin eliberarea suplimentară de DAMPs (33,34). Inhibarea NLRP3 cu MCC950 (CRID3) și OLT-1177 (dapansutrile) reduce dimensiunea infarctului cu 30–70% în modele animale de ischemie–reperfuzie, dar dovezile clinice de outcome rămân absente în SCA (35–37).

IL-1β, produs efector principal al inflamazomului, este crescut sistematic în plăcile aterosclerotice instabile și în plasma pacienților cu SCA, corelându-se cu severitatea leziunii miocardice și prognosticul. Funcțiile sale patogenice cheie sunt: inducerea expresiei moleculelor de adeziune (ICAM-1, VCAM-1, E-selectină), stimularea producției de MMP-9, sensibilizarea cardiomiocitelor la apoptoză, depresia contractilității prin mecanisme dependente și independente de oxidul nitric, și amplificarea recrutării leucocitare la nivel miocardic (29,38). IL-18, citokina paralelă, contribuie la activarea limfocitelor T și NK, la upregularea CD36 și la producția de IFN-γ, accelerând formarea de celule spumoase și subțierea capacului fibros (39,40).

Figura 9.2 sintetizează grafic cascada moleculară completă a inflamazomului NLRP3 în SCA – de la cele două semnale necesare activării (priming-ul transcripțional via TLR4-NF-κB și asamblarea declanșată de DAMPs specifice SCA: cristale de colesterol, eflux de K^+, ADN mitocondrial), prin formarea complexului NLRP3–ASC–caspază-1, până la efectorii biologici (IL-1β, IL-18, IL-6 ca amplificator, piroptoza prin Gasdermina D) și nivelurile terapeutice corespondente (inhibitori NLRP3 orali, anti-IL-1β, anti-IL-6, efectori distali). Reprezentarea evidențiază arhitectura ierarhică a căii și locurile de intervenție rațională, fiecare cu profil de eficacitate și siguranță distinct.

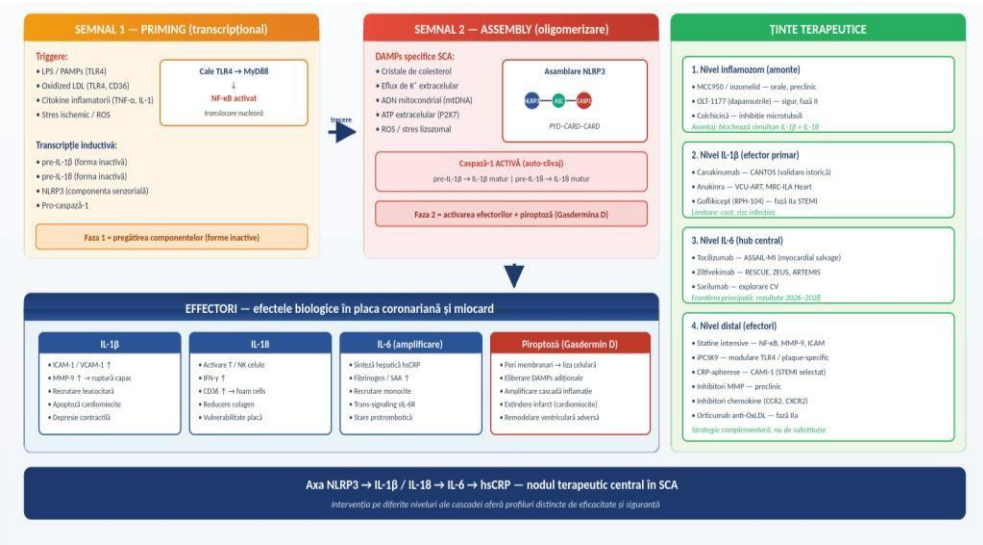


Figura 9.2. Cascada moleculară a inflamazomului NLRP3 în sindromul coronarian acut.

Activarea bifazică: Semnal 1 (priming transcripțional) – triggere PAMPs/DAMPs (LPS, oxidized LDL, citokine inflamatorii) activează calea TLR4 → MyD88 → NF-κB, inducând transcripția pre-IL-1β, pre-IL-18, NLRP3 și pro-caspază-1 în forme inactive. Semnal 2 (asamblare) – DAMPs specifice SCA (cristale de colesterol, eflux de K^+, ADN mitocondrial, ATP extracelular, ROS) declanșează oligomerizarea NLRP3 și asamblarea complexului NLRP3–ASC–caspază-1, cu activarea caspazei-1 prin auto-clivaj. Efectorii biologici acționează la nivelul plăcii (IL-1β: ICAM/VCAM ↑, MMP-9 ↑; IL-18: foam cells, vulnerabilitate placă) și miocardului (IL-6 amplificator hepatic și sistemic; piroptoză via Gasdermina D – extindere infarct, remodelare adversă). Țintele terapeutice se distribuie pe patru niveluri ierarhice: amonte (inhibitori NLRP3 – MCC950, OLT-1177, colchicină), IL-1β (canakinumab, anakinra, goflikicept), IL-6 (tocilizumab, ziltivekimab, sarilumab) și distal (statine, iPCSK9, afereză CRP, inhibitori chemokine, orticumab).

9.3.2. IL-6 – hub-ul central al inflamației sistemice

IL-6 reprezintă nodul intermediar al cascadei inflamatorii și joacă un rol pivot atât în patogenie, cât și în răspunsul de fază acută. Sursele sale principale în SCA sunt macrofagele plăcii (în regiunile „de umăr", adiacente capacului fibros), cardiomiocitele ischemice, endoteliul activat și țesutul adipos pericardic activat. Semnalizarea IL-6 are loc prin două căi distincte: calea clasică (cis-signaling, prin IL-6R membranar pe hepatocite și leucocite – efect predominant homeostatic) și trans-semnalizarea (prin complexul sIL-6R/IL-6 pe celule fără IL-6 R membranar – efect predominant patogenic) (41 –43).

Importanța IL-6 în SCA este multistratificată. Funcțional, IL-6 induce sinteza hepatică de hsCRP, fibrinogen, SAA, hepcidină și ferritină, generând profilul biochimic clasic al fazei acute. La nivel vascular și plăcii, IL-6 promovează recrutarea monocitelor, slăbește capacul fibros prin activarea MMP-9 și amplifică tromboinflamația prin creșterea producției de factori de coagulare. Studii Mendeliene randomizate au demonstrat că variantele genetice ale IL6R care reduc semnalizarea IL-6 se asociază cu o reducere semnificativă a riscului coronarian – argument cauzal puternic pentru axa IL-6 ca țintă terapeutică (44).

Datele clinice consolidate confirmă că IL-6 prezice independent prognosticul în SCA: nivelurile crescute (> 4–5 pg/mL la internare, frecvent 30–100 pg/mL în STEMI acut) se asociază cu dimensiunea finală a infarctului, MACE, mortalitate CV și recurența ischemică, depășind frecvent valoarea predictivă a hsCRP. Această observație a stat la baza programelor terapeutice cu tocilizumab (ASSAIL-MI), ziltivekimab (RESCUE, ZEUS, ARTEMIS) și sarilumab (42,45,46).

9.3.3. TNF-α – citokină pleiotropă cu rol controversat terapeutic

TNF-α (factor de necroză tumorală alfa) este exprimat abundent în plăcile aterosclerotice instabile și în miocardul ischemic. Funcțiile sale patogenice includ activarea endoteliului, amplificarea expresiei moleculelor de adeziune, inducerea apoptozei cardiomiocitelor prin calea TNFR1 → caspază-8 → mitocondrie, depresia contractilității și activarea cascadei NF-κB (47,48). Nivelurile circulante crescute prezic recurența ischemică, insuficiența cardiacă și mortalitatea în studii observaționale post-IM.

Cu toate acestea, blocada terapeutică a TNF-α în populații cardiace nu a produs beneficii clinice. Studiile pivot din insuficiența cardiacă (RENEWAL cu etanercept, ATTACH cu infliximab) au demonstrat fie absența beneficiului, fie creșterea mortalității – un avertisment important că relevanța patogenică nu garantează utilitate terapeutică (48,49). Cauzele

eșecului includ probabil natura dualistă a TNF-α (efecte protectoare în doza fiziologică, în special pentru integritatea capacului fibros), cinetica diferită a inflamației acute vs cronice și interferența cu funcția cardiomiocitelor în doze farmacologice. Acest contrast cu CANTOS (canakinumab anti-IL-1β) ilustrează că nodul amonte (IL-1β) este mai sigur și mai eficient ca țintă decât TNF-α.

9.3.4. Chemokinele – orchestratorii traficului leucocitar

Chemokinele ghidează migrarea selectivă a leucocitelor către locurile de inflamație și sunt critice pentru recrutarea monocitelor, neutrofilelor și limfocitelor T în placă și miocardul ischemic. Axele cheie identificate în SCA sunt:

• CCL2 (MCP-1)–CCR2 – recrutarea monocitelor proinflamatorii Ly6C-hi/CD14-hi; predicție independentă a MACE post-SCA.

• CCL5 (RANTES)–CCR5 – recrutarea limfocitelor T efectoare; rol în axa placă-plachetă.

• CXCL1/CXCL8–CXCR2 – recrutarea neutrofilelor; activarea producției de ROS și NETs.

• CXCL12 (SDF-1)–CXCR4 – recrutarea progenitorilor hematopoietici și a celulelor stem; rol dualist în reparare și inflamație.

• CX3CL1 (fractalkina)–CX3CR1 – adeziune leucocitară directă la endoteliul activat (49,50).

Studiile clinice cu inhibitori de chemokine (cenicriviroc anti-CCR2, MLN1202 anti-CCR2) au demonstrat reducerea hsCRP în trialuri mici de fază II, dar transferul către outcomes clinice rămâne neconfirmat. Această zonă reprezintă un orizont de cercetare cu potențial, mai ales prin combinarea cu antiinflamatoare clasice (51).

9.3.5. MMP-9 și remodelarea matriceală

Metaloproteinazele matriceale (MMPs) – în special MMP-2 și MMP-9 – sunt enzime care degradează colagenul și alți componenți ai matricei extracelulare. Activitatea lor crescută în placă este indusă de IL-1β, IL-6, TNF-α și ROS, și contribuie direct la subțierea capacului fibros și ruptura plăcii. La nivel miocardic post-infarct, MMP-9 participă la remodelarea ventriculară adversă și la dilatarea camerelor cardiace. Nivelurile crescute prezic MACE și mortalitate, iar inhibarea selectivă a MMPs reprezintă o țintă potențială, neexploatată încă terapeutic (1,52).

Tabelul 9.2. Mediatorii moleculari principali ai inflamației în SCA și implicațiile terapeutice.

Mediator	Rol patogenic	Valoare prognostică	Strategie terapeutică
NLRP3	Senzor central, activează IL-1β/IL-18	Țintă mecanistică	MCC950, OLT-1177 – preclinic
IL-1β	Inflamație vasculară, MMP-9 ↑	Predictor MACE	Canakinumab (CANTOS), anakinra
IL-18	IFN-γ, CD36 ↑, foam cells	Predictor independent	Tadekinig-α – fază II
IL-6	Hub central, hsCRP ↑, MMP-9	Predictor superior hsCRP	Tocilizumab, ziltivekimab, sarilumab
TNF-α	Apoptoză, adeziune leucocitară	Asociat recurență	Anti-TNF – eșec clinic (RENEWAL)
CCL2	Recrutare monocite	Predictor MACE	Cenicriviroc – fază II biomarker
CXCL1/ CXCL8	Recrutare neutrofile, NETs	Predictor microvascular	CXCR2 antagonist – explorare
MMP-9	Degradare matrice, ruptură capac	Predictor MACE	Statine (indirect)

Mesaje-cheie

- Axa NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP este cea mai validată cale terapeutică antiinflamatoare în SCA – fiecare nivel poate fi țintit selectiv.
- IL-6 ocupă poziția pivot – predictor robust + țintă cauzală (date Mendeliene) → frontiera anti-IL-6 (ziltivekimab) este cea mai promițătoare.
- TNF-α este patogenic clar, dar eșec terapeutic – exemplifică că relevanța patogenică nu garantează utilitatea clinică.
- Chemokinele și MMP-9 sunt ținte emergente, dar dovezile clinice robuste rămân de stabilit.

9.4. Imunitatea celulară în SCA – celulele efectoare și reglatoare

Răspunsul imun în SCA este orchestrat de o populație celulară eterogenă, cu funcții complementare și uneori antagoniste. Înțelegerea acestei rețele celulare oferă cadrul pentru intervenții terapeutice modulatoare, complementare blocadei moleculare a citokinelor.

9.4.1. Monocite și macrofage – polarizare și plasticitate

Monocitele circulante reprezintă populația-cheie a imunității înnăscute implicate în SCA. Sunt împărțite funcțional în trei subseturi principale, definite prin expresia CD14 și CD16: monocite clasice (CD14++CD16−), intermediare (CD14++CD16+) și nonclasice (CD14+CD16++). În SCA, subsetul intermediar este expandat și se asociază independent cu MACE și mortalitate. Aceste monocite sunt recrutate la nivelul plăcii instabile și miocardului ischemic prin axa CCL2–CCR2 și se diferențiază în macrofage tisulare (1,53,54).

Macrofagele prezintă o plasticitate funcțională remarcabilă, cu două fenotipuri principale relevante pentru SCA:

• Macrofagele M1 (activate clasic, inflamatoare) – produc IL-1β, TNF-α, IL-6, ROS și MMP-uri; predomină în faza acută post-infarct (zilele 1–3) și contribuie la îndepartarea cardiomiocitelor necrotice, dar amplifică inflamația și daunele.

• Macrofagele M2 (activate alternativ, reparatoare) – produc IL-10, TGF-β, VEGF; predomină în faza tardivă (zilele 4–14) și susțin angiogeneza, fibroza reparatorie și remodelarea ventriculară adaptivă.Tranziția M1 → M2 reprezintă un punct critic al vindecării post-infarct. Întârzierea sau eșecul acestei comutări – observate în diabet, obezitate visceralã, BCR și senescență – sunt asociate cu remodelare ventriculară adversă și insuficiență cardiacă post-IM. Strategii care promovează polarizarea M2 (GLP-1 RA, statine, omega-3) sau care inhibă selectiv funcțiile M1 (colchicină, anti-IL-1β) sunt actualmente investigate (32,53,55).

9.4.2. Neutrofilele și NETosis – efectori critici ai tromboinflamației

Neutrofilele polimorfonucleare (PMN) sunt primele celule recrutate la locul leziunii vasculare și miocardice în SCA. Numărul lor crescut și raportul neutrofile/limfocite (NLR) crescut sunt predictori puternici de mortalitate și MACE – un NLR > 4,5 la internare se asociază cu risc dublu de eveniment advers. Pe lângă funcțiile clasice (fagocitoză, eliberare de proteaze, ROS), neutrofilele formează capcane extracelulare neutrofilice (NETs) – structuri de ADN decondensat decorate cu histone, mieloperoxidază (MPO) și elastază (12,56,57).

NETosis joacă un rol central în patogenia SCA prin trei mecanisme principale. În primul rând, NETs contribuie la destabilizarea plăcii prin activarea TLR9, recrutarea monocitelor și degradarea capacului fibros. În al doilea rând, NETs formează schela trombului coronarian – captează plachete, eritrocite și factor tisular, accelerând formarea cheagului ocluziv. În al treilea rând, NETs amplifică leziunea de reperfuzie și microvasculară („no-reflow phenomenon”), corelându-se cu obstrucția microcirculației și dimensiunea finală a infarctului (5,12,57).

PAD4 (peptidil-arginină deiminaza 4) este enzima cheie a NETosis, catalizând citrulinarea histonelor H3 și permițând decondensarea cromatinei. Inhibitorii PAD4 (GSK484, chloro-amidina, BB-Cl-amidina) reduc dimensiunea infarctului și microtromboza în modele preclinice, iar DNase recombinantă disolvă NETs preformate și este investigată ca strategie adjuvantă la pacienții cu obstrucție microvasculară post-PCI primar (12,58,59). Aceste abordări reprezintă o frontieră terapeutică promițătoare, dar dovezile clinice robuste lipsesc încă.

9.4.3. Limfocitele T – efectori, reglatori și disfuncția imună adaptativă

Răspunsul imun adaptativ în SCA este dezechilibrat, cu predominanța subseturilor proinflamatoare (Th1, Th17) și deficitul subseturilor reglatoare (Treg). Analize prin secvențierea ARN la nivel de celulă unică (scRNA-seq) ale plăcilor coronariene au evidențiat populații distincte de limfocite T CD4+ cu profiluri funcționale diferite în SCA vs angină stabilă (60).

• Limfocite Th1 (T-bet+, IFN-γ producătoare) – sunt expandate în plăcile vulnerabile și activează macrofagele M1, promovând fenotipul plăcii instabile.

• Limfocite Th17 (RORγt+, IL-17A producătoare) – facilitează recrutarea neutrofilelor și degradarea matricei prin MMPs; corelate cu vulnerabilitatea plăcii.

• Limfocite T reglatoare (Tregs, FOXP3+, IL-10/TGF-β) – suprimă răspunsurile efectoare și promovează vindecarea; reduse cantitativ și disfuncționale în SCA.

• Limfocite T CD8+ citotoxice – exprimă granzimă B și perforină; expandate în circulația coronariană în STEMI, asociate cu remodelarea ventriculară adversă (60–62).

Această dereglare imună adaptativă a deschis o frontieră terapeutică nouă: imunomodularea selectivă. Strategiile investigaționale includ expansiunea Tregs prin IL-2 low-dose (LILACS, IVORY), modularea axei CD40–CD40L, inhibitori de checkpoint imun (PD-1, CTLA-4) și terapii cu celule reglatoare modificate genetic (CAR-Tregs anti-OxLDL) – direcții discutate detaliat în secțiunea 7.7 (62–64).

9.4.4. Celule reglatoare și axa de rezoluție

Rezoluția inflamației este un proces activ, nu doar absența stimulilor proinflamatori. Celulele cu rol reparator includ macrofage M2, Tregs, celule B reglatoare (Bregs), celule NK reglatoare și celule mieloide supresoare. Mediatorii lipidici pro-resolving (lipoxine, rezolvine, protectine, maresine) –

derivați din omega-3 – sunt cuplați cu receptori specifici (ALX/FPR2, ChemR23, GPR32) și termină activ răspunsul inflamator (65,66).

Această perspectivă, cunoscută drept „omics of resolution", deschide o paradigmă terapeutică complementară: în loc de inhibiția inflamației, accelerarea rezoluției sale. Studii pilot cu suplimente omega-3 doză mare (icosapent etil în REDUCE-IT, EPA + DHA în STRENGTH) au demonstrat efecte modeste, dar consistente, asupra evenimentelor cardiovasculare, sugerând că această axă merită explorare suplimentară (67,68).

Mesaje-cheie

- Monocite Ly6C-hi/CD14++CD16- și macrofage M1 dominante = profil proinflamator post-IM; comutarea M1 → M2 este punctul critic al vindecării.
- Neutrofilele și NETosis (via PAD4) joacă rol cheie în destabilizarea plăcii, tromboză și leziunea microvasculară („no-reflow").
- Disregulare imună adaptativă în SCA: Th1/Th17 expandate, Treg deficitare → fundament biologic pentru imunomodulare selectivă (IL-2 low-dose).
- Rezoluția inflamației este un proces activ – mediatori pro-rezolvare (lipoxine rezolvine) reprezintă paradigmă terapeutică complementară.

9.5. Biomarkerii inflamatori în SCA – aplicații clinice și limitări

Stratificarea riscului în SCA combină variabile clinice (vârstă, hemodinamică, prezentare ECG), biomarkeri de leziune (troponina hs-cTn), de stres (NT-proBNP) și inflamatori. În capitolele anterioare s-au discutat în detaliu biomarkerii inflamatori generali; aici accentul este pus pe rolul specific al acestor markeri în contextul acut, particularitățile interpretative ale măsurătorilor în faza ischemiei active și ghidarea terapiei post-SCA.

9.5.1. hsCRP – biomarkerul standard cu particularități acute

Proteina C reactivă înalt sensibilă (hsCRP) este markerul inflamator clasic în SCA, cu cinetica specifică: începe să crească la aproximativ 6 ore post-debut, atinge maximumul între 36–50 ore (1,5–2 zile) și revine gradual la valori bazale într-o săptămână. Spre deosebire de utilizarea în prevenția primară (cu prag de 2 mg/L pentru risc inflamator rezidual), în SCA acut hsCRP atinge frecvent valori de 5–50 mg/L, reflectând atât componenta inflamatorie vasculară, cât și leziunea miocardică acută (69,70).

Valoarea hsCRP în SCA este dublă. Pe de o parte, hsCRP de internare prezice mortalitatea pe termen scurt (30 zile) și lung (5 ani); pacienții cu hsCRP > 10 mg/L în primele 24–48 ore au o rată semnificativ crescută de complicații (insuficiență cardiacă, MACE, deces). Pe de altă parte, hsCRP la externare sau la 30 zile post-SCA reflectă reziduul inflamator cronic și prezice evenimente recurente – bază conceptuală a recomandării ESC 2024 SCC pentru considerarea colchicinei (15,71).

Limitarea principală în context acut este lipsa de specificitate vasculară – hsCRP reflectă inflamație sistemică globală, fiind influențată de leziunea miocardică (corelație cu mărimea infarctului), infecții intercurente, traume, intervenții chirurgicale și boli inflamatorii cronice. Interpretarea în context acut necesită corelare cu troponina, status clinic și imagistică. Substudiul PROVE IT-TIMI 22 a arătat că reducerea hsCRP < 2 mg/L sub statină intensivă (atorvastatină 80 mg) post-SCA se asociază cu reducere semnificativă a recurențelor, independent de scăderea LDL-C –prima demonstrație clinică a principiului „tratament până la țintă" pentru hsCRP (72,73).

9.5.2. IL-6 – biomarker mai apropiat de mecanism

IL-6 prezintă o cinetică mai precoce decât hsCRP (peak 6–24 ore postdebut) și valoare prognostică independentă superioară. Pacienții cu STEMI prezintă frecvent IL-6 30–100 pg/mL în primele ore, valori care prezic dimensiunea finală a infarctului, microvascular obstruction la RMN cardiac, MACE și mortalitate pe termen lung. Substudiul SOLID-TIMI 52 a demonstrat că IL-6 prezice MACE independent de hsCRP, troponina și factorii de risc tradiționali (45,46).

Disponibilitatea limitată a determinării IL-6 în practica clinică curentă rămâne o barieră, dar este previzibil că în următorul deceniu IL-6 va fi integrat în panourile multimarker de stratificare post-SCA, în special pentru ghidarea terapiei anti-IL-6 (tocilizumab, ziltivekimab). Pragul operațional propus este ≥ 4–5 pg/mL la externare/30 zile post-SCA pentru identificarea pacienților cu risc inflamator rezidual de tip „IL-6-driven" (18,45).

9.5.3. Indicele neutrofile/limfocite (NLR) și indici compoziți

Indicele neutrofile/limfocite (NLR) – calculat din hemoleucograma standard – oferă o estimare ieftină și accesibilă a tonusului inflamator/imun. În SCA, NLR > 4,5 la internare se asociază independent cu mortalitatea intraspitalicească, MACE și severitatea coronariană (SYNTAX score). NLR captează simultan două dimensiuni patogenice: neutrofilia (inflamație acută, NETosis) și limfopenia (stres adrenocortical, imunosupresie tranzitorie) (74,75).

Indici compoziți precum SII (Systemic Immune-Inflammation Index = neutrofile × plachete / limfocite) și SIRI (Systemic Inflammation Response Index = neutrofile × monocite / limfocite) integrează informații suplimentare și prezic prognosticul în populații SCA, dar utilitatea lor în decizia clinică rămâne limitată în absența pragurilor validate. Avantajul principal este disponibilitatea universală – orice hemoleucogramă oferă date instantanee pentru stratificare.

9.5.4. Biomarkeri locali și imagistici – frontiera coronariană specifică

Biomarkerii sistemici (hsCRP, IL-6) reflectă inflamație globală, nu specifică coronariană. Pentru a depăși această limitare, au fost dezvoltate alternative complementare:

• Lp-PLA2 ((fosfolipaza A2 asociată lipoproteinelor) – localizat în plăci, reflectă inflamația vasculară specifică; nivelurile > 225–235 ng/mL se asociază cu evenimente coronariene independent de hsCRP.

• MPO (mieloperoxidaza) – eliberat de neutrofile activate, predicție specifică a destabilizării plăcii.

• PTX3 (pentraxina-3) – sintetizat local în plăci, mai specific decât hsCRP.

• sCD40L – reflectă activarea plachetelor; nivelurile > 5,68 ng/mL se ascociază cu riscul crescut în SCA.

• Fat Attenuation Index (FAI) pericoronarian pe CCTA – măsoară inflamația vasculară locală in vivo; FAI ≥ -70,1 HU se asociază cu MACE și mortalitate.

• 18F-FDG PET vascular – măsoară activitatea metabolică a macrofagelor; folosit ca biomarker imagistic al răspunsului la terapie antiinflamatoare (76–80).

Aceste biomarkeri locali și imagistici sunt în prezent rezervate cercetării sau centrelor specializate. În viitorul apropiat, integrarea lor cu biomarkeri sistemici și algoritmi de inteligență artificială ar putea genera scoruri compozite cu valoare predictivă superioară (18,78).

9.5.5. Aplicabilitatea clinică – ce măsurăm, când și de ce

Algoritmul operațional pentru utilizarea biomarkerilor inflamatori în SCA poate fi sintetizat astfel:

• La internare: hemoleucograma cu NLR, hsCRP, IL-6 (dacă disponibilă) – pentru stratificare prognostică inițială alături de troponină și GRACE score.

• La 24–48 ore: hsCRP repetat pentru cinetica acută; valori > 10 mg/L sugerează risc înalt.

• La externare/3 luni: hsCRP și IL-6 pentru identificarea riscului inflamator rezidual; nivelurile persistent crescute (hsCRP ≥ 2 mg/L sub statină optimă) identifică candidații la terapie antiinflamatoare adjuvantă.

• La 6–12 luni: hsCRP serial pentru monitorizarea răspunsului la terapie și ajustarea strategiei.

Aplicarea acestui algoritm individualizează stratificarea și permite alocarea rațională a terapiilor antiinflamatoare emergente, evitând atât subtratarea pacientului cu inflamație persistentă, cât și supratratarea celor fără semnal biologic relevant. Această abordare biomarker-driven se aliniază viziunii medicinei de precizie cardiovasculare, formalizate în declarația ACC 2025 (18,81).

Mesaje-cheie

- hsCRP în SCA acut atinge 5–50 mg/L; valoarea la internare prezice mortalitatea; valoarea la 30 zile reflectă riscul inflamator rezidual.
- IL-6 – cinetica mai precoce, predictor independent superior hsCRP, valoare în identificarea „IL-6-driven phenotype" pentru terapia anti-IL-6.
- NLR > 4,5 – indicator simplu și universal, predictor de mortalitate și severitate coronariană în SCA.
- Biomarkeri locali (Lp-PLA2, MPO, FAI pericoronarian, FDG-PET) – frontieră specifică, rezervată cercetării în prezent.
- Strategia biomarker-driven: hsCRP/IL-6 la internare, externare și 3 luni – pentru stratificare prognostică și ghidarea terapiei.

9.6. Strategii terapeutice validate – efectele antiinflamatoare ale terapiei standard

Tratamentul standard al SCA – statină de intensitate înaltă, antiagregant dual (DAPT), inhibitor PCSK9 selectiv, ezetimib, iSGLT2 sau GLP-1 RA – nu este conceput primar ca terapie antiinflamatoare. Cu toate acestea, fiecare dintre aceste clase exercită efecte antiinflamatoare semnificative, care contribuie la beneficiul clinic global. Înțelegerea acestor efecte pleiotropice este esențială pentru optimizarea terapiei și pentru evaluarea poziției terapiilor antiinflamatoare specifice în arsenalul prevenției secundare.

9.6.1. Statinele – pilonul cu efecte pleiotropice antiinflamatoare

Statinele sunt fundamentul prevenției secundare post-SCA, recomandate de toate ghidurile internaționale (ESC 2023 SCA, ACC/AHA 2025 SCA, Clasa I, Nivel A). Efectele lor antiinflamatoare sunt bine documentate: scăderea hsCRP cu 15–40% (cu variabilitate inter-statinică – rosuvastatin 44%, atorvastatin 30%), reducerea IL-6, fibrinogen, MMP-9 și moleculelor de adeziune endotelială (ICAM-1, VCAM-1, E-selectină) (82,83). Mecanismele subiacente includ inhibiția căii NF-κB, reducerea producției de ROS și stabilizarea funcțională a endoteliului prin creșterea biodisponibilității oxidului nitric.

Studiul JUPITER (83) (Ridker et al., 2008) a fost o demonstrație istorică: rosuvastatina 20 mg/zi a redus evenimentele majore cu 44% la persoane fără hipercolesterolemie aparentă, dar cu hsCRP ≥ 2 mg/L, reducând simultan LDL-C și hsCRP. Acest trial a fundamentat ipoteza că reducerea inflamației este o componentă autentică a beneficiului clinic al statinelor (83). Studiile pivot post-SCA – PROVE IT-TIMI 22, MIRACL, A to Z – au confirmat că pacienții care ating hsCRP < 2 mg/L sub statină intensivă au evenimente recurente semnificativ mai puține (72,73,84).

Implicații operaționale: la pacientul post -SCA, ținta statinei intensive (atorvastatină 80 mg sau rosuvastatină 20–40 mg) este dublă – LDL-C < 55 mg/dL (ESC 2023) și hsCRP < 2 mg/L. Pacienții care nu ating ambele ținte sub statină maximă tolerată sunt candidați pentru intensificarea cu ezetimib, inhibitori PCSK9, și – în prezența hsCRP persistent crescut – pentru colchicină 0,5 mg/zi.

9.6.2. Aspirina – efecte antiinflamatoare dependente de doză

Aspirina este pivotală în SCA prin efectul antiagregant (inhibiția COX-1 plachetar), dar exercită simultan efecte antiinflamatoare prin acetilarea COX-2 și inducerea producției de „aspirin-triggered lipoxin" (15-epi-LXA4), un mediator pro-resolving cu efecte antiinflamatoare locale. La doze antiagregante (75–100 mg/zi), efectul antiinflamator sistemic este modest, dar contribuie la stabilizarea plăcii. La doze mai mari (300 mg/zi), aspirina protejează LDL de oxidare și reduce stresul oxidativ, dar utilizarea cronică la aceste doze este limitată de risc hemoragic gastrointestinal (85,86).

Aspirina nu trebuie considerată terapie antiinflamatoare primară în SCA, dar contribuția sa la stabilizarea biologică a plăcii este componentă integrantă a beneficiului clinic. Doza standard post-SCA rămâne 75–100 mg/zi indefinit (Clasa I, Nivel A ESC 2023 și ACC/AHA 2025) (86).

9.6.3. Inhibitorii PCSK9 – efecte dincolo de LDL-C

Inhibitorii PCSK9 (evolocumab, alirocumab, inclisiran) reduc LDL-C cu 50–60% și evenimentele CV cu 15–20% în populația post-SCA (FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES). Efectele lor antiinflamatoare sunt mai subtile: reduceri modeste ale hsCRP (~10-15 %), dar reducerea semnificativă a inflamației locale la nivelul plăcii – demonstrată în studii imagistice (GLAGOV pentru evolocumab, PACMAN-AMI pentru alirocumab) cu scăderea volumului plăcii și a Fat Attenuation Index pericoronarian (87–89).

PCSK9 are funcții imunomodulatoare directe – induce expresia receptorilor TLR4 și amplifică semnalizarea NF-κB. Inhibiția farmacologică reduce activarea inflamatorie sistemică la nivelul plăcii, chiar în absența reducerii semnificative a hsCRP. Această observație argumentează că efectul antiinflamator al PCSK9-i este local și specific plăcii, ne reflectând cu fidelitate prin biomarkerii sistemici (90).

Aplicabilitatea operațională: iPCSK9 sunt indicate post-SCA dacă LDL-C rămâne > 70 mg/dL sub statină maximă tolerată + ezetimib (Clasa I, Nivel B ESC 2023; ACC/AHA 2025 – recomandare puternică). În context inflamator rezidual, beneficiul lor este complementar terapiei antiinflamatoare specifice.

9.6.4. Ezetimibul – efect antiinflamator complementar

Ezetimibul, inhibitor selectiv al absorbției intestinale a colesterolului, reduce LDL-C cu 15–25% și exercită efecte antiinflamatoare aditive statinelor. În substudiile IMPROVE-IT, combinația simvastatin + ezetimib a redus hsCRP suplimentar cu 14–16% și a crescut proporția pacienților care au atins ținta dublă LDL-C < 70 mg/dL și hsCRP < 2 mg/L (50% vs 29% sub simvastatin monoterapie). Acest efect este consistent cu beneficiul clinic adițional demonstrat în IMPROVE-IT (91,92).

Aplicabilitate: ezetimibul este recomandat ca primă linie de intensificare a terapiei hipolipemiante post-SCA dacă LDL-C nu este controlat sub statină de intensitate înaltă (Clasa I, Nivel B în ambele ghiduri majore). Efectul său antiinflamator complementar contribuie la beneficiul global al strategiei combinate (15,91).

9.6.5. Colchicina – antiinflamator dedicat cu validare clinică

Colchicina ocupă o poziție unică între terapiile validate pentru SCA – singurul antiinflamator specific cu beneficiu clinic demonstrat și ușor de implementat (cost redus, administrare orală, experiență clinică extensivă). Mecanism: inhibiția polimerizării microtubulilor neutrofilelor și monocitelor, cu reducerea consecutivă a chemotaxiei, activării inflamazomului NLRP3 și formării NETs (15,93).

Dovezile clinice în SCA și post-SCA provin din mai multe studii pivot:
• COLCOT (9) (2019): 4745 pacienți cu IM ≤ 30 zile, colchicină 0,5 mg/zi vs placebo, follow-up 22,6 luni → reducere MACE 23% (HR 0,77, p = 0,02). Subanaliza temporală a arătat beneficiul maxim la inițierea în primele 3 zile post-IM.

• COPS (94) (2020): 795 pacienți cu SCA, colchicină vs placebo → reducere modesta MACE la 12 luni, dar semnal de creștere a mortalității non-CV (mai ales sepsis) – controversă rezolvată parțial prin follow-up extins.

• CLEAR-SYNERGY/OASIS 9 (16) (2025): 7062 pacienți cu IM acut (≤ 72h post-PCI), colchicină 0,5 mg/zi vs placebo, follow-up 3 ani → rezultat NEUTRU (HR 0,99, p = 0,93). Reducere semnificativă a hsCRP de la 14 la 3 mg/L vs 14 la 6 mg/L, dar fără impact clinic în această fereastră temporală.

• Meta-analiza Tardif et al. (95) (2026), > 21 000 pacienți → reducere MACE 25% în SCC , neutralitate în SCA acut (15,16,94–96). Lecția CLEAR-SYNERGY este esențială: colchicina inițiată în faza acută a IM nu reduce MACE, contrastând cu beneficiul observat în SCC (LoDoCo2, capitol 6) și în SCA recent (COLCOT). Posibilele explicații includ insuficiența dozei pentru valul inflamator masiv post-IM, interferența cu vindecarea reparatorie precoce, și competiția cu efectul antiinflamator deja maxim al statinei intensive și DAPT.

Ghidurile actuale reflectă această complexitate:

• ACC/AHA 2025 SCA: colchicină 0,5 mg/zi NU este recomandată de rutină post-SCA acut (Clasa 2b, Nivel B-R), dar pacienții care erau deja sub colchicină pentru boală coronarină cronică pot continua tratamentul.

• ESC 2024 SCC: colchicină 0,5 mg/zi este Clasa IIa, Nivel A pentru SCC cronică (post-eveniment, > 30 zile).

• FDA 2023: aprobată pentru prevenția secundară aterotrombotică (15,16,97).

În practică, colchicina rămâne instrumentul cel mai accesibil pentru pacientul cu SCC și hsCRP rezidual crescut, mai ales după ce reperfuzia inițială și vindecarea, nu în acut (~ > 30 zile post-IM).

Tabelul 9.3. Efectele antiinflamatoare ale terapiei standard post-SCA și recomandările ghidurilor.

Clasă terapeutică	Mecanism antiinflamator	Reducere hsCRP	Recomandare ghid
Statine intensive	Inhibiție NF-κB, reducere MMP-9, NO ↑	15–40%	I, A (ESC, ACC/AHA)
Aspirina	Acetilare COX-2 → lipoxin A4	5–10% (la 75–100 mg)	I, A
Ezetimib	Reducere absorbție colesterol	14–16% adițional	I, B
iPCSK9	Modulare TLR4/NF-κB, plaque-specific	5–10%	I, B
Colchicină 0,5 mg/zi	Inhibiție microtubuli, NLRP3, NETs	20–30%	IIa, A (ESC SCC); IIb in SCA
iSGLT2	NLRP3, autofagie, metabolism	10–15%	I, A (în DZ/IC)
GLP-1 RA	M2 polarization, AMPK	12–20%	I, A (în DZ/ obezitate)

Mesaje-cheie

- Statinele intensive – pilon antiinflamator validat: dublă țintă post-SCA – LDL-C < 55 mg/dL ȘI hsCRP < 2 mg/L.
- Ezetimib + iPCSK9 – efect antiinflamator complementar, în special la nivelul plăcii (FAI ↓, plaque burden ↓).
- Colchicină – funcționează în SCC (LoDoCo2, COLCOT), dar NEUTRU în SCA acut (CLEAR-SYNERGY 2025).
- ACC/AHA 2025 SCA colchicină Clasa 2b, B-R – utilizare selectivă; SCC 2024 ghid ESC: Clasa IIa, A pentru boală coronariană cronică.
- iSGLT2 și GLP-1 RA – efecte antiinflamatoare emergente, relevante în populații post-SCA cu DZ/obezitate/IC.

9.7. Strategii inovatoare și investigaționale – frontiera antiinflamatoare în SCA

Dincolo de terapiile validate, un peisaj amplu de strategii investigaționale vizează țintirea selectivă a căilor inflamatorii cheie în SCA. Această secțiune trece în revistă cele mai promițătoare direcții, structurate pe niveluri ale cascadei inflamatorii (NLRP3 → IL-1β→ IL-6 → efectori distali) și pe modalități de intervenție (anticorpi monoclonali, molecule mici, terapii celulare, afereză).

9.7.1. Inhibitorii NLRP3 – molecule orale cu specificitate înaltă

Inhibiția directă a inflamazomului NLRP3 reprezintă o strategie atractivă pentru blocarea simultană a producției de IL-1β și IL-18, cu specificitate superioară comparativ cu anticorpii anti-IL-1β. Cei mai studiați candidați sunt:

• MCC950 (CRID3) – inhibitor selectiv, biodisponibil oral, demonstrează reducerea infarctului cu 30–70% în modele murine de ischemie-reperfuzie. Dezvoltarea clinică a fost suspendată inițial din cauza hepatotoxicității, dar derivați mai siguri (de exemplu inzomelid) sunt în reevaluare (35,36).

• OLT-1177 (dapansutrile) – derivat β-sulfonil-nitril, oral, cu profil de siguranță favorabil în studii umane. În modele de ischemie-reperfuzie, reduce infarctul cu 36–71% în funcție de doză. În clinică, a fost evaluat în pericardita recurentă (RHAPSODY pilot), insuficiență cardiacă cu FE păstrată (HFpEF) și gută. Pentru SCA, dezvoltarea continuă în studii de fază II (35,98).

• Selnoflast – molecule emergente cu profil de selectivitate similar, în faze precoce de dezvoltare (33).

Avantajele inhibitorilor direcți NLRP3 față de anticorpii anti-IL-1β sunt: administrarea orală (convenabilă pentru utilizare cronică), selectivitatea pentru NLRP3 cu păstrarea altor căi de imunitate înnăscută (NLRC4, AIM2), costul mai redus și absența formării anticorpilor anti-medicament. Dezavantajele includ profilul incomplet de siguranță pe termen lung și absența dovezilor de outcome în SCA. Trialuri clinice cu rezultate cardiovascular sunt așteptate în 2026–2028.

9.7.2. Inhibitorii IL-1 – canakinumab, anakinra, goflikicept

Blocada axei IL-1 a furnizat primele dovezi clinice solide pentru terapia antiinflamatoare în prevenția cardiovasculară. Trei abordări complementare există:

• Canakinumab (anti-IL-1β monoclonal) – studiat în CANTOS (n = 10 061, post-IM cu hsCRP ≥ 2 mg/L) cu reducere MACE 15% (HR 0,85, p = 0,02) și reducere mortalitate CV 31% în subgrupul care a atins hsCRP < 2 mg/L. Cu toate că a fost validare istorică (NEJM 2017), nu a fost adoptat de rutină din cauza costului (~50 000 USD/an), riscului infecțios (sepsis fatal 0,31 vs 0,18/100 persoană-ani) și absenței aprobării FDA pentru indicație CV (7,99).

• Anakinra (antagonist al IL-1R, blochează atât IL-1α cât și IL-1β) – administrare zilnică subcutanat. În STEMI, studiile VCU-ART (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial 1, 2, 3) au demonstrat reducerea hsCRP și a incidenței insuficienței cardiace noi (9,4% vs 25,7% în

placebo, p = 0,046), fără efect semnificativ asupra dimensiunii infarctului sau remodelării ventriculare. Recent, MRC-ILA Heart (n = 182, NSTE-ACS) a confirmat efectul antiinflamator robust și siguranța rezonabilă (100,101).

• Goflikicept (RPH-104) – antagonist al IL-1, recent evaluat în studiul de fază IIa la pacienți cu STEMI; a demonstrat reducere semnificativă a inflamației sistemice. Dezvoltarea continuă cu trialuri cu rezultate cardiovasculare (102).În prezent, terapiile anti-IL-1 sunt rezervate scenariilor selecționate –pacienți cu inflamație persistent crescută sub statină optimă, comorbidități proinflamatoare severe sau intoleranță la colchicină. Implementarea pe scară largă este limitată de cost și risc infecțios.

9.7.3. Inhibitorii IL-6 – tocilizumab, ziltivekimab, sarilumab

Blocada axei IL-6 reprezintă frontiera cea mai promițătoare a terapiei antiinflamatoare cardiovasculare moderne, susținută de date Mendeliene cauzale, profil de siguranță mai favorabil decât anti-IL-1β și efect biologic robust pe hsCRP (reducere 80–90%).

• Tocilizumab (anti-IL-6R) – anticorp monoclonal aprobat pentru artrita reumatoidă, COVID-19 sever și sindromul de eliberare de citokine. În SCA, studiul ASSAIL-MI (n = 199, STEMI) a evaluat doza unică intravenoasă (280 mg) administrată pre-PCI primar și a demonstrat creșterea myocardial salvage index la RMN cardiac la 3–7 zile (1,9% vs -3,7%, diferență de 5,6 puncte procentuale, p = 0,04). Microvascular obstruction a fost mai redusă în grupul tocilizumab, deși dimensiunea finală a infarctului nu a diferit semnificativ. Tolerabilitatea a fost bună (46,103).

• Ziltivekimab (anti-IL-6 ligand) – anticorp monoclonal de generație nouă, dezvoltat specific pentru indicații cardiovasculare. Studiul de fază II RESCUE (n = 264, pacienți cu ASCVD + BCR + hsCRP ≥ 2 mg/L) a demonstrat reducerea hsCRP cu 92% la doza de 15 mg subcutanat lunar – aproximativ dublul efectului canakinumab – cu profil de siguranță favorabil (8,104). Pe baza acestor rezultate, trei trialuri pivot de fază III investighează ziltivekimab în populații complementare:

• ZEUS (105) (NCT05021835): 6376 pacienți cu ASCVD + BCR + hsCRP ≥ 2 mg/L; ziltivekimab 15 mg lunar; rezultat clinic primar MACE; rezultate așteptate 2026–2027. Caracteristicile inițiale: eGFR mediu 44,5 mL/min/1,73 m², hsCRP median 4,5 mg/L, IL-6 median 4,9 pg/mL.

• ARTEMIS (105) (NCT06118281): inițiere a ziltivekimab în timpul spitalizării pentru IM acut (STEMI/NSTEMI tip 1) cu risc înalt – comorbidități multiple (IM anterior, revascularizare anterioară, DZ, BCR, AVC ischemic, boală carotidă/PAD, boală coronariană multi-vasculară). Outcome primar MACE recurent la ~2 ani. Rezultate așteptate 2027–2028.

• HERMES (106) (NCT05636176): ziltivekimab în insuficiența cardiacă cu FE păstrată/redusă ușor și inflamație sistemică; rezultat compus deces CV/spitalizare IC (105,106).

Dacă ARTEMIS confirmă beneficiul în SCA acut, ziltivekimab ar putea deveni primul agent biologic dedicat indicației SCA, marcând o tranziție similară cu cea realizată de iPCSK9 pentru terapia hipolipemiantă. Sarilumab (anti-IL-6R, similar tocilizumab) este de asemenea în evaluare pentru indicații CV.

Figura 9.3 sintetizează grafic cronologia trialurilor pivot antiinflamatoare în boala cardiovasculară aterosclerotică, de la momentul fondator CANTOS (2017) până la frontiera anticipată a ARTEMIS și ZEUS (2027–2028). Reprezentarea evidențiază trei modele de țintire – IL-1β/NLRP3 (canakinumab), microtubuli (colchicină), IL-6 (tocilizumab, ziltivekimab) – și ilustrează că nu toate trialurile au demonstrat beneficiu clinic: contrastul dintre rezultatul pozitiv al COLCOT/LoDoCo2 și neutralitatea CLEAR-SYNERGY/OASIS 9 reprezintă lecția centrală a domeniului. Ferestra de inițiere și selecția pacientului (în special prin profilul biomarker) sunt determinanți critici. Programul ziltivekimab (RESCUE → ZEUS, ARTEMIS, HERMES) reprezintă cea mai amplă investigație în desfășurare a unei terapii antiinflamatoare cardiovasculare, cu potențialul de a redefini practica clinică post-2027.

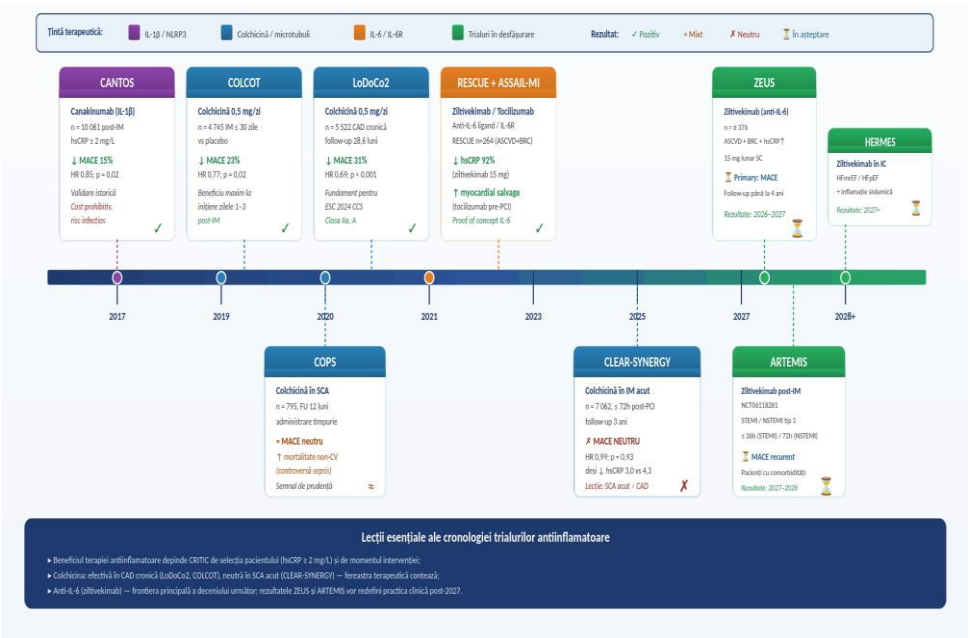


Figura 9.3. Cronologia trialurilor pivot antiinflamatoare în boala cardiovasculară aterosclerotică (2017–2028+).

Trialurile cu rezultate pozitive sunt plasate deasupra liniei temporale (CANTOS – canakinumab anti-IL-1β; COLCOT – colchicină post -IM; LoDoCo2 – colchicină în SCC; RESCUE + ASSAIL-MI – ziltivekimab / tocilizumab anti- IL-6), iar trialurile cu rezultate mixte sau neutre dedesubt (COPS – semnal de prudență mortalitate non-CV; CLEAR-SYNERGY – neutralitate în IM acut, „lecția fereastrei terapeutice"). În viitor (2027–2028+): ZEUS (ziltivekimab în ASCVD + BCR), ARTEMIS (ziltivekimab post-IM, NCT06118281) și HERMES (ziltivekimab în IC cu inflamație). Codul de culori indică ținta terapeutică: violet – IL-1β/NLRP3, albastru – colchicină/microtubuli, portocaliu – IL-6/IL-6R, verde – trialuri în desfășurare. Lecția transversală: beneficiul depinde critic de selecția pacientului (hsCRP ≥ 2 mg/L) și de momentul intervenției.

9.7.4. Imunomodulare prin IL-2 low-dose – expansiunea Tregs

IL-2 în doze fiziologice activează predominant limfocitele T efectoare; în doze mici (low-dose), însă, IL-2 expandează selectiv limfocitele T reglatoare (Tregs), datorită afinității lor superioare pentru receptorul IL-2 trimeric. Această proprietate farmacologică deschide o strategie imunomodulatoare unică pentru SCA – restaurarea homeostaziei imune prin întărirea controlului Treg. Studiile pivot:

• LILACS (107) (Low-Dose IL-2 in patients with Acute Coronary Syndromes and Stable Ischemic Heart Disease) – a stabilit doza optimă (~1,5 × 10^6 IU) și siguranța în pacienți cu SCA și SCC (62,107).

• IVORY (62) (n = 60) – trial controlat placebo demonstrând reducerea inflamației arteriale cuantificată prin 18F-FDG PET/CT și creșterea Tregs circulante. Tendință neconcludente de reducere a MACE la 2,5 ani follow-up; trialuri mai mari sunt necesare pentru confirmarea rezultatului clinic (62). Direcția este atrăgătoare conceptual prin selectivitatea pentru axa anti-inflamatorie endogenă, dar este nevoie de validare prin trialuri pivot adecvate.

9.7.5. Inhibitorii NETosis – PAD4 ca țintă emergentă

NETosis joacă un rol critic în destabilizarea plăcii, tromboza coronariană și „no-reflow" microvascular post-PCI primară. Inhibarea acestei căi reprezintă o strategie inovatoare, în special pentru SCA prin eroziune de placă (unde NETs domină patogenia).

• Inhibitori PAD4 (peptidil-arginină deiminaza 4): GSK484, chloro-amidina, BB-Cl-amidina, JBI-589 – reduc dimensiunea infarctului cu 30–50% în modele preclinice, prin inhibiția citrulinarii histonelor și prevenirea decondensării cromatinei. Niciun trial clinic nu este în desfășurare pentru SCA (12,58).

• DNase recombinantă – disolvă NETs preformate. Folosită în fibroza chistică; studii pilot în COVID-19 sever sugerează potențial. Pentru SCA, este investigată ca adjuvant la PCI primară pentru reducerea microvascular obstruction (59).

• Inhibitori NADPH-oxidază – reduc producția de ROS necesare formării NETs (apocynin, GKT136901) – preclinic.

Această frontieră este la stadiu preclinic-translațional; aplicabilitatea clinică va depinde de dezvoltarea unor molecule cu profil de siguranță acceptabil și de selecția pacientului bazată pe biomarkeri specifici (MPO-ADN complex, citrulinat histon H3 circulant).

9.7.6. Imunoterapii adaptative – anticorpi anti-OxLDL, CAR-Tregs

Lipoproteinele cu densitate joasă oxidate (OxLDL) sunt epitop-cheie al inflamației aterosclerotice. Strategiile imunoterapeutice recente includ:

• Orticumab (anticorp monoclonal anti-OxLDL) – studiu de fază IIa la pacienți cu psoriazis (asociat cu risc CV crescut) a demonstrat reducerea Fat Attenuation Index (FAI) pericoronarian în artera coronariană dreaptă ($p = 0,01$ vs baseline, $p = 0,02$ vs placebo). Acest semnal sugerează un efect specific plăcii pe inflamația locală, dincolo de markerii sistemici (108).

• CAR-Tregs anti-OxLDL – Tregs modificate genetic să recunoască epitopi OxLDL specifici (apoB-100 malondialdehidă-modificat) la nivelul plăcii. În modele preclinice (Schwab et al.) au demonstrat reducerea ariei plăcii aterosclerotice. Aplicabilitatea clinică este îngreunată de complexitatea tehnologică, dar dezvoltarea continuă pentru pacienții cu boală refractară (109).

• Vaccinuri anti-apoB100 și anti-PCSK9 – strategie de imunoterapie activă; etape foarte timpurii de dezvoltare.

9.7.7. C-reactive protein apheresis – strategia non-farmacologică

Afereza proteinei C reactive reprezintă o abordare unică – eliminarea selectivă a hsCRP circulante printr-o coloană de afereză specifică (Pentra-Sorb CRP). Conceptul se bazează pe rolul direct al hsCRP în lezarea miocardică post-infarct (legarea de cardiomiocitele hipoxice, declanșând fagocitoză și extinderea necrozei).

Studiile pivot:

• CAMI-1 (110) (Cardiovascular Acute MI-1, pilot, n = 83 STEMI) – apherese efectuată la 24, 48 și 72 ore post-IM. În grupul standard, hsCRP a corelat direct cu dimensiunea infarctului la RMN ($p = 0,002$); în grupul apherese, această corelație a dispărut ($p = 0,66$), sugerând atenuarea leziunii miocardice (110).

• Studii de caz în NSTE-ACS cu șoc cardiogen – apherese după PCI a leziunii culprit; mortalitate 30 zile 0%, mortalitate 1 an 10%. Date limitate, dar promițătoare (111).

• Trial ongoing CRP-apherese în post-CABG (NCT04745468) – explorează beneficiul în context perioperator (110).

Limitările principale sunt costul, complexitatea logistică (necesită acces venos central și echipament specializat) și absența trialurilor pivot. Această strategie ar putea găsi un loc nișă în pacienții cu STEMI extins și hsCRP foarte crescut, dar implementarea pe scară largă este limitată.

9.7.8. Direcții emergente – medicina de precizie și AI

Următoarea generație de terapii antiinflamatoare în SCA va fi caracterizată de:

• Multi-omics și panouri biomarker – combinarea hsCRP/IL-6 cu profilarea genetică (polimorfisme IL6R, IL1B, CRP), expresia microARN (miR-133a-3p, miR-451a, miR-21), proteomică (Olink PEA, SomaScan) și metabolomică pentru identificarea fenotipurilor inflamatorii personalizate.

• Inteligența artificială – algoritmi de machine learning (XGBoost, CatBoost, transformers) care integrează date clinice + imagistice + biomarkeri pentru predicție personalizată; modele cu AUC > 0,85 pentru selecția candidaților la terapie antiinflamatoare.

• Specialized Pro-Resolving Mediators (SPMs) – lipoxine, rezolvine, protectine, maresine – accelerarea rezoluției inflamației ca paradigmă complementară.

• Combinații raționale – colchicină + iSGLT2, anti-IL-6 + GLP-1 RA, polypills antiinflamatoare adaptate fenotipic.

• Biomarker-driven trial enrichment – selecția pacientului prin profil inflamator înainte de randomizare, pentru creșterea puterii statistice și a beneficiului clinic observabil (18,112–114).

Tabelul 9.4. Strategii antiinflamatoare investigaționale în SCA – sinteză comparativă.

Agent	Țintă	Studiu pivot	Status și perspectivă
Canakinumab	IL-1β	CANTOS (2017)	Validat istoric; nepractic de rutină
Anakinra	IL-1R	VCU-ART 1/2/3, MRC-ILA Heart	IC post-IM ↓; rezultat ferm necunoscut
Goflikicept	IL-1	Fază IIa STEMI	Inflamație ↓; dezvoltare continuă

Agent	Țintă	Studiu pivot	Status și perspectivă
Tocilizumab	IL-6R	ASSAIL-MI (2021)	Myocardial salvage ↑; off-label
Ziltivekimab	IL-6 ligand	RESCUE (II); ZEUS, ARTEMIS, HERMES (III)	Frontiera principală; rezultate 2026–28
Sarilumab	IL-6R	Studii pilot CV	Evaluare timpurie
IL-2 low-dose	Tregs	LILACS, IVORY	Inflamație arterială ↓ (FDG-PET)
MCC950 / OLT1177	NLRP3	Preclinic + fază II HFpEF	Orale; dezvoltare continuă
Orticumab	OxLDL	Fază IIa (psoriazis)	FAI pericoronar ↓; aplicabilitate CV
PAD4i (GSK484)	NETs	Preclinic	Frontiera SCA prin eroziune
CRP-apheresis	hsCRP	CAMI-1 (pilot STEMI)	Niche, complex logistic

Mesaje-cheie

- Ziltivekimab (anti-IL-6) – cea mai promițătoare strategie investigațională; programul ZEUS + ARTEMIS + HERMES (2026–28) va clarifica rolul în SCA și ICC.
- NLRP3 inhibitori orali (MCC950, OLT-1177) – fragmente promițătoare; trialuri cu rezultate CV așteptate post-2027.
- Tocilizumab (ASSAIL-MI) – myocardial salvage demonstrată în STEMI; rămâne off-label, dar relevant strategic.
- IL-2 low-dose (LILACS, IVORY) – paradigmă imunomodulatoare prin expansiunea Tregs; necesită trialuri pivot.
- PAD4-inhibitori și CRP-apherese – frontiere preclinice/pilot; aplicabilitate posibil specifică (SCA prin eroziune; STEMI extins).

9.8. Aplicabilitate operațională – integrarea ghidurilor ESC 2023 și ACC/AHA 2025

Recomandările ghidurilor majore privind terapia antiinflamatoare în SCA reflectă starea actuală a dovezilor – un domeniu de tranziție, cu validare conceptuală robustă, dar implementare clinică încă selectivă. Această secțiune sintetizează poziționarea oficială ESC 2023 și ACC/AHA 2025 și propune un cadru operațional pentru clinicianul de la patul bolnavului.

9.8.1. Ghidul ESC 2023 pentru SCA

Ghidul ESC 2023 pentru sindroamele coronariene acute (Byrne et al., EHJ 2023) a unificat managementul STEMI și NSTE-ACS într-un document integrat. Pentru biomarkerii inflamatori și terapia antiinflamatoare:

• Troponina înalt sensibilă (hs-cTn) – biomarkerul central pentru diagnostic, algoritmul 0/1h ca strategie preferată rule-in/rule-out (Clasa I, Nivel B).

• Scorul GRACE 2.0 – recomandat pentru stratificare prognostică (Clasa I, Nivel B).

• Statina de intensitate înaltă – recomandare Clasa I, Nivel A; ținta LDL-C < 55 mg/dL.

• Ezetimib + iPCSK9 – pentru atingerea țintei LDL-C (Clasa I, Nivel B).

• Inflamația sistemică este recunoscută ca factor patogenic și de risc rezidual, dar fără recomandare specifică pentru ținta hsCRP sau pentru terapie antiinflamatorie de rutină în SCA acut (1,15).

Ghidul ESC 2024 SCC, în schimb, recomandă colchicina 0,5 mg/zi în boala coronariană aterosclerotică cronică (Clasa IIa, Nivel A) – relevant pentru continuitatea terapeutică post-SCA (după faza acută, > 30 zile postIM, în prevenția secundară).

9.8.2. Ghidul ACC/AHA 2025 pentru SCA

Ghidul ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI 2025 pentru SCA (Rao et al., Circulation 2025) – prima actualizare substanțială din 2013/2014 – integrează semnalul CLEAR-SYNERGY/OASIS 9 și formulează poziții mai nuanțate față de ESC 2024 SCC:

• DAPT cu aspirină + inhibitor P2Y12 (ticagrelor, prasugrel) timp de cel puțin 12 luni post-PCI (Clasa I, Nivel A).

• Statina de intensitate înaltă – Clasa I, Nivel A.

• Colchicină 0,5 mg/zi pentru prevenție secundară – Clasa 2b, Nivel B-R: utilizare selectivă, ne-sistematică post-SCA acut; pacienții deja sub colchicină pentru SCC pot continua tratamentul.

• GLP-1 RA și iSGLT2 – recomandate la pacienții cu DZ tip 2 post-SCA pentru reducerea MACE (Clasa I, Nivel A) – efect antiinflamator complementar relevant.

• Lipid-lowering combinat (statin + ezetimib + iPCSK9) – recomandare puternică pentru atingerea LDL-C < 70 mg/dL (mai conservator decât ESC) (16,115).

Diferența între cele două ghiduri privind colchicina (ESC IIa,A în SCC vs ACC/AHA 2b,B-R în SCC) reflectă interpretarea diferită a CLEAR-SYNERGY. ESC mai mult orientat spre prevenția secundară cronică, ACC/AHA mai prudent în context acut.

9.8.3. Declarația științifică ACC 2025 privind inflamația în boală CV ATS.

Declarația științifică ACC 2025 (Farkouh ME, et al. Inflammation and Cardiovascular Disease: 2025 ACC Scientific Statement. Journal of the American College of Cardiology. 2025) formalizează poziția inflamației ca țintă terapeutică cardiovasculară și completează ghidul ACC/AH A 2025 SCA prin recomandări operaționale:

• Măsurarea hsCRP la pacienții cu boală CV ATS documentată –pentru identificarea riscului inflamator rezidual.

• Intensificarea statinei dacă hsCRP ≥ 2 mg/L sub tratament, indiferent de nivelul LDL-C atins.

• Considerarea colchicinei 0,5 mg/zi în absența contraindicațiilor (eGFR > 30, fără interacțiuni CYP3A4/P-gp).

• Optimizarea stilului de viață antiinflamator: activitate fizică ≥ 150 min/săpt, dietă mediteraneană sau DASH, omega-3 (icosapent etil 4 g/zi în hipertrigliceridemie), oprirea fumatului.

• Recunoașterea ziltivekimab ca terapie emergentă, în așteptarea rezultatelor ZEUS și ARTEMIS (18).

9.8.4. Cadru operațional propus – algoritm decizional în SCA

Pe baza integrării dovezilor și ghidurilor, propunem un algoritm operațional în patru etape pentru clinicianul care îngrijește pacientul cu SCA:

Etapa 1 – Faza acută (zilele 0–7)

Focalizarea pe reperfuzia precoce și stabilizarea hemodinamică. Terapia antiinflamatoare specifică NU este recomandată sistematic (lecția CLEAR-SYNERGY). Continuarea colchicinei la pacienții care erau pe această medicație înainte de eveniment. Optimizarea statinei intensive (atorvastatină 80 mg sau rosuvastatină 20–40 mg) – efect antiinflamator inerent.

Etapa 2 – Faza subacută (zilele 7–30)

Evaluarea reziduului inflamator: hsCRP la 30 zile post-eveniment, în afara contextului infecțios sau procedural. Stratificarea riscului inflamator rezidual: hsCRP ≥ 2 mg/L sub statină optimă definește populația cu beneficiu probabil. Considerarea adăugării ezetimibului sau iPCSK9 dacă LDL-C nu este controlat.

Etapa 3 – Faza cronică (luni 1–6)

La pacientul cu hsCRP rezidual crescut + boală CV ATS documentată + comorbidități (DZ, BCR, obezitate viscerală):

• Inițierea colchicinei 0,5 mg/zi (ESC 2024 IIa, A; ACC/AHA 2b, B-R) după excluderea contraindicațiilor.

• Optimizarea stilului de viață antiinflamator.

• Adăugarea iSGLT2 sau GLP-1 RA dacă există indicație complementară (DZ, IC, obezitate).

• La pacienții cu BCR moderată/severă și hsCRP persistent crescut – pregătirea pentru terapie anti-IL-6 (ziltivekimab) când va deveni disponibil (post-ZEUS, 2027–2028).

Etapa 4 – Reevaluare longitudinală (luni 6–24)

Monitorizarea hsCRP la 6 luni: dacă valori < 2 mg/L → continuarea terapiei; dacă > 2 mg/L → reevaluarea complianței, comorbidităților, și considerarea trecerii la terapii investigaționale (dacă disponibile). Imagistica de placă (CCTA cu FAI, OCT la pacienții reinternați) poate ghida selecția suplimentară. Documentarea evenimentelor recurente și ajustarea strategiei.

Figura 9.4 oferă o reprezentare grafică sintetică a celor patru etape ale algoritmului decizional, organizate pe timeline-ul îngrijirii post-SCA. Fiecare etapă este detaliată prin obiective primare, atitudine antiinflamatoare specifică, biomarkerii recomandați și pragurile decizionale. Reprezentarea evidențiază trecerea progresivă de la abordarea generică (faza acută – reperfuzie, stabilizare) la abordarea biomarker-driven individualizată (faza cronică și reevaluarea longitudinală), cu accentuarea pragului hsCRP ≥ 2 mg/L sub statină optimă ca operator definitor al riscului inflamator rezidual.

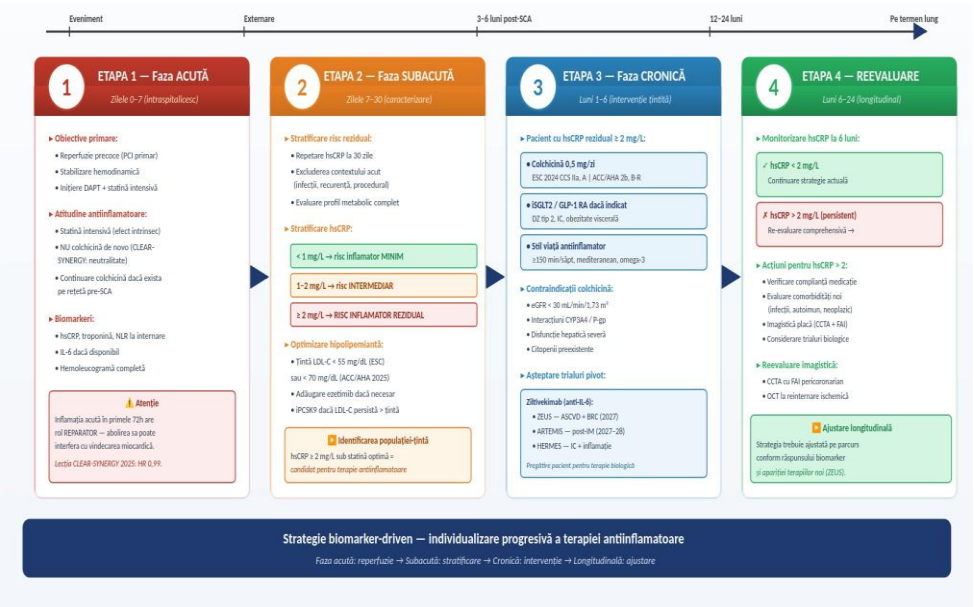


Figura 9.4. Algoritm decizional în 4 etape pentru managementul inflamator post-SCA.

Etapa 1 (Faza acută, zilele 0–7): reperfuzie precoce, stabilizare hemodinamică, statină intensivă cu efect antiinflamator intrinsec; NU colchicină de novo (lecția CLEAR-SYNERGY); biomarkeri la internare (hsCRP, troponină, NLR). Etapa 2 (Faza subacută, zilele 7–30): stratificare prin repetarea hsCRP la 30 zile, cu 3 categorii decizionale (< 1, 1–2, ≥ 2 mg/L) și optimizare hipolipemiantă (țintă LDL-C < 55 mg/dL ESC sau < 70 mg/dL ACC/AHA). Etapa 3 (Faza cronică, luni 1–6): la pacientul cu risc inflamator rezidual (hsCRP ≥ 2 mg/L), inițierea colchicinei 0,5 mg/zi (ESC 2024 SCC IIa, A; ACC/AHA 2023 SCC 2b, B-R), iSGLT2/GLP-1 RA dacă indicat și stil de viață antiinflamator; pregătire pentru terapie anti-IL-6 pe baza așteptării ZEUS/ARTEMIS. Etapa 4 (Reevaluare longitudinală, luni 6– 24): monitorizare hsCRP – dacă < 2 mg/L continuarea strategiei, dacă persistent > 2 mg/L re-evaluare comprehensivă (complianță, comorbidități, imagistică CCTA + FAI). Mesajul-cheie: strategie biomarker -driven cu individualizare progresivă.

Figura 9.5 oferă o sinteză vizuală integrativă a întregului raționament care fundamentează acest algoritm – de la fiziopatologia plăcii vulnerabile și axa moleculară NLRP3–IL-1–IL-6, prin cascada Good–Ugly–Bad a răspunsului inflamator post-infarct și biomarkerii prognostici (hsCRP, IL-6, leucocite/neutrofile), până la cele două categorii terapeutice operaționale: terapie standard cu efect antiinflamator pleiotropic (statine, iSGLT2, iECA/ARB, antiagregante) și terapie antiinflamatoare țintită emergentă (canakinumab, tocilizumab, ziltivekimab, NLRP3-i, colchicină, inhibitori de chemokine). Reprezentarea evidențiază mesajul-cheie al capitolului: inflamația este a doua dimensiune de risc în SCA și o frontieră terapeutică autentică.

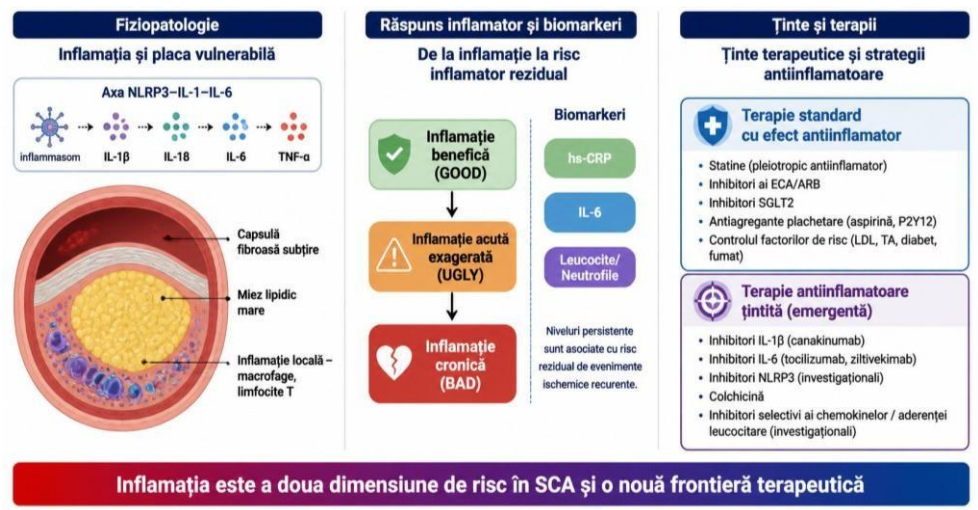


Figura 9.5. Mecanisme inflamatorii în sindroamele coronariene acute – de la fiziopatologie la țintele terapeutice.

Trei paliere integrate: (i) Fiziopatologie – axa moleculară NLRP3–IL-1β–IL-18–IL-6–TNF-α și caracteristicile plăcii vulnerabile (capac fibros subțire, miez lipidic mare, inflamație locală macrofagic-limfocitară); (ii) Răspuns inflamator și biomarkeri – cascada Good–Ugly–Bad (inflamație benefică reparatorie → exuberanță acută → cronicizare cu risc rezidual) corelată cu hsCRP, IL-6, leucocite/neutrofile; (iii) Ținte și terapii – terapie standard cu efect antiinflamator (statine, iECA/ARB, iSGLT2, antiagregante, controlul factorilor de risc) și terapie antiinflamatoare țintită emergentă (anti-IL-1β, anti-IL-6, inhibitori NLRP3, colchicină, inhibitori de chemokine). Inflamația este a doua dimensiune de risc și o nouă frontieră terapeutică în SCA.

Tabelul 9.5. Recomandările ghidurilor majore privind terapia antiinflamatoare în SCA – sinteză.

Strategie ACC 2025 Statement	**ESC 2023 SCA**	**ACC/AHA 2025 SCA**	**ESC 2024 SCC /**
Statină high-intensity	I, A (LDL < 55)	I, A (LDL < 70)	I, A (LDL < 55, ESC)
Ezetimib	I, B	I, B	I, B
iPCSK9	I, B	I, B	I, B
Colchicină acut	Nu menționat	2b, B-R	—
Colchicină cronic	—	2b, B-R	IIa, A (ESC SCC)
GLP-1 RA / iSGLT2	I, A (în DZ)	I, A (în DZ)	I, A (în DZ)
Anti-IL-6 (ziltivekimab)	—	—	Așteptat ZEUS/ARTEMIS
Măsurare hsCRP rutină	—	—	Recomandat (ACC 2025 Statement)
Țintă hsCRP	—	—	< 2 mg/L (ACC 2025)

Mesaje-cheie

- ghidul ESC 2023 SCA și ACC/AHA 2025 SCA – recunosc rolul inflamației, dar nu recomandă terapie antiinflamatoare sistemică în SCA acut.
- Colchicină: ESC SCC 2024 IIa, A ; ACC/AHA 2025 SCA 2b, B-R (utilizare selectivă post-SCA, ACC/AHA 2023 ghid SCC, 2b).
- ACC 2025 Scientific Statement: măsurarea hsCRP + intensificarea statinei + considerarea colchicinei + stil de viață antiinflamator.
- Algoritm operațional în 4 etape: faza acută (reperfuzie), subacută (stratificare), cronică (intervenție), reevaluare longitudinală.
- Ziltivekimab (post-ZEUS/ARTEMIS) ar putea modifica recomandările în 2027–2028 pentru pacientul cu inflamație persistentă post-SCA.

9.9. Limitări, lacune de cunoaștere și perspective de viitor

Domeniul terapiei antiinflamatoare în SCA este caracterizat de progres conceptual important, dar implementare clinică încă fragmentară. Recunoașterea limitărilor curente este esențială pentru orientarea cercetării și pentru rafinarea practicii clinice.

9.9.1. Limitări metodologice ale trialurilor curente

Trialurile cu rezultate cardiovascular au generat date discordante, parțial explicabile prin heterogenitatea designului. Limitările principale includ:

• Heterogenitatea populațională – majoritatea trialurilor au inclus pacienți cu SCA fără stratificare după riscul inflamator rezidual (de exemplu, COLCOT vs CLEAR-SYNERGY au inclus populații cu profil inflamator de bază diferit). Acest fapt poate dilua sau amplifica fals efectul observat. ZEUS este un exemplu de design „enriched" – selecția pacienților cu hsCRP ≥ 2 mg/L crește probabilitatea detectării unui beneficiu real.

• Variabilitatea momentului inițierii – colchicina inițiată la 14 zile post-IM (COLCOT) vs ≤ 72 h (CLEAR-SYNERGY) generează rezultate divergente. Această observație sugerează existența unor „ferestre terapeutice" care încă nu sunt complet caracterizate. Trialurile de fază III viitoare trebuie să evalueze prospectiv impactul timpului de inițiere.

• Dificultăți de orbire și impactul co-medicației – statinele intensive, DAPT și iSGLT2 reduc inflamația sistemică, putând masca efectul aditiv al terapiilor antiinflamatoare specifice. Trialurile factoriale ar putea adresa această problemă.

• Endpoint compus eterogen – MACE include evenimente cu cauze patogenice diferite (deces CV, IM nonfatal, AVC, revascularizare), iar terapia antiinflamatoare poate avea efecte diferite pe fiecare componentă. Analizele individuale sunt necesare pentru caracterizarea mai precisă a beneficiului (116,117).

9.9.2. Lacune în înțelegerea biologiei pacientului individual

Nu există în prezent un cadru validat pentru identificarea pacientului cu „risc inflamator rezidual" – concept conceptual robust, dar operațional incomplet. Aspectele lacunare cheie sunt:

• Profilarea inflamatorie multi-strat – combinarea hsCRP cu IL-6, GlycA, GDF-15, suPAR, NLR/SII, profile genetice (IL6R, IL1B, NLRP3, TLR4, CRP), expresia microARN (miR-133a-3p, miR-451a) și imagistică (FAI pericoronarian, FDG-PET) nu este validată prospectiv ca instrument de selecție terapeutică.

• Subtipurile imunologice ale SCA – diferențierea între SCA prin ruptură de placă (substrat NLRP3-IL-1-IL-6 dominant), eroziune (NETs și plachete dominante) și nodul calcificat (mecanic, inflamație variabilă) – relevantă teoretic, neoperată clinic.

• Trajectorii temporale ale inflamației – caracterizarea pattern-ului hsCRP/IL-6 în primele luni post-SCA și corelarea cu prognosticul; identificarea celor cu „failure to resolve" ar permite intervenții selective.

• Influența microbiomului intestinal – TMAO (trimethylamine N-oxide), lipopolizaharidul circulant, profilul comensal – axa „gut-heart" inflamatorie este o frontieră în plină dezvoltare (29,112,118).

9.9.3. Probleme nerezolvate în siguranță pe termen lung

Terapia antiinflamatorie post-SCA, dacă va fi implementată pe scară largă, va expune pacienții ani la modulare imună cronică. Întrebările deschise sunt:

• Riscul infecțios cumulat – CANTOS a arătat creșterea infecțiilor fatale cu canakinumab; ziltivekimab pare mai favorabil în RESCUE, dar datele pe 5–10 ani sunt absente. Populația cu BCR (țintă a ZEUS) este suplimentar vulnerabilă.

• Riscul neoplazic – semnalul de reducere a cancerului pulmonar în CANTOS (-67% la 300 mg canakinumab) deschide o paradigmă interesantă, dar trebuie monitorizat pentru semnalele negative (în special carcinoame ale tractului digestiv sau hematologice).

• Interferența cu vindecarea miocardică pe termen lung – colchicina, anti-IL-1β și anti-IL-6 pot teoretic afecta angiogeneza reparatorie și remodelarea adaptivă. Studii longitudinale cu RMN cardiac seriat sunt necesare.

• Riscul cardiovascular paradoxal – anti-TNF a crescut mortalitatea în IC (RENEWAL); deși mecanistic anti-IL-6 ar trebui să fie sigur, vigilența este necesară (99,119).

9.9.4. Bariere de implementare clinică

Chiar pentru terapiile validate, implementarea pe scară largă întâmpină bariere practice:

• Costul terapiilor biologice – canakinumab ~50 000 USD/an, ziltivekimab (estimat similar); incompatibilitate cu prevenția secundară universală în sistemele de sănătate publică.

• Disponibilitatea măsurătorilor specializate – IL-6, GlycA, GDF-15, FAI pericoronarian nu sunt disponibile în majoritatea spitalelor.

• Lipsa unor algoritmi „treat-to-target" universal – în contrast cu LDL-C și TA, nu există un cutoff hsCRP validat prospectiv pentru ajustarea terapiei.

• Educația medicală – multe centre nu integrează încă măsurarea de rutină a hsCRP post-SCA în protocolul standard. Implementarea ghidurilor 2024–2025 va necesita programe de educație și actualizare.

• Comunicarea cu pacientul – explicarea conceptelor de „inflamație reziduală" și beneficiu probabilistic este complexă, în special pentru pacienții cu hsCRP modest crescut (18,120).

9.9.5. Direcții emergente – următorul deceniu

Următorul deceniu (2025–2035) va fi transformator pentru terapia antiinflamatoare a SCA. Direcțiile cele mai promițătoare includ:

• Medicina de precizie cardiovasculară – integrarea profilelor genetice, biomarkerice, imagistice și clinice pentru identificarea pacientului „super-responder" la terapii specifice.

• Inteligența artificială și machine learning – algoritmi care prevăd traiectoria inflamatorie post-SCA și recomandă strategii personalizate (ARG1, HECW2, PFKFB3 ca markeri emergenți).

• Polypills inflamație-țintite – formulări orale combinate (statin + colchicină + NLRP3 inhibitor oral) pentru pacientul cu fenotip complex.

• Specialized Pro-Resolving Mediators (SPMs) – terapii care accelerează rezoluția (rezolvine D, lipoxine sintetice).

• Genome editing și CAR-T pentru ateroscleroză – Tregs modificate genetic (anti-OxLDL, anti-apoB100) care induc toleranță imună locală.

• Terapii bazate pe microbiom – modularea axei „gut-heart" prin probiotice țintite, transplant fecal sau metaboliți specifici.

• Imagistica funcțională integrată – combinarea CCTA cu FAI + PET cu trasori specifici (SSTR2-DOTATATE, CXCR4-pentixafor) pentru fenotipare în vivo (18,121–124).

Mesaje-cheie

- Trialurile actuale suferă de heterogenitate populațională, variabilitate temporală și endpoint compus eterogen – limitări reale.
- Nu există încă un cadru validat de „risc inflamator rezidual" – combinarea multi-omics + AI rămâne lacună critică.
- Siguranța pe termen lung (infecții, cancer, vindecare miocardică) este monitorizată insuficient – necesită cohorte longitudinale.
- Implementarea este limitată de cost, disponibilitatea testelor și absența algoritmului treat-to-target universal.
- Deceniu 2025–2035: medicina de precizie + AI + polypills + SPMs + CAR-T anti-OxLDL = frontiera reală.

9.10. Concluzii

Sindromul coronarian acut este o entitate clinică de o complexitate biologică remarcabilă, în care ruptura sau eroziunea plăcii inițiază o cascadă trombоinflamatoare ce determină atât severitatea inițială, cât și prognosticul pe termen lung. Inflamația în SCA nu este un simplu epifenomen, ci o componentă patogenică activă, ce poate fi măsurată, stratificată și modulată terapeutic. Recunoașterea acestui rol – formalizată prin trialurile pivot CANTOS, COLCOT, LoDoCo2 și RESCUE, și prin declarația științifică ACC 2025 – marchează tranziția de la cardiologia centrată exclusiv pe lipide și antitromboză la o cardiologie integrativă, care recunoaște inflamația ca al treilea pilon al prevenției secundare (7,8,15,18,94,95).

Substratul patogenic al SCA este caracterizat de plăci biologic active, cu capac fibros subțire (TCFA), miez necrotic mare, infiltrate macrofagice M1, neutrofile cu NETosis activ și limfocite T efectoare. Trei mecanisme principale conduc la SCA – ruptura plăcii (60–70%), eroziunea (25–35%) și nodulul calcificat (5–10%) – fiecare cu substrat biologic distinct, ceea ce sugerează că viitorul terapiei antiinflamatoare va fi mecanism-specific, nu universal aplicat. Tromboinflamația post-reperfuzie, mediată de DAMPs (cristale colesterol, HMGB1, ADN mitocondrial), amplifică substanțial dimensiunea finală a infarctului, contribuind cu 30–40% din volumul total.

Rețeaua moleculară a inflamației în SCA este orchestrată ierarhic – axa NLRP3 → IL-1β/IL-18 → IL-6 → hsCRP, completată de TNF-α, chemokine (CCL2, CXCL1/CXCL8) și MMP-9 ca efectori. Această ierarhie permite intervenții pe diferite niveluri, fiecare cu profil de eficacitate și siguranță distinct. IL-6 ocupă poziția pivot – atât biomarker robust, cât și țintă cauzală validată prin studii Mendeliene randomizate. Inhibiția selectivă a IL-6 (ziltivekimab, tocilizumab) reprezintă frontiera cea mai promițătoare a terapiei moderne.

La nivel celular, polarizarea macrofagelor (M1 vs M2), formarea NETs și disregularea balanței Th1/Th17 vs Treg definesc tonusul inflamator al pacientului. Strategiile imunomodulatoare emergente – IL-2 low-dose pentru expansiunea Tregs (LILACS, IVORY), inhibitori PAD4 pentru NETosis, CAR-Tregs anti-OxLDL – deschid o paradigmă terapeutică distinctă de blocada citokinică clasică.

Biomarkerii inflamatori reprezintă instrumentul operațional cheie pentru stratificarea pacientului. hsCRP rămâne standardul accesibil (disponibilitate universală, costuri reduse, standardizare analitică), cu cinetică specifică în SCA (peak 36–50 ore post-debut) și valoare prognostică pe termen scurt și lung. IL-6 oferă o cinetică mai precoce și predicție independentă superioară, fiind tot mai relevant în era anti-IL-6. NLR, accesibil din orice hemoleucogramă, oferă stratificare rapidă. Biomarkerii

locali (Lp-PLA2, MPO, sCD40L) și imagistici (FAI pericoronarian, FDG-PET) reprezintă frontiera specifică coronariană, încă rezervată cercetării.

Strategiile terapeutice validate post-SCA – statina intensivă, ezetimib, iPCSK9, aspirina, DAPT – exercită efecte antiinflamatoare sem nificative, complementare beneficiului lor hipolipemiant/antitrombotic. Statinele reduc hsCRP cu 15–40%, scad IL-6, MMP-9 și moleculele de adeziune; ezetimibul adaugă 14–16% reducere; iPCSK9 modulează inflamația plăcii fără a reduce semnificativ hsCRP sistemic; iSGLT2 și GLP-1 RA contribuie suplimentar la pacienții cu DZ, obezitate sau IC. Colchicina rămâne singura terapie antiinflamatoare specifică, accesibilă și validată – efectivă în SCC (LoDoCo2, OLCOT) dar NEUTRĂ în SCA acut (CLEAR-SYNERGY/OASIS 9, 2025) – lecție esențială despre importanța selecției pacientului și a momentului intervenției.

Strategiile investigaționale promițătoare includ blocada IL-6 cu ziltivekimab (programe ZEUS, ARTEMIS, HERMES – rezultate așteptate 2026–2028), inhibitori NLRP3 orali (MCC950, dapansutrile), terapii anti-IL-1 (canakinumab, anakinra, goflikicept), imunomodulare prin IL-2 low-dose, inhibitori PAD4 pentru NETosis, imunoterapii anti-OxLDL (orticumab, CAR-Tregs) și afereza proteinei C reactive pentru cazuri selectate. Dacă ARTEMIS confirmă beneficiul ziltivekimab în SCA acut, anti-IL-6 ar putea deveni primul agent biologic dedicat indicației SCA, marcând o tranziție comparabilă cu cea realizată de iPCSK9 pentru hipolipemiantă.Ghidurile actuale reflectă starea de tranziție a domeniului. ESC 2023 SCA și ACC/AHA 2025 SCA recunosc rolul inflamației, dar nu recomandă terapie antiinflamatoare sistematică în SCA boala coronariană acută. Colchicina este recomandată ferm (IIa, A) pentru boala coronariană cronică în ESC 2024 SCC, mai prudent (2b, B-R) în ACC/AHA SCC 2023. Declarația ACC 2025 Scientific Statement consacră imunocardiologia ca disciplină integratoare, recomandând operațional măsurarea hsCRP, intensificarea statinei, considerarea colchicinei și optimizarea stilului de viață antiinflamator.

Algoritmul operațional propus în acest capitol – în patru etape, de la faza acută la reevaluare longitudinală – sintetizează aceste recomandări întrun cadru clinic aplicabil. Faza acută (zilele 0 –7) este dedicată reperfuziei și stabilizării; faza subacută (zilele 7–30) caracterizării reziduului inflamator; faza cronică (luni 1–6) intervenției selective (colchicină, iSGLT2/GLP-1 RA dacă indicat); reevaluarea longitudinală (luni 6–24) monitorizării și ajustării.

Limitările actuale ale domeniului sunt semnificative – heterogenitatea trialurilor, lipsa unui cadru validat pentru „risc inflamator rezidual", siguranța pe termen lung incomplet documentată, costurile și accesibilitatea inegală a tehnologiilor de diagnostic. Aceste lacune impun selecția judicioasă a pacientului și o atitudine integrativă, nu extrapolare automată.

Viitorul deceniu (2025–2035) va fi caracterizat de tranziția către medicina de precizie cardiovasculară. Integrarea profilelor multi-omics (genetică, transcriptomică, proteomică, metabolomică, microbiom), imagisticii funcționale avansate (FAI pericoronarian, PET cu trasori specifici SSTR2, CXCR4) și algoritmilor de inteligență artificială va permite identificarea pacientului „super-responder" la terapii specifice. Polypills inflamație-țintite, mediatori pro-resolving (SPMs), terapii cu celule modificate genetic (CAR-Tregs) și modularea microbiomului vor extinde arsenalul terapeutic. Această tranziție va apropia cardiologia antiinflamatoare de modelul medicinei de precizie deja familiar în oncologie și reumatologie.

În ansamblu, capitolul susține o paradigmă transformatoare: SCA nu mai poate fi conceptualizat exclusiv ca o boală a stenozei și trombozei, ci ca un eveniment imunoinflamator complex, în care răspunsul imun individual modelează prognosticul. Pacientul cu SCA al deceniului 2025–2035 va fi evaluat și tratat printr-un cadru multidimensional – lipidic, antitrombotic, antiinflamator, metabolic și imunomodulator – adaptat fenotipic și biologic. În această perspectivă, inflamația nu mai este un epifenomen, ci o țintă terapeutică autentică, validată și operațională, care va contribui substanțial la îmbunătățirea prognosticului pacientului cu boală coronariană acută.

Mesaje cheie ale capitolului

- SCA = eveniment trombo-inflamator; ruptura plăcii declanșează, dar răspunsul imun modelează prognosticul.
- Inflamația post-infarct este dualistă: protectoare (M2, Treg, IL-10) vs destructivă (M1, NLRP3, IL-1β/IL-6).
- Axa NLRP3 → IL-1β/IL-18 → IL-6 → hsCRP este nodul terapeutic cel mai validat în SCA și prevenția secundară.
- IL-6 = pivot dual: biomarker prognostic robust + țintă cauzală (date Mendeliene) → frontiera anti-IL-6 (ziltivekimab).
- Statinele intensive – pilon antiinflamator validat: dublă țintă post-SCA – LDL-C < 55 mg/dL ȘI hsCRP < 2 mg/L.
- Colchicina – efectivă în SCC(LoDoCo2, COLCOT), NEUTRĂ în SCA acut (CLEAR-SYNERGY); lecție despre selecția pacientului.
- CANTOS (canakinumab) – proof-of-concept istoric; ZEUS și ARTEMIS (ziltivekimab) vor decide viitorul.
- ACC/AHA 2025 SCA: colchicină 2b, B-R; ESC 2024 SCC: IIa, A; ACC 2025 Scientific Statement formalizează inflamația ca pilon.
- Algoritm operațional în 4 etape: faza acută (reperfuzie) → subacută (stratificare) → cronică (intervenție) → reevaluare.
- Viitorul: medicina de precizie + AI + polypills + SPMs + CAR-Tregs anti-OxLDL = transformarea cardiologiei antiinflamatoare.

Figura 9.6 sintetizează grafic implicațiile clinice operaționale ale acestui capitol, traducând paradigma teoretică în trei piloni de practică zilnică. Pilonul 1 – evaluarea riscului inflamator prin biomarkeri sistemici (hsCRP, IL-6, leucocite/neutrofile) – permite stratificarea fină a pacientului cu SCA dincolo de scorurile clinice convenționale. Pilonul 2 – controlul agresiv al factorilor de risc lipidici și metabolici (LDL-C, fumat, obezitate, diabet) prin statine intensive ± iPCSK9 – acționează simultan asupra încărcăturii aterosclerotice și a tonusului inflamator. Pilonul 3 – identificarea imagistică a plăcii vulnerabile (CCTA cu FAI, OCT, IVUS) și ghidarea extinsă a revascularizării și DAPT – adaugă dimensiunea anatomic-biologică. Mesajul-cheie final, consacrat în declarația ACC 2025: inflamația este a doua dimensiune de risc în SCA, complementară ischemiei și trombozei, și o componentă obligatorie a evaluării contemporane a pacientului coronarian.

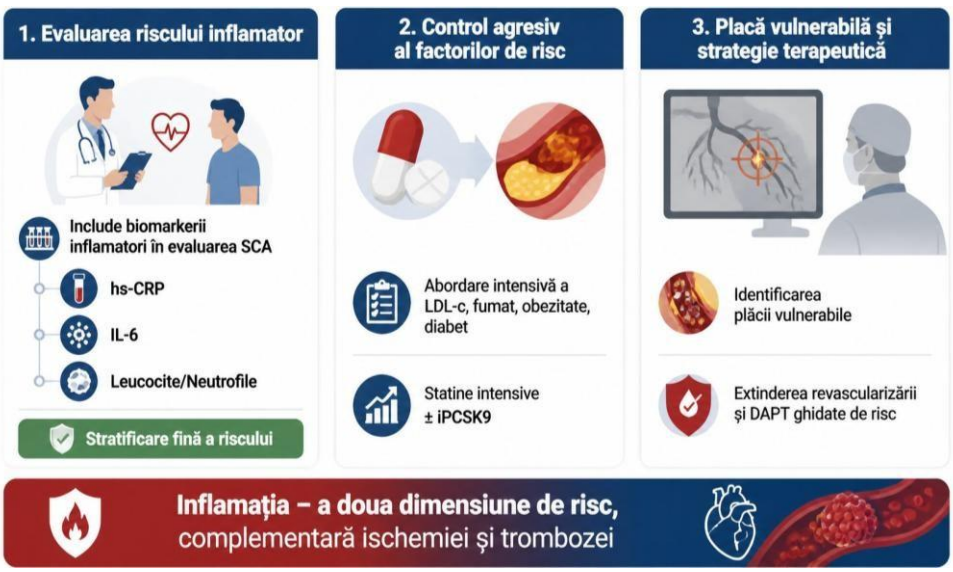


Figura 9.6. Implicații clinice operaționale ale paradigmei inflamatorii în SCA – cei trei piloni ai practicii contemporane.

(1) Evaluarea riscului inflamator prin biomarkeri (hsCRP, IL-6, leucocite/neutrofile) pentru stratificarea fină a riscului post-SCA; (2) Control agresiv al factorilor de risc lipidici și metabolici – abordare intensivă a LDL-C, fumat, obezitate și diabet, susținută de statine intensive ± iPCSK9 cu efect dublu hipolipemiant și antiinflamator; (3) Identificarea plăcii vulnerabile prin imagistică coronariană avansată (CCTA cu FAI pericoronarian, OCT, IVUS) și ghidarea extinsă a revascularizării și DAPT pe baza profilului de risc. Mesajul final consacrat de ACC 2025 Scientific Statement: inflamația reprezintă a doua dimensiune de risc cardiovascular, complementară ischemiei și trombozei.

Bibliografie

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720–3826.
2. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. Nature. 2021;592(7855):524–533.
3. Matter MA, Paneni F, Libby P, Frantz S, Stähli BE, Templin C, et al. Inflammation in acute myocardial infarction: the good, the bad and the ugly. Eur Heart J. 2024;45(2):89–103.
4. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. Nat Rev Immunol. 2006;6(7):508–519.
5. Mangold A, Alias S, Scherz T, Hofbauer T, Jakowitsch J, Panzenböck A, et al. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. Circ Res. 2015;116(7):1182–1192.
6. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. Circulation. 2002;106(23):2894–2900.
7. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease (CANTOS). N Engl J Med. 2017;377(12):1119–1131.
8. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MD, Hovingh GK, Ivkovic M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebocontrolled, phase 2 trial. Lancet. 2021;397(10289):2060–2069.
9. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction (COLCOT). N Engl J Med. 2019;381(26):2497–2505.
10. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease (LoDoCo2). N Engl J Med. 2020;383(19):1838–1847.
11. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. Nat Rev Cardiol. 2014;11(5):255–265.
12. Bonaventura A, Vecchié A, Abbate A, Moroni F, Carbone F, Montecucco F. NETosis in cardiovascular disease: an opportunity for intervention. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024;44(3):e83–e98.
13. Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. Nat Rev Cardiol. 2018;15(4):203–214.
14. Aday AW, Ridker PM. Targeting residual inflammatory risk: a shifting paradigm for atherosclerotic disease. Front Cardiovasc Med. 2019;6:16.

15. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415–3537.
16. Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF, Mian R, Tyrwhitt J, Kedev S, et al. Colchicine in acute myocardial infarction (CLEAR-SYNERGY/OASIS 9). N Engl J Med. 2025;392(7):633–642.
17. Fanola CL, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Lukas MA, Bode C, et al. Interleukin-6 and the risk of adverse outcomes in patients after an acute coronary syndrome: SOLID-TIMI 52. J Am Heart Assoc. 2017;6(10):e005637.
18. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK, et al. Inflammation and cardiovascular disease: 2025 ACC scientific statement. J Am Coll Cardiol. 2026;87(11):1381–1404.
19. Libby P. Inflammation in atherosclerosis: a Big Idea that has not yet lived up to its promises. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2025;45(2):223–229.
20. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. J Am Coll Cardiol. 1994;23(3):809–813.
21. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(5):1262–1275.
22. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis (PROSPECT). N Engl J Med. 2011;364(3):226–235.
23. Kurihara O, Takano M, Miyauchi Y, Mizuno K, Shimizu W. Vulnerable atherosclerotic plaque features: findings from coronary imaging. J Geriatr Cardiol. 2021;18(8):577–584.
24. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. Eur Heart J. 2013;34(10):719–728.
25. White SJ, Newby AC, Johnson TW. Endothelial erosion of plaques as a substrate for coronary thrombosis. Thromb Haemost. 2016;115(3):509–519.
26. Quillard T, Araújo HA, Franck G, Shvartz E, Sukhova G, Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. Eur Heart J. 2015;36(22):1394–1404.
27. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK. Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes. Circ Res. 2019;124(1):150–160.
28. Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. Nat Rev Immunol. 2022;22(4):251–265.
29. Chen Y, Ye X, Escames G, Lei W, Zhang X, Li M, et al. The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases. Cell Mol Biol Lett. 2023;28(1):51.
30. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. N Engl J Med. 2007;357(11):1121–1135.

31. Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease. J Am Coll Cardiol. 2019;73(16):2089–2105.
32. Marchetti C, Swartzwelter B, Gamboni F, Neff CP, Richter K, Azam T, et al. OLT1177, a β-sulfonyl nitrile compound, safe in humans, inhibits the NLRP3 inflammasome and reverses the metabolic cost of inflammation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(7):E1530–E1539.
33. Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, Seidel HM, Glick GD, Latz E. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. 2018;17(8):588–606.
34. Shi J, Zhao Y, Wang K, Shi X, Wang Y, Huang H, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. Nature. 2015;526(7575):660–665.
35. Coll RC, Robertson AAB, Chae JJ, Higgins SC, Munoz-Planillo R, Inserra MC, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. Nat Med. 2015;21(3):248–255.
36. Gao R, Shi H, Chang S, Gao Y, Li X, Lv C, et al. The selective NLRP3inflammasome inhibitor MCC950 reduces myocardial fibrosis and improves cardiac remodeling in a mouse model of myocardial infarction. Int Immunopharmacol. 2019;74:105575.
37. Toldo S, Mauro AG, Cutter Z, Van Tassell BW, Mezzaroma E, Del Buono MG, et al. The NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 reduces infarct size and preserves contractile function. J Cardiovasc Pharmacol. 2019;73(4):215–222.
38. Jiang X, Wang F, Wang Y, Gistera A, Roy J, Paulsson-Berne G, et al. Inflammasome-driven IL-1α and IL-1β production in atherosclerotic plaques relates to hyperlipidemia and plaque complexity. JACC Basic Transl Sci. 2019;4(3):304–317.
39. Kaplanski G. Interleukin-18: biological properties and role in disease pathogenesis. Immunol Rev. 2018;281(1):138–153.
40. Hartford M, Wiklund O, Hultén LM, Persson A, Karlsson T, Herlitz J, et al. Interleukin-18 as a predictor of future events in patients with acute coronary syndromes. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(10):2039–2046.
41. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. Circ Res. 2021;128(11):1728–1746.
42. Preda A, Liberale L, Montecucco F. IL-6 in the spotlight: from cardiovascular pathophysiology to therapy. Eur J Clin Invest. 2025;55:e70161.
43. Nakao T, Libby P. IL-6 helps weave the inflammatory web during acute coronary syndromes. J Clin Invest. 2023;133(11):e167670.
44. IL6R Mendelian Randomisation Analysis Consortium. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. Lancet. 2012;379(9822):1214–1224.
45. Tøllefsen IM, Shetelig C, Seljeflot I, Eritsland J, Hoffmann P, Andersen GØ. High levels of interleukin-6 are associated with final infarct size and adverse clinical events in patients with STEMI. Open Heart. 2021;8(2):e001869.

46. Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, Sharma K, Tøllefsen IM, Bendz B, et al. Randomized trial of interleukin-6 receptor inhibition in patients with acute STEMI (ASSAIL-MI). J Am Coll Cardiol. 2021;77(15):1845–1855.
47. Mourouzis K, Oikonomou E, Siasos G, Tsalamadris S, Vogiatzi G, Antonopoulos A, et al. Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes. Curr Pharm Des. 2020;26(36):4624–4647.
48. Mann DL, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure (RENEWAL). Circulation. 2004;109(13):1594–1602.
49. Koenen RR, Weber C. Therapeutic targeting of chemokine interactions in atherosclerosis. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(2):141–153.
50. Zhang H, Yang K, Chen F, Liu Q, Ni J, Cao W, et al. Role of the CCL2-CCR2 axis in cardiovascular disease: pathogenesis and clinical implications. Front Immunol. 2022;13:975367.
51. Aukrust P, Halvorsen B, Yndestad A, Ueland T, Øie E, Otterdal K, et al. Chemokines and cardiovascular risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(11):1909–1919.
52. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis. Circ Res. 2002;90(3):251–262.
53. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GY, Shantsila E. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2013;62(17):1541–1551.
54. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, Stangenberg L, Wurdinger T, Figueiredo JL, et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. J Exp Med. 2007;204(12):3037–3047.
55. Peet C, Ivetic A, Bromage DI, Shah AM. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction. Cardiovasc Res. 2020;116(6):1101–1112.
56. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. Nat Rev Immunol. 2018;18(2):134–147.
57. Borissoff JI, Joosen IA, Versteylen MO, Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, et al. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33(8):2032–2040.
58. Du M, Yang W, Schmull S, Gu J, Xue S. Inhibition of peptidyl arginine deiminase-4 protects against myocardial infarction induced cardiac dysfunction. Int Immunopharmacol. 2020;78:106055.
59. Schultz BM, Acevedo CA, Kalergis AM, Bueno SM. Role of extracellular trap release during bacterial and viral infection. Front Microbiol. 2022;13:798853.
60. Takeda S, Emoto T, Yamashita T, Yamamoto H, Takaya T, Sawada T, et al. Single-cell RNA sequencing reveals an immune landscape of CD4+ T cells in coronary culprit plaques with acute coronary syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024;44(5):1135–1143.
61. Flego D, Liuzzo G, Weyand CM, Crea F. Adaptive immunity dysregulation in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2016;68(19):2107–2117.

62. Sriranjan R, Zhao TX, Tarkin J, Hubsch A, Helmy J, Vamvaka E, et al. Lowdose interleukin 2 for the reduction of vascular inflammation in acute coronary syndromes (IVORY): protocol and rationale. BMJ Open. 2022;12(6):e062602.
63. Schäfer S, Zernecke A. CD8+ T cells in atherosclerosis. Cells. 2020;10(1):37.
64. Santos-Zas I, Lemarié J, Zlatanova I, Cachanado M, Seghezzi JC, Benamer H, et al. Cytotoxic CD8+ T cells promote granzyme B-dependent adverse postischemic cardiac remodeling. Nat Commun. 2021;12(1):1483.
65. Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. FASEB J. 2017;31(4):1273–1288.
66. Bäck M, Yurdagul A, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. Nat Rev Cardiol. 2019;16(7):389–406.
67. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia (REDUCE-IT). N Engl J Med. 2019;380(1):11–22.
68. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events (STRENGTH). JAMA. 2020;324(22):2268–2280.
69. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Circulation. 2003;107(3):499–511.
70. Bodí V, Sanchis J. C-reactive protein in acute coronary syndrome. Rev Esp Cardiol. 2006;59(4):418–420.
71. Mitsis A, Sokratous S, Karmioti G, Kyriakou M, Drakomathioulakis M, Myrianthefs MM, et al. The role of C-reactive protein in acute myocardial infarction. J Clin Med. 2025;14(14):4795.
72. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. Creactive protein levels and outcomes after statin therapy (PROVE IT-TIMI 22). N Engl J Med. 2005;352(1):20–28.
73. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. Circulation. 2007;115(13):e356–e375.
74. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Mainar L, Mainar V, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in STEMI. Am J Cardiol. 2008;101(6):747–752.
75. Soylu K, Gedikli Ö, Dagasan G, Aydin E, Aksan G, Nar G, et al. Neutrophiltolymphocyte ratio predicts coronary artery lesion complexity and mortality after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Rev Port Cardiol. 2015;34(7-8):465–471.

76. Loria V, Dato I, Graziani F, Biasucci LM. Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. Mediators Inflamm. 2008;2008:135625.
77. Madjid M, Ali M, Willerson JT. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a novel risk marker for cardiovascular disease. Tex Heart Inst J. 2010;37(1):25–39.
78. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, Mancio J, Alashi A, Hutt Centeno E, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (CRISP-CT). Lancet. 2018;392(10151):929–939.
79. Tarkin JM, Joshi FR, Rajani NK, Rudd JHF. PET imaging of atherosclerotic disease: advancing plaque assessment from anatomy to pathophysiology. Curr Atheroscler Rep. 2017;19(2):14.
80. Inoue K, Kodama T, Daida H. Pentraxin 3: a novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease. Int J Vasc Med. 2012;2012:657025.
81. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, Bradwin G, Hasan AA, Rifai N. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk. Eur Heart J. 2020;41(31):2952–2961.
82. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Farmaki P, Troupis T. The antiinflammatory effects of statins on coronary artery disease: an updated review. Curr Cardiol Rev. 2017;13(3):209–216.
83. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein (JUPITER). N Engl J Med. 2008;359(21):2195–2207.
84. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes (MIRACL). JAMA. 2001;285(13):1711–1718.
85. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. Circulation. 2000;101(10):1206–1218.
86. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, Rab T, Tamis-Holland JE, Alexander JH, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI guideline for the management of patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2025;151(13):e771–e862.
87. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease (FOURIER). N Engl J Med. 2017;376(18):1713–1722.
88. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome (ODYSSEY OUTCOMES). N Engl J Med. 2018;379(22):2097–2107.
89. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction (PACMAN-AMI). JAMA. 2022;327(18):1771–1781.

90. Marfella R, Prattichizzo F, Sardu C, Paolisso P, D'Onofrio N, Scisciola L, et al. Evidence of an anti-inflammatory effect of PCSK9 inhibitors within the human atherosclerotic plaque. Atherosclerosis. 2023;378:117180.
91. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes (IMPROVE-IT). N Engl J Med. 2015;372(25):2387–2397.
92. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia (ENHANCE). N Engl J Med. 2008;358(14):1431–1443.
93. Buckley LF, Libby P. Colchicine's role in cardiovascular disease management. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024;44(5):1031–1041.
94. Tong DC, Quinn S, Nasis A, Hiew C, Roberts-Thomson P, Adams H, et al. Colchicine in patients with acute coronary syndrome (COPS). Circulation. 2020;142(20):1890–1900.
95. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, Pinto FJ, Maggioni AP, Diaz R, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction (COLCOT). Eur Heart J. 2020;41(42):4092–4099.
96. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, Eikelboom JW, Jolly SS, Keech AC, et al. Colchicine in coronary artery disease: comparative review of CLEAR-SYNERGY, LoDoCo2 and COLCOT. Curr Atheroscler Rep. 2026;28(1):1–14.
97. US Food and Drug Administration. FDA approves first anti-inflammatory drug for cardiovascular disease [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2023 [cited 2026 May 17]. Available from: https://www.fda.gov/
98. Sánchez-Fernández A, Skouras DB, Dinarello CA, López-Vales R. OLT1177 (dapansutrile), a selective NLRP3 inflammasome inhibitor, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. Front Immunol. 2019;10:2578.
99. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, Anker SD, Abbate A, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure. Circulation. 2019;139(10):1289–1299.
100. Abbate A, Van Tassell BW, Biondi-Zoccai G, Kontos MC, Grizzard JD, Spillman DW, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after STEMI (VCU-ART2). Am J Cardiol. 2013;111(10):1394–1400.
101. Abbate A, Trankle CR, Buckley LF, Lipinski MJ, Appleton D, Kadariya D, et al. Interleukin-1 blockade inhibits the acute inflammatory response in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction (MRC-ILA Heart). J Am Heart Assoc. 2020;9(5):e014941.
102. Anker SD, Rosano GMC, Ortiz J, Gimpelewicz CR, Filippatos G, Kobalava ZD, et al. International, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase IIa study of interleukin-1 blockade with RPH-104 (goflikicept) in patients with STEMI. Circulation. 2024;150(7):580–582.
103. Anstensrud AK, Woxholt S, Sharma K, Tøllefsen IM, Bendz B, Aakhus S, et al. Rationale for the ASSAIL-MI trial: tocilizumab in STEMI. Open Heart. 2019;6(2):e001108.

104. Ridker PM. From RESCUE to ZEUS: will interleukin-6 inhibition with ziltivekimab prove effective for cardiovascular event reduction? Cardiovasc Res. 2021;117(11):e138–e140.
105. Ridker PM, Baeres FMM, Hveplund A, Engelmann MMD, Hovingh GK, Lincoff AM, et al. Rationale, design, and baseline clinical characteristics of the Ziltivekimab Cardiovascular Outcomes Trial (ZEUS). JAMA Cardiol. 2026;11(1):89–97.
106. Petrie M, Borlaug B, Buchholtz K, Ducharme A, Hvelplund A, Ping CLS, et al. HERMES: effects of ziltivekimab vs placebo on morbidity and mortality in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction and systemic inflammation. J Card Fail. 2024;30(1):126.
107. Zhao TX, Sriranjan RS, Tuong ZK, Lu Y, Sage AP, Nus M, et al. Regulatory T cell expansion by a highly CD25-dependent IL-2 mutein arrests atherosclerosis. Atherosclerosis. 2021;339:13–22.
108. Farina CJ, Davidson MH, Shah PK, Stark C, Lu W, Shirodaria C, et al. Inhibition of oxidized low-density lipoprotein with orticumab inhibits coronary inflammation and reduces residual inflammatory risk in psoriasis. Cardiovasc Res. 2024;120(6):678–680.
109. Schwab RD, Degaramo D, Hong SJ, Bi X, Faruqi A, Aguilar W, et al. OxLDLtargeted chimeric antigen receptor T regulatory cells reduce atherosclerotic plaque development. Circulation. 2025;152(1):e1–e15.
110. Ries W, Torzewski J, Heigl F, Pfluecke C, Kelle S, Darius H, et al. C-reactive protein apheresis as anti-inflammatory therapy in acute myocardial infarction (CAMI-1). Front Cardiovasc Med. 2021;8:591714.
111. Torzewski J, Brunner P, Ries W, Garlichs CD, Kayser S, Heigl F, et al. Targeting C-reactive protein by selective apheresis in humans: pros and cons. J Clin Med. 2022;11(7):1771.
112. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. Nat Rev Cardiol. 2021;18(9):666–682.
113. Schulte C, Zeller T. microRNA-based diagnostics and therapy in cardiovascular disease – summing up the facts. Cardiovasc Diagn Ther. 2015;5(1):17–36.
114. Kraaijenhof JM, Nurmohamed NS, Bom MJ, Gaillard EL, Ibrahim S, Beverloo CYY, et al. Plasma proteomics improves prediction of coronary plaque progression. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2025;26(4):489–499.
115. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease. J Am Coll Cardiol. 2023;82(9):833–955.
116. Aimo A, Tardif JC. CLEAR results, cloudy impact: colchicine's neutral role in ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2025;11(2):85–87.
117. Laudani C, Abbate A, Angiolillo DJ, Galli M. CLEAR results, cloudy impact: colchicine's neutral role in STEMI. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2025;11(3):215–217.

118. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE; PROMINENT, REDUCE-IT, STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy. Lancet. 2023;401(10384):1293–1301.
119. Thompson PL, Nidorf SM. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease: lessons from the CANTOS trial. J Thorac Dis. 2018;10(2):695–698.
120. Aday AW, Everett BM, Ridker PM. Targeting residual inflammatory risk: opportunities and challenges. Atherosclerosis. 2024;390:117446.
121. Tarkin JM, Joshi FR, Evans NR, Chowdhury MM, Figg NL, Shah AV, et al. Detection of atherosclerotic inflammation by 68Ga-DOTATATE PET compared to 18F-FDG PET imaging. J Am Coll Cardiol. 2017;69(14):1774–1791.
122. Adam CA, Sălaru DL, Prisacariu C, Marcu DTM, Sascău RA, Stătescu C. Novel biomarkers of atherosclerotic vascular disease. Int J Mol Sci. 2022;23(9):4998.
123. Dimitroglou Y, Aggeli C, Theofilis P, Tsioufis P, Oikonomou E, Chasikidis C, et al. Novel anti-inflammatory therapies in coronary artery disease and acute coronary syndromes. Life. 2023;13(8):1669.
124. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, Shah AS, Calvert PA, Craighead FH, et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. Lancet. 2014;383(9918):705–713.

Capitolul 10.
Riscul rezidual cardiovascular

Când colesterolul nu este de ajuns – taxonomia, biomarkerii și frontiera terapeutică

10.1. Introducere – de ce persistă riscul cardiovascular după controlul LDL-C

Reducerea colesterolului LDL a transformat prevenția cardiovasculară în ultimele patru decenii. Statinele, ezetimibul și inhibitorii PCSK9 au demonstrat, în mod consistent, că fiecare scădere de 1 mmol/L (39 mg/dL) a LDL-C generează o reducere relativă de aproximativ 20–22% a evenimentelor cardiovasculare majore (MACE), într-o relație continuă, fără un prag identificabil de „LDL prea scăzut". Această consistență a făcut din LDL-C piatra de temelie a prevenției aterosclerotice și a fundamentat ținta tot mai joasă recomandată de ghidurile contemporane – < 55 mg/dL în pacienții cu risc foarte înalt (1–3).

Cu toate acestea, chiar și în trialurile pivot cu reduceri maximale ale LDL-C – FOURIER (4) cu evolocumab, ODYSSEY OUTCOMES (5) cu alirocumab, IMPROVE-IT (68) cu ezetimib – proporția substanțială a evenimentelor cardiovasculare a continuat să se producă în grupul de tratament. În FOURIER, 9,8% dintre pacienții cu evolocumab au prezentat un eveniment primar la 2,2 ani, comparativ cu 11,3% sub placebo; în ODYSSEY OUTCOMES, ratele au fost 9,5% vs 11,1% (4,5). Această diferență – semnificativă statistic și clinic relevantă – lasă neexplicată cea mai mare parte a riscului absolut. Conceptul de risc cardiovascular rezidual a fost introdus pentru a desemna această componentă persistentă, modificabilă prin intervenții complementare LDL-C-lowering.

În practica modernă, riscul rezidual trebuie înțeles nu ca un eșec al terapiei hipolipemiante, ci ca expresia naturii multidimensionale a aterosclerozei. Inflamația persistentă, tromboza reziduală, lipidele aterogene non-LDL (Lp(a), trigliceride, lipoproteine bogate în trigliceride – TRL), tulburările metabolice, disfuncția cardio-renală și determinanții comportamentali contribuie fiecare la riscul cumulat (3,6,7). Această perspectivă a fost formalizată recent prin actualizarea ESC/EAS 2025 a ghidului de dislipidemii și prin declarația științifică ACC 2025 privind inflamația cardiovasculară, care consacră trecerea de la o paradigmă LDL-centrică la una multipilară (1,8).

Acest capitol propune o sinteză integrativă a riscului rezidual: definirea conceptuală, taxonomia operațională în cinci componente (lipidică, inflamatorie, trombotică, metabolic-cardio-renală, comportamentală), biomarkerii și metodele de evaluare, dovezile terapeutice consolidate și emergente, recomandările ghidurilor actuale și perspectivele aduse de generația de terapii investigaționale – în special agenții anti-Lp(a) (pelacarsen, olpasiran, lepodisiran, muvalaplin) și anti-IL-6 (ziltivekimab). Obiectivul este transformarea conceptului din unul teoretic într-un instrument decizional aplicabil în practica zilnică.



Figura 10.1. Riscul rezidual cardiovascular – când colesterolul nu este de ajuns.

Chiar și după atingerea țintelor de LDL-C, o fracțiune importantă a riscului cardiovascular persistă: riscul rezidual. Bara verde (stânga) reprezintă reducerea de risc obținută prin LDL-C-lowering (statină, ezetimib, iPCSK9); bara portocalie (dreapta) – riscul rezidual, responsabil pentru evenimentele care continuă să se producă: infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă și deces cardiovascular. Mesaje-cheie: (1) LDL-C scăzut ≠ risc zero; (2) ateroscleroza este o boală multifactorială, nu doar lipidică; (3) riscul rezidual = fracțiunea de risc care persistă după terapia optimă ghidată de LDL-C – și care necesită intervenții complementare.

Mesaje-cheie

- Reducerea LDL-C produce o reducere consistentă de ~20% per 1 mmol/L scăzut, dar nu elimină riscul cardiovascular – peste 60–70% din evenimentele recurente apar la pacienți „aparent bine tratați”.
- Riscul rezidual nu este un eșec terapeutic, ci expresia naturii multidimensionale a aterosclerozei.
- Componentele majore: lipidică (non-LDL), inflamatorie, trombotică, metabolic-cardio-renală, comportamentală.
- Ghidurile 2025 (ESC/EAS dislipidemii Focused Update, ACC Scientific Statement) consacră trecerea de la paradigmă LDL-centrică la abordare multipilară.

10.2. Definirea riscului rezidual – concepte, taxonomie, importanță clinică

Riscul cardiovascular rezidual reprezintă probabilitatea de evenimente aterotrombotice sau cardio-renale care persistă în pofida unui management optim al factorilor de risc tradiționali, în special după reducerea LDL-C la valori-țintă. Această definiție operațională este mai precisă decât una pur statistică (proporția evenimentelor rămase în trialurile pivot), deoarece accentuează componenta modificabilă terapeutic, complementară LDL-C-lowering (3,6,9).

Pentru claritate clinică și aplicabilitate operațională, riscul rezidual poate fi descompus în cinci categorii majore, fiecare cu biomarkeri specifici, mecanisme patogenice distincte și strategii terapeutice complementare:

10.2.1. Componentele riscului cardiovascular rezidual

• Riscul lipidic rezidual – reflectă contribuția lipoproteinelor aterogene non-LDL (TRL și colesterolul remanent, Lp(a)) și a numărului total de particule purtătoare de ApoB. ApoB este actualmente recunoscut drept marker superior al „poverii aterogene”, iar Lp(a) – drept factor de risc genetic, cauzal, modificabil în viitor prin terapiile specifice (pelacarsen, olpasiran).

• Riscul inflamator rezidual – desemnează persistența unei activări inflamatorii sistemice și vasculare, cuantificată prin hsCRP ≥ 2 mg/L sub statină optimă, IL-6 crescut și alți biomarkeri compoziți (NLR, SII, GlycA). Validat conceptual prin CANTOS (canakinumab), COLCOT (colchicină) și extins prin RESCUE/ZEUS (ziltivekimab).

• Riscul trombotic rezidual – reprezintă persistența unei tendințe proagregante și procoagulante chiar sub DAPT standard, relevantă mai ales după sindroame coronariene acute (SCA). Validat conceptual prin COMPASS și ATLAS ACS 2-TIMI 51 (rivaroxaban în doză vasculară).

• Riscul metabolic și cardio-renal rezidual – derivat din diabetul zaharat tip 2, sindromul metabolic, obezitatea viscerală și boala cronică de rinichi (BCR). Substanțial redus prin clase terapeutice recente: iSGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin) și GLP-1 RA (liraglutide, semaglutide, tirzepatide).

• Riscul comportamental și socioeconomic rezidual – include sedentarismul, dieta inflamatorie, fumatul activ/pasiv persistent, calitatea somnului, statusul socioeconomic și aderența medicamentoasă. Cumulativ, contribuie cu 30–40% din variabilitatea riscului interindividual, dar este cel mai puțin abordat prin terapii farmacologice (7,10).

10.2.2. De ce taxonomia operațională este utilă clinic

Această clasificare nu este o construcție academică artificială – fiecare componentă are biomarkeri distincți, mecanisme moleculare diferite și intervenții terapeutice specifice. Identificarea componentei dominante la pacientul individual permite trecerea de la o terapie generică la o strategie personalizată. Exemple operaționale:

• Un pacient post-SCA cu LDL-C 65 mg/dL sub statină + ezetimib, dar hsCRP 4,2 mg/L → risc inflamator rezidual dominant → candidat pentru colchicină 0,5 mg/zi sau, în viitor, ziltivekimab.

• Un pacient cu LDL-C 70 mg/dL, trigliceride 280 mg/dL, ApoB 100 mg/dL → risc lipidic rezidual prin TRL/colesterol remanent → candidat pentru icosapent etil (REDUCE-IT) sau intensificare statină.

• Un pacient cu BCV documentată + Lp(a) 120 mg/dL → risc lipidic rezidual genetic dominat → așteptarea rezultatelor Lp(a)HORIZON (pelacarsen, 2026) și OCEAN(a) (olpasiran, 2027).

• Un pacient cu BCV + DZ tip 2 + albuminurie + eGFR 45 mL/min/1,73 m² → risc metabolic-cardio-renal → iSGLT2 + GLP-1 RA conform ESC 2023 DM (Clasa I, A) (11).

Această stratificare biomarker-driven este coerentă cu principiile medicinei de precizie cardiovasculare și se aliniază viziunii articulate în declarația ACC 2025 privind inflamația ca pilon și în actualizarea ESC/EAS 2025 a dislipidemiilor (1,8).

Tabelul 10.1. Taxonomia operațională a riscului cardiovascular rezidual – componente, biomarkeri și strategii terapeutice.

Componentă	Biomarkeri principali	Intervenții validate / emergente	Trialuri pivot
Lipidică nonLDL	TG, colesterol remanent, Lp(a), ApoB, non-HDL-C	Statină intensivă, ezetimib, iPCSK9, icosapent etil, bempedoic acid; pelacarsen/olpasiran (viitor)	IMPROVE-IT, FOURIER, REDUCE-IT, CLEAR Outcomes, Lp(a)HORIZON
Inflamatorie	hsCRP ≥ 2 mg/L, IL-6 ↑, NLR, GlycA	Colchicină 0,5 mg/zi; canakinumab, ziltivekimab (viitor)	CANTOS, COLCOT, LoDoCo2, RESCUE, ZEUS
Trombotică	Activare plachetară, factor Xa	DAPT, rivaroxaban 2,5 mg ×2/zi	ATLAS ACS 2-TIMI 51, COMPASS
Metaboliccardio-renal	HbA1c, eGFR, RACU, IMC, NTproBNP	iSGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin), GLP-1 RA (semaglutide, tirzepatide)	EMPA-REG, DAPA-HF, DAPA-CKD, LEADER, SELECT, SURMOUNT-1
Comportamentală	Activitate fizică, dietă, fumat, somn, stres	Reabilitare cardiacă, dietă mediteraneană, oprire fumat	PREDIMED, INTERHEART

Figura 10.2 oferă o reprezentare vizuală integrativă a celor cinci piloni ai riscului cardiovascular rezidual, cu biomarkerii specifici și terapiile validate sau emergente pentru fiecare componentă. Această sinteză evidențiază arhitectura conceptuală a abordării contemporane: trecerea de la o terapie generică „one-size-fits-all” la o strategie biomarker-driven, în care identificarea componentei dominante la pacientul individual ghidează intervenția. Mesajul central – consacrat de actualizarea ESC/EAS 2025 a dislipidemiilor și de declarația ACC 2025 – este că prevenția cardiovasculară contemporană trebuie să integreze simultan dimensiunile lipidică, inflamatorie, trombotică, metabolic-renală și comportamentală.



Figura 10.2. Cei 5 piloni ai riscului cardiovascular rezidual – vizualizare integrativă.

Pilonul 1 (LIPIDIC, portocaliu) – biomarkeri TG, colesterol remanent, ApoB, non-HDL-C, Lp(a); terapii statină + ezetimib + iPCSK9 + bempedoic acid + icosapent etil, viitor pelacarsen/olpasiran. Pilonul 2 (INFLAMATOR, roșu) – biomarkeri hsCRP ≥ 2 mg/L, IL-6, NLR; terapii colchicină în SCC, ziltivekimab după ZEUS. Pilonul 3 (TROMBOTIC, violet) – activarea plachetelor și factorului Xa; terapii DAPT extins, dual pathway AAS + rivaroxaban 2,5 mg ×2/zi, viitor inhibitori factor XIa. Pilonul 4 (METABOLIC-RENAL, verde) – HbA1c, eGFR, RACU, IMC; iSGLT2 + GLP-1 RA + finerenona = „polypill metabolică". Pilonul 5 (COMPORTAMENTAL, albastru) – activitate fizică, dietă mediteraneană, oprire fumat; ~30–40% din variabilitatea riscului interindividual. Identificarea componentei DOMINANTE permite personalizarea terapiei, în acord cu actualizarea ESC/EAS 2025 și declarația ACC 2025 Scientific Statement privind inflamația.

Mesaje-cheie

- Riscul rezidual = construct multipilar cu 5 componente; identificarea componentei dominante permite personalizarea terapiei.
- Fiecare componentă are biomarkeri specifici și terapii cu eficiență dovedită – nu există o intervenție universală.
- Abordarea biomarker-driven se aliniază cu actualizarea ESC/EAS 2025 a dislipidemiilor și declarația ACC 2025 privind inflamația.
- Riscul comportamental – adesea subestimat – contribuie cu 30–40% din variabilitatea interindividuală a riscului.

10.3. Riscul lipidic rezidual – T6, colesterol remanent, Lp(a), ApoB, non-HDL-C

Riscul lipidic rezidual este cea mai bine caracterizată componentă a riscului restant după controlul LDL-C. El reflectă contribuția lipoproteinelor aterogene complementare LDL, în principal lipoproteinele bogate în trigliceride (T6: VLDL, chilomicroni și remanenții lor), Lp(a), și – la nivel integrativ – numărul total de particule purtătoare de ApoB. Acest risc poate fi prezent chiar la pacienți cu LDL-C aparent „la țintă", explicând o parte semnificativă a evenimentelor recurente sub statină optimă (3,12,13).

10.3.1. Lipoproteinele bogate în trigliceride și colesterolul remanent

Lipoproteinele bogate în trigliceride (TRL) transportă atât trigliceride, cât și colesterol aterogen. Remanenții lor – particule de mărime intermediară, după degradarea parțială prin lipoprotein-lipază – sunt suficient de mici pentru a pătrunde în peretele arterial, similar LDL, dar conțin de 5–20 ori mai mult colesterol per particulă. Au fost descrise atât un efect aterogen direct (acumulare lipidică în macrofage), cât și un efect proinflamator (activarea NLRP3 prin acizi grași saturați, inducerea inflamației endoteliale) (12,14).

Colesterolul remanent – calculat ca diferență între colesterolul total și suma LDL-C + HDL-C – este actualmente cel mai bun marker biochimic al încărcăturii TRL. Studii Mendeliene randomizate din cohorta Copenhaga (Nordestgaard et al., Boren et al.) au demonstrat o relație cauzală între colesterolul remanent crescut și boala cardiacă ischemică, comparabilă cu cea a LDL-C – argument care a fundamentat recomandarea măsurării non-HDL-C în ghidurile actuale (12–14).

Strategiile terapeutice pentru TRL/colesterolul remanent au generat rezultate mixte. Trialul REDUCE-IT cu icosapent etil 4 g/zi a demonstrat o reducere de 25% a MACE la pacienții cu trigliceride 135– 499 mg/dL sub statină – recomandat acum Clasa IIa, Nivel B în actualizarea ESC/EAS 2025 (1,15). Pe de altă parte, STRENGTH cu omega-3 doză mare (EPA + DHA, 4 g/zi) nu a confirmat acest beneficiu, sugerând că efectul ar putea fi specific molecular pentru EPA pur, nu pentru combinațiile EPA + DHA (16). Fibrații (PROMINENT cu pemafibrat) (17,67) nu au demonstrat reducere de evenimente CV în populația diabetică, marcând limita strategiilor TG-lowering convenționale (17).

10.3.2. Lipoproteina(a) – risc lipidic rezidual genetic

Lp(a) reprezintă o formă particulară de risc lipidic rezidual, predominant determinată genetic (variabilitate până la 90% atribuită polimorfismelor LPA), nemodificabilă prin dietă sau exerciții fizice, slab influențată de statine (creștere de 5–15%) și parțial scăzută de iPCSK9 (reducere 20–25%). Nivelul Lp(a) ≥ 50 mg/dL (≥ 105 nmol/L) crește riscul de boală CV ATS aproximativ dublu față de pacienții cu Lp(a) normală, iar valori ≥ 180 mg/dL conferă risc similar cu hipercolesterolemia familială heterozigotă (HeFH) (1,18,19).

Actualizarea ESC/EAS 2025 a ghidului de dislipidemii reprezintă o etapă fundamentală în recunoașterea Lp(a) ca țintă terapeutică. Recomandările principale sunt:

• Măsurarea Lp(a) cel puțin o dată în viață la toți adulții – Clasa IIa, Nivel C (extindere față de 2019, care recomanda doar la pacienții cu risc înalt).

• Considerarea Lp(a) drept modificator de risc în reclasificarea pacienților cu risc intermediar.

• Recunoașterea că, în absența unei terapii specifice aprobate, abordarea pacientului cu Lp(a) crescut constă în optimizarea tuturor celorlalți factori modificabili (LDL-C, TA, fumat, DZ) (1,8).

Frontiera terapeutică Lp(a)-lowering este însă pe punctul de a fi redefinită prin patru programe pivot, toate bazate pe inhibarea sintezei hepatice a apo(a) prin ASO (antisense oligonucleotide) sau siRNA (small interfering RNA):

• Pelacarsen (19) (ASO, Novartis/Ionis) – trialul Lp(a)HORIZON (NCT04023552), 8 323 pacienți cu ASCVD + Lp(a) ≥ 70 mg/dL, 80 mg subcutanat lunar; date așteptate prima jumătate 2026. În faza 2, reducere Lp(a) ~80%.

• Olpasiran (20) (siRNA, Amgen) – trialul OCEAN(a) (NCT05581303), ~7 200 pacienți cu ASCVD + Lp(a) ≥ 200 nmol/L; reducere Lp(a) 94% în faza 2; date așteptate 2027.

• Lepodisiran (70) (siRNA long-acting, Eli Lilly) – trialul ACCLAIM-Lp(a); reducere Lp(a) > 90% după doză unică; faza 3 în desfășurare.

• Muvalaplin (71) (inhibitor oral al asamblării Lp(a)) – Eli Lilly, prima moleculă orală cu reducere Lp(a) 60–70% în studii precoce (18–20). Dacă Lp(a)HORIZON va demonstra reducerea MACE prin scăderea Lp(a) (ipoteza cauzală vs „bystander"), acesta va fi primul trial pozitiv care validează Lp(a) ca țintă terapeutică, deschizând o nouă eră în prevenția cardiovasculară. Estimarea conservatoare a impactului populațional este semnificativă: aproximativ 20% din populația globală are Lp(a) crescut, ceea ce înseamnă peste 1,4 miliarde de candidați potențiali.

10.3.3. ApoB și non-HDL-colesterolul – markerii integrativi

Non-HDL-C (colesterol total minus HDL-C) și ApoB oferă o perspectivă mai completă asupra poverii aterogene totale comparativ cu LDL-C izolat. Non-HDL-C captează colesterolul din toate particulele aterogene (LDL + VLDL + IDL + Lp(a) + chilomicroni remnant), iar ApoB cuantifică direct numărul de particule aterogene (fiecare LDL, VLDL, IDL, Lp(a) conține o singură moleculă ApoB-100).

Dovezile contemporane susțin superioritatea ApoB ca marker prognostic:

• Substudiul FOURIER (Marston et al., JAMA Cardiology 2022) a demonstrat că reducerea ApoB explică mai bine beneficiul iPCSK9 decât reducerea LDL-C izolat (9,21).

• Meta-analiza Koskinas et al. a confirmat că, în trialurile cu statine și non-statine, ApoB rămâne predictor independent al MACE chiar după ajustarea pentru LDL-C (21).

• Modele Mendeliene au stabilit că ApoB este markerul cauzal real al bolii CV ATS, LDL-C fiind doar o aproximare convenabilă (3).

Actualizarea ESC/EAS 2025 menține LDL-C ca țintă primară a tratamentului, dar recomandă măsurarea ApoB și non-HDL-C ca ținte secundare la pacienții cu trigliceride crescute, sindrom metabolic, diabet sau Lp(a) elevat – situații în care discordanța LDL-C/ApoB poate fi semnificativă. Pragurile orientative pentru pacientul cu risc foarte înalt sunt: non-HDL-C < 85 mg/dL și ApoB < 65 mg/dL (1).

Figura 10. 3 oferă o reprezentare comparativă a celor patru markeri lipidici principali (LDL-C, non-HDL-C, ApoB, Lp(a)) – ceea ce reflectă fiecare, pragurile de risc operaționale, ținta terapeutică și particularitățile. Reprezentarea include și o sinteză cantitativă a beneficiului per marker reducer demonstrat în trialurile pivot (statine -20%/mmol LDL-C, ApoB -24% per 0,2 g/L, REDUCE-IT -25%, CLEAR Outcomes -13%, Lp(a)HORIZON estimat -22%), precum și o casetă didactică despre discrepanța clinică LDL-C/ApoB în populațiile cu DZ, sindrom metabolic, hipertrigliceridemie, Lp(a) elevat și obezitate viscerală. Mesajul-cheie: ApoB este predictor superior LDL-C în aceste populații, iar Lp(a) trebuie măsurat o singură dată în viață la toți adulții.

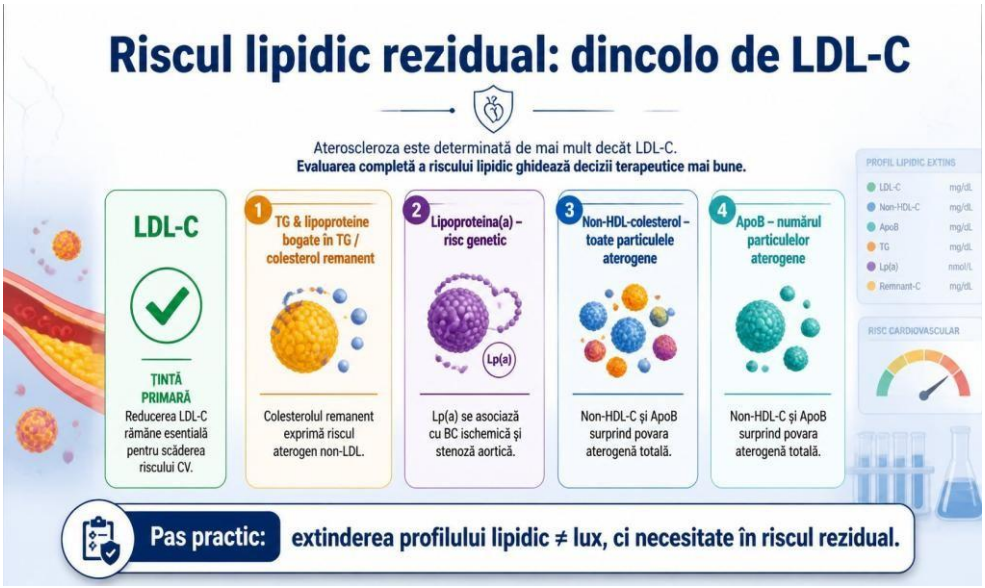


Figura 10.3. Markerii riscului lipidic rezidual – analiză comparativă.

Patru carduri verticale prezintă LDL-C (standard tradițional, ținte ESC < 55 mg/dL și ACC/AHA < 70 mg/dL), non-HDL-C (toate particulele aterogene, ținte 130/85 mg/dL – util în hipertrigliceridemie, DZ, NU necesită post), ApoB (numărul particulelor aterogene, ținte 80/65 mg/dL – predictor superior LDL-C, cauzal Mendelian în FOURIER) și Lp(a) (factor genetic cauzal, ≥ 50 mg/dL = risc, ≥ 180 mg/dL = risc HeFH-like, ESC/EAS 2025 IIa, C – măsurare o singură dată în viață). Graficul cu bare ilustrează beneficiul cantitativ al reducerii per marker în trialurile pivot: LDL-C 20–22%, ApoB 24%, icosapent etil 25% (REDUCE-IT), bempedoic acid 13% (CLEAR Outcomes), pelacarsen ~22% (Lp(a)HORIZON, estimat 2026). Caseta despre discrepanța LDL-C/ApoB > 10% în DZ, sindrom metabolic, hipertrigliceridemie, Lp(a) elevat și obezitate viscerală subliniază importanța măsurării ApoB la pacienții cu profil complex.

Tabelul 10.2. Markerii riscului lipidic rezidual – caracteristici comparate.

Marker	**Ce reflectă**	**Praguri risc înalt (ASCVD)**	**Utilitate / Limitări**
LDL-C	Colesterol în particule LDL	> 70 mg/dL (foarte înalt); > 100 mg/dL (înalt)	Standard; ținta primară de tratament
Non-HDL-C	Colesterol în toate particulele aterogene	> 85 mg/dL (foarte înalt); > 130 mg/dL (înalt)	Util în hipertrigliceridemie, DZ; nu necesită post

Marker	Ce reflectă	Praguri risc înalt (ASCVD)	Utilitate / Limitări
ApoB	Număr total de particule aterogene	> 65 mg/dL (foarte înalt); > 80 mg/dL (înalt)	Predictor superior LDLC; cost moderat
Trigliceride	Conținut TG în VLDL, chilomicroni	> 150 mg/dL (intermediar); > 200 mg/dL (risc)	Variabilitate prandială; reflectă TRL
Colesterol remanent	TC – LDL-C – HDL-C	> 30 mg/dL	Reflectă încărcătura TRL; calcul simplu
Lp(a)	Particule Lp(a) (apo(a))	≥ 50 mg/dL (risc); ≥ 180 mg/dL (foarte înalt)	Determinat genetic; măsurare unică în viață

Mesaje-cheie

- Riscul lipidic rezidual este multifactorial: TRL/remanenți, Lp(a), ApoB – nu doar LDL-C.
- TRL/colesterol remanent – relație cauzală demonstrată Mendelian; icosapent etil (REDUCE-IT) reduce MACE cu 25%; STRENGTH negativ.
- Lp(a) ≥ 50 mg/dL = factor genetic; ESC/EAS 2025 – măsurare cel puțin o dată în viață la toți adulții (Clasa IIa, C).
- Lp(a)HORIZON (pelacarsen, 2026) și OCEAN(a) (olpasiran, 2027) – pot inaugura era terapiei Lp(a)-specifice.
- ApoB = predictor superior LDL-C, recomandat ca țintă secundară în hipertrigliceridemie, DZ, sindrom metabolic, Lp(a) crescut.

10.4. Riscul inflamator rezidual – hsCRP, IL-6 și axa terapeutică antiinflamatoare

Riscul inflamator rezidual descrie persistența unei activări inflamatorii sistemice și vasculare care întreține progresia plăcii, instabilitatea sa și apariția evenimentelor recurente, chiar atunci când LDL-C este controlat. Această componentă a fost validată conceptual prin demonstrarea că pacienții cu hsCRP persistent ≥ 2 mg/L sub statină optimă au un risc dublu de MACE comparativ cu cei care ating dubla țintă LDL-C < 70 mg/dL și hsCRP < 2 mg/L – observație fundamentală a substudiilor PROVE IT-TIMI 22 și JUPITER (22–24).

10.4.1. Substratul biologic – axa IL-1β/IL-18 → IL-6 → hsCRP

La nivel mecanistic, inflamația contribuie la formarea și progresia plăcii prin activarea inflamazomului NLRP3 în macrofagele plăcii, eliberarea de IL-1β și IL-18, amplificarea hepatică prin IL-6 cu sinteza de hsCRP, fibrinogen și SAA, recrutarea leucocitară și activarea metaloproteinazelor matriceale (MMP-9) care slăbesc capul fibros. Aceste mecanisme au fost detaliate în Capitolele 6 și 7; în contextul riscului rezidual, important este faptul că axa IL-1–IL-6–hsCRP poate fi cuantificată clinic și folosită pentru selecția pacientului (22,25,26).

Studiile Mendeliene randomizate au stabilit că variantele genetice ale IL-6R care reduc semnalizarea IL-6 se asociază cu o reducere semnificativă a riscului coronarian (~ 5–10% per allela), argument cauzal puternic pentru axa IL-6 ca țintă terapeutică (26). Această dovadă cauzală – analog celei pentru LDL-C și pentru Lp(a) – fundamentează programul de dezvoltare anti-IL-6 (ziltivekimab, tocilizumab (75), sarilumab).

10.4.2. Biomarkeri – hsCRP, IL-6 și indici compoziți

hsCRP rămâne standardul accesibil al riscului inflamator rezidual. Pragurile operaționale recomandate de actualizarea ESC/EAS 2025 și de declarația ACC 2025 Scientific Statement sunt: < 1 mg/L (risc inflamator minim), 1–2 mg/L (intermediar), ≥ 2 mg/L (risc inflamator rezidual semnificativ, candidat pentru intensificare antiinflamatorie) (1,8). Măsurarea trebuie efectuată în absența contextului infecțios sau procedural acut.

IL-6 oferă valoare prognostică independentă superioară hsCRP, cu cinetică mai precoce și predicție mai bună a MACE în populații post-SCA și BCR. Pragul operațional propus este ≥ 4–5 pg/mL la pacienții stabili. Disponibilitatea limitată în practica curentă rămâne însă o barieră – IL-6 nu este parte din panourile standard de laborator în majoritatea centrelor (26,27).

Indicii compoziți accesibili oferă o estimare suplimentară: NLR (raportul neutrofile/limfocite) > 3,5–4,5 și SII (systemic immune-inflammation index = neutrofile × plachete / limfocite) > 700 au predicție independentă în populații cu BCV. GlycA (compus de glicozilare) și GDF-15 (markeri integrativi de stres celular) sunt instrumente emergente cu rezultate promițătoare în populațiile cu inflamație de joasă intensitate (27,28).

10.4.3. Validarea terapeutică – de la CANTOS la ZEUS

Conceptul de risc inflamator rezidual a fost validat clinic prin succesiunea de trialuri pivot ale ultimii ani:

• CANTOS (24) (Ridker et al., NEJM 2017) – primul „proof-of-concept" istoric. Canakinumab anti-IL-1β a redus MACE cu 15% (HR 0,85,

p = 0,02) la pacienți cu IM și hsCRP ≥ 2 mg/L. Reducerea a fost mai pronunțată (-25–31%) la pacienții care au atins hsCRP < 2 mg/L post-tratament. Limitări: cost prohibitiv (~50 000 USD/an), creșterea infecțiilor fatale (0,31 vs 0,18/100 persoană-ani) (24).

• COLCOT (29) (Tardif et al., NEJM 2019) – colchicină 0,5 mg/zi inițiată ≤ 30 zile post-IM a redus MACE cu 23% (HR 0,77, p = 0,02) la 4 745 pacienți. Beneficiul maxim la inițierea în primele 3 zile (29).

• LoDoCo2 (30) (Nidorf et al., NEJM 2020) – colchicină 0,5 mg/zi la 5 522 pacienți cu SCC → reducere MACE 31% (HR 0,69, p < 0,001). Validare pentru indicația cronică, fundamentează recomandarea ESC 2024 SCC (Clasa IIa, A) (30).

• CLEAR-SYNERGY/OASIS 9 (31) (Jolly et al., NEJM 2025) – colchicină 0,5 mg/zi la 7 062 pacienți cu IM acut (≤ 72 h post-PCI), follow-up 3 ani → rezultat NEUTRU (HR 0,99, p = 0,93), în pofida reducerii hsCRP (3,0 vs 4,3 mg/L la 3 luni). Lecție critică: fereastra terapeutică și selecția pacientului contează (31).

• RESCUE (26) (Ridker et al., Lancet 2021) – ziltivekimab anti-IL-6 ligand la 264 pacienți cu ASCVD + BCR + hsCRP ≥ 2 mg/L → reducere hsCRP cu 92% la doza 15 mg/lună (~ dublul efectului canakinumab), cu profil de siguranță favorabil (26).

• ZEUS, ARTEMIS, HERMES (27,74) (NCT05021835, NCT06118281, NCT05636176) – trialuri pivot de fază III cu ziltivekimab în ASCVD + BCR, post-IM acut, respectiv IC; rezultate așteptate 2026–2028. Dacă pozitive, vor consacra ziltivekimab ca primul agent biologic dedicat indicației cardiovasculare (27).

10.4.4. Recomandări operaționale și ghidare clinică

Pe baza acestor dovezi, pacientul cu risc inflamator rezidual identificat (hsCRP ≥ 2 mg/L sub statină optimă) beneficiază de următoarele intervenții, ierarhizate după accesibilitate:

• Optimizarea factorilor de risc tradiționali (LDL-C < 55 mg/dL, TA, fumat, DZ) – efect antiinflamator inerent.

• Colchicină 0,5 mg/zi – pacient cu boală coronariană ATS (> 30 zile post-eveniment), ESC 2024 IIa, A; ACC/AHA 2025 2b, B-R (76). Excludere: eGFR < 30 mL/min/1,73 m², interacțiuni CYP3A4/P-gp, citopenii.

• Stil de viață antiinflamator – dietă mediteraneană, activitate fizică ≥ 150 min/săptămână, oprire fumat, omega-3 (icosapent etil dacă TG > 135 mg/dL).

• Așteptare ZEUS/ARTEMIS – la pacienții cu inflamație persistentă în pofida măsurilor de mai sus, pregătire pentru terapie anti-IL-6 (ziltivekimab) când va deveni disponibilă (31,32).

Conceptual, abordarea pacientului cu risc inflamator rezidual marchează tranziția spre o medicină cardiovasculară de precizie – dacă LDL-C-lowering definește prevenția secundară clasică, gestionarea axei IL-1–IL-6 definește prevenția secundară a deceniului 2025–2035.

Figura 10.4 oferă o reprezentare vizuală a substratului fiziopatologic al riscului inflamator rezidual: inflamația vasculară persistentă (infiltrat inflamator, subțierea capacului fibros (TCFA), activare imună locală) întreține instabilitatea plăcii și evenimentele recurente după sindromul coronarian acut, chiar sub terapie hipolipemiantă optimă. Biomarkerii cuantificabili în practică sunt hsCRP (≥ 2 mg/L sub statină optimă = risc cardiovascular persistent) și IL-6 (mediator-cheie al axei inflamatorii, cu valoare prognostică superioară). Mesajul-cheie operațional: un pacient cu LDL-C foarte scăzut dar hsCRP crescut NU este complet protejat – identificarea riscului inflamator rezidual reprezintă o oportunitate de prevenție intensificată (colchicină 0,5 mg/zi în SCC conform ESC 2024 IIa, A; așteptare ziltivekimab post-ZEUS pentru pacienții cu ASCVD + BCR + hsCRP persistent).

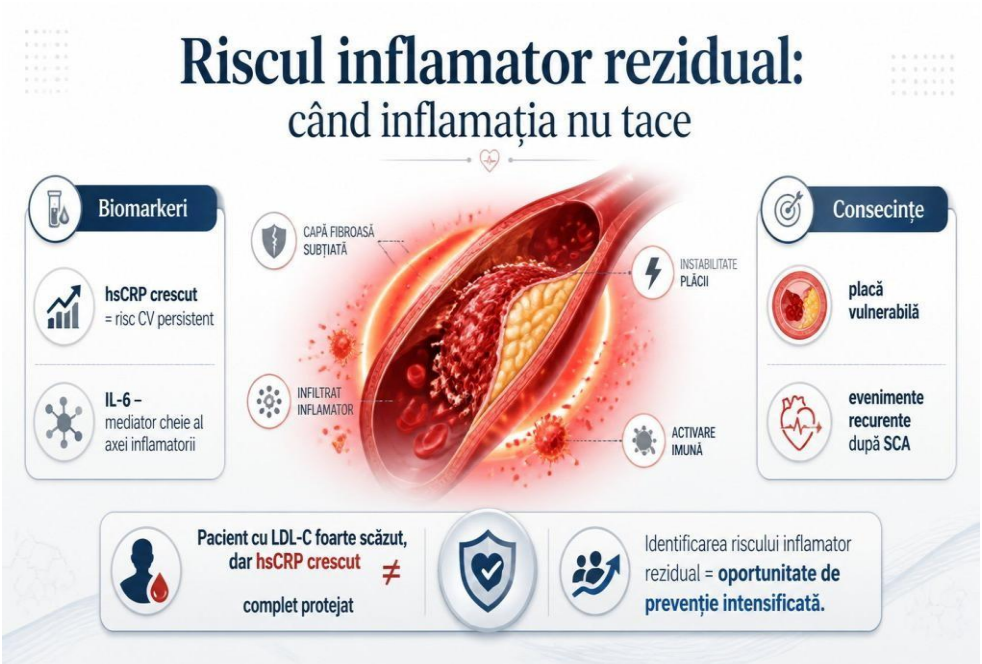


Figura 10.4. Riscul inflamator rezidual – substrat fiziopatologic, biomarkeri și consecințe clinice.

Inflamația vasculară persistentă întreține instabilitatea plăcii prin infiltrat inflamator, subțierea capei fibroase și activarea imună locală. Biomarkerii operaționali: hsCRP crescut (≥ 2 mg/L sub statină optimă) = risc cardiovascular persistent, predictor independent de MACE; IL-6 – mediator-cheie al axei inflamatorii, cu valoare prognostică superioară în populațiile post-SCA și cu BCR. Consecințele clinice: placă vulnerabilă (cap fibroasă subțiată, miez necrotic mare, infiltrat macrofagic dens) și evenimente recurente după sindromul coronarian acut. Mesajul-cheie operațional: pacientul cu LDL-C foarte scăzut dar hsCRP crescut NU este complet protejat – identificarea riscului inflamator rezidual reprezintă o oportunitate de prevenție intensificată (colchicină 0,5 mg/zi în S conform ESC 2024 IIa,A; așteptare ziltivekimab post-ZEUS/ARTEMIS pentru ASCVD + BCR + hsCRP persistent).

Mesaje-cheie

- Risc inflamator rezidual = hsCRP ≥ 2 mg/L sub statină optimă; predictor independent de MACE, vulnerabilitate de placă, mortalitate CV.
- Axa IL-1β → IL -6 → hsCRP este nodul biologic central; date Mendeliene confirmă cauzalitatea pentru IL-6R.
- CANTOS (canakinumab) – validare istorică; COLCOT/LoDoCo2 (colchicină) – eficiență în SCC; CLEAR -SYNERGY – neutralitate în SCA acut.
- Ziltivekimab (RESCUE → ZEUS, ARTEMIS, HERMES) – frontiera principală; rezultate 2026–2028 vor redefini practica.
- Recomandare operațională: hsCRP la externare + 30 zile + 6 luni post-SCA; pacientul cu inflamație persistentă = candidat pentru colchicină ± biologice viitoare.

10.5. Riscul trombotic rezidual – activarea plachetelor, coagulare, strategii antitrombotice extinse

Riscul trombotic rezidual reprezintă persistența unei tendințe proagregante și procoagulante care favorizează tromboza arterială în ciuda controlului lipidic și a terapiei antiplachetare standard. Această dimensiune este deosebit de relevantă după sindroamele coronariene acute (SCA), unde riscul de recurență rămâne crescut în primele luni post-eveniment, în special la pacienții cu boală CV multi-vasculară, DZ, BCR sau IM anterior. Recunoașterea sa a impus dezvoltarea unor strategii antitrombotice extinse, dincolo de DAPT clasic (33,34).

10.5.1. Mecanisme – interfața placă-plachete-coagulare

La interfața plăcii vulnerabile cu sângele circulant, două procese complementare contribuie la riscul trombotic rezidual:

• Activarea plachetelor – chiar sub aspirină + inhibitor P2Y12, persistă o activare reziduală via căi alternative (TXA2, ADP, trombina, colagen, fibrina). Pacienții cu „high on-treatment platelet reactivity" (HPR) au risc de 2–3 ori crescut de evenimente recurente (35).

• Activarea coagulării – trombina generată la suprafața plăcii și a plachetelor activate amplifică coagularea prin generarea de factor Xa și fibrinogen → fibrină. Această cale este reziduală și nemodificată de antiagregantele clasice, fiind ținta inhibitorilor de factor Xa în doză vasculară (33,36).

Suplimentar, NETs (neutrophil extracellular traps), discutate în Capitolul 7, contribuie ca platformă moleculară pentru tromboza coronariană prin captarea plachetelor, eritrocitelor și factorului tisular. Această perspectivă „tromboinflamatorie" subliniază că riscul trombotic și inflamator sunt entități fiziopatologic intricate, nu independente (37).

10.5.2. Validare terapeutică – strategii antitrombotice extinse

Conceptul de risc trombotic rezidual a fost validat prin trialuri pivot care au evaluat inhibarea factorului Xa în doză vasculară (mai mică decât în fibrilația atrială), adăugată la DAPT sau aspirină monoterapie:

• ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Mega et al., NEJM 2012) – 15 526 pacienți cu SCA recent, rivaroxaban 2,5 mg ×2/zi adăugat la DAPT a redus moartea CV, IM și AVC cu 16% (HR 0,84, p = 0,02), cu reducerea mortalității CV cu 20%. Costul: creșterea hemoragiilor majore (2,1% vs 0,6%) (33).

• COMPASS (Eikelboom et al., NEJM 2017) – 27 395 pacienți c u BCV stabilă (SCC sau boală arterială periferică), rivaroxaban 2,5 mg ×2/zi + aspirină 100 mg/zi a redus MACE cu 24% (HR 0,76, p < 0,001), cu reducerea mortalității de toate cauzele cu 18%. Beneficiul a fost mai pronunțat la pacienții cu boală vasculară multi-teritorială și DZ (34).

• THEMIS / THEMIS-PCI (Steg et al., 2019) – ticagrelor 60 mg ×2/zi adăugat la aspirină la pacienți cu DZ + SCC (cu PCI anterior) a redus MACE cu 15% (HR 0,85, p = 0,005), dar a crescut hemoragiile majore – beneficiu net favorabil doar la subseturi specifice (38).

• DAPT extins post-PCI – multiple studii (DAPT trial, PEGASUSTIMI 54 cu ticagrelor 60 mg, ATLAS rivaroxaban) au demonstrat că extinderea DAPT/dual pathway dincolo de 12 luni reduce evenimentele ischemice cu costul creșterii hemoragiilor – necesită individualizare prin scoruri DAPT, PRECISE-DAPT și ARC-HBR (39).

10.5.3. Strategia „dual pathway inhibition” – paradigma actuală

Combinația aspirină 100 mg + rivaroxaban 2,5 mg ×2/zi – cunoscută drept „dual pathway inhibition” – reprezintă paradigma terapeutică contemporană pentru riscul trombotic rezidual la pacienții stabili cu BCV documentată și risc înalt. Indicațiile principale, conform ghidurilor ESC 2023 SCA (66) și ESC 2024 SCC (32), includ:

• SCC cu boală multi-vasculară, DZ, BCR moderată (eGFR 30–60), sau IM anterior.

• Boală arterială periferică simptomatică post-revascularizare.

• Pacient post-SCA cu profil de risc ischemic înalt (DAPT score > 2) și hemoragic acceptabil (PRECISE-DAPT < 25) (11,33,34,40).

Strategia trebuie individualizată – riscul hemoragic crește cu vârsta, hipertensiunea necontrolată, anemia, insuficiența renală, antecedentele de sângerare GI sau intracraniană. Scorurile HAS-BLED, ARC-HBR și CRUSADE oferă instrumente operaționale pentru evaluarea balanței beneficiu-risc.

10.5.4. Conceptul de „dimensiune complementară” – implicații clinice

Din perspectivă conceptuală, includerea riscului trombotic rezidual în taxonomia riscului cardiovascular este esențială pentru că mută discuția dincolo de biologia plăcii către evenimentul aterotrombotic propriu-zis. Ea explică de ce doi pacienți cu LDL-C identic și severitate angiografică similară pot avea prognosticuri foarte diferite – un pacient cu HPR sub DAPT și valori mari de fibrinogen are risc trombotic substanțial chiar cu placă stabilă morfologic.

Pe de altă parte, riscul trombotic rezidual este și componenta cu cea mai îngustă fereastră terapeutică – orice intensificare antitrombotică crește riscul hemoragic, iar acest balans negativ este responsabil pentru limitarea adoptării strategiei „dual pathway” la pacienții selectați judicios. Acest fapt sugerează că viitorul include probabil agenți antitrombotici mai selectivi (de exemplu inhibitori de factor XIa – abelacimab, milvexian – în studii pivot 2026–2027), care promit disocierea efectului antitrombotic de cel hemoragic (41).



Figura 10.5. Riscul trombotic rezidual – dincolo de placa vulnerabilă.

Evenimentul aterotrombotic apare la întâlnirea dintre placa vulnerabilă și mediul pro-trombotic: ruptura plăcii expune miezul necrotic și factorul tisular, generând trombul activ (de fibrină și trombocite) care obstrucționează parțial sau complet lumenul arterial. Riscul trombotic rezidual determină risc crescut în primele luni după SCA, chiar sub terapie standard (DAPT). Intensificarea antitrombotică (DAPT extins, dual pathway AAS + rivaroxaban 2,5 mg ×2/zi) trebuie calibrată între beneficiul ischemic (reducerea MACE: infarct miocardic, tromboză de stent, moarte cardiovasculară) și riscul hemoragic (sângerare majoră, intracraniană, gastrointestinală). Obiectiv terapeutic: maxim beneficiu ischemic, minim risc hemoragic – decizii personalizate, echilibru dinamic, rezultate mai bune.

Tabelul 10.3. Strategii antitrombotice extinse pentru riscul trombotic rezidual – sinteză comparativă.

Studiu (an)	**Populație**	**Intervenție vs control**	**Efect principal**
ATLAS ACS 2-TIMI 51 (2012)	SCA recent, n = 15 526	Rivaroxaban 2,5 mg ×2/zi + DAPT	MACE ↓ 16% (HR 0,84); hemoragii ↑ 3×
COMPASS (2017)	BCV stabilă, n = 27 395	Rivaroxaban 2,5 mg ×2 + AAS 100 mg	MACE ↓ 24%; mortalitate ↓ 18%
PEGASUS-TIMI 54 (2015)	Post-IM 1–3 ani, n = 21 162	Ticagrelor 60–90 mg ×2 + AAS	MACE ↓ 16%; hemoragii ↑ 2×
THEMIS-PCI (2019)	DZ + BC stabilă PCI, n = 11 154	Ticagrelor 60 mg ×2/zi + AAS	MACE ↓ 15%; hemoragii ↑
Abelacimab / milvexian (2026–27)	BCV / fibrilație atrială	Inhibitori factor XIa	În desfășurare – promit disocierea efectului hemoragic

Mesaje-cheie

- Risc trombotic rezidual = persistența activării plachetelor și coagulării sub DAPT; deosebit de relevant post-SCA. Dual pathway inhibition (AAS + rivaroxaban 2,5 mg ×2/zi) reduce MACE cu 24% (COMPASS) la pacienți selectați.
- Beneficiul maxim: pacient cu BCV multi-vasculară + DZ + BCR moderată; necesită evaluare risc hemoragic.
- Inhibitori factor XIa (abelacimab, milvexian) – frontiera 2026–27; potențial disociere antitrombotic/hemoragic.
- Risc trombotic și inflamator = entități trombоinflamatorii intricate, nu independente.

10.6. Riscul metabolic și cardio-renal rezidual – DZ, sindrom metabolic, obezitate, (BCR) boală cronică de rinichi

Riscul rezidual metabolic și cardio-renal reprezintă una dintre cele mai importante extensii ale conceptului clasic de risc rezidual și, totodată, zona terapeutică unde progresul ultimului deceniu a fost cel mai spectaculos. Diabetul zaharat tip 2, insulinorezistența, obezitatea viscerală, sindromul metabolic și (BCR) nu sunt doar comorbidități pasive – ele amplifică activ riscul cardiovascular prin mecanisme multiple convergente: inflamație de joasă intensitate cronică, disfuncție endotelială, dislipidemie aterogenă (TG ↑, HDL ↓, particule LDL mici dense), stres oxidativ, glicare avansată, hiperreactivitate plachetară și activare neurohormonală (RAAS, SNS) (42– 44).

10.6.1. Sindromul metabolic și diabetul ca multiplicatori ai riscului

Sindromul metabolic – clusterul de obezitate viscerală, hipertrigliceri demie, HDL scăzut, hipertensiune și hiperglicemie – multiplică riscul de boală CV ATS cu factor 2–3 față de absența sa, chiar la valori LDL-C similare. Diabetul zaharat tip 2 amplifică acest risc suplimentar, iar pacientul diabetic cu BCV documentată este considerat de toate ghidurile contemporane (ESC 2023 DM, ACC/AHA, ADA) ca având automat risc cardiovascular foarte înalt (11,45).

Particularitățile dislipidemiei diabetice sunt importante pentru înțelegerea riscului rezidual: chiar la LDL-C aparent controlat, pacientul cu DZ are frecvent ApoB elevat, non-HDL-C crescut și predominanță a particulelor mici dense LDL – fenotip cunoscut drept „lipid triad” sau „pattern B”. Această discordanță LDL-C/ApoB explică o parte din riscul rezidual și fundamentează recomandarea ESC/EAS 2025 de măsurare a ApoB la pacienții cu DZ tip 2 (1,8,11).

Mecanismele care leagă obezitatea viscerală de boala CV ATS includ producția crescută de adipokine proinflamatoare (TNF-α, IL-6, leptina) de către țesutul adipos visceral și pericardic, scăderea adiponectinei (cu efect antiinflamator și sensibilizator la insulină), activarea inflamazomului NLRP3 prin acizi grași saturați și efectul mecanic și paracrin al țesutului adipos epicardic asupra coronarelor – substrat parțial reflectat clinic prin FAI pericoronarian la CCTA (46,47).

10.6.2. Boala cronică de rinichi (BCR) – multiplicator independent al riscului

Boala cronică de rinichi reprezintă un multiplicator independent al riscului cardiovascular, cu relație inversă continuă între eGFR și MACE. Pacientul cu eGFR 30–59 mL/min/1,73 m² are risc 2× crescut, iar cel cu eGFR < 30 are risc 3–4× crescut comparativ cu funcția renală normală, independent de factori tradiționali. Mecanismele includ inflamație sistemică (hsCRP, IL-6 frecvent crescute), calcificare vasculară accelerată, acumulare de toxine uremice (TMAO, indoxil sulfat), anemie, hiperparatiroidism secundar și disfuncție endotelială (42,43,48).

Albuminuria – markerul cel mai accesibil al disfuncției endoteliale glomerulare – este, în sine, un predictor robust al MACE și mortalității, independent de eGFR. Raportul albumină/creatinină urinară (RACU) ≥ 30 mg/g semnifică risc înalt; RACU ≥ 300 mg/g semnifică risc foarte înalt. Această observație a fundamentat utilizarea albuminuriei ca țintă terapeutică în populațiile cu DZ și BCR, prin iSGLT2 și agoniștii receptorului mineralocorticoid (finerenona) (48–50).

10.6.3. Revoluția terapeutică – iSGLT2 și GLP-1 RA

Beneficiile cardiovasculare și renale demonstrate de inhibitorii SGLT2 și de agoniștii receptorului GLP-1 au modificat profund modul în care este înțeles și tratat riscul rezidual metabolic și cardio-renal. Ambele clase oferă reduceri substanțiale ale evenimentelor, independent de scăderea LDL-C sau a glicemiei – un argument puternic pentru natura multifactorială a riscului rezidual.

Inhibitorii SGLT2 – empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin

Programul de dezvoltare iSGLT2 a generat o cascadă de trialuri pivot pozitive:

• EMPA-REG OUTCOME (42) (Zinman et al., 2015) – empagliflozin la 7 020 pacienți DZ + BCV → reducere mortalitate CV 38%, MACE 14%, spitalizare IC 35%. Primul trial care a demonstrat că o terapie antidiabetică reduce mortalitatea CV.

• DAPA-HF (51) (McMurray et al., 2019) – dapagliflozin la 4 744 pacienți cu IC + FE redusă (cu și fără DZ) → reducere endpoint compus deces CV/spitalizare IC 26%. Extindere a indicației iSGLT2 dincolo de DZ (51).

• DAPA-CKD (48) (Heerspink et al., 2020) – dapagliflozin la 4 304 pacienți cu BCR(eGFR 25–75) → reducere declin renal 39%, mortalitate de toate cauzele 31% (52).

• EMPEROR-Reduced/Preserved (43,73) (Packer et al., 2020/2021) – empagliflozin în IC cu FE redusă și păstrată → reducere endpoint compus 25% și respectiv 21%. Indicație extinsă în HFpEF (43).

• EMPA-KIDNEY (49) (2022) – empagliflozin la 6 609 pacienți cu BCR (cu sau fără DZ, eGFR până la 20 mL/min) → reducere progresie renală/mortalitate CV 28% (43).

Mecanismele beneficiului iSGLT2 sunt multiple și complementare: efect natriuretic și diuretic (reducere precarcină), reducere TA, scădere a glucozei urinare cu balans caloric negativ, ameliorarea funcției endoteliale, efect antiinflamator (reducere hsCRP cu 10–15%, modulare NLRP3), inducerea autofagiei cardiomiocitelor, optimizare metabolică prin trecerea de la oxidarea glucozei la cetonele cu eficiență energetică superioară (42,43).

Agoniștii GLP-1 – liraglutide, semaglutide, tirzepatide

• LEADER (53) (Marso et al., 2016) – liraglutide la 9 340 pacienți DZ + BCV → reducere MACE 13%, mortalitate CV 22% (53).

• SUSTAIN-6 (54) (Marso et al., 2016) – semaglutide la 3 297 pacienți DZ → reducere MACE 26%.

• SELECT (44) (Lincoff et al., 2023) – semaglutide 2,4 mg săptămânal la 17 604 pacienți obezi (IMC ≥ 27) cu BCV documentată, FĂRĂ DZ → reducere MACE 20% (HR 0,80, $p < 0,001$). Primul trial care a demonstrat beneficiul cardiovascular al semaglutidei la pacienții non-diabetici (54).

• SURMOUNT-1 (55) (Jastreboff et al., 2022) – tirzepatide (agonist dual GLP-1/GIP) la pacienți obezi → pierdere ponderală 22,5% la doza maximă, reducere semnificativă a markerilor cardio-metabolici. SURPASS-CVOT (în desfășurare) va clarifica reducerea evenimentelor CV (55).

• PIONEER 6 (72) (Husain et al., 2019) – semaglutide oral 14 mg/zi → reducere MACE 21% (HR 0,79) – primul GLP-1 RA oral cu semnal CV pozitiv.

Mecanismele GLP-1 RA includ pierderea ponderală (5–22% în funcție de moleculă/doză), îmbunătățirea profilului lipidic (TG ↓ 15–25%), reducerea TA, efect antiinflamator (hsCRP ↓ 12–20%, TNF-α ↓ 15–40%, IL-6 ↓ 10–25%), stabilizarea plăcii prin reducerea adeziunii monocitelor și polarizarea macrofagelor M1 → M2, ameliorarea funcției endoteliale și efect direct cardiomiocitelor cu reducerea apoptozei post-ischemice (43,54).

Antagoniștii receptorului mineralocorticoid – finerenona

Finerenona, antagonist nonsteroidian al receptorului mineralocorticoid, a deschis o nouă direcție terapeutică pentru axa cardio-renală inflamatorie:

• FIDELIO-DKD (56) (Bakris et al., 2020) – finerenona la 5 734 pacienți DZ tip 2 + BCR + albuminurie → reducere endpoint renal compus 18% și endpoint cardiovascular 14%.

• FIGARO-DKD (57) (Pitt et al., 2021) – finerenona la 7 437 pacienți DZ + BCR → reducere endpoint cardiovascular compus 13% (56).

Beneficiul finerenonei se adaugă peste cel al iSGLT2 – combinația iSGLT2 + finerenonă reprezintă tot mai mult standardul de îngrijire al pacientului cu DZ tip 2 + BCR + albuminurie, în prevenția simultană a evenimentelor cardiovasculare și a progresiei renale (57).

10.6.4. Recomandări ghiduri – ESC 2023 DM și ACC/AHA 2025

Ghidul ESC 2023 privind diabetul, pre-diabetul și BCV (Marx et al., EHJ 2023) consacră iSGLT2 și GLP-1 RA ca standard la pacientul cu DZ + BCV documentată:

• iSGLT2 – Clasa I, Nivel A pentru reducerea MACE și hospitalizărilor pentru IC la pacienții DZ + IC sau BCR.

• GLP-1 RA – Clasa I, Nivel A pentru reducerea MACE la pacienții DZ + ASCVD documentată.

• Combinație iSGLT2 + GLP-1 RA – recomandată la pacienții cu BCV multiplu compromis (DZ + IC + BCR) (11).ACC/AHA 2025 SCA extinde recomandările prin recunoașterea explicită a beneficiului SELECT și SURMOUNT-1 – semaglutide și tirzepatide pot fi considerate la pacienții post-SCA cu obezitate, chiar fără DZ, dacă există indicații complementare (40).

Mesaje-cheie

- DZ tip 2 + BCR + obezitate viscerală = multiplicatori activi ai riscului CV prin inflamație, dislipidemie aterogenă, calcificare.
- iSGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin) – reduc mortalitate CV, IC, progresie BCR; standard în DZ + BCV (Clasa I, A).
- GLP-1 RA (semaglutide, tirzepatide) – reduc MACE 13–26%; SELECT extinde indicația la pacienți obezi non-diabetici cu BCV.
- Finerenona – adăugată la iSGLT2 pentru DZ + BCR + albuminurie; reducere endpoint renal și cardiovascular.
- Combinația iSGLT2 + GLP-1 RA + statină + IECA/ARB + finerenonă = „polypill metabolică” la pacientul DZ + BCV + BCR.

10.7. Cum evaluăm practic riscul rezidual – biomarkeri, fenotip, imagistică

Evaluarea practică a riscului rezidual trebuie să pornească de la o întrebare simplă: care este mecanismul dominant care continuă să pună pacientul în pericol după terapia standard? Răspunsul necesită o evaluare integrată, biomarker-driven, care depășește scorurile clinice convenționale (GRACE, SYNTAX, TIMI) și folosește un panou multi-strat de markeri biologici, imagistici și fenotipici (3,7,58).

10.7.1. Panoul multimarker – fenotipare biologică

Profilul lipidic extins este punctul de plecare obligatoriu post-SCA și în prevenția secundară:

• LDL-C – țintă < 55 mg/dL (ESC) sau < 70 mg/dL (ACC/AHA); rămâne markerul primar de tratament.

• Non-HDL-C și ApoB – ținte secundare la pacienții cu hipertrigliceridemie, DZ, sindrom metabolic, Lp(a) crescut (discrepanță LDL-C/ApoB).

• Trigliceride și colesterol remanent – în special la pacientul cu IMC ridicat, DZ; identifică candidații pentru icosapent etil.

• Lp(a) – măsurare cel puțin o dată în viață la toți adulții (ESC/EAS 2025 IIa, C); valori ≥ 50 mg/dL = risc înalt rezidual (1).

Profilul inflamator complementar oferă stratificare suplimentară:

• hsCRP – disponibil universal; pragul operațional ≥ 2 mg/L sub statină optimă identifică candidații pentru intensificare antiinflamatoare. Repetare la externare, 30 zile și 6 luni post-SCA.

• IL-6 – disponibilitate limitată; valoare prognostică superioară. Util în populații cu BCR și inflamație persistentă (candidați pentru ziltivekimab post-ZEUS).

• NLR și SII din hemoleucograma standard – instrumente gratuite, accesibile universal, validate prognostic (27,28). Profilul metabolic și cardiorenal completează evaluarea:

• HbA1c – DZ și pre-DZ; țintă < 7% (în general), < 6,5% (la unii pacienți), individualizat la vârstnici și fragili.

• eGFR și RACU – evaluare BCR; RACU ≥ 30 mg/g = albuminurie semnificativă, indicație iSGLT2 + finerenonă (la DZ + BCR).

• IMC, circumferința abdominală, raport talie/șold – evaluarea obezității viscerale; IMC ≥ 30 (sau IMC ≥ 27 cu comorbidități) la pacientul cu BCV = candidat pentru SELECT-style semaglutide.

• NT-proBNP / BNP – markeri integrativi de stres miocardic; predictori puternici la pacientul cu IC subclinică.

10.7.2. Imagistica de placă și evaluarea funcțională

Imagistica cardiovasculară integrează informația biologică prin caracterizarea morfologică și funcțională a leziunilor coronariene:

• Scor de calciu coronarian (CAC) – instrument robust pentru stratificarea prevenției primare; CAC = 0 are valoare predictivă negativă înaltă la pacientul asimptomatic.

• Coronary CT angiography (CCTA) cu FAI pericoronarian – cuantifică inflamația vasculară locală in vivo; FAI ≥ -70,1 HU = risc înalt de eveniment cardiovascular, validat prin studiul CRISP-CT (59).

• OCT (optical coherence tomography) – permite identificarea fibroateromului cu capac fibros subțire(TCFA), miez necrotic mare, macrofage. Rezervat pacienților reinternați sau cu fenotip de instabilitate.

• 18F-FDG PET – măsoară activitatea metabolică a macrofagelor în placă; folosit ca biomarker imagistic în trialurile cu terapii antiinflamatoare (IVORY cu IL-2 low-dose).

• RMN cardiacă – evaluare structurală post-IM, dimensiunea infarctului, microvascular obstruction, fibroză rezultantă (60).

10.7.3. Fenotipuri clinice ale riscului rezidual

Integrarea panoului multimarker permite identificarea unor fenotipuri clinice operaționale, cu implicații terapeutice diferențiate:

• Fenotip „lipidic-residual" – LDL-C la țintă, dar non-HDL-C și/sau ApoB peste prag; TG > 150 mg/dL; Lp(a) variabil. Intervenții: intensificare statină → ezetimib → iPCSK9 → icosapent etil (dacă TG > 150) → așteptare pelacarsen/olpasiran dacă Lp(a) ≥ 70 mg/dL.

• Fenotip „inflamator-residual" – LDL-C controlat, dar hsCRP ≥ 2 mg/L persistent; eventual IL-6 ↑. Intervenții: optimizare stil viață antiinflamator → colchicină 0,5 mg/zi (dacă SCC) → așteptare ziltivekimab post-ZEUS.

• Fenotip „trombotic-residual" – pacient cu BCV multi-vasculară, DZ, IM anterior, hemoragie scăzut. Intervenții: evaluare DAPT extins → dual pathway (AAS + rivaroxaban 2,5 mg ×2/zi); evaluare risc hemoragic prin scoruri.

• Fenotip „metabolic-renal" – DZ + BCR + obezitate viscerală; albuminurie. Intervenții: iSGLT2 + GLP-1 RA + finerenonă + statină + IECA/ARB.

• Fenotip „mixt" sau „compus" – frecvent în practică, necesită prioritizare după componenta cea mai severă și beneficiu absolut estimat. Decizia partajată cu pacientul este obligatorie.

10.7.4. Principii operaționale – selecție inteligentă vs screening universal

O abordare matură a riscului rezidual înseamnă mai puțin „screening universal" și mai mult selecție inteligentă a investigațiilor care schimbă conduita. Biomarkerul trebuie să aibă o consecință practică: să modifice deciziile terapeutice. Principiile operaționale recomandate sunt:

• Lp(a) – măsurare unică în viață la toți adulții (ESC/EAS 2025); rezultat schimbă strategia de prevenție.

• hsCRP – măsurare la externare post-SCA și la 30 zile + 6 luni; identifică candidații pentru colchicină ± biologice.

• ApoB / non-HDL-C – la pacienții cu DZ, sindrom metabolic, hipertrigliceridemie, Lp(a) crescut.

• eGFR și RACU – anual la pacienții cu DZ, HTN, BCV.

• Imagistica avansată (CCTA + FAI, OCT) – rezervată pacienților selectați (reinternare, fenotip atipic, risc neexplicat).Pragmatic, panoul minimal recomandat post-SCA în 2026 include: profil lipidic complet + Lp(a) o singură dată + hsCRP la externare/30 zile/6 luni + HbA1c + eGFR + RACU + IMC. Acest panou este accesibil în majoritatea centrelor și produce informație suficientă pentru o stratificare biomarker-driven (1,8,40).

Tabelul 10.4. Panoul biomarker recomandat pentru evaluarea riscului rezidual postSCA – sinteză operațională.

Marker	Moment evaluare	Prag risc crescut	Acțiune
LDL-C	Externare + 4–6 săpt	> 55 mg/dL (ESC) sau > 70 (ACC)	Intensificare statină ± ezetimib ± iPCSK9
Non-HDL-C	În contextul TG ↑, DZ	> 85 mg/dL (foarte înalt)	Țintă secundară
ApoB	DZ, sindrom metabolic, TG ↑	> 65 mg/dL (foarte înalt)	Țintă secundară
Trigliceride	Bazal	135–499 mg/dL	Icosapent etil 2 g ×2 (REDUCE-IT)
Lp(a)	O dată în viață	≥ 50 mg/dL (105 nmol/L)	Optimizare alți factori; ev. trial Lp(a)HORIZON
hsCRP	Externare + 30 zile + 6 luni	≥ 2 mg/L sub statină	Colchicină 0,5 mg/zi (SCC)
HbA1c	Anual	> 7% (sau individual)	Optimizare antidiabetic; iSGLT2/GLP-1 RA
eGFR + RACU	Anual	eGFR < 60 sau RACU ≥ 30	iSGLT2 + finerenonă (în DZ)
IMC, talie/șold	Bazal + anual	IMC ≥ 30 sau ≥ 27 + comorbid	GLP-1 RA (SELECT)

Mesaje-cheie

- Evaluarea riscului rezidual = panou multimarker (lipidic + inflamator + metabolic + renal) cu consecințe practice.
- Lp(a) – măsurare unică în viață la toți adulții (ESC/EAS 2025); hsCRP – la externare + 30 zile + 6 luni post-SCA.
- Fenotipare clinică în 5 categorii (lipidic, inflamator, trombotic, metabolic, mixt) permite personalizarea terapiei.
- Imagistică avansată (CCTA + FAI, OCT) – rezervată pacienților selectați; nu screening universal.
- Principiul de aur: orice biomarker măsurat trebuie să schimbe o decizie clinică – altfel este irelevant operațional.

10.8. Implicații terapeutice – intervenții pentru fiecare componentă a riscului rezidual

Tratamentul riscului rezidual trebuie să fie multipilar și adaptat mecanismului dominant, nu o abordare „one-size-fits-all". Această secțiune sintetizează arsenalul terapeutic actual și emergent, organizat pe componentele riscului rezidual și ghidat de fenotipul pacientului. Principiul director este că fiecare componentă necesită o strategie distinctă, dar combinațiile sunt frecvent indicate la pacientul cu fenotip mixt (3,8,40).

10.8.1. Risc lipidic rezidual – escaladare ierarhizată

Pentru riscul lipidic rezidual, escaladarea terapeutică urmează un algoritm secvențial, bazat pe dovezi și recomandările ESC/EAS 2025:

• Nivel 1 – statină de intensitate înaltă (atorvastatină 80 mg sau rosuvastatină 20–40 mg). Țintă LDL-C < 55 mg/dL (ESC) sau < 70 mg/dL (ACC/AHA). Recomandare Clasa I, Nivel A în toate ghidurile contemporane.

• Nivel 2 – ezetimib 10 mg/zi adăugat dacă LDL-C rămâne peste țintă (IMPROVE-IT). Recomandare Clasa I, Nivel B.

• Nivel 3 – inhibitor PCSK9 (evolocumab, alirocumab) (69) dacă LDL-C persistent crescut peste țintă. ESC/EAS 2025 recomandă intensificarea timpurie, chiar din spitalizarea index post-SCA, fără a aștepta 4–6 săptămâni (1,8).

• Nivel 4 – bempedoic acid (CLEAR Outcomes, 2023) – reducere MACE 13% la pacienții statin-intoleranți; opțiune validată pentru intoleranța la statină (61).

• Nivel 5 (TG-driven) – icosapent etil 2 g ×2/zi dacă TG persistă 135–499 mg/dL sub statină optimă (REDUCE-IT). Recomandare ESC/EAS 2025 IIa, B.

• Nivel 6 (Lp(a)-driven) – în prezent, optimizarea factorilor modificabili; după 2026, considerare pelacarsen dacă Lp(a)HORIZON pozitiv; după 2027, olpasiran (OCEAN(a)) (18–20).

Acest algoritm ierarhic trebuie individualizat la pacientul cu profil discrepant (ex. LDL-C la țintă dar ApoB sau Lp(a) crescute – necesită considerare a țintelor secundare; pacient cu hipertrigliceridemie izolată – focalizare pe icosapent etil).



Figura 10.6. Algoritm pentru tratamentul riscului lipidic rezidual – escaladare ierarhizată conform ESC/EAS 2025.

Pas 1: identificarea pacientului cu TG crescute, non-HDL-C / ApoB sau Lp(a) ridicate, în ciuda LDL-C la țintă. Pas 2: adăugarea ezetimibului (dacă nu este deja prezent) pentru reducerea suplimentară a LDL-C și non-HDL-C (IMPROVE-IT, Clasa I, B). Pas 3: considerarea inhibitorilor PCSK9 (evolocumab, alirocumab, inclisiran) la pacienții cu risc foarte înalt și Lp(a) / ApoB persistent crescute (FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES). Pas 4: icosapent etill 2 g ×2/zi la pacienții cu ASCVD și TG crescute (135–499 mg/dL) în ciuda tratamentului optim cu statine (REDUCE-IT, ESC/EAS 2025 IIa, B). Pas 5: luarea în calcul a terapiilor emergente pentru Lp(a) (pelacarsen – Lp(a)HORIZON 2026; olpasiran – OCEAN(a) 2027; lepodisiran; muvalaplin oral). Țintim particulele aterogene reziduale: TRL/remnanți, ApoB, Lp(a).

10.8.2. Risc inflamator rezidual – colchicină ± biologice viitoare

Pentru riscul inflamator rezidual, opțiunile contemporane sunt limitate dar consolidate:

• Colchicină 0,5 mg/zi – pacient cu boală coronariană ATS (> 30 zile post-eveniment), ESC 2024 SCC IIa, A; ACC/AHA SCC 2023 2b, B-R ACC/AHA 2025 SCA 2b, B-R. Verificare contraindicații: eGFR < 30, interacțiuni CYP3A4/P-gp, citopenii.

• Optimizare antiinflamatoare prin terapii standard cu efect pleiotropic – statină intensivă, iSGLT2, GLP-1 RA, IECA/ARB.

• Stil de viață antiinflamator – dietă mediteraneană, activitate fizică ≥ 150 min/săpt, omega-3 (icosapent etil), oprire fumat, control greutate.

• Așteptare ZEUS, ARTEMIS, HERMES (ziltivekimab anti-IL-6) – rezultate 2026–2028. Dacă pozitive, vor crea o nouă categorie de terapie biologică antiinflamatoare cardiovasculară.

Decizia de inițiere a colchicinei trebuie să integreze fenotipul inflamator (hsCRP ≥ 2 mg/L sub statină optimă) cu profilul de siguranță individual. La pacientul cu eGFR 30 –60, doza poate fi redusă la 0,3 mg/, cu monitorizare regulată.



Figura 10.7. Algoritm pentru tratamentul riscului inflamator rezidual – în 4 pași.

(1) Marker clinic: evenimente recurente, comorbidități metabolice; marker biologic: hsCRP persistent crescut (≥ 2 mg/L sub statină optimă). (2) Control intensiv al stilului de viață: greutate, obezitate, fumat, activitate fizică – bază obligatorie cu efect antiinflamator inerent. (3) Optimizarea controlului metabolic (diabet, sindrom

metabolic, BCR) reduce încărcătura inflamatorie sistemică prin iSGLT2 (↓ hsCRP 10–15%), GLP-1 RA (↓ hsCRP 12–20%), IECA/ARB. (4) Terapii antiinflamatoare țintite (colchicină 0,5 mg/zi în SCC – ESC 2024 IIa, A; canakinumab anti- IL-1β în contexte selectate; viitor ziltivekimab anti-IL-6 post-ZEUS/ARTEMIS) la pacienții cu risc înalt și la recomandarea ghidurilor. Scop: reducerea inflamației reziduale care alimentează evenimentele cardiovasculare. hs -CRP = proteina C reactivă ultrasensibilă; IL-1β = interleukina 1 beta.

10.8.3. Risc trombotic rezidual – DAPT extins sau dual pathway

Pentru riscul trombotic rezidual, opțiunile contemporane sunt:

• DAPT 12 luni post-SCA – standard (ESC 2023 SCA (66), ACC/AHA 2025 SCA (40)).

• Extensie DAPT > 12 luni – ticagrelor 60 mg ×2/zi + AAS, indicată la pacienții cu profil DAPT-score înalt și risc hemoragic acceptabil (PEGASUS-TIMI 54).

• Dual pathway inhibition (AAS + rivaroxaban 2,5 mg ×2/zi) – pacient stabil cu BCV multi-vasculară, DZ, BCR moderată sau IM anterior. Validat prin COMPASS.

• Inhibitori P2Y12 mai potenti (ticagrelor, prasugrel) – preferați față de clopidogrel post-SCA, conform ESC 2023 SCA.

• Frontiera 2026–2027: inhibitori factor XIa (abelacimab, milvexian) – potențial disociere antitrombotic/hemoragic în trialuri pivot (41).

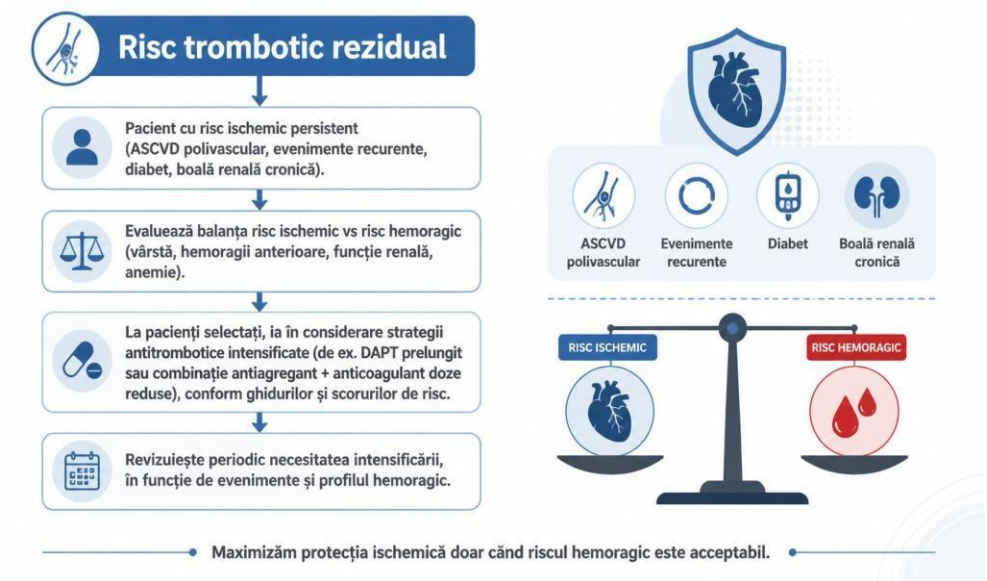


Figura 10.8. Algoritm pentru tratamentul riscului trombotic rezidual – strategie ierarhizată în 4 etape.

(1) Identificarea pacientului cu risc ischemic persistent: boală CV ATS cu afrectare plurivasculară, evenimente recurente, DZ, BCR – profil care justifică considerarea intensificării antitrombotice. (2) Evaluarea balanței risc ischemic vs risc hemoragic prin scoruri operaționale (DAPT score, PRECISE-DAPT, ARC-HBR, HAS-BLED), integrând vârsta, hemoragii anterioare, funcția renală, anemia. (3) La pacienți selectați, considerarea strategiilor antitrombotice intensificate: DAPT prelungit > 12 luni (ticagrelor 60 mg ×2/zi + AAS – PEGASUS-TIMI 54) sau combinația antiagregant + anticoagulant doze reduse (AAS 100 mg + rivaroxaban 2,5 mg ×2/zi – dual pathway inhibition, COMPASS), conform ghidurilor ESC 2023 SCA (66) și ESC 2024 SCC (32). (4) Revizuirea periodică a necesității intensificării, în funcție de evenimente și profilul hemoragic – ambele riscuri sunt dinamice. Mesaj-cheie: maximizăm protecția ischemică doar când riscul hemoragic este acceptabil. Frontiera 2026–2027: inhibitorii factorului XIa (abelacimab, milvexian) promit disocierea efectului antitrombotic de cel hemoragic.

Decizia trebuie individualizată prin scoruri (DAPT score, PRECISEDAPT, ARC-HBR, HAS-BLED) și revizuită periodic – riscul ischemic și hemoragic evoluează în timp.

10.8.4. Risc metabolic-cardio-renal – terapii cu beneficii cumulative

Pentru riscul metabolic și cardio-renal, abordarea contemporană constă în combinarea claselor cu beneficii dovedite:

• iSGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin) – DZ + BCV sau IC sau BCR; Clasa I, Nivel A (ESC 2023 DM).

• GLP-1 RA (semaglutide, liraglutide, tirzepatide) – DZ + ASCVD documentată; Clasa I, Nivel A. SELECT extinde indicația la obezitate fără DZ.

• Finerenonă – DZ + BCR + albuminurie; complementară iSGLT2 (FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD).

• Combinație iSGLT2 + GLP-1 RA – efect aditiv demonstrat în populații cu BCV + DZ + IC sau BCR.

• Optimizarea greutății – semaglutide 2,4 mg, tirzepatide; intervenție cardio-metabolic-renală convergentă.

Această „polypill metabolică” – statină + iSGLT2 + GLP-1 RA + finerenonă + IECA/ARB – devine tot mai mult standardul de îngrijire al pacientului cu DZ tip 2 + BCV + BCR, depășind beneficiul oricărei monoterapii (11,40).

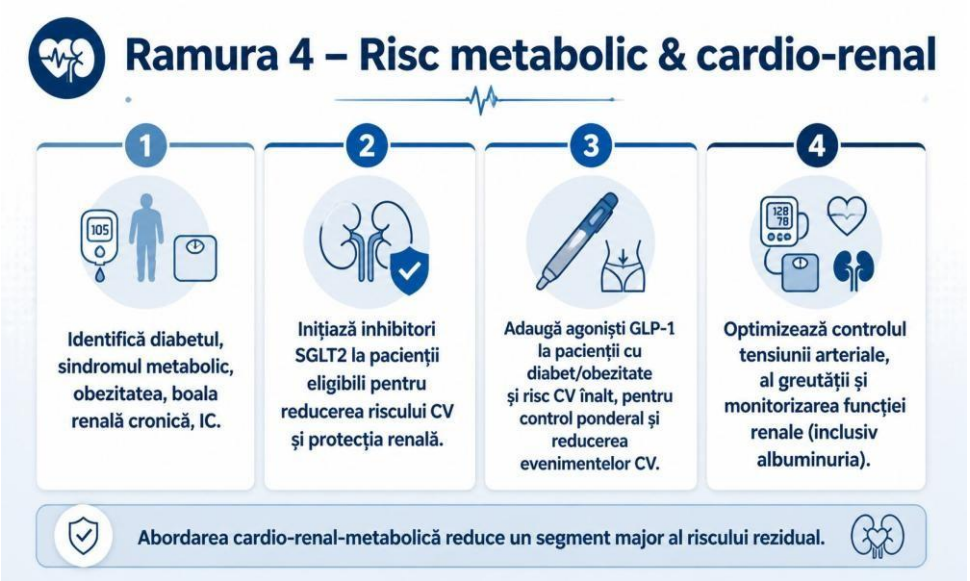


Figura 10.9. Algoritm pentru tratamentul riscului metabolic și cardio-renal rezidual – abordare în 4 pași (Ramura 4).

(1) Identifică diabetul, sindromul metabolic, obezitatea, boala renală cronică și insuficiența cardiacă – multiplicatori activi ai riscului cardiovascular. (2) Inițiază inhibitori SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin) la pacienții eligibili pentru reducerea riscului cardiovascular și protecția renală (EMPA-REG, DAPA-HF, DAPA-CKD, EMPEROR-Reduced/Preserved, EMPA-KIDNEY; Clasa I, A în DZ + BCV/IC/BCR). (3) Adaugă agoniști GLP-1 (semaglutide, liraglutide, tirzepatide) la pacienții cu diabet/obezitate și risc cardiovascular înalt pentru control ponderal și reducerea evenimentelor cardiovasculare (LEADER, SUSTAIN-6, SELECT, SURMOUNT-1). (4) Optimizează controlul tensiunii arteriale, al greutății și monitorizarea funcției renale (inclusiv albuminuria) – adăugarea finerenonei la pacienții cu DZ + BCR + albuminurie completează „polypill metabolică". Abordarea cardio-renal-metabolică reduce un segment major al riscului rezidual.

10.8.5. Lecția trialurilor neutre – biological plausibility ≠ clinical benefit

Un mesaj important este că nu toate intervențiile biologic plauzibile se traduc automat în beneficii clinice. Experiența recentă include:

• Terapii orientate pe HDL – niacin (HPS2-THRIVE), inhibitori CETP (ILLUMINATE cu torcetrapib, dal-OUTCOMES cu dalcetrapib, ACCELERATE cu evacetrapib, REVEAL cu anacetrapib) – în pofida creșterii substanțiale a HDL-C, nu au demonstrat reducere consistentă a evenimentelor (62).

• Anti-Lp-PLA2 (darapladib, SOLID-TIMI 52) – neutru pentru MACE (63).

• Anti-TNF (RENEWAL cu etanercept, ATTACH cu infliximab) – fără beneficiu sau cu semnal negativ în IC.

• Omega-3 mixte EPA + DHA (STRENGTH) – neutru, în contrast cu EPA pur (REDUCE-IT) – sugerează specificitate moleculară.

• Methotrexat (CIRT) – neutru în populație fără inflamație reziduală selectată (16,62,63).

Aceste rezultate negative subliniază importanța selecției pacientului prin biomarkeri și a fenotipării biologice – o intervenție generică „antiinflamatoare" sau „pro-HDL" în populații nestratificate nu produce beneficiu, deși biologia subiacentă pare plauzibilă. Trialurile viitoare trebuie să integreze designuri „biomarker-enriched" (similar CANTOS, RESCUE, REDUCE-IT) pentru a crește probabilitatea succesului.

Tabelul 10.5. Intervenții pentru riscul rezidual – succese vs lecții ale trialurilor neutre.

Țintă	**Intervenție**	**Rezultat**	**Lecție / Recomandare**
LDL-C	Statine, ezetimib, iPCSK9, bempedoic acid	✓ Pozitiv	Standard validat; țintă < 55 mg/dL
Hipertrigli-ceridemie	Icosapent etil	✓ Pozitiv (REDUCE-IT)	EPA pur, nu EPA + DHA mixt
HDL-C	Niacin, CETP-i (torcetrapib, dalcetrapib, evacetrapib)	✗ Neutru/ negativ	HDL ↑ ≠ beneficiu CV
Lp-PLA2	Darapladib	✗ Neutru	Mecanism plauzibil, fără impact CV major
Inflamație generală	Methotrexat (CIRT)	✗ Neutru	Necesită selecție biomarker (hsCRP ↑)
IL-1β	Canakinumab (CANTOS)	✓ Pozitiv (cu hsCRP ↑)	Validare istorică; nepractic de rutină
IL-6	Ziltivekimab (RESCUE → ZEUS)	□ În așteptare	Frontiera; reducere hsCRP 92%
Lp(a)	Pelacarsen, olpasiran	□ În așteptare (2026–27)	Evenimente CV

Țintă	Intervenție	Rezultat	Lecție / Recomandare
Factor Xa vascular	Rivaroxaban 2,5 mg ×2 (COMPASS)	✓ Pozitiv	Selectie pacient prin risc hemoragic
DZ + BCV	iSGLT2, GLP-1 RA, finerenonă	✓ Pozitiv (consistent)	Standard; combinații aditive
Obezitate + BCV	Semaglutide (SELECT)	✓ Pozitiv (-20% MACE)	Extindere indicație non-DZ

Mesaje-cheie

- Strategia terapeutică = multi-pilar, ierarhizat după mecanismul dominant; nu există intervenție universală.
- Risc lipidic: statină → ezetimib → iPCSK9 → bempedoic acid → icosapent etil → pelacarsen/olpasiran (viitor).
- Risc inflamator: colchicină (SCC) + așteptare ziltivekimab (ZEUS, ARTEMIS, 2026–2028).
- Risc trombotic: dual pathway (AAS + rivaroxaban) sau DAPT extins; selecție prin scoruri ARC-HBR/HAS-BLED.
- Risc metabolic-renal: combinație iSGLT2 + GLP-1 RA + finerenonă = „polypill metabolică".
- Lecția trialurilor neutre: biological plausibility ≠ clinical benefit; selecția pacientului prin biomarkeri este critică.

10.9. Limite actuale și perspective – către medicina cardiovasculară de precizie

Conceptul de risc rezidual este util și fertil științific, dar are și limite importante. Recunoașterea lor este esențială pentru aplicarea matură a paradigmei în practica clinică și pentru orientarea cercetării viitoare.

10.9.1. Limite conceptuale și operaționale

• Definiția prea largă – termenul poate deveni nespecific dacă nu este corelat cu fenotipuri clinice clare și cu intervenții specifice. „Risc rezidual" abstract, fără identificarea componentei dominante, nu schimbă conduita.

• Suprapunerea componentelor – în practică, fenotipurile sunt frecvent mixte (lipidic + inflamator, sau metabolic + inflamator), iar prioritizarea intervențiilor necesită judecată clinică.

• Costul terapiilor biologice – iPCSK9, viitorii agenți anti-Lp(a) și anti-IL-6 sunt costisitoare; accesibilitatea inegală generează inechități în implementare.

• Absența unor algoritmi „treat-to-target" universali – în contrast cu LDL-C, nu există praguri validate prospectiv pentru hsCRP, Lp(a), ApoB ca ținte de tratament.

• Risc de „overtreatment" – pacientul cu risc rezidual nu trebuie supratratrat cu intervenții cu beneficiu marginal și efecte adverse semnificative; principiul „number needed to treat" rămâne esențial (3,8,58).

10.9.2. Limite metodologice ale trialurilor

• Heterogenitatea populațională – multe trialuri au inclus pacienți fără stratificare prin biomarkeri (de exemplu COLCOT vs CLEAR-SYNERGY pe colchicină, rezultate divergente).

• Variabilitatea momentului inițierii – colchicina inițiată la 14 zile postIM (COLCOT, pozitiv) vs ≤ 72 h (CLEAR-SYNERGY, neutru) sugerează ferestre terapeutice critice.

• Endpoint compus eterogen – MACE include evenimente cu patogenie diferită; terapia poate afecta diferit componentele individuale.

• Co-medicație variabilă – statinele intensive, iSGLT2 și DAPT reduc inflamația sistemică, putând masca efectul aditiv al terapiilor specifice.

• Siguranța pe termen lung incomplet documentată – în special pentru terapiile biologice noi (anti-IL-6, anti-Lp(a)), care vor expune pacienții la modulare cronică timp de ani (62,64).

10.9.3. Bariere de implementare

Chiar și pentru terapiile validate, implementarea pe scară largă întâmpină bariere practice:

• Costul terapiilor biologice – iPCSK9 (~6 000–14 000 USD/an), inclisiran, canakinumab; preconizat similar pentru pelacarsen, olpasiran, ziltivekimab.

• Disponibilitatea măsurătorilor specializate – IL-6, GlycA, GDF-15, FAI pericoronarian nu sunt disponibile în majoritatea spitalelor.

• Educația medicală – multe centre nu integrează încă măsurarea de rutină a hsCRP, Lp(a) post-SCA în protocolul standard.

• Comunicarea cu pacientul – explicarea conceptelor de „risc inflamator rezidual" sau „dimensiune cardio-renală" este complexă, mai ales pentru pacienții cu profile mixte.

10.9.4. Perspective de viitor – medicina de precizie cardiovasculară

Perspectivele sunt însă remarcabile. Viitorul aparține unei abordări integrate, în care riscul rezidual este descompus în componente biologice distincte și tratat mai precis. Direcțiile principale sunt:

• Multi-omics integrate – combinarea profilelor genetice (polimorfisme LPA, IL6R, CRP), transcriptomice (microARN miR-133a-3p, miR-451a), proteomice (Olink PEA, SomaScan) și metabolomice pentru fenotipare individualizată precisă.

• Inteligența artificială – algoritmi de machine learning (XGBoost, transformers, deep learning) care integrează datele clinice + biomarkeri + imagistică pentru predicție personalizată cu AUC > 0,85, depășind scorurile clinice tradiționale.

• Polygenic risk scores (PRS) – integrarea variantelor genetice multiple pentru estimarea riscului inerent; identifică pacienții care beneficiază maxim de intervenții timpurii.

• Terapii Lp(a)-specifice – pelacarsen, olpasiran, lepodisiran, muvalaplin; potențial transformator pentru ~20% din populația globală cu Lp(a) crescut.

• Imunoterapii cardiovasculare – anti-IL-6 (ziltivekimab), anti-NLRP3 (MCC950, OLT-1177), CAR-Tregs anti-OxLDL, vaccinuri anti-apoB100.

• Specialized Pro-Resolving Mediators (SPMs) – lipoxine, rezolvine, protectine; accelerarea rezoluției inflamatorii.

• Polypills inflamație/metabolic-țintite – formulări orale combinate adaptate fenotipic.

• Modularea microbiomului intestinal – axa „gut-heart” prin probiotice țintite, transplant fecal, blocarea producției TMAO (3,8,40,64,65).

În concluzie, riscul rezidual evoluează rapid dintr-un concept descriptiv într-un cadru operațional al medicinei cardiovasculare de precizie. Pacientul cu BCV al deceniului 2025–2035 va fi evaluat și tratat printr-un cadru multidimensional – lipidic, inflamator, trombotic, metabolic-renal, comportamental – adaptat fenotipic și biologic. Această tranziție va apropia cardiologia preventivă de modelul medicinei de precizie deja familiar în oncologie și reumatologie, contribuind substanțial la îmbunătățirea prognosticului pe termen lung.

Mesaje-cheie

- Limite actuale: cost terapii biologice, accesibilitate inegală, absența algoritmilor treat-to-target universali (cu excepția LDL-C).
- Lecții metodologice: heterogenitatea populațională și fereastra temporală a intervenției determină critic rezultatele trialurilor.
- Viitorul: multi-omics + AI + polygenic risk scores + polypills + terapii Lp(a) și anti-IL-6 = medicina de precizie cardiovasculară.
- Deceniu 2025–2035: tranziția de la „risc rezidual descriptiv" la „intervenție fenotipic-țintită" – paradigmă transformatoare.
- Cardiologia preventivă va urma modelul oncologiei/reumatologiei – stratificare moleculară + terapii specifice + biomarkeri de răspuns.

10.10. Concluzii și mesaje cheie ale capitolului

În capitolele anterioare a fost explorat conceptul de risc cardiovascular rezidual ca paradigmă transformatoare a medicinei cardiovasculare contemporane. Reducerea LDL-C – cea mai bine validată țintă terapeutică în prevenția aterosclerotică – a îmbunătățit substanțial prognosticul pacientului coronarian, dar nu a eliminat riscul de evenimente recurente. Acest risc rezidual nu este un eșec al terapiei hipolipemiante, ci expresia naturii multidimensionale a aterosclerozei, care implică simultan componente lipidice non-LDL, inflamatorii, trombotice, metabolic-cardio-renale și comportamentale.

Taxonomia operațională în cinci componente – riscul lipidic rezidual (TRL, Lp(a), ApoB), inflamator (hsCRP, IL-6), trombotic (activarea plachetelor și coagulării), metabolic-cardio-renal (DZ, BCR, obezitate viscerală) și comportamental (stil viață, aderență) – oferă cadrul conceptual pentru o abordare personalizată. Fiecare componentă are biomarkeri specifici, mecanisme patogenice distincte și intervenții terapeutice validate sau emergente, ceea ce permite trecerea de la o terapie generică la o strategie biomarker-driven.

Riscul lipidic rezidual rămâne cea mai bine caracterizată componentă. ApoB și non-HDL-C oferă o evaluare integrativă superioară LDL-C izolat în populațiile cu hipertrigliceridemie, DZ și sindrom metabolic. Lp(a) – factor genetic prezent la ~20% din populație – este pe punctul de a fi redefinit ca țintă terapeutică prin programul pivot al deceniului următor: pelacarsen (Lp(a)HORIZON, rezultate prima jumătate 2026), olpasiran (OCEAN(a), 2027), lepodisiran și muvalaplin. Actualizarea ESC/EAS 2025 a ghidului de dislipidemii consacră măsurarea Lp(a) cel puțin o dată în viață la toți adulții și recomandă icosapent etil ca opțiune validată pentru hipertrigliceridemia persistentă.

Riscul inflamator rezidual, susținut biologic de axa NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP, a fost validat clinic prin trialurile pivot CANTOS, COLCOT, LoDoCo2 și RESCUE. Pacientul cu hsCRP ≥ 2 mg/L sub statină optimă reprezintă populația cu risc inflamator rezidual semnificativ, candidată pentru colchicină 0,5 mg/zi (ESC 2024 SCC IIa, A;ACC/AHA 2023 SCC 2b, B-R, ACC/AHA 2025 SCA 2b, B-R). Programul ziltivekimab (RESCUE → ZEUS, ARTEMIS, HERMES) va clarifica în perioada 2026–2028 dacă blocada anti-IL-6 va deveni primul agent biologic dedicat indicației cardiovasculare.

Riscul trombotic rezidual, relevant mai ales post-SCA și în BCV multi-vasculară, beneficiază de strategii antitrombotice extinse – DAPT prelungit (PEGASUS-TIMI 54) și dual pathway inhibition cu rivaroxaban 2,5 mg ×2/zi + AAS (COMPASS, ATLAS ACS 2-TIMI 51). Selecția pacientului prin scoruri ARC-HBR, DAPT score, PRECISE-DAPT este esențială pentru echilibrarea beneficiului ischemic cu riscul hemoragic. Inhibitorii factor XIa (abelacimab, milvexian, în trialuri pivot 2026–2027) ar putea redefini această echilibrare prin disocierea efectului antitrombotic de cel hemoragic.

Riscul metabolic și cardio-renal a beneficiat de cea mai spectaculoasă transformare terapeutică. Inhibitorii SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin, EMPA-REG, DAPA-HF, DAPA-CKD) și agoniștii GLP-1 (semaglutide – SELECT pentru obezitate fără DZ, tirzepatide – SURMOUNT, liraglutide – LEADER), completați de finerenonă (FIDELIO -DKD, FIGARO-DKD), formează „polypill metabolică" – standardul de îngrijire al pacientului cu DZ tip 2 + BCV + BCR. SELECT extinde aplicabilitatea semaglutidei l a pacienții obezi fără diabet, marcând o tranziție conceptuală importantă.

Evaluarea practică a riscului rezidual necesită un panou multimarker operațional: profil lipidic complet + Lp(a) o singură dată + hsCRP la externare/30 zile/6 luni + HbA1c + eGFR + RACU + IMC. Acest panou, accesibil în majoritatea centrelor, permite identificarea fenotipurilor clinice operaționale (lipidic, inflamator, trombotic, metabolic, mixt) și fundamentează decizia terapeutică individualizată. Imagistica avansată (CCTA cu FAI pericoronarian, OCT, FDG -PET) este rezervată pacienților selectați.

Lecția trialurilor neutre – niacin, CETP-i, darapladib, anti-TNF în IC, omega-3 EPA + DHA mixt, methotrexat fără selecție biomarker – subliniază că plauzibilitatea biologică nu se traduce automat în beneficiu clinic. Selecția pacientului prin biomarkeri și fenotipare biologică (designuri „biomarker-enriched", similar CANTOS, RESCUE, REDUCE -IT) este critică pentru succesul trialurilor viitoare.

Limitele actuale ale paradigmei riscului rezidual – cost terapii biologice, accesibilitate inegală, absența algoritmilor treat-to-target

universali, suprapunerea fenotipurilor – sunt reale și necesită abordare matură. Viitorul aparține medicinei cardiovasculare de precizie: integrarea multi-omics, inteligenței artificiale, polygenic risk scores, terapiilor Lp(a)-specifice, imunoterapiilor cardiovasculare, modulării microbiomului – toate convergând către un model terapeutic personalizat. Deceniu 2025–2035 va marca tranziția cardiologiei preventive de la abordarea generică LDL-centrică la cea fenotipic-țintită, similară transformărilor anterioare în oncologie și reumatologie.

În ansamblu, capitolul susține o paradigmă transformatoare: BCV nu mai poate fi conceptualizată exclusiv ca o boală a colesterolului, ci ca un fenomen multidimensional în care răspunsul biologic individual modelează prognosticul. Pacientul cu BCV al deceniului 2025–2035 va fi evaluat și tratat printr-un cadru multidimensional adaptat fenotipic – lipidic, inflamator, trombotic, metabolic, comportamental. În această perspectivă, riscul rezidual nu mai este un concept descriptiv, ci un instrument operațional al medicinei de precizie, care va contribui substanțial la îmbunătățirea prognosticului pacientului cu boală cardiovasculară aterosclerotică.

Mesaje cheie ale capitolului

- Riscul rezidual ≠ eșec terapeutic; este expresia naturii multidimensionale a aterosclerozei, în 5 componente cu intervenții specifice.
- Riscul lipidic rezidual: ApoB superior LDL-C; icosapent etil reduce TG-MACE; Lp(a)HORIZON (pelacarsen 2026) va inaugura terapia Lp(a)-specifică.
- Riscul inflamator rezidual: hsCRP ≥ 2 mg/L sub statină = colchicină (SCC) ziltivekimab (ZEUS 2026–27) – frontiera anti- IL-6, dacă trialul este pozitiv.
- Riscul trombotic rezidual: dual pathway (AAS + rivaroxaban 2,5 mg ×2/zi); inhibitori factor XIa = frontiera 2026–27.
- Riscul metabolic-renal: iSGLT2 + GLP-1 RA + finerenonă = „polypill metabolică"; SELECT extinde semaglutide la obezitate non-DZ.
- Lp(a) – măsurare unică în viață la toți adulții (ESC/EAS 2025); hsCRP – externare + 30 zile + 6 luni post-SCA.
- Lecția trialurilor neutre (CETP-i, anti-TNF, methotrexat, omega-3 EPA+DHA): plauzibilitatea biologică ≠ beneficiu clinic; selecție biomarker critică.
- Ghiduri 2023–2025: ESC SCA, ESC SCC, ESC DM, ACC/AHA SCA, ESC/EAS dislipidemii Focused Update, ACC Scientific Statement inflamație.
- Algoritm operațional: profil lipidic + Lp(a) + hsCRP + HbA1c + eGFR + RACU + IMC → fenotipare → intervenție țintită → reevaluare.
- Viitorul: multi-omics + AI + polygenic risk + terapii Lp(a) și anti-IL-6 + polypills metabolice = medicina cardiovasculară de precizie.

Bibliografie

1. Koskinas KC, Banach M, Mach F, Catapano AL, Tokgözoğlu L, Wiklund O, et al. 2025 Focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025;46(42):4359–4434.
2. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670–1681.
3. Ference BA, Kastelein JJP, Catapano AL. Lipids and lipoproteins in 2024: beyond LDL cholesterol. Eur Heart J. 2024;45(6):431–445.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease (FOURIER). N Engl J Med. 2017;376(18):1713–1722.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome (ODYSSEY OUTCOMES). N Engl J Med. 2018;379(22):2097–2107.
6. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Lüscher TF, Bonow RO, Verma S, Ridker PM. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. Eur Heart J. 2021;42(1):113–131.
7. Nahrendorf M, Swirski FK. Residual cardiovascular risk: multidisciplinary mechanisms and therapeutic implications. Nat Rev Cardiol. 2025;22(3):145–162.
8. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK. Inflammation and cardiovascular disease: 2025 ACC scientific statement. J Am Coll Cardiol. 2026;87(11):1381–1404.
9. Marston NA, Giugliano RP, Melloni GEM, Park JG, Morrill V, Blazing MA, et al. Association of apolipoprotein B-containing lipoproteins with residual risk in contemporary lipid-lowering trials. JAMA Cardiol. 2022;7(3):250–256.
10. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (INTERHEART). Lancet. 2004;364(9438):937–952.
11. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. Eur Heart J. 2023;44(39):4043–4140.
12. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. Circ Res. 2016;118(4):547–563.
13. Boren J, Packard CJ, Taskinen MR. The roles of triglyceride-rich lipoproteins and remnants in atherosclerotic cardiovascular disease. Eur Heart J. 2020;41(1):99–109.
14. Varbo A, Benn M, Tybjærg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol. 2013;61(4):427–436.

15. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia (REDUCE-IT). N Engl J Med. 2019;380(1):11–22.
16. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk (STRENGTH). JAMA. 2020;324(22):2268–2280.
17. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk (PROMINENT). N Engl J Med. 2022;387(21):1923–1934.
18. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Lipoprotein(a): evidence-based approach to screening and management. J Clin Lipidol. 2024;18(2):201–230.
19. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2020;382(3):244–255.
20. O'Donoghue ML, López JAG, Knusel B, Gencer B, Wang H, Wu Y, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease (OCEAN(a)). N Engl J Med. 2022;387(20):1855–1864.
21. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Räber L, Mach F, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes by apolipoprotein B lowering. Eur Heart J. 2018;39(14):1172–1180.
22. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. Creactive protein levels and outcomes after statin therapy (PROVE IT-TIMI 22). N Engl J Med. 2005;352(1):20–28.
23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated Creactive protein (JUPITER). N Engl J Med. 2008;359(21):2195–2207.
24. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease (CANTOS). N Engl J Med. 2017;377(12):1119–1131.
25. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. Circ Res. 2016;118(1):145–156.
26. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MD, Hovingh GK, Ivkovic M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk and elevated hsCRP (RESCUE). Lancet. 2021;397(10289):2060–2069.
27. Ridker PM, Baeres FMM, Hveplund A, Engelmann MMD, Hovingh GK, Lincoff AM, et al. Rationale, design, and baseline clinical characteristics of the Ziltivekimab Cardiovascular Outcomes Trial (ZEUS). JAMA Cardiol. 2026;11(1):89–97.
28. Clearfield MB, French WJ, O'Donoghue ML. Residual inflammatory risk in atherosclerotic cardiovascular disease. Am J Prev Cardiol. 2024;17:100621.

29. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction (COLCOT). N Engl J Med. 2019;381(26):2497–2505.
30. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease (LoDoCo2). N Engl J Med. 2020;383(19):1838–1847.
31. Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF, Mian R, Tyrwhitt J, Kedev S, et al. Colchicine in acute myocardial infarction (CLEAR-SYNERGY/OASIS 9). N Engl J Med. 2025;392(7):633–642.
32. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415–3537.
33. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome (ATLAS ACS 2-TIMI 51). N Engl J Med. 2012;366(1):9–19.
34. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease (COMPASS). N Engl J Med. 2017;377(14):1319–1330.
35. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity. Eur Heart J. 2015;36(27):1762–1771.
36. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. Nat Rev Cardiol. 2021;18(9):666–682.
37. Bonaventura A, Vecchié A, Abbate A, Moroni F, Carbone F, Montecucco F. NETosis in cardiovascular disease: an opportunity for intervention. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024;44(3):e83–e98.
38. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes (THEMIS). N Engl J Med. 2019;381(14):1309–1320.
39. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Longterm use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction (PEGASUSTIMI 54). N Engl J Med. 2015;372(19):1791–1800.
40. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, Rab T, Tamis-Holland JE, Alexander JH, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI guideline for the management of patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2025;151(13):e771–e862.
41. Ruff CT, Patel SM, Giugliano RP, Morrow DA, Hug B, Kuder JF, et al. Abelacimab versus rivaroxaban in patients with atrial fibrillation (AZALEATIMI 71). N Engl J Med. 2025;392(4):361–371.
42. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes (EMPA-REG OUTCOME). N Engl J Med. 2015;373(22):2117–2128.

43. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure (EMPEROR-Reduced). N Engl J Med. 2020;383(15):1413–1424.
44. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes (SELECT). N Engl J Med. 2023;389(24):2221–2232.
45. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(10):653–662.
46. Antonopoulos AS, Antoniades C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology. J Physiol. 2017;595(12):3907–3917.
47. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, Mancio J, Alashi A, Hutt Centeno E, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (CRISP-CT). Lancet. 2018;392(10151):929–939.
48. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (DAPA-CKD). N Engl J Med. 2020;383(15):1436–1446.
49. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117–127.
50. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2024;105(4S):S117–S314.
51. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction (DAPA-HF). N Engl J Med. 2019;381(21):1995–2008.
52. Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. Kidney Int. 2021;100(1):215–224.
53. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (LEADER). N Engl J Med. 2016;375(4):311–322.
54. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN-6). N Engl J Med. 2016;375(19):1834–1844.
55. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity (SURMOUNT-1). N Engl J Med. 2022;387(3):205–216.
56. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes (FIDELIODKD). N Engl J Med. 2020;383(23):2219–2229.

57. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes (FIGARO-DKD). N Engl J Med. 2021;385(24):2252–2263.
58. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–3337.
59. Klüner LV, Oikonomou EK, Antoniades C. Assessing cardiovascular risk by using the fat attenuation index in coronary CT angiography. Radiol Cardiothorac Imaging. 2021;3(1):e200563.
60. Bulluck H, Hammond-Haley M, Weinmann S, Martinez-Macias R, Hausenloy DJ. Myocardial infarct size by CMR in clinical cardioprotection studies: insights from randomized controlled trials. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(3):230–240.
61. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients (CLEAR Outcomes). N Engl J Med. 2023;388(15):1353–1364.
62. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients (HPS2-THRIVE). N Engl J Med. 2014;371(3):203–212.
63. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, Steen DP, Lukas MA, Tarka E, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome (SOLID-TIMI 52). JAMA. 2014;312(10):1006–1015.
64. Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes: the way forward from mechanisms to precision treatment. Circulation. 2017;136(12):1155–1166.
65. Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease. J Am Coll Cardiol. 2019;73(16):2089–2105.
66. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720–3826.
67. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE; PROMINENT, REDUCE-IT, STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy. Lancet. 2023;401(10384):1293–1301.
68. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes (IMPROVE-IT). N Engl J Med. 2015;372(25):2387–2397.
69. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol (ORION-10 and ORION-11). N Engl J Med. 2020;382(16):1507–1519.
70. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, Wolski K, Ma X, Lim S, et al. Lepodisiran, an extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein(a). N Engl J Med. 2024;391(21):1985–1995.

71. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, Urva S, Suico J, Berg PH, et al. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein(a) formation. JAMA. 2023;330(11):1043–1053.
72. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes (PIONEER 6). N Engl J Med. 2019;381(9):841–851.
73. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction (EMPERORPreserved). N Engl J Med. 2021;385(16):1451–1461.
74. Petrie M, Borlaug B, Buchholtz K, Ducharme A, Hvelplund A, Ping CLS, et al. HERMES: effects of ziltivekimab on heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction and systemic inflammation. J Card Fail. 2024;30(1):126.
75. Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, Sharma K, Tøllefsen IM, Bendz B, et al. Randomized trial of interleukin-6 receptor inhibition in patients with acute STEMI (ASSAIL-MI). J Am Coll Cardiol. 2021;77(15):1845–1855.
76. Buckley LF, Libby P. Colchicine's role in cardiovascular disease management. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024;44(5):1031–1041.

Capitolul 11. Medicina personalizată și viitorul în tratamentul aterosclerozei

De la prevenția uniformă la prevenția stratificată – biomarkeri, imagistică, genomică și AI

11.1. Introducere – de la medicina standard la medicina cardiovasculară de precizie

11.1.1. De ce nu mai este suficient modelul clasic bazat doar pe factori de risc

Modelul clasic al prevenției cardiovasculare, bazat predominant pe factori de risc convenționali – hipertensiunea arterială, dislipidemia, diabetul zaharat, fumatul, vârsta și sexul – a transformat fundamental prognosticul bolii cardiovasculare aterosclerotice (BCV-A) în ultimele patru decenii. Scorurile validate (SCORE2 și SCORE2-OP, Pooled Cohort Equations, PREVENT, QRISK3) au permis cuantificarea probabilistică a riscului și au ghidat decizii care au redus mortalitatea cardiovasculară cu peste 50% în țările occidentale (1–3). În pofida acestor succese, modelul clasic prezintă limite importante: este în primul rând statistic și nu mecanistic, tratează grupuri populaționale și nu indivizi, nu surprinde fenotipurile biologice subiacente și nu integrează informația despre boala subclinică deja prezentă.

Aceste limite devin tot mai evidente în era contemporană. Mai mult de 30% din evenimentele cardiovasculare apar la persoane clasificate „cu risc scăzut” sau „intermediar”, iar peste 50% din pacienții cu sindroame coronariene acute (SCA) nu îndeplinesc criteriile clasice pentru intensificare terapeutică agresivă înainte de eveniment. Pe de altă parte, mulți pacienți tratați conform ghidurilor convenționale rămân cu risc rezidual semnificativ, evidențiat de evenimentele recurente sub statină optimă (4,5).

Scorurile tradiționale estimează probabilitatea evenimentelor viitoare, dar nu cuantifică direct boala prezentă și nici nu surprind întotdeauna riscul rezidual. Ele au valoare clinică majoră, însă rămân limitate de natura lor probabilistică și populațională. În plus, ele nu integrează ușor informații despre boala subclinică, biomarkeri avansați sau riscul ereditar, ceea ce poate duce la subestimarea sau supraestimarea riscului individual.

11.1.2. Ce înseamnă medicina personalizată în ateroscleroză

Medicina personalizată – denumită mai precis „medicina de precizie cardiovasculară” – înseamnă adaptarea strategiilor de prevenție, diagnostic și tratament la biologia individuală a pacientului, nu doar la profilul său demografic sau la scorul de risc populațional. Conceptul integrează informații complementare: imagistică non-invazivă (CAC, ecografie carotidiană, CCTA), biomarkeri lipidici (ApoB, Lp(a)) și inflamatori (hsCRP, IL-6), genomică (scoruri poligenice, variante rare), date clinice longitudinale și – tot mai mult – semnături multi-omice integrate prin algoritmi de inteligență artificială (6–8).

În ateroscleroză, această abordare are o justificare deosebită deoarece boala este cronică, multifactorială și adesea silențioasă în stadiile timpurii. Personalizarea poate viza: (i) detecția precoce a bolii subclinice la pacientul „asimptomatic” cu risc intermediar; (ii) reclasificarea riscului prin biomarkeri și imagistică; (iii) ghidarea intensității și duratei terapiei conform fenotipului biologic dominant; (iv) selectarea pacienților pentru terapii noi (anti-Lp(a), anti-IL-6, editare genică PCSK9). Această filosofie completează, nu înlocuiește, evaluarea clasică – schimbarea constă în trecerea de la „un singur scor de risc per pacient” la „un panou multidimensional adaptat fiecărui pacient” (9,10).

Figura 11.1 prezintă viziunea de ansamblu a acestei tranziţii – de la modelul clasic, axat pe factorii de risc populaţionali, la integrarea datelor clinice, imagistice, genetice şi biomarkerilor într-o strategie personalizată de prevenţie şi tratament.

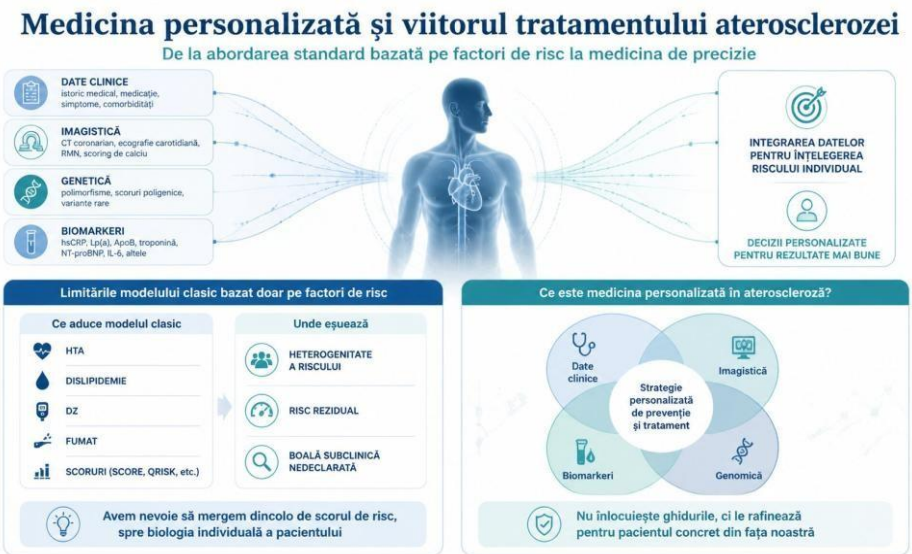


Figura 11.1. Medicina personalizată şi viitorul tratamentului aterosclerozei – viziunea de ansamblu.

Schemă conceptuală a tranziţiei de la modelul clasic bazat pe factori de risc (HTA, dislipidemie, DZ, fumat, scoruri SCORE/QRISK) la medicina cardiovasculară de precizie. Cele patru surse principale de date care alimentează decizia clinică personalizată – date clinice (istoric, medicaţie, comorbidităţi), imagistică (CT coronarian, ecografie carotidiană, RMN, scor de calciu), genetică (polimorfisme, scoruri poligenice, variante rare) şi biomarkeri (hsCRP, Lp(a), ApoB, troponină, NT-proBNP, IL-6) – converg spre înţelegerea riscului individual şi decizii personalizate. Panoul stânga jos sintetizează limitele modelului clasic – surprinde populaţii, nu indivizi, lasă neexplicate heterogenitatea riscului, riscul rezidual şi boala subclinică nedeclarată. Panoul dreapta jos prezintă componentele integrate ale medicinei personalizate în ateroscleroză (date clinice + imagistică + biomarkeri + genomică → strategie personalizată de prevenţie şi tratament). Mesajul-cheie: medicina personalizată nu înlocuieşte ghidurile, ci le rafinează pentru pacientul concret din faţa noastră.

11.1.3. Cele trei niveluri ale personalizării – risc, boală subclinică, alegerea terapiei

O schemă utilă pentru înțelegerea medicinei personalizate în ateroscleroză operează cu trei niveluri complementare, fiecare cu instrumente specifice și consecințe operaționale clare:

• Nivelul 1 – Personalizarea riscului: integrarea scorurilor clasice (SCORE2, PCE, PREVENT) cu modificatori de risc validați. Aceștia includ scorul de calciu coronarian (CAC), ApoB, Lp(a), hsCRP, scorurile poligenice (PRS) și – la pacienții selectați – date imagistice avansate (CCTA, ABI). Obiectivul este reclasificarea pacienților de la categoria estimată inițial către cea reală, ceea ce poate susține intensificarea sau de-escaladarea terapiei.

• Nivelul 2 – Identificarea bolii subclinice: trecerea de la „risc estimat" la „boală documentată subclinic". CAC ≥ 100 unități Agatston, placa carotidiană vizualizată ecografic, ABI < 0,9 sau plăci aterosclerotice la CCTA mută pacientul din categoria „risc probabilistic" în „BCV-A documentată" – categorie cu indicații de tratament mult mai ferme.

• Nivelul 3 – Alegerea terapiei personalizate: identificarea mecanismului biologic dominant (lipidic, inflamator, trombotic, metabolic și selectarea intervenției corespunzătoare. Acest nivel integrează biomarkerii cu fenotipul clinic și permite personalizarea autentică – de la intensificarea statinei la pacientul cu ApoB persistent crescut, la colchicină pentru riscul inflamator rezidual, la așteptarea pelacarsen pentru Lp(a) ≥ 70 mg/dL sau VERVE-102 pentru hipercolesterolemie familială heterozigotă (HeFH) cu boală coronariană prematur ă (11–13).

• Această logică transformă prevenția dintr-un model uniform într-o intervenție stratificată și dinamică. Pacientul nu mai este încadrat exclusiv într-o categorie statistică, ci este caracterizat prin profilul său biologic

complet, iar tratamentul este adaptat acestui profil. Este o schimbare conceptuală majoră – analogă tranziției deja efectuate în oncologie (de la chimioterapie generică la terapii moleculare țintite) și în reumatologie (de la imunosupresie nediferențiată la biologice fenotip-țintite) (8,14).

Figurile 11.2 și 11.3 oferă reprezentarea vizuală integrativă a celor trei niveluri operaționale ale medicinei personalizate în ateroscleroză. Figura 2 prezintă schema conceptuală pedagogică a celor trei paşi – personalizarea riscului, detectarea bolii subclinice şi alegerea tratamentului – iar Figura 3 detaliază operaţional fiecare nivel. Pacientul cu profil clinic și factori de risc clasic (input – SCORE2 / PCE / PREVENT) este evaluat succesiv prin: (1) personalizarea riscului – reclasificare prin modificatori imagistici (CAC, placa carotidiană, ABI), biomarkeri (ApoB, Lp(a), hsCRP, non-HDL-C) și genomici (PRS top 20% = HR 2,9-3,3×); (2) identificarea bolii subclinice – trecerea de la „risc estimat" la „BCV-A documentată" prin CCTA, FAI pericoronarian (CRISP-CT, ORFAN) sau plăci carotidiene cu vulnerabilitate (PESA = 63% ateroscleroză subclinică la 40-54 ani asimptomatici); (3) alegerea terapiei personalizate – fenotipare biologică (lipidic, inflamator, metabolic-renal, trombotic) cu intervenții țintite, inclusiv frontiera 2025+ reprezentată de VERVE-102 (base editing PCSK9, LDL-C -53% medie, Heart-2 2025). Mesajul-cheie: tranziția de la „un singur scor de risc per pacient" la „panou multidimensional adaptat fenotipic" este o transformare conceptuală majoră, susținută de ESC Consensus 2025 (PRS), AHA PREVENT 2023, ESC/EAS 2025 dyslipidemias și ACC 2025 Scientific Statement.

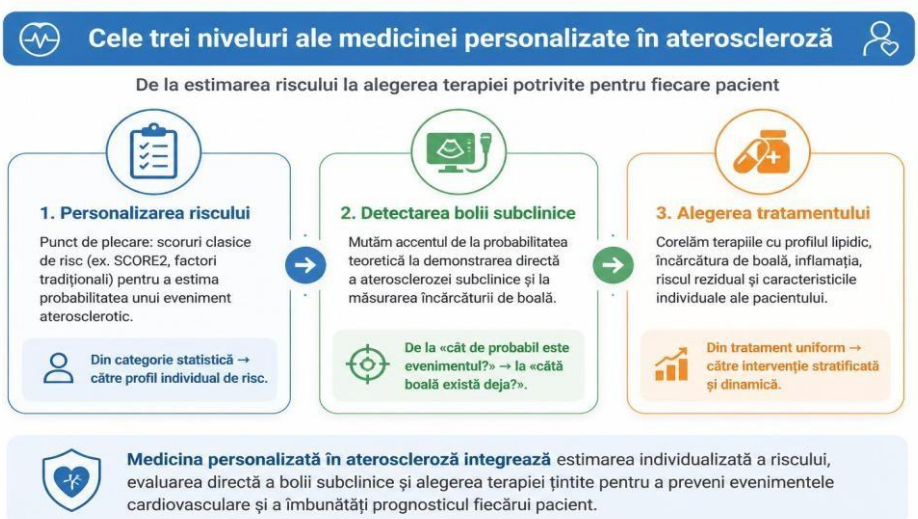


Figura 11.2. Cele trei niveluri ale medicinei personalizate în ateroscleroză – schemă conceptuală.

Reprezentare sintetică a celor trei niveluri operaţionale ale personalizării. (1) Personalizarea riscului – punct de plecare scorurile clasice (SCORE2, factori tradiţionali) pentru estimarea probabilităţii unui eveniment aterosclerotic; tranziţia de la categoria statistică la profilul individual de risc. (2) Detectarea bolii subclinice – mutarea accentului de la probabilitatea teoretică la demonstrarea directă a aterosclerozei subclinice şi măsurarea încărcăturii de boală; tranziţia de la „cât de probabil este evenimentul?" la „câtă boală există deja?". (3) Alegerea tratamentului – corelarea terapiilor cu profilul lipidic, încărcătura de boală, inflamaţia, riscul rezidual şi caracteristicile individuale; tranziţia de la tratament uniform la intervenţie stratificată şi dinamică. Mesajul integrator: medicina personalizată în ateroscleroză integrează estimarea individualizată a riscului, evaluarea directă a bolii subclinice şi alegerea terapiei ţintite pentru a preveni evenimentele cardiovasculare şi a îmbunătăţi prognosticul fiecărui pacient.

Figura 11.3 ilustrează trei variante complementare de reprezentare a acestui cadru – abordare în trei piloni (Varianta 1), secvenţă temporală (Varianta 2) şi model centrat pe fenotipul vascular individual (Varianta 3) – utile pentru comunicarea conceptului în contexte didactice şi clinice diferite.

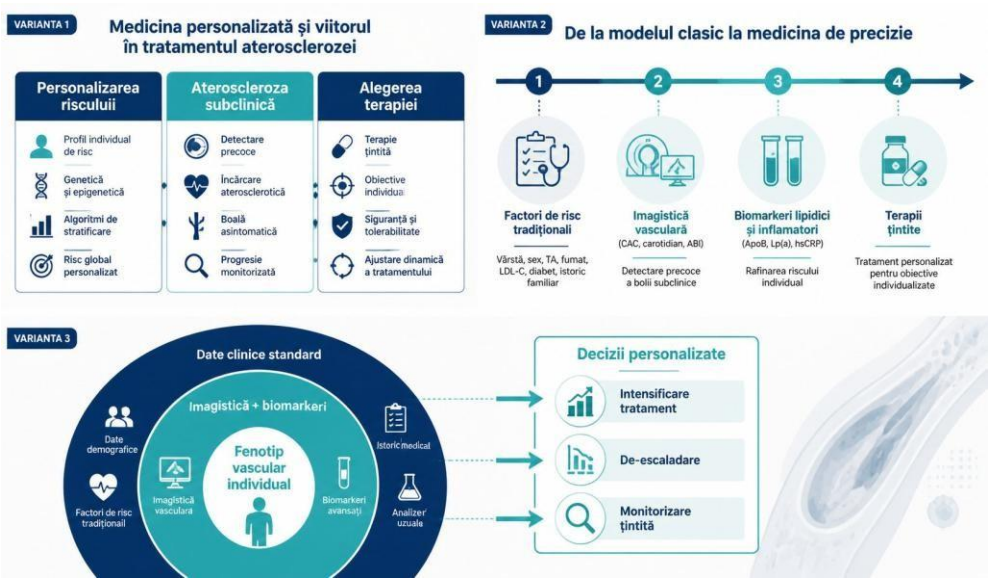


Figura 11.3. Variante conceptuale de reprezentare a medicinei personalizate în ateroscleroză.

Trei modele complementare de structurare a abordării personalizate. VARIANTA 1 – abordare în trei piloni (personalizarea riscului: profil individual, genetică şi epigenetică, algoritmi de stratificare, risc global personalizat; ateroscleroza subclinică: detectare precoce, încărcătură aterosclerotică, boală asimptomatică,

progresie monitorizată; alegerea terapiei: terapie ţintită, obiective individuale, siguranţă şi tolerabilitate, ajustare dinamică). VARIANTA 2 – secvenţă temporală în 4 etape (factori de risc tradiţionali → imagistică vasculară CAC, carotidian, ABI → biomarkeri lipidici şi inflamatori ApoB, Lp(a), hsCRP → terapii ţintite cu obiective individualizate). VARIANTA 3 – model centrat pe fenotipul vascular individual: integrarea straturilor concentrice (date clinice standard + imagistică + biomarkeri + date demografice + factori de risc tradiţionali) într-un fenotip vascular individual, care orientează deciziile personalizate (intensificare tratament, deescaladare, monitorizare ţintită).

Mesaje-cheie

- Modelul clasic bazat exclusiv pe factori de risc are limite – peste 30% din evenimente apar la „risc scăzut/intermediar”.
- Medicina cardiovasculară de precizie integrează imagistică, biomarkeri, genomică și AI pentru personalizare.
- Trei niveluri operaționale: (1) personalizarea riscului, (2) identificarea bolii subclinice, (3) alegerea terapiei țintite.
- Această tranziție este analogă transformărilor anterioare din oncologie și reumatologie – de la generic la fenotip-țintit.

11.2. Identificarea precoce a pacientului cu risc

11.2.1. Cine merită evaluare extinsă – principiul selecției inteligente

Nu toți pacienții necesită o evaluare extinsă a aterosclerozei subclinice sau a biomarkerilor avansați. Candidatul ideal este pacientul la care informația suplimentară ar putea schimba conduita: persoane cu risc clasic intermediar sau la limită (5–20% pe 10 ani conform SCORE2 sau PCE), pacienți cu istoric familial pozitiv de boală coronariană ATS (sub 55 ani la bărbați, sub 65 la femei), persoane cu factori de risc cumulativi modesti dar persistenți, pacienți cu Lp(a) crescut documentat, sau cei cu boli inflamatorii cronice (artrita reumatoidă, lupus, psoriazis, boli inflamatorii intestinale) care amplifică riscul aterosclerotic (15–17).

În schimb, screeningul generalizat în populația cu risc foarte scăzut (< 5% pe 10 ani la persoane tinere fără factori de risc) nu este susținut de dovezi suficiente și poate genera supradiagnostic, anxietate și costuri inutile. Principiul de bază rămâne selecția inteligentă – testele suplimentare au valoare doar dacă pot modifica strategia terapeutică. Acest principiu este formalizat în actualizarea ESC/EAS 2025 a dislipidemiilor și în declarațiile recente AHA, care recomandă utilizarea selectivă a modificatorilor de risc la pacienții la limita pragurilor decizionale (1,18).

Figura 11.4 sintetizează operaţional aceste principii: în coloana stângă, profilurile pacienţilor pentru care extinderea evaluării este justificată (risc la limită/intermediar, istoric familial de BCV-A prematură, discrepanţă între profilul de risc şi suspiciunea clinică, diabet/BCR/fenotip inflamator); în coloana dreaptă, instrumentele disponibile (CAC, ecografie carotidiană, ABI, biomarkeri lipidici şi inflamatori, genomică, AI). Obiectivul integrator este prevenţia stratificată şi dinamică, adaptată la fenotipul biologic şi vascular al fiecărui pacient.

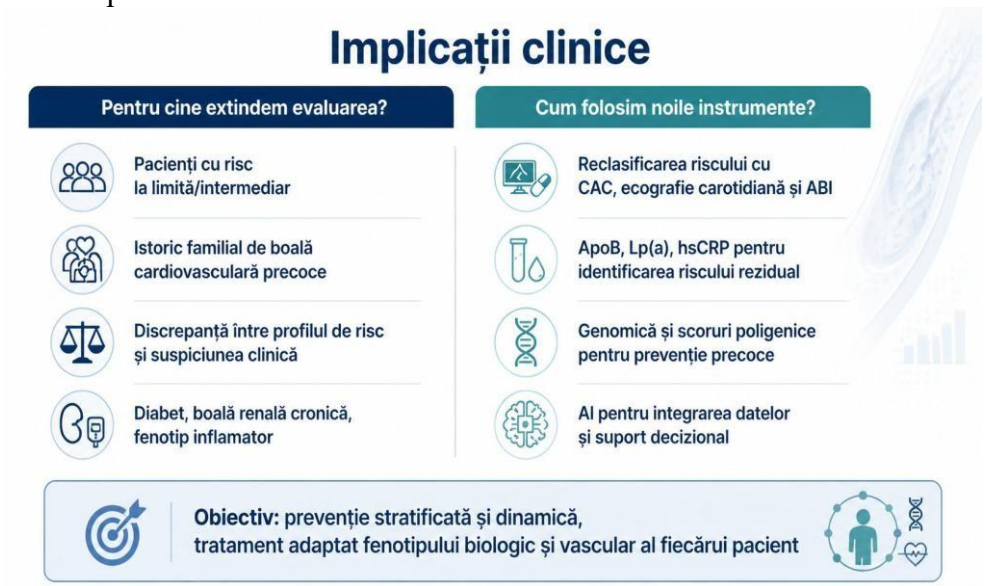


Figura 11.4. Implicaţii clinice – pentru cine extindem evaluarea şi cum folosim noile instrumente.

Sinteză operaţională a indicaţiilor de evaluare extinsă şi a instrumentelor disponibile. Coloana stânga (Pentru cine extindem evaluarea?) – pacienţi cu risc la limită/intermediar (5–20% pe 10 ani SCORE2/PCE); istoric familial de boală cardiovasculară prematură (< 55 ani la bărbaţi, < 65 ani la femei); discrepanţă între profilul de risc estimat şi suspiciunea clinică; condiţii cu risc amplificat (diabet zaharat, boală cronică de rinichi, fenotip inflamator – artrită reumatoidă, lupus, psoriazis, BII). Coloana dreapta (Cum folosim noile instrumente?) – reclasificarea riscului prin imagistică (CAC, ecografie carotidiană, ABI); biomarkeri pentru identificarea riscului rezidual (ApoB, Lp(a), hsCRP); genomică şi scoruri poligenice pentru prevenţie precoce la subgrupuri selectate; inteligenţă artificială pentru integrarea datelor şi suport decizional. Obiectivul integrator: prevenţie stratificată şi dinamică, cu tratament adaptat fenotipului biologic şi vascular al fiecărui pacient.

11.2.2. Ateroscleroza subclinică drept fereastră de intervenție

Unul dintre cele mai valoroase concepte ale medicinei personalizate este recunoașterea aterosclerozei subclinice ca etapă în care boala poate fi identificată înainte de apariția evenimentului clinic. Această perspectivă oferă o fereastră de intervenție unică, în care prevenția poate fi intensificată conform severității bolii reale, nu doar a probabilității statistice (19,20).

Valoarea practică a acestui concept constă în faptul că boala subclinică poate transforma o decizie incertă într-una clară. În fața unui pacient asimptomatic cu risc intermediar (SCORE2 8% sau PCE 12%), opțiunea standard este reevaluare la 5 ani. În fața aceluiași pacient cu CAC = 150 sau placă carotidiană semnificativă, decizia se transformă: pacientul are BCV-A documentată subclinic, iar inițierea statinei intensive devine indicație fermă, conform ghidurilor (Clasa IIa, Nivel B în ESC 2021 prevention guidelines; PCE risk-enhancer în AHA 2019).

Demonstrația vie a acestui concept vine din studiile PESA (21,22) (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) și BioImage. PESA a inrolat 4 184 angajați bancari Santander asimptomatici, 40–54 ani, fără BCV-A clinică, și a documentat ateroscleroză subclinică în 63% din populație, în pofida riscului clasic minim sau intermediar. Mai impresionant, 12% dintre cei cu SCORE2 sub 5% aveau ateroscleroză multi-teritorială (≥ 4 teritorii afectate) – o populație „invizibilă" în paradigma clasică, dar cu risc real semnificativ (21,22).

11.2.3. De la scorurile clasice la reclasificarea riscului

Scorurile clasice de risc rămân punctul de plecare în prevenția primară, dar utilitatea lor cea mai mare este în orientarea deciziei inițiale, nu în epuizarea întregii evaluări. La pacienții cu risc clasic la limită sau intermediar, modificatorii de risc – CAC, ApoB, Lp(a), hsCRP, PRS – pot reclasifica pacienții într-un mod care schimbă conduita (23,24).

Conceptul de „aplificator de risc" introdus de ghidul ACC/AHA 2019 (Arnett et al.) și consolidat ulterior reprezintă cadrul operațional al reclasificării. Modificatorii principali validați sunt: (i) istoricul familial de BCV-A prematură; (ii) sindroame metabolice; (iii) BCR (iv) hipercolesterolemie persistentă; (v) condiții inflamatorii cronice; (vi) menopauza precoce; (vii) etnia (ex. sud-asiatică); (viii) hsCRP > 2 mg/L; (ix) ApoB ≥ 130 mg/dL; (x) Lp(a) ≥ 50 mg/dL; (xi) ABI < 0,9; (xii) CAC ≥ 100 (sau ≥ 75 percentilă pentru vârstă/sex/etnie) (18,24).

Important, reclasificarea poate funcționa în ambele direcții. Un pacient cu risc clasic intermediar și CAC = 0 are un risc real foarte scăzut (sub 1% MACE la 10 ani în multiple cohorte), ceea ce poate susține amânarea terapiei

farmacologice și concentrarea pe stilul de viață. Invers, un pacient aparent modest cu CAC = 300 sau placă carotidiană cu vulnerabilitate are risc real foarte înalt care justifică terapie intensivă. Reclasificarea nu este un exercițiu academic, ci o unealtă terapeutică ce optimizează balanța beneficiu–risc–cost (24–26).

Tabelul 11.1. Modificatori de risc validați pentru reclasificarea pacientului cu risc intermediar – sinteză operațională.

Modificator	**Prag risc crescut**	**Reclasificare**	**Recomandare ghid**
CAC scor	≥ 100 (sau ≥ 75 percentilă)	↑ risc real → terapie intensivă	AHA/ACC IIa, B; ESC 2b, B-R
CAC = 0	valoare absolută	↓ risc real → amânare statină	AHA/ACC IIa, B
Placă carotidiană	plăci cu stenoză ≥ 25%	↑ BCV-A subclinică	ESC IIb, B
ABI	< 0,9	↑ ateroscleroză sistemică	ESC IIa, B (în BAP)
ApoB	≥ 130 mg/dL	țintă secundară de tratament	ESC/EAS 2025 IIa, B
Lp(a)	≥ 50 mg/dL (105 nmol/L)	risc enhancer; măsurare unică	ESC/EAS 2025 IIa, C
hsCRP	≥ 2 mg/L persistent	risc inflamator rezidual	ESC/EAS 2025 / AHA Statement 2025
PRS CAD	top 20% (HR ~3×)	reclasificare 5–15%	ESC Consensus 2025 (cautious use)
Istoric familial BCV prematură	rude grad I < 55 (B) / 65 (F)	↑ risc enhancer	AHA/ACC 2019 IIa, B

Mesaje-cheie

- Selecția inteligentă: testele suplimentare au valoare doar dacă schimbă conduita.
- Candidați ideali pentru evaluare extinsă: risc clasic intermediar, istoric familial, boli inflamatorii cronice, Lp(a) crescut.
- PESA – 63% ateroscleroză subclinică la angajați 40–54 ani asimptomatici cu risc clasic minim/intermediar.
- Reclasificarea poate fi atât ascendentă (CAC ↑ → terapie intensivă) cât și descendentă (CAC = 0 → amânare).

11.3. Imagistica în medicina personalizată a aterosclerozei

11.3.1. Scorul de calciu coronarian (CAC) – instrumentul de referință

Scorul de calciu coronarian (CAC), cuantificat prin scorul Agatston pe CT non-contrast cu doză redusă de radiație (~ 1 mSv), este în prezent unul dintre cele mai utile instrumente imagistice pentru personalizarea prevenției cardiovasculare în populația asimptomatică. El cuantifică direct povara aterosclerotică calcificată – un marker robust al încărcăturii bolii totale, validat prospectiv în peste 30 de cohorte mari (MESA, Heinz Nixdorf Recall, Rotterdam, CARDIA) cu peste 100 000 de pacienți și follow-up de 10–25 ani (27,28).

Forța clinică a CAC constă în capacitatea sa de a schimba decizia. Pragurile operaționale validate sunt:

• CAC = 0 (~ 50% din populația asimptomatică ≥ 45 ani): risc MACE < 1% la 10 ani; valoare predictivă negativă excelentă; poate susține amânarea statinei la pacienții cu risc clasic intermediar (excepție: pacienții cu DZ, fumători activi, istoric familial puternic).

• CAC 1–99 (risc moderat): justifică inițierea statinei la pacienții cu risc clasic intermediar.

• CAC 100–299: risc înalt – pacientul are BCV-A subclinică documentată; statină intensivă indicată.

• CAC ≥ 300 (sau ≥ 75 percentilă pentru vârstă/sex/etnie): risc foarte înalt; intensificare maximă (statină + ezetimib ± iPCSK9); luare în considerare aspirină 81 mg/zi pentru prevenție primară selectată (29,30).

Studiul MESA (27,29,30) și sub-studiile derivate au demonstrat că CAC reclasifică ~ 50% din pacienții cu risc intermediar către categorii mai exacte. Algoritmul CAC-PCE integrat (MESA Risk Score) îmbunătățește c-index-ul de la 0,75 la 0,81 și NRI cu 15–20%. Aceste date au fundamentat poziționarea CAC ca instrument-cheie în ghidurile ACC/AHA 2019, ESC 2021 prevention, ESC/EAS 2025 dyslipidaemias (Clasa IIa, B/C în diverse contexte) (24,29).

Limitări: CAC nu detectează plăcile non-calcificate (importante mai ales la pacienții tineri, < 45 ani), nu cuantifică inflamația locală a plății, expune la radiație (deși minimă) și nu este disponibil universal. Costul (~ 50–200 USD în SUA, 200–400 RON în România privat) generează inechități de acces. Aceste limite sunt parțial depășite de CCTA cu FAI pericoronarian și de progresele tehnologice noi care vor implentate in angio CT.

11.3.2. Ecografia carotidiană – placa și grosimea intimă-medie

Ecografia carotidiană oferă o metodă accesibilă, neiradiantă și repetabilă pentru evaluarea aterosclerozei subclinice. Deși grosimea intimămedie (IMT) a avut istoric o largă utilizare, atenția actuală se mută spre evaluarea plăcii carotidiene – prezența, numărul, mărimea, morfologia și vulnerabilitatea. Placa carotidiană este un marker mult mai specific al aterosclerozei decât IMT, care reflectă atât boala aterosclerotică, cât și remodelarea adaptativă vasculară (31,32).

Studiile pivot – ARIC, Rotterdam, Tromsø, ELSA-Brasil – au demonstrat că prezența plăcii carotidiene oferă o reclasificare independentă a riscului cardiovascular, cu HR 2,5–4,0 pentru MACE, ajustat pentru factori clasici. Placile cu stenoză ≥ 25%, ulcerații, miez lipidic mare sau aspect ecogen heterogen marchează vulnerabilitate crescută. Indicele de plăci totale (TPS – Total Plaque Score) cuantifică povara plăcii prin sumarea lățimii maxime a tuturor plăcilor identificate în segmentele carotidiene și are valoare prognostică superioară numărului simplu de plăci (32,33).

În medicina personalizată, valoarea majoră a ecografiei carotidiene este că oferă o imagine a bolii vasculare deja instalate, într-o manieră relativ simplă și accesibilă. Utilitatea ei depinde însă de standardizarea protocolului și de experiența operatorului. Comparativ cu CAC, ecografia carotidiană oferă acces direct vizual la placă (cu evaluarea morfologiei și vulnerabilității), dar are reproductibilitate inter-operator mai redusă și nu permite cuantificarea calcificării coronariene per se (33).

11.3.3. Indicele gleznă-braț (ABI) – markerul aterosclerozei sistemice

Indicele gleznă-braț (ABI) rămâne una dintre cele mai simple metode de detectare a aterosclerozei sistemice, în special a bolii arteriale periferice (BAP) subclinice. Un ABI scăzut (< 0,9) identifică pacienți cu risc cardiovascular și cerebrovascular substanțial mai mare decât sugerează factorii lor clasici, fiind asociat cu un HR de 2,0–3,5 pentru MACE și mortalitate de toate cauzele (34,35).

Pragurile diagnostice operaționale:

- ABI 0,90–1,40 – normal.
- ABI 0,71–0,90 – BAP ușoră.
- ABI 0,41–0,70 – BAP moderată.
- ABI ≤ 0,40 –BAP severă; risc foarte înalt MACE și amputație.
- ABI > 1,40 – calcificare medială (frecvent în DZ, BCR); valoare prognostică similară cu ABI scăzut.

Interpretarea ABI necesită prudență în diabet, BCR și vârstă înaintată, unde calcificarea medială poate genera valori fals crescute. În aceste contexte, măsurarea presiunii la degetul mare (TBI – toe-brachial index < 0,7) sau ecografia Doppler completă oferă informații complementare valoroase. ABI este recomandat de ghidul BAP ESC din 2024 (Clasa I, B) pentru screening la pacienții cu risc înalt și de AHA pentru pacienții > 65 ani cu factori de risc cumulativi (34).

11.3.4. Imagistica avansată – CCTA, FAI pericoronarian, OCT, RMN cardiacă

Pentru pacienții selectați – cu risc înalt sau intermediar persistent, simptome atipice, sau profile inflamatorii deosebite – imagistica avansată oferă caracterizare suplimentară:

• Coronary CT Angiography (CCTA) – vizualizarea directă a anatomiei coronariene, cu identificarea plăcilor non-calcificate, mixed și calcificate. SCOT-HEART (36) (n = 4 146, follow-up 5 ani) a demonstrat că CCTA-guided management reduce MACE cu 41% vs management standard la pacienți cu angină stabilă suspectă. Pragurile importante: scor CAD-RADS pentru sinteza descrierii leziunilor, IB-IVUS pentru evaluare detaliată (36).

• Fat Attenuation Index (FAI) pericoronarian – măsurarea atenuării grăsimii pericoronariene reflectă inflamația vasculară locală. În Studiul CRISP-CT (37) (Oikonomou et al., Lancet 2018) un FAI ≥ −70,1 HU – adică o valoare mai puțin negativă, sugestivă pentru inflamație coronariană perivasculară mai mare – s-a asociat cu o creștere de aproximativ 9 ori, respectiv 5,6 ori, a hazardului de deces cardiac în cele două cohorte, risc crescut de mortalitate cardiacă, independent de CAC, stenoza coronariană și factorii clasici. Studiul ORFAN (37) a confirmat acest semnal în populații mari și a propus algoritm de stratificare integrând FAI cu evaluarea structurală (37).

• Optical Coherence Tomography (OCT) – rezervată pacienților simptomatici sau cu eveniment recent; permite identificarea fibroateromului cu capac fibros subțire (TCFA), miezului necrotic mare, macrofagelor in situ. Utilă post-PCI pentru optimizarea stent-ului și în cercetarea răspunsului la terapii antiinflamatoare.

• 18F-FDG PET – măsoară activitatea metabolică a macrofagelor în placă; folosit ca biomarker imagistic în trialurile cu terapii antiinflamatoare (IVORY cu IL-2 low-dose; RESCUE cu ziltivekimab pentru cuantificarea reducerii inflamației arteriale) (38).

• RMN cardiacă – evaluare structurală post-IM (dimensiunea infarctului, microvascular obstruction, fibroză), caracterizare a plăcii aortice și carotidiene cu protocol dedicat. Util în populații cu fenotip atipic sau în context de cercetare.

11.3.5. Limitele screeningului imagistic și riscul de supradiagnostic

Deși imagistica extinde substanțial capacitatea de a detecta boala subclinică, ea nu este lipsită de limite. Performanța testelor depinde de prevalența bolii în populația studiată, de selecția pacienților și de modul în care rezultatele se traduc în decizii clinice. La pacienții cu probabilitate pretest foarte mică, valoarea predictivă pozitivă scade, iar fals-pozitivii cresc, generând anxietate și investigații suplimentare costisitoare (39).

Un capitol despre medicina personalizată trebuie să sublinieze că personalizarea nu înseamnă proliferarea testelor, ci utilizarea judicioasă a instrumentelor care schimbă cu adevărat decizia. În lipsa unui beneficiu clar pentru pacient, testele suplimentare devin doar costuri și risc de overdiagnosis. Principiul director rămâne: orice test trebuie să răspundă întrebării „cum schimbă conduita pe care aș fi avut-o oricum?" – dacă răspunsul este „deloc", testul nu este indicat (39,40).

Figura 11.5 oferă o sinteză comparativă a celor patru modalități imagistice principale pentru evaluarea aterosclerozei subclinice, cu praguri operaționale, dovezi pivot și indicații optime. CAC Agatston este instrumentul de referință (CAC = 0 → amânare statină; CAC ≥ 100 → BCV-A subclinică, statină intensivă), validat în MESA cu c-index 0,75→0,81 și NRI 15-20%. Ecografia carotidiană oferă imagine directă a plăcii (HR 2,5-4× pentru MACE) cu avantajul accesibilității și absența radiației. ABI (≤ 0,40 BAP severă) este cea mai simplă metodă, recomandată ESC 2024BAP (I, B), cu valoare prognostică HR 2,0-3,5× MACE. CCTA cu FAI pericoronarian reprezintă frontiera caracterizării inflamației in vivo, validată prin SCOT-HEART (↓ MACE 41%) și CRISP-CT/ORFAN (HR mortalitate CV 6-9×). Tabelul comparativ integrat (cost, radiație, accesibilitate, putere de reclasificare, indicație optimă) sintetizează deciziile clinice operaționale. Mesajul director: CAC = primă linie pentru risc intermediar asimptomatic; CCTA + FAI = frontiera caracterizării inflamației in vivo la pacienți simptomatici sau cu profile discrepante.



Figura 11.5. Imagistica aterosclerozei subclinice – modalități comparate (CAC, ecografie carotidiană, ABI, CCTA + FAI).

Patru carduri verticale prezintă: (1) CAC Agatston (CT non-contrast ~1 mSv) – praguri 0/1-99/100-299/≥300, dovezi MESA, c-index 0,75-0,81, NRI 15-20%, ACC/AHA 2019 IIa B; (2) Ecografia carotidiană (non-iradiantă) – placa carotidiană, stenoză ≥25%, TPS, morfologie, HR 2,5-4,0 MACE independent (ARIC, Rotterdam, Tromsø, ELSA-Brasil, PESA, IMPROVE); (3) ABI (gleznă-braț) – categorii 0,90-1,40 normal / 0,71-0,90 ușor / 0,41-0,70 moderat / ≤0,40 sever / >1,40 calcificare medială, HR 2,0-3,5 MACE, ESC 2024 BAP I B, prudență în DZ/BCR; (4) CCTA + FAI pericoronarian – anatomie coronariană directă, plăci non-calcificate, scor CAD-RADS, FAI ≥ -70,1 HU (inflamație locală), SCOT-HEART ↓ MACE 41%, CRISP-CT HR 6-9× mortalitate, ORFAN n=41 000+ confirmare. Tabel comparativ jos sintetizează cost (USD), radiație, accesibilitate, putere reclasificare și indicație optimă. Principiul director: testul se indică doar dacă schimbă conduita – altfel = overdiagnosis + anxietate + cost inutil.

Mesaje-cheie

- CAC = instrument de referință; CAC = 0 → amânare statină; CAC ≥ 100 → BCV-A subclinică, terapie intensivă.
- Placa carotidiană > IMT pentru reclasificarea riscului; valoare prognostică independentă (HR 2,5–4,0).
- ABI < 0,9 = ateroscleroză sistemică, risc MACE 2–3,5× crescut; prudență în DZ, BCR (calcificare medială).
- CCTA cu FAI pericoronarian (CRISP-CT, ORFAN) = cuantificare inflamație locală; HR mortalitate cardiacă 6–9×.
- Principiul director: testele se indică doar dacă schimbă conduita; altfel = overdiagnosis și risc anxietate.

11.4. Biomarkeri și fenotipare biologică

Biomarkerii reprezintă instrumentul principal pentru caracterizarea biologică a pacientului dincolo de factorii clinici clasici. Ei permit identificarea fenotipurilor biologice subiacente (lipidic, inflamator, metabolic) și ghidarea terapiei către componenta dominantă a riscului – paradigma operațională a medicinei personalizate (3,8).

11.4.1. Biomarkeri lipidici – ApoB, Lp(a), colesterolul remanent, non-HDL-C

Biomarkerii lipidici sunt cea mai matură componentă a medicinei personalizate în ateroscleroză. ApoB oferă o estimare directă a numărului de particule aterogene (LDL + VLDL + IDL + Lp(a)) și poate surprinde un risc rezidual chiar la pacienți cu LDL-C aparent controlat, datorită discrepanței frecvente în populații cu DZ, sindrom metabolic și hipertrigliceridemie. Substudiul FOURIER (Marston et al., JAMA Cardiology 2022) (69) a demonstrat că reducerea ApoB explică mai bine beneficiul iPCSK9 decât reducerea LDL-C izolat – argument pentru considerarea ApoB ca țintă secundară de tratament (41,42).

Lp(a) este un marker special al riscului lipidic rezidual, predominant determinat genetic, asociat cauzal cu BCV-A coronariană, AVC ischemic și stenoza valvulară aortică. Studiile Mendeliene din UK Biobank și Copenhagen City Heart Study au stabilit cauzalitatea relației Lp(a)-MACE; pragul ≥ 50 mg/dL (105 nmol/L) crește riscul boală CV ATS x2, iar ≥ 180 mg/dL conferă risc similar cu HeFH (43,44).

Colesterolul remanent (TC − LDL -C − HDL-C) cuantifică încărcătura particulelor bogate în trigliceride (TRL); meta-analize Mendeliene au demonstrat o relație cauzală cu boala ischemică coronariană, similară cu LDL-C. Este deosebit de util la pacienții cu DZ, sindrom metabolic și obezitate viscerală – populații cu fenotip lipidic discrepant (45).

Non-HDL- C captează colesterolul din toate particulele aterogene și este recomandat ca țintă secundară în actualizarea ESC/EAS 2025 (țintă < 85 mg/dL la pacientul cu risc foarte înalt). Avantajul său operațional major: nu necesită post și este disponibil universal – un calcul simplu din profilul lipidic standard.

În practică, acești biomarkeri permit o fenotipare lipidică mai fină și pot explica de ce doi pacienți cu același LDL-colesterol au riscuri diferite. Ei devin deosebit de utili la cei cu boală precoce, istoric familial, profil discrepant LDL-C/ApoB > 10%, sau Lp(a) crescut.

11.4.2. Biomarkeri inflamatori – hsCRP și semnături multimarker emergente

Ateroscleroza nu este doar o boală a retenției lipidice, ci și o boală inflamatorie cronică, iar biomarkerii inflamatori pot ajuta la identificarea pacienților cu risc rezidual disproporționat. hsCRP rămâne reperul accesibil universal, cu validare prospectivă în multiple cohorte (Women's Health Study, JUPITER, CANTOS) (47,48) și pragurile operaționale consolidate: < 1 mg/L (risc minim), 1–2 mg/L (intermediar), ≥ 2 mg/L (risc inflamator rezidual semnificativ – candidat pentru intensificare antiinflamatoare) (46,47).

Substudiul PROMINENT–REDUCE-IT–STRENGTH (Ridker et al., Lancet 2023) (48) a demonstrat că, la pacienții post-SCA sub statină, hsCRP este predictor mai puternic al MACE viitor decât LDL-C – fundamentând conceptul că la pacientul „bine tratat lipidic", riscul inflamator rezidual devine determinantul dominant. Programele anti-IL-6 (RESCUE → ZEUS, ARTEMIS, HERMES) operaționalizează această observație terapeutic (48).

Pe termen mai lung, este probabil ca medicina personalizată să evolueze de la biomarkerul singular către semnături inflamatorii multimarker. Markeri emergenți cu validare prospectivă în curs:

• IL-6 (ligand sau receptor solubil sIL-6R) – valoare prognostică superioară hsCRP în populații cu BCR; măsurat curent doar în cercetare; pragul operațional ≥ 4–5 pg/mL.

• Raportul neutrofile/limfocite (NLR) > 3,5–4,5 și systemic immune-inflammation index (SII) – accesibile din HLG standard, validate prognostic.

• GlycA – marker compozit prin NMR al glicozilării proteinelor de fază acută; reflectă inflamația cronică de joasă intensitate; validat în peste 20 de cohorte.

• GDF-15 – marker integrativ de stres celular; valoare prognostică în IC, BCR, BCV; ținta unor terapii investigaționale.

• Galectina-3, ST2 – markeri de fibroză și remodelare; rol în IC, mai puțin în boala CV ATS pură (49).

Totuși, până în prezent, hsCRP rămâne principalul marker cu utilitate clinică validată și cost minim. Semnăturile multimarker complexe – proteomice (Olink PEA, SomaScan) sau metabolomice (NMR-based) – sunt promițătoare dar rămân predominant exploratorii.

11.4.3. Proteomica, metabolomica și panourile multimarker emergente

Proteomica și metabolomica oferă promisiunea unei fenotipări biologice mult mai fine decât biomarkerii tradiționali. Tehnologiile contemporane (Olink Proximity Extension Assay, SomaScan SOMAmer-

based, NMR metabolomic platforms, GC/LC-MS) permit cuantificarea simultană a sute (uneori mii) de proteine sau metaboliți într-un singur eșantion plasmatic (50,51).

Aplicații cardiovasculare emergente:

• Studiul AtheroExpress (Núñez et al., 2025) a identificat semnături proteice specifice pentru detectarea aterosclerozei subclinice în populații PESA – pre-clinic, dar promițător pentru predicție timpurie.

• Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) proteomic study a identificat ~ 30 de proteine plasmatice cu valoare predictivă incrementală pentru MACE la 25 de ani, ajustate pentru factori clasici.

• Studiile metabolomice UK Biobank (peste 250 000 participanți cu NMR metabolomic) au identificat semnături predictive pentru DZ tip 2, BCV-A, BCR – care depășesc HbA1c sau colesterolul total în putere predictivă (52).

Cu toate acestea, utilitatea clinică a acestor paneluri depinde de reproducibilitate inter-platformă, cost, standardizare reglementată și – esențial – dovada că schimbă deciziile terapeutice. În prezent, proteomica și metabolomica sunt extrem de utile pentru cercetare și descoperirea de noi ținte (drug discovery), dar nu sunt încă pregătite pentru utilizarea de rutină în practica preventivă cardiovasculară (51,52).

11.4.4. Ce biomarkeri sunt pregătiți pentru practică și care sunt încă la nivel experimental

Din perspectivă practică, biomarkerii pregătiți pentru utilizare clinică relativ largă în 2026 sunt cei care îndeplinesc câteva condiții esențiale: măsurare standardizată reglementată, reproductibilitate inter-laborator, disponibilitate accesibilă, ținte terapeutice operaționale, validare prospectivă în trialuri de evenimente CV și suport explicit din ghidurile contemporane (53,54).Biomarkerii „ready-for-prime-time” (utilizare clinică validată):

• Profil lipidic complet – LDL-C, HDL-C, trigliceride, colesterol total → calcul automat non-HDL-C și colesterol remanent.

• ApoB – recomandat ESC/EAS 2025 ca țintă secundară în DZ, sindrom metabolic, hipertrigliceridemie, Lp(a) crescut.

• Lp(a) – măsurare o singură dată în viață la toți adulții (ESC/EAS 2025 IIa, C).

• hsCRP – măsurare la pacienții cu risc intermediar pentru reclasificare; repetare post-SCA pentru risc inflamator rezidual.

• HbA1c, eGFR, RACU – evaluare comprehensivă DZ și BCR.

• NT-proBNP – pacient cu suspiciune IC sau evaluare integrativă risc.

Biomarkerii „explorator-frontier” (în validare clinică):

• IL-6 ligand și sIL-6R – utili în populații cu BCR sau pentru selecția în trialuri anti-IL-6.

• NLR, SII din HLG – accesibili, dar necesită standardizare praguri.

• GlycA, GDF-15, galectina-3, ST2 – promițători, dar nu de rutină.

• Panouri proteomice (Olink, SomaScan) – cercetare; potențial drug-discovery.

• Metabolomica NMR (UK Biobank) – semnături predictive emergente; aplicabilitate clinică limitată actual.

• microARN (miR-133a-3p, miR-451a) – biomarkeri circulanți de leziune miocardică; preclinic.

Mesajul academic corect nu este că aceste tehnologii „nu au valoare", ci că ele necesită validare prospectivă suplimentară, demonstrarea unei consecințe terapeutice clare și standardizare reglementată înainte de implementare pe scară largă. Tranziția de la exploratoriu la operațional este, însă, accelerată – în 2026, multe biomarkeri de „frontieră" în 2020 (Lp(a), GlycA) au devenit ținte terapeutice cu trialuri pivot în desfășurare.

Tabelul 11.2. Biomarkeri cardiovasculari – stadiul de validare clinică și implementare.

Biomarker	**Categorie**	**Status validare**	**Recomandare ghid 2025-2026**
LDL-C, nonHDL-C	Lipidic	Validat universal	Ținta primară (ESC/EAS, ACC/AHA)
ApoB	Lipidic – particule	Validat (FOURIER substudy)	Țintă secundară (ESC/EAS 2025 IIa, B)
Lp(a)	Lipidic genetic	Validat cauzal Mendelian	Măsurare o dată (ESC/EAS 2025 IIa, C)
Col. remanent	Lipidic TRL	Validat cauzal	Recomandat în DZ, sindrom metabolic
hsCRP	Inflamator	Validat prospectiv (CANTOS, JUPITER)	Risc enhancer (AHA 2025 Statement)
IL-6 ligand/ sIL-6R	Inflamator amonte	În validare (ZEUS, ARTEMIS)	Cercetare; selecție trial
NLR, SII	Inflamator (HLG)	Validat retrospectiv	Adițional accesibil
GlycA	Inflamator NMR	Validat în UK Biobank	Cercetare; nu rutină
Olink/ SomaScan	Proteomică	Exploratorie	Cercetare drug-discovery
Metabolomică NMR	Multi-omic	Validat în UK Biobank	Cercetare; nu rutină
microARN circulant	Molecular	Preclinic	Cercetare

Mesaje-cheie

- Biomarkerii lipidici (ApoB, Lp(a), non-HDL-C) – cea mai matură componentă; recomandați explicit ESC/EAS 2025.
- hsCRP rămâne reperul inflamator accesibil; PROMINENT/REDUCE-IT/STRENGTH: hsCRP > LDL-C ca predictor post-SCA.
- Proteomica/metabolomica – promițătoare dar exploratorie; transformă cercetarea, nu (încă) practica.
- Principiul: biomarker = ready-for-prime-time doar dacă schimbă conduita terapeutică validată.

11.5. Genomica și scorurile poligenice de risc

11.5.1. Formele monogenice versus riscul poligenic – două paradigme complementare

Genomica a schimbat fundamental modul în care este înțeles riscul aterosclerotic, arătând că acesta poate fi determinat atât de mutații rare cu efect mare (forme monogenice), cât și de suma a numeroase variante genetice comune cu efect mic (risc poligenic). Aceste două paradigme sunt complementare, nu concurente, și împreună acoperă spectrul biologic al riscului genetic individual (55,56).

Hipercolesterolemia familială (FH) este prototipul formei monogenice. Mutații patogene în genele LDLR (~ 80% din cazuri), APOB (5–10%), PCSK9 (~ 2%) sau LDLRAP1 (forma autosomal recesivă) generează LDL-C extrem de crescut de la naștere și risc cardiovascular dramatic. Forma heterozigotă (HeFH, ~ 1:200–250 persoane) determină LDL-C tipic 190–400 mg/dL și boala ATS prematură. Forma homozigotă (HoFH, ~ 1:300 000) generează LDL-C peste 500 mg/dL și evenimente cardiovasculare la vârstă tânără. Identificarea moleculară a FH transformă atât prognosticul (risc absolut cuantificabil), cât și tratamentul (terapie intensivă agresivă de la diagnostic) (57,58).

Alte forme monogenice cardiovasculare relevante: sitosterolemia (mutații ABCG5/ABCG8), hiperlipoproteinemia tip III (apoE2/2), boala Tangier (ABCA1), deficitul familial de lipoprotein-lipază (LPL) cu hipertrigliceridemie severă, hiperlipoproteinemia(a) familială prin polimorfisme LPA. Identificarea acestor forme este importantă atât pentru pacientul cât și pentru familia lui (57).

Această distincție este importantă pentru că medicina personalizată nu se limitează la bolile genetice rare. Ea caută să valorifice informația genomică atât în scenariile cu risc foarte înalt bine definite (FH), cât și în populații

obișnuite, unde combinarea a sute sau mii de variante genetice obișnuite contribuie semnificativ la riscul individual prin scoruri poligenice de risc (PRS).

11.5.2. Scorurile poligenice de risc (PRS) și prevenția timpurie

Scorurile poligenice de risc (PRS) au atras un interes major deoarece pot identifica persoane cu risc coronarian înalt încă din tinerețe, înainte ca factorii de risc clasici să devină foarte expresivi. În teorie, această capacitate ar putea permite intervenții de prevenție mai timpurii și mai bine direcționate decât cele bazate exclusiv pe scorurile clinice clasice (59,60).

Lucrarea fundamentală a lui Khera et al. (59) (Nat Genet 2018) a înrolat peste 290000 participanți din UK Biobank. Studiul a dezvoltat scoruri de risc poligenic la nivelul întregului genom pentru cinci boli frecvente, cumulând efectele a milioane de variante genetice comune. Acesta a arătat că un procent semnificativ din populație are un risc genetic comparabil cu cel produs de mutații monogenice rare, inclusiv pentru boala coronariană și cancerul mamar. Rezultatele sugerează că aceste scoruri ar putea extinde identificarea precoce a persoanelor cu risc înalt, dincolo de testarea clasică pentru mutații monogenice.

Studiul Inouye et al. (23) (J Am Coll Cardiol 2018), bazat pe ~ 500 000 adulți, a demonstrat că PRS îmbunătățește predicția CAD cu c-index incremental 0,03–0,05 față de scorurile clinice standard. Studiile mai recente (Ratman et al., npj Cardiovascular Health 2025) (61) au demonstrat că un cross-ancestry Integrated Risk Score (caIRS) reclasifică 7–10,7% din pacienții la limita pragurilor decizionale (5–20% risc PCE 10-ani), cu îmbunătățiri specifice pentru populațiile hispanică și sud-asiatică (61,62).

11.5.3. Consensul ESC 2025 – PRS în practica clinică

Un moment de cotitură este reprezentat de Consensul Clinic ESC privind utilitatea clinică a scorurilor poligenice (Schunkert et al., Eur Heart J 2025;46:1372-1383) (63), publicat de ESC Council on Cardiovascular Genomics împreună cu ESC Cardiovascular Risk Collaboration și European Association of Preventive Cardiology. Documentul reprezintă prima poziție oficială europeană care recomandă utilizarea prudentă a PRS în practica clinică, ca instrument complementar scorurilor tradiționale (SCORE2, SCORE2-OP) (63).

Recomandările principale ale Consensului ESC 2025:

• Utilizarea PRS în populații selectate: persoane cu risc clinic la limită sau intermediar; pacienți tineri (< 50 ani) cu istoric familial; pacienți cu riscuri discrepante între evaluarea clinică și markerii biologici.

• Nu screening universal: PRS NU este recomandat pentru screening populațional general în 2025–2026, datorită inechităților de acces și performanței heterogene în populații non-europene.

• Integrare cu SCORE2 și modificatori clasici: PRS oferă valoare incrementală maximă când este combinat cu evaluarea clinică, nu folosit izolat.

• Standardizare metodologică: este nevoie de armonizarea metodologiilor PRS (numărul de variante, ponderile statistice, referința populațională) – în prezent diferite laboratoare oferă scoruri diferite pentru aceeași persoană.

• Consilierea genetică: implementarea PRS necesită infrastructură de consiliere genetică, dat fiind impactul psihologic al unui rezultat „risc genetic înalt" pentru pacient și familie (63).

AHA, de cealaltă parte, a fost mai precaută. AHA Scientific Statement on Polygenic Risk Scores (Khera & Chasman, Circ Genom Precis Med 2024) (64) recunoaște PRS ca potențial amplificator de risc CV în prevenția primară, integrat în calculatorul PREVENT (Predicting Risk of Cardiovascular Disease EVENTs, lansat 2023). PREVENT a înlocuit Pooled Cohort Equations și estimează riscul de BCV-A și IC la 10 și 30 de ani, cu opțiunea de integrare PRS la pacienți selectați. Studiile prezentate la AHA 2025 (Genomics Plc) au consolidat această abordare prin demonstrarea îmbunătățirii predicției PREVENT prin adăugarea PRS în populații multietnice (64).

Figura 11.6 oferă o sinteză integrativă a workflow-ului PRS – de la datele GWAS la decizia clinică – și a integrării în ghidurile contemporane 2025. Workflow-ul în 4 etape ilustrează construcția (date GWAS UK Biobank, CARDIoGRAMplusC4D, MVP – ~ 1 milion variante), calculul individual (genotipare + sumă ponderată prin algoritmi PRSice, LDpred), integrarea cu scorurile clinice (caIRS – cross-ancestry Integrated Risk Score, ΔNRI 7-10,7%), și decizia practică (top 20% → HR 2,9-3,3×, top 1% ≈ mutație monogenică). Distribuția PRS în populație evidențiază zonele de interes clinic (top 20% și top 1%). Cele două panouri formale – Consensul Clinic ESC 2025 (Schunkert et al., Eur Heart J 2025;46:1372-1383) și AHA PREVENT 2023 + Scientific Statement 2024 – reprezintă primele poziț ii oficiale care recomandă integrarea precaută a PRS în practica clinică. Limita centrală – European bias – este abordată prin inițiative globale (All of Us, GenomeAsia 100K, H3Africa, Pan-UK Biobank), iar trialurile RCT (eMERGE, MyCode, FinnGen, CardioCare AI) sunt așteptate pentru rezultate în 2026-2030. Mesajul-cheie: PRS în 2026 = ready-forcautious-implementation, nu screening universal.

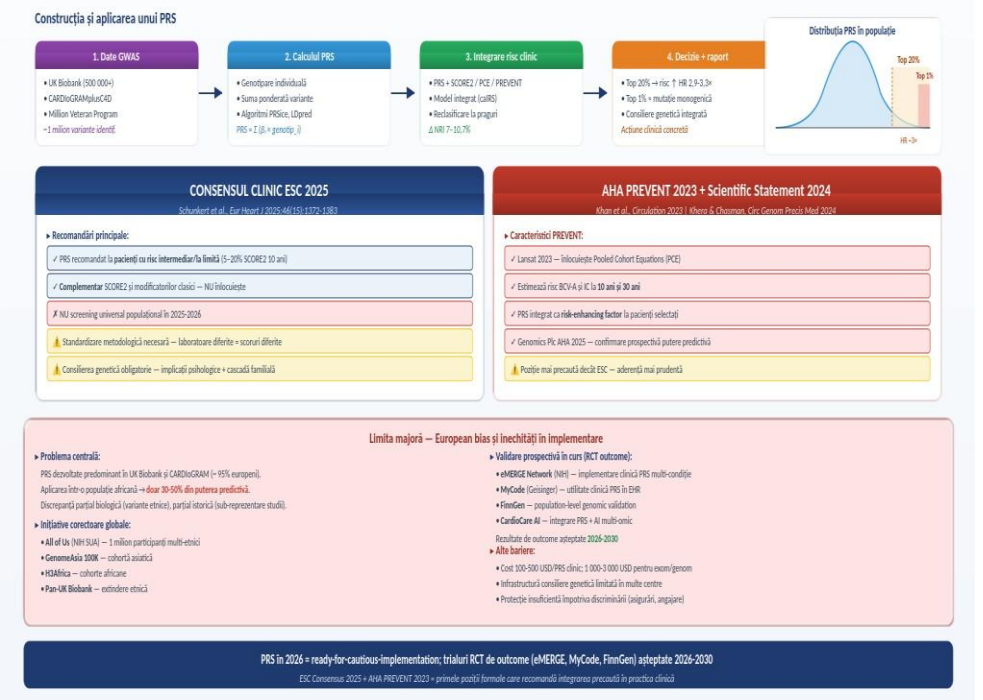


Figura 11.6. Scorurile poligenice de risc (PRS) – workflow și integrare în ghiduri 2025.

Workflow-ul în 4 etape: (1) date GWAS (UK Biobank 500 000+, CARDIoGRAMplusC4D, Million Veteran Program – ~ 1 milion variante identificate); (2) calculul PRS (genotipare individuală, suma ponderată variantelor, algoritmi PRSice/LDpred, formula $PRS = \Sigma \beta_i \times genotip_i$); (3) integrare risc clinic (combinație PRS + SCORE2/PCE/PREVENT, model integrat caIRS, reclasificare la praguri, ΔNRI 7-10,7%); (4) decizie + raport (top 20% → HR 2,9-3,3×, top 1% ≈ mutație monogenică, consiliere genetică integrată). Distribuția PRS în populație ilustrează zonele top 20% (HR ~3×) și top 1%. Consensul Clinic ESC 2025 (Schunkert et al., Eur Heart J 2025;46:1372-1383) recomandă PRS la pacienți cu risc intermediar/la limită (5-20% SCORE2), complementar SCORE2 și modificatorilor clasici, NU screening universal, cu standardizare metodologică necesară și consiliere genetică obligatorie. AHA PREVENT 2023 + Khera & Chasman 2024 – PRS integrat ca risk-enhancing factor la pacienți selectați, confirmare prospectivă Genomics Plc AHA 2025. Limita majoră: European bias (95% europeni în studiile GWAS – performanță 30 -50% în populații africane); inițiative corectoare All of Us, GenomeAsia 100K, H3Africa; validare prospectivă RCT eMERGE/MyCode/FinnGen/CardioCare AI așteptată 2026-2030.

11.5.4. Integrarea genomicii în deciziile clinice

Integrarea genomicii în practica clinică va depinde de capacitatea de a demonstra că informația genetică schimbă nu doar predicția statistică, ci și conduita și rezultatele clinice. Două aspecte critice:

• Acționabilitate clinică: PRS trebuie să modifice decizia terapeutică (de exemplu, inițiere statină mai timpurie, intensitate mai mare, screening imagistic adițional). Studiile pilot (CARDIOMICS, GenoVA) au demonstrat că receperea unui PRS „risc înalt" crește aderența la statină cu 15–20% și modifică deciziile legate de stilul de viață, dar lipsesc trialuri randomizate.

• Validare pe rezultate: în 2026, încă nu există dovezi de la trialuri RCT mari care să demonstreze că „PRS-guided prevention" reduce evenimente cardiovasculare comparativ cu abordarea clasică. Această evidență este așteptată din studii în desfășurare (eMERGE, MyCode, FinnGen) în următorii 3–5 ani (65).

Pe termen lung, genomica ar putea deveni una dintre piesele unui algoritm multimodal, alături de imagistică (CAC, CCTA), biomarkeri (ApoB, Lp(a), hsCRP) și date clinice (factori clasici, comorbidități). Această integrare este mai probabil să aibă succes decât utilizarea izolată a oricărui instrument singular. O viziune integrativă este oferită de inițiativa „CV Risk Genome Project" (UK Biobank consortium) și de proiecte similare din SUA, Finlanda și Japonia.

11.5.5. Limite etnice, logistice și economice

Entuziasmul privind genomica trebuie temperat de limite reale. Multe scoruri poligenice au fost dezvoltate și validate predominant în populații de origine europeană, ceea ce reduce performanța și echitatea în alte populații. Studii recente arată că aplicarea unui PRS european într-o populație africană generează doar 30–50% din puterea predictivă față de cea originală – o discrepanță care reflectă atât diferențe biologice reale, cât și subreprezentarea istorică a populațiilor non-europene în studiile genomice (66).

Acest „European bias" este o problemă fundamentală de echitate. Eforturile globale recente – All of Us (NIH SUA), GenomeAsia 100K, H3Africa, Pan-UK Biobank – încearcă să corecteze acest dezechilibru prin construirea de PRS multietnice. Studiile Ratman et al. (2025) demonstrează că PRS cross-ancestry pot recupera o parte semnificativă din puterea predictivă în populații hispanică și sud-asiatică, dar lacuna pentru populațiile africane rămâne substanțială.

Alte limitări:

• Costul testării (~ 100–500 USD pentru un PRS clinic; mult mai mare pentru panouri exome/genome).

• Infrastructura – necesită laboratoare specializate, expertiză bioinformatică, infrastructură de raportare.

• Consilierea genetică – pacientul cu risc genetic înalt necesită suport psihologic; implicații pentru rude (necesar depistare extinsă) .

• Stabilitatea raportărilor – același individ poate primi PRS diferite de la laboratoare diferite; nevoie de standardizare reglementată.

• Discriminarea – protecția împotriva utilizării abuzive a informației genetice (asigurări, angajare) este insuficientă în multe jurisdicții (66,67). Mai există și o provocare conceptuală: informația genomică are valoare maximală doar dacă generează o acțiune clinică clară. Fără algoritmi practici de integrare și fără dovezi prospective solide, genomica riscă să rămână o promisiune fascinantă, dar fără impact populațional măsurabil. Lecția istorică (testele genetice pentru factor V Leiden, prothrombin G20210A – care nu au modificat evenimentele clinice în mod demonstrabil) ne avertizează să nu confundăm „interesul biologic" cu „utilitatea clinică".

Mesaje-cheie

- Genomica = două paradigme complementare: monogenic (FH, HeFH/HoFH) + poligenic (PRS).
- PRS top 20% – HR 2,9–3,3× pentru BC top 1% – echivalent cu mutația monogenică.
- Consensul ESC 2025 (Schunkert et al., EHJ): PRS recomandat prudent la pacienți cu risc intermediar/la limită.
- AHA Scientific Statement 2024: PRS integrat în PREVENT (lansat 2023) ca risk-enhancing factor.
- Limita majoră: European bias – PRS validat predominant la europeni; eforturi multi-etnice (All of Us, GenomeAsia) în curs.
- Lipsesc trialuri randomizate – eMERGE, MyCode, FinnGen – așteptate 2026–2030.

11.6. Terapii personalizate actuale și emergente

11.6.1. Personalizarea tratamentului hipolipemiant – domeniul cel mai matur

Tratamentul hipolipemiant reprezintă domeniul în care medicina personalizată este deja cel mai bine implementată. Intensitatea terapiei este adaptată la nivelul de risc, la severitatea dislipidemiei, la prezența bolii CV ATS documentate, la profilul de tolerabilitate și la mecanismul dominant al riscului. Modelul standard contemporan urmează un algoritm ierarhizat în 6 niveluri, validat consistent în trialurile pivot și formalizat în actualizarea ESC/EAS 2025 a dislipidemiilor (1,68).

Personalizarea tratamentului hipolipemiant înseamnă și adaptarea strategiei la aderență, tolerabilitate și mecanismul dominant al riscului. La unii pacienți, problema centrală este LDL-C foarte crescut → escaladare ierarhică standard. La alții, este predominant Lp(a) crescut → optimizarea factorilor modificabili + așteptarea pelacarsen/olpasiran. La pacienții cu hipertrigliceridemie izolată, focalizarea este pe icosapent etil. La pacienții statin-intoleranți, bempedoic acid (CLEAR Outcomes, 2023) (68) oferă o opțiune validată, cu reducere MACE 13% (61). La pacienții cu aderență dificilă, inclisiranul (siRNA, administrare subcutanată la 6 luni) oferă o alternativă cu profil de administrare foarte favorabil.

Actualizarea ESC/EAS 2025 reflectă această tendință de personalizare prin recomandări specifice pentru:

• Pacientul post-SCA – intensificarea timpurie a terapiei hipolipemiante chiar din spitalizarea index, fără a aștepta 4–6 săptămâni; adăugarea de ezetimib și/sau iPCSK9 dacă LDL-C pentru a ajunge mai repede la țintă.

• Pacientul cu hipertrigliceridemie persistentă – icosapent etil 2 g ×2/zi (Clasa IIa, Nivel B) după REDUCE-IT.

• Pacientul cu Lp(a) crescut – măsurare o singură dată în viață; optimizare factori modificabili; așteptare programe Lp(a)-țintite.

• Pacientul statin-intolerant – bempedoic acid; iPCSK9; inclisiran (1,68).

11.6.2. Terapia antiinflamatoare ghidată de biomarkeri

O direcție importantă a personalizării tratamentului aterosclerozei este selecția pacienților cu risc inflamator rezidual. Nu toți pacienții cu boală aterosclerotică au aceeași componentă inflamatorie reziduală, iar identificarea celor cu hsCRP persistent crescut sub statină optimă reprezintă un pas decisiv în personalizare (47,48).

Această abordare este atractivă deoarece transformă inflamația din concept patogenic într-o axă de stratificare terapeutică operațională. Modelul „CANTOS" – selecția pacienților cu hsCRP ≥ 2 mg/L pentru terapie anti-IL1β cu canakinumab – a fost extins prin programele anti-IL-6 (RESCUE → ZEUS, ARTEMIS, HERMES cu ziltivekimab) și prin disponibilizarea colchicinei 0,5 mg/zi în SCC (LoDoCo2, COLCOT) – ESC 2024 SCC IIa, A; ACC/AHA 2023 SCC 2b, B-R, ACC/AHA 2025 SCA 2b, B-R (47,48).

Totuși, medicina de precizie în această zonă este încă în dezvoltare. Lecția CLEAR-SYNERGY/OASIS 9 (NEJM 2024) (49) –colchicina inițiată în IM acut (≤ 72h post-PCI) NU a redus MACE (HR 0,99), în pofida reducerii hsCRP – subliniază că fereastra terapeutică și fenotipul pacientului contează critic.

11.6.3. Terapii bazate pe acizi nucleici – siRNA, ASO, mRNA

Terapiile bazate pe acizi nucleici reprezintă una dintre cele mai dinamice frontiere ale medicinei cardiovasculare de precizie. Prin siRNA (small interfering RNA), ASO (antisense oligonucleotides) sau platforme mRNA, ele permit țintirea unor mecanisme genetice și biochimice până recent inaccesibile cu medicamente clasice (69,70).

Aceste terapii sunt deosebit de atractive pentru că reunesc biologia de precizie cu avantajele aderenței. Un tratament administrat la intervale mari poate fi preferabil la pacienți cu aderență dificilă, beneficiind de profil farmacocinetic optimizat (timp de înjumătățire lung, administrare subcutanată rară).

Terapii pe acizi nucleici disponibile sau în dezvoltare avansată:

• Inclisiran (siRNA anti-PCSK9, Novartis) – aprobat 2020 (UE) și 2021 (SUA); administrare 284 mg subcutanat inițial, lună 3, apoi la 6 luni. Reduce LDL-C cu ~ 50% (ORION-9, -10, -11). Avantaj major: aderența – doar 2 administrări/an după prima inițiere. ORION -4 (71) (n = 15 000, follow-up 5 ani) – se așteaptă datele de prevenție secundară (71).

• Pelacarsen (ASO anti-LPA, Novartis/Ionis) – Lp(a)HORIZON (n = 8 323), reducere Lp(a) ~ 80%; rezultate H1 2026.

• Olpasiran (siRNA anti-LPA, Amgen) – OCEAN(a) (n ~ 7 200), reducere Lp(a) 94% în faza 2; rezultate decembrie 2026 → 2027.

• Lepodisiran (siRNA long-acting, Eli Lilly) – ACCLAIM-Lp(a); reducere Lp(a) > 90% după doză unică; faza 3 în desfășurare.

• Olezarsen (ASO anti-apoCIII, Ionis) – aprobat 2024 pentru sindrom familial de chilomicronemie; potențial cardiovascular în trialuri viitoare.

• Vupanorsen (ASO anti-ANGPTL3, Ionis/Pfizer) – programul dezvoltare oprit 2022 (efect TG modest, ALT/steatoză); evrenetide oral ANGPTL3 inhibitor în dezvoltare.

• Ziltivekimab (anticorp monoclonal anti-IL-6, Novo Nordisk) – nu este propriu-zis terapie cu acid nucleic, dar reprezintă similar o terapie biologică de precizie cu administrare lunară. Detaliat în Capitolele 7 și 8.

Aceste terapii – și familia tot mai largă care urmează – definesc o nouă paradigmă în terapeutica cardiovasculară: nu mai inhibăm o enzimă cu o moleculă mică zilnică, ci modificăm expresia genei la nivel hepatic prin administrare rară a unui acid nucleic. Schimbarea este conceptuală și practică în mod fundamental.

11.6.4. Terapie genică și editare genomică – VERVE-102 și frontiera 2025–2027

Terapia genică și editarea genomică oferă perspectiva unor intervenții cu efect durabil sau chiar cu administrare unică, în special pentru dislipidemiile monogenice severe. În teorie, corectarea unei mutații PCSK9, LDLR sau Lp(a) ar putea oferi o reducere durabilă a LDL-C sau Lp(a) după o singură administrare (72,73).

VERVE-102 (Verve Therapeutics) reprezintă vârful actual al acestei frontiere. Este o terapie de editare a bazelor (base editing) bazată pe CRISPR-Cas9 (varianta adenine base editor), administrată ca o infuzie intravenoasă unică, care țintește gena PCSK9 hepatocitară. Trialul Heart-2 (74,75) (faza Ib, NCT06164730), publicat aprilie 2025, a inclus 14 pacienți cu HeFH și/sau BC prematură, în 3 cohorte de doză (0,3, 0,45, 0,6 mg/kg). Rezultatele de la cut-off-ul martie 2025:

• Reducerea medie LDL-C: 53% la doza de 0,6 mg/kg, cu maxim 69%.

• Reducere dose-dependentă a PCSK9 plasmatic și LDL-C.

• Profil de siguranță favorabil: fără evenimente adverse serioase legate de tratament; fără modificări semnificative ALT sau plachete (74,75).

Pe baza acestor rezultate, Verve a inițiat în 2025 trialul de fază II (NCT06164730 expansion) și pregătește submisia pentru opt-in PCSK9 către Eli Lilly. Programul include și VERVE-201 (anti-ANGPTL3 pentru hipertrigliceridemie/HoFH) și VERVE-301 (anti-LPA pentru Lp(a)). Dacă fază III va confirma profilul, VERVE-102 ar putea inaugura era „one-dose” pentru hipercolesterolemia familială și boală coronariană prematură, cu impact major asupra paradigmei cronice a tratamentului hipolipemiant.

O lecție importantă vine din programul anterior VERVE-101 (CRISPR base editing PCSK9), care a fost pus în pauză aprilie 2024 după un eveniment ALT/plachete reduse semnificativ. VERVE-102 utilizează același mecanism biologic, dar cu o platformă de livrare GalNAc-LNP optimizată, care pare să rezolve problema de siguranță. Această tranziție VERVE-101 → VERVE-102 ilustrează atât potențialul, cât și provocările tehnice ale editării genomice in vivo – necesitatea unei dezvoltări iterative cu atenție meticuloasă la siguranță, livrare și efecte off-target.

Alte programe de editare genomică în dezvoltare:

• CRISPR LPA editing – Verve, Editas, alți jucători preclinic.

• CRISPR APOC3 editing – pentru hipertrigliceridemie severă.

• In utero gene therapy pentru HoFH – concept preclinic explorator.

• Universal donor LDLR – therapie celulară cu hepatocite editate, transplant.

Cu toate acestea, entuziasmul trebuie echilibrat de provocările legate de siguranță pe termen lung (10–20 ani), livrare hepatică selectivă, imunogenicitate a vectorilor virali (AAV, LNP), efecte off-target sub limita de detecție și cost (~ 1–3 milioane USD per administrare estimat pentru terapii similare aprobate, ex. Casgevy pentru talasemie). În prezent, aceste terapii aparțin în mare măsură zonei preclinice și fazei I-II, dar trajectoria pare promițătoare pentru transformarea fundamentală a paradigmei terapeutice cardiovasculare în deceniul 2025–2035 (76).

Figura 11.7 sintetizează vizual cronologia terapiilor cardiovasculare de precizie pe perioada 2017-2030, evidențiind tranziția conceptuală de la „chronic care zilnic" la „one-dose future". Trialurile cu rezultate pozitive sau de tip „proof-of-concept" sunt plasate deasupra timeline-ului: FOURIER/ODYSSEY 2017 (evolocumab, alirocumab – mAb anti-PCSK9, ↓ LDL-C 60%, ↓ MACE 15%); COLCOT/LoDoCo2 2019-20 (colchicină 0,5 mg/zi, ↓ MACE 23-31% în SCC); ORION 9-10-11 2020-21 (inclisiran siRNA, ↓ LDL-C 50% cu administrare 2×/an); CLEAR Outcomes 2023 (bempedoic acid pentru statin-intoleranți); VERVE-102 Heart-2 2025 (base editing CRISPR PCSK9 – DOZĂ UNICĂ IV, ↓ LDL -C 53% medie/69% maxim, FDA Fast Track martie 2025). Trialurile pivot în desfășurare sub timeline: Lp(a)HORIZON (pelacarsen, rezultate H1 2026); OCEAN(a) faza III (olpasiran, rezultate 2026-27) + lepodisiran (single-dose); ZEUS/ARTEMIS (ziltivekimab anti-IL-6, rezultate 2026-28). Mesaj-cheie: etapa 2017–2025 = mAb + siRNA cu administrare lunară/6 luni; etapa 2025+ = ASO/siRNA Lp(a), anti-IL-6, base editing CRISPR cu doză unică și efect durabil.

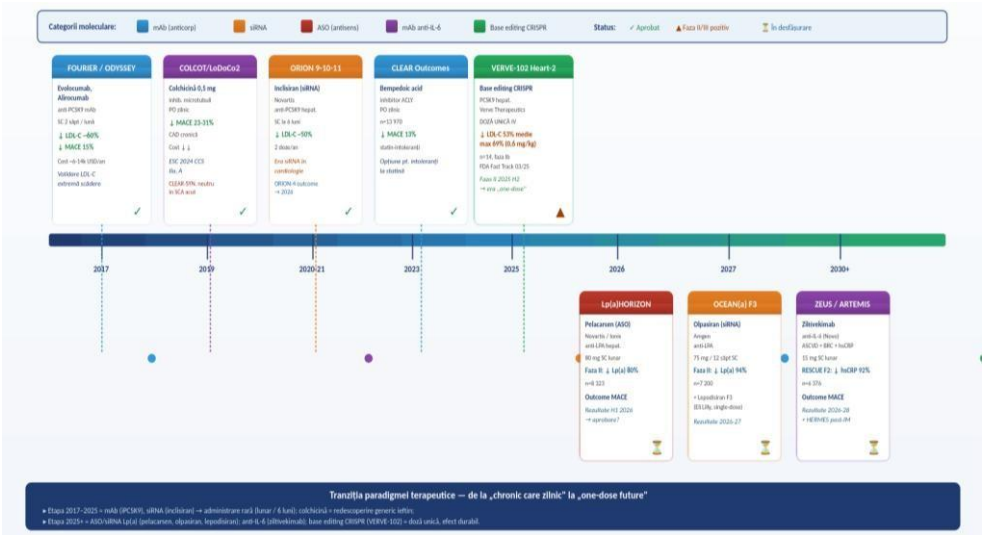


Figura 11.7. Terapii cardiovasculare de precizie – timeline 2017-2030.

Trialuri pozitive sau aprobate deasupra timeline-ului: FOURIER/ODYSSEY 2017 (evolocumab, alirocumab mAb anti-PCSK9 SC bisăptămânal/lunar – ↓ LDL-C ~60%, ↓ MACE 15%, cost ~6-14k USD/an); COLCOT/LoDoCo2 2019-20 (colchicină 0,5 mg PO zilnic, inhibitor microtubuli – ↓ MACE 23-31% în SCC cronică, ESC 2024 SCC IIa A; CLEAR-SYNERGY neutru în SCA acut); ORION 9-10-11 2020-21 (inclisiran siRNA anti-PCSK9 hepatic SC la 6 luni – ↓ LDL-C ~50%, 2 doze/an, era siRNA în cardiologie, ORION-4 outcome → 2026); CLEAR Outcomes 2023 (bempedoic acid PO zilnic, inhibitor ACLY, n=13 970 – ↓ MACE 13% la statin-intoleranți); VERVE-102 Heart-2 2025 (base editing CRISPR PCSK9 hepat. Verve Therapeutics, DOZĂ UNICĂ IV – ↓ LDL -C 53% medie, max 69% la 0,6 mg/kg, n=14 faza Ib, FDA Fast Track 03/25, faza II 2025 H2 → era „one-dose future"). Trialuri pivot în desfășurare sub timeline: Lp(a)HORIZON (pelacarsen ASO Novartis/Ionis 80 mg SC lunar, ↓ Lp(a) 80%, n=8 323, rezultate MACE – rezultate H1 2026); OCEAN(a) faza III (olpasiran siRNA Amgen 75 mg/12 săpt SC, ↓ Lp(a) 94%, n=7 200 + lepodisiran F3 single-dose – rezultate 2026-27); ZEUS/ARTEMIS (ziltivekimab anti-IL-6 Novo 15 mg SC lunar, RESCUE F2: ↓ hsCRP 92%, n=6 376 + HERMES post-IM – rezultate 2026-28). Categorii moleculare cod culoare: albastru = mAb; portocaliu = siRNA; roșu = ASO; violet = mAb anti-IL-6; verde = base editing CRISPR. Tranziția paradigmei terapeutice: etapa 2017-2025 = administrare rară (lunar/6 luni); etapa 2025+ = doză unică, efect durabil.

11.6.5. Nanomedicina și sisteme de livrare țintită

Nanomedicina promite să rezolve una dintre problemele centrale ale terapiilor moderne: livrarea selectivă și eficientă a moleculelor active către ficat, peretele vascular sau chiar placa aterosclerotică. Tehnologiile principale includ nanoparticule lipidice (LNP – folosite în mRNA COVID-19, inclisiran, VERVE-102), polymeric nanoparticles, micelle, dendrimere, nanoparticule de aur, exozomi modificați (77).

Aplicații cardiovasculare emergente:

• LNP-encapsulated mRNA pentru editare genomică – VERVE-102 (PCSK9), VERVE-201 (ANGPTL3), VERVE-301 (LPA).

• LNP-encapsulated siRNA – inclisiran (PCSK9), patisiran (TTR).

• Nanoparticule țintite anti-VCAM-1, anti-ICAM-1 – livrare selectivă către endoteliul activat al plăcii – preclinic.

• Nanoparticule cu „payload" antiinflamator (statine, glucocorticoizi, paclitaxel low-dose) – pentru reducerea inflamației locale a plăcii – preclinic.

• Nanoparticule cu efect dual diagnostic-terapeutic („theranostics") – vizualizare imagistică + terapie selectivă.

În practică, nanomedicina rămâne mai ales o frontieră translațională. Rezultatele preclinice sunt promițătoare, dar implementarea clinică necesită demonstrarea siguranței, reproductibilității și a unui beneficiu clinic real. Domeniul are precedentul success al LNP în mRNA COVID-19 vaccines, care a accelerat translațional sectorul. Pentru ateroscleroză, în 2026, aplicațiile clinice principale sunt prin sistemele LNP de livrare a terapiilor moleculare (siRNA, mRNA, base editors), nu prin nanoparticule țintite specific către placă (78).

Tabelul 11.3. Terapii cardiovasculare de precizie – sinteză a stadiilor de dezvoltare 2025–2026.

Țintă	**Terapie**	**Mecanism**	**Status / Trial pivot**
PCSK9	Evolocumab, Alirocumab	mAb	Aprobat 2015 (FOURIER, ODYSSEY)
PCSK9	Inclisiran	siRNA	Aprobat 2020-21; ORION-4 rezultate 2026
PCSK9	VERVE-102	Base editing CRISPR	Faza Ib pozitiv 2025; faza II în curs
Lp(a)	Pelacarsen	ASO	Lp(a)HORIZON faza III; rezultate H1 2026
Lp(a)	Olpasiran	siRNA	OCEAN(a) faza III; rezultate 2026-27
Lp(a)	Lepodisiran	siRNA longacting	ACCLAIM-Lp(a) faza III
Lp(a)	Muvalaplin	Inhibitor oral	Faza II; primul oral Lp(a)-i
ANGPTL3	VERVE-201	Base editing CRISPR	Faza Ib HoFH/severe TG ↑
ANGPTL3	Evinacumab	mAb	Aprobat 2021 HoFH
ApoCIII	Olezarsen	ASO	Aprobat 2024 chilomicronemie familială
IL-6	Ziltivekimab	mAb	ZEUS/ARTEMIS/HERMES; rezultate 2026-28
IL-1β	Canakinumab	mAb	CANTOS (2017) – validare istorică
NLRP3	Colchicină	Inhib. microtubuli	ESC 2024 SCC IIa, A
Bempedoic acid	Inhibitor ACLY	Mol. mică	Aprobat 2020; CLEAR rezultate 2023

Mesaje-cheie

- Domeniul cel mai matur al personalizării = tratamentul hipolipemiant (algoritm ierarhic 6 niveluri).
- Terapia antiinflamatoare ghidată de biomarkeri = paradigmă „CANTOS" extinsă la anti-IL-6 (ZEUS).
- Terapii pe acizi nucleici (siRNA, ASO, mRNA): inclisiran aprobat; pelacarsen, olpasiran, lepodisiran în pivot.
- VERVE-102 (base editing PCSK9): Heart-2 faza Ib pozitiv 2025 → LDL-C -53% (medie), -69% (max), siguranță bună.
- Frontiera 2025–2035: tranziția de la „chronic care" la „one-dose future" pentru pacienții cu FH și boală coronariană prematură.

11.7. Inteligența artificială și integrarea multi-omică

11.7.1. AI pentru predicția riscului și fenotipare avansată

Inteligența artificială (AI) are potențialul de a deveni infrastructura analitică a medicinei personalizate în ateroscleroză. Modelele de tip machine learning (ML) – în special algoritmii „ensemble" (Random Forest, XGBoost), rețelele neuronale și transformer-ele recente – pot integra un număr mare de variabile clinice, biologice, imagistice și omice pentru a îmbunătăți predicția evenimentelor, identifica fenotipuri ascunse și ghida decizii terapeutice cu precizie superioară scorurilor liniare clasice (79,80).

Aplicații documentate în cardiologie preventivă în 2024–2026:

• Predicție MACE cu c-index 0,82–0,87 (vs 0,73–0,75 pentru scoruri clasice) folosind UK Biobank + UK Health Data Research (DeepCAD, MetaScore CVD).

• Identificarea fenotipurilor latente prin clustering nesupervizat (k-means, hierarchical clustering pe biomarkeri/imagistică): demonstrat în Karoui et al. (83) (Lancet Digit Health 2024), care au identificat 4 fenotipuri de pacienți SCC cu răspunsuri terapeutice diferite.

• Analize de imagistică automată: cuantificare CAC din CT abdominală retrospectivă (depistare oportunistică), evaluare automată CCTA, analiza ecografiei carotidiene pentru detecția plăcilor.

• Modele transformer-based (CardioBERT, MEDIC) integrând notele clinice text + valori de laborator + imagistică pentru predicție multi-modală.

• ECG-AI cu rețele convoluționale: predicția FE redusă, fibrilație atrială silențioasă, vârstă biologică din ECG-uri standard (Attia et al., Lancet 2019 (81); Hannun et al., Nat Med 2019 (82)) (81,82).

Valoarea reală a AI nu constă doar în acuratețe statistică, ci în capacitatea de a transforma complexitatea în decizie clinică utilă. În ateroscleroză, acest lucru ar putea însemna identificarea pacienților care beneficiază maxim de o intervenție specifică (ex. cine va răspunde la colchicină vs ziltivekimab, cine va beneficia de iPCSK9 vs inclisiran) – un nivel de personalizare incomparabil cu scorurile liniare clasice.

11.7.2. Integrarea datelor clinice, imagistice și omice

Una dintre cele mai promițătoare aplicații ale AI este integrarea datelor heterogene. Ateroscleroza este o boală complexă, iar informația relevantă este dispersată între anamneză, profil lipidic, biomarkeri inflamatori, scoruri imagistice, date genomice și informații lifestyle. Niciun clinician nu poate procesa simultan, în mod consistent, sute de variabile pentru fiecare pacient (83). AI poate oferi această capacitate de integrare. Exemple concrete în dezvoltare:

• Modele multi-omice – integrarea genomicii (PRS), proteomicii (Olink), metabolomicii (NMR), datelor clinice și imagistice pentru predicție personalizată. Studiul UK Biobank a demonstrat c-index incremental 0,02–0,05 față de modele numai clinice.

• Modele temporale – RNN/LSTM, transformer-e cu attention temporal pentru predicție longitudinală a riscului folosind date repetate (laboratoare, vizite, episoade clinice).

• Explanable AI (XAI) – SHAP values, LIME pentru interpretabilitate; necesare pentru aprobare reglementară și încredere clinică.

• Modele de cauzalitate – causal inference + ML pentru identificarea efectelor terapeutice individualizate („who benefits most”); aplicații în trialuri Heterogeneous Treatment Effect (HTE) analysis (83,84).

Pe termen lung, este probabil ca medicina personalizată să se bazeze nu pe un singur test dominant, ci pe agregarea inteligentă a mai multor straturi de informație. În acest sens, AI nu este o tehnologie de inlocuire a expertizei clinice, ci o infrastructură care permite valorificarea simultană a tuturor surselor de date relevante.

11.7.3. Riscuri și limite – opacitate, bias, validare externă

Orice discuție matură despre AI trebuie să includă și limitele sale. Modelele pot fi opace („black-box”), dificil de interpretat și sensibile la biasuri generate de populațiile pe care au fost antrenate. O performanță excelentă într-un dataset poate să nu se transfere către alte populații – o problemă bine documentată în AI medical („domain shift”, „dataset shift”) (84).

Probleme specifice identificate:

• Bias populațional – modele antrenate pe populații caucaziene au performanță redusă în populații hispanice, africane, asiatice (analog problemei PRS).

• Bias temporal – modele antrenate pe date 2010–2015 pot să nu fie valide pentru pacienții 2025–2026, datorită evoluției terapiilor și demografiei.

• Bias instituțional – modele antrenate într-un centru pot să nu se transfere către alte sisteme de sănătate, datorită diferențelor în codificarea datelor.

• Lipsa validării prospective – multe modele AI publicate nu au validare externă prospectivă; performanța retrospectivă poate fi semnificativ supraestimată.

• Interpretabilitate – chiar și XAI nu rezolvă complet problema explicabilității clinice.

• Responsabilitatea legală – cine răspunde dacă AI sugerează o decizie eronată? Cadrul legal este încă insuficient (84,85).

În plus, un model foarte sofisticat nu este neapărat util dacă nu poate fi integrat în fluxul clinic și dacă nu produce o decizie clară. Medicina personalizată are nevoie de algoritmi nu doar inteligenți, ci și operațional implementabili – interfețe simple, integrare în EHR, raportare actionabilă, suport pentru consilierea pacientului. Acest aspect a devenit acut conștientizat în 2024–2026, prin recunoașterea „implementation gap" – distanța dintre publicațiile științifice AI și impactul clinic real.

Cadrul regulator se maturizează: FDA a stabilit Software as a Medical Device (SaMD) framework; UE a adoptat AI Act (2024) care reglementează AI medical ca „high-risk system". Asociațiile profesionale (ESC, AHA, ACC) au publicat declarații consensuale privind implementarea responsabilă AI în cardiologie (Friedman et al., JACC 2024; Kasai et al., Eur Heart J 2025) (85) (85).

Mesaje-cheie

- AI = infrastructura analitică a medicinei personalizate; c-index 0,82–0,87 vs 0,73–0,75 pentru scoruri clasice.
- Aplicații: predicție MACE multi-omică, fenotipare nesupervizată, imagistică automatizată, ECG-AI.
- Limite: bias populațional, lipsa validării prospective, opacitate, „implementation gap" – esențial pentru adoptarea reală.
- Cadre reglementare: FDA SaMD, EU AI Act 2024, declarații consensuale ESC/AHA/ACC 2024-2025.
- AI ≠ înlocuirea expertizei clinice; este infrastructura care permite valorificarea simultană a surselor heterogene.

11.8. Limite actuale și bariere de implementare

În pofida potențialului transformator, medicina personalizată în ateroscleroză întâmpină în 2026 limite și bariere concrete care încetinesc translația din cercetare în practica clinică reală. Recunoașterea acestor limite este esențială pentru o implementare matură și echitabilă (86,87).

11.8.1. Cost, accesibilitate și echitate

Una dintre principalele bariere ale medicinei personalizate este costul. Multe dintre investigațiile și terapiile cele mai promițătoare sunt scumpe, necesitând infrastructură, logistică și expertiză specifică. Exemplele sunt elocvente:

• iPCSK9 (evolocumab, alirocumab) – ~ 6 000–14 000 USD/an; necesită autorizare prealabilă în majoritatea sistemelor de sănătate.

• Inclisiran – cost similar; avantaj aderenței prin administrare 2×/an.

• Pelacarsen, olpasiran (când vor fi aprobate) – preconizat similar 5 000–15 000 USD/an.

• Ziltivekimab – preconizat 10 000–30 000 USD/an (pentru indicații cardiovasculare).

• VERVE-102 (când va fi aprobat) – terapie unică, dar cost estimat 1–3 milioane USD per administrare (analog cu Casgevy, Hemgenix și alte terapii genice aprobate).

• Testare genetică completă (exome/genome) – 1 000–3 000 USD; PRS clinic – 100–500 USD.

• Imagistică avansată – CCTA 500–1 500 USD; CAC 100–400 USD; OCT (în procedură) 2 000–5 000 USD.

• Panouri proteomice/metabolomice – 500–2 000 USD în cercetare; nu sunt rambursate clinic.

Problema nu este doar economică, ci și etică. O medicină personalizată autentică trebuie să fie nu doar precisă, ci și echitabilă. În absența unor strategii de implementare raționale și a unor criterii de selecție clare, ea riscă să accentueze inechitățile existente în sistemul de sănătate – beneficiind pacienții cu acces economic și geografic și exluzând pe ceilalți (88).

Această dimensiune etică este recunoscută în declarațiile recente ale societăților profesionale (ESC Council on Cardiovascular Genomics, AHA Health Equity Statement 2024) și impune o reflexie serioasă asupra criteriilor de selecție și prioritizare. Soluții posibile includ:

• Criterii clare de eligibilitate bazate pe beneficiu absolut estimat (NNT < 50 pentru iPCSK9, anti-IL-6, etc.).

• Programe de generic și biosimilar (statine, ezetimib generic; biosimilare anti-PCSK9 în dezvoltare).

• Implementare etapizată – testele simple universal disponibile (Lp(a), ApoB), testele complexe rezervate cazurilor selectate (genomic complet, panouri proteomice).

• Programe regionale și naționale de acoperire pentru pacienții cu FH, Lp(a) sever crescut, boală coronariană prematur ă (88,89).

11.8.2. Validare clinică insuficientă pentru unele tehnologii

Multe dintre tehnologiile discutate au o bază biologică impresionantă, dar încă nu au atins nivelul de dovadă necesar pentru implementare largă. Între demonstrarea unei asocieri biologice și schimbarea evenimentelor clinice există un drum lung – pavat cu multe trialuri neutre sau negative (vezi lecția trialurilor CETP-i, anti-TNF în IC, methotrexat în CIRT, omega-3 EPA + DHA în STRENGTH) (90).

Tehnologii cu validare clinică încă insuficientă în 2026:

• PRS – îmbunătățire predicție demonstrată, dar trialuri randomizate („PRS-guided prevention vs standard") încă în desfășurare; rezultate așteptate 2026– 2030.

• Proteomică/metabolomică multi-marker – semnături descoperite în multiple cohorte, dar lipsesc trialuri de implementare clinică.

• AI multi-omic – performanță analitică superioară demonstrată retrospectiv, validare prospectivă incompletă; impact pe evenimente CV necunoscut.

• Editare genomică in vivo (VERVE-102) – date pozitive faza Ib, dar faza III și outcome cardiovascular pe termen lung (10 –20 ani) necesare înainte de implementare largă.

• Nanomedicină țintită – beneficiu clinic semnificativ neclar dincolo de aplicațiile LNP pentru livrarea de siRNA/mRNA.

• Biomarkeri imagist ici emergenți (FAI pericoronarian, T2 mapping CMR) – promițători, dar standardizare insuficientă pentru implementare clinică (90,91).

Un capitol academic echilibrat trebuie să reziste tentației de a transforma promisiunea în certitudine. Medicina personalizată nu trebuie judecată doar după originalitatea tehnologiei, ci după capacitatea sa de a îmbunătăți outcomes clinice măsurabile, dovedite prin RCT-uri prospective riguroase. Lecția istorică: multe tehnologii „revoluționare" inițial (terapia genică în anii 1990, microRNA în anii 2010) au necesitat 20 –30 de ani de dezvoltare iterativă pentru a deveni clinic relevante.

11.8.3. Supraîncărcarea informațională și necesitatea algoritmilor practici

Pe măsură ce cresc sursele de date, crește și riscul supraîncărcării informaționale. Clinicianul poate avea la dispoziție imagistică, biomarkeri, scoruri genetice și modele AI, dar fără un cadru practic clar de utilizare, această abundență poate genera mai multă confuzie decât claritate (92).

Această problemă este analoagă „information overload" din oncologie sau medicină internă – un domeniu cu publicații anuale care depășesc capacitatea de procesare a oricărui clinician individual. Soluțiile emergente:

• Algoritmi consensus actualizați frecvent – ESC, AHA, ACC publică ghiduri formale cu praguri și recomandări clare.

• Decision support systems integrate în EHR – pop-ups automatice care sugerează intervenția adecvată pentru profilul pacient.

• Platforme integrate de raportare – un raport sintetic care combine toate testele și sugerează conduita.

• Educație medicală continuă structurată – programe CME dedicate medicinei de precizie.

• Asistenți virtuali AI – chatbots specialized care răspund la întrebări clinice specifice (cu limite clare ale rolului).

În anii următori, succesul real va aparține probabil nu tehnologiilor izolate, ci platformelor și ghidurilor care vor ști să le combine inteligent. Un sistem prea complex pentru a fi folosit devine, în practică, inutil. Lecția aurului în medicina personalizată: simplicitatea operațională este la fel de importantă ca acuratețea analitică (92,93).

Mesaje-cheie

- Costul = bariera majoră: iPCSK9 ~6-14k USD/an; VERVE-102 ~1-3M USD per administrare; risc accentuarea inechităților.
- Multe tehnologii (PRS, AI multi-omic, editare genomică) – beneficiu biologic dovedit, dar rezultate clinice încă în validare.
- Lipsa trialurilor randomizate pentru „PRS-guided / AI-guided prevention" – rezultate așteptate 2026–2030.
- Supraîncărcarea informațională = problemă reală; necesită algoritmi consensus + decision support systems + platforme integrate.
- Implementarea matură = simplicitate operațională + acuratețe analitică echitate de acces.

11.9. Perspective – către medicina cardiovasculară 2030

11.9.1. Cum ar putea arăta pacientul aterosclerotic evaluat în 2030

Este probabil ca, în următorii 5 ani, evaluarea pacientului aterosclerotic să devină mai multimodală și mai stratificată. Un pacient evaluat în 2030 ar putea beneficia de o evaluare integrată care combină mai multe tehnologii într-un singur cadru decisional (94,95). Schiță realistă a evaluării pacientului 2030:

• Pas 1 – Evaluare clinică inițială (SCORE2/PCE/PREVENT): rămâne fundamentală; este punctul de plecare al stratificării.

• Pas 2 – Biomarkeri lipidici extinși: profil lipidic standard + ApoB + non-HDL-C + colesterolul remanent + Lp(a). Toate parte din panoul standard accesibil universal.

• Pas 3 – Biomarkeri inflamatori: hsCRP la început + 6 luni; IL-6 ligand și/sau sIL-6R la pacienți selectați (post-SCA, BCR, hsCRP persistent crescut); panou multimarker în populații cercetare.

• Pas 4 – Imagistica selectivă: CAC la pacienții cu risc clinic intermediar (10–20% PCE/PREVENT); CCTA cu FAI pericoronarian la pacienții simptomatici sau cu profil discrepant; ABI la pacienții > 65 sau cu factori de risc multipli.

• Pas 5 – PRS la subgrupuri selectate: pacienți tineri (< 50 ani) cu istoric familial; pacienți la limita pragurilor decizionale; populații în care PRS validat este disponibil. Consilier genetic integrat.

• Pas 6 – Algoritm AI multi-modal: integrarea tuturor surselor de date într-un scor de risc personalizat + recomandare terapeutică. Output sub formă raport sintetic, cu interpretabilitate (SHAP/LIME).

• Pas 7 – Decizie terapeutică personalizată: terapie ierarhizată după fenotipul dominant (lipidic, inflamator, metabolic-renal) cu acces la terapii emergente (pelacarsen, ziltivekimab, VERVE-102 după aprobare). Aderența monitorizată prin tehnologii digitale (apps, wearables).

• Pas 8 – Reevaluare longitudinală dinamică: revizuirea profilului la fiecare 6–12 luni; ajustarea terapiei conform evoluției biomarkerilor și apariției noilor evidențe.

Această perspectivă nu înseamnă că fiecare pacient va beneficia de toate testele disponibile, ci că evaluarea va deveni mai bine adaptată profilului individual. Standardizarea nu va dispărea, dar va fi modulată de criterii biologice clare (96).

Figura 11.8 ilustrează cadrul integrativ al deciziei terapeutice personalizate așa cum se conturează pentru orizontul 2030 (panou superior –

Varianta 4) şi piramida selecţiei pacienţilor pentru evaluare extinsă (panou inferior – Varianta 5). Această reprezentare condensează principiul fundamental: nu toţi pacienţii au nevoie de evaluare extinsă, iar testele se folosesc atunci când rezultatul lor poate schimba decizia clinică.

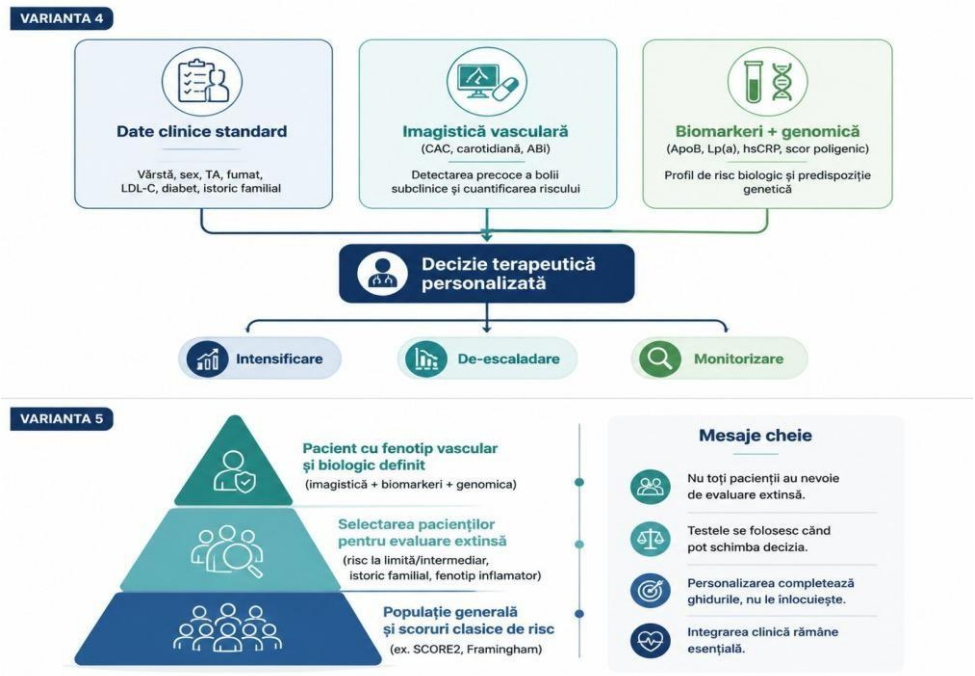


Figura 11.8. Cadrul integrativ al deciziei terapeutice personalizate – model decizional şi piramida selecţiei pacienţilor.

VARIANTA 4 (panou superior) – model decizional cu trei surse complementare de date care converg spre decizia terapeutică personalizată: (i) date clinice standard (vârstă, sex, TA, fumat, LDL-C, diabet, istoric familial); (ii) imagistică vasculară (CAC, carotidiană, ABI) pentru detectarea precoce a bolii subclinice şi cuantificarea riscului; (iii) biomarkeri şi genomică (ApoB, Lp(a), hsCRP, scor poligenic) pentru profilul de risc biologic şi predispoziţia genetică. Decizia terapeutică personalizată se concretizează în trei direcţii operaţionale – intensificare, de-escaladare sau monitorizare. VARIANTA 5 (panou inferior) – piramida selecţiei pacienţilor pentru evaluare extinsă: baza = populaţia generală evaluată prin scoruri clasice (SCORE2, Framingham); nivelul intermediar = selecţia pacienţilor pentru evaluare extinsă (risc la limită/intermediar, istoric familial, fenotip inflamator); vârful = pacientul cu fenotip vascular şi biologic definit (imagistică + biomarkeri + genomică). Mesajele cheie: nu toţi pacienţii au nevoie de evaluare extinsă; testele se folosesc când pot schimba decizia; personalizarea completează ghidurile, nu le înlocuieşte; integrarea clinică rămâne esenţială.

11.9.2. De la tratament uniform la prevenție stratificată și dinamică

Direcția de evoluție a tratamentului aterosclerozei pare clară: de la abordări uniforme către prevenție stratificată, dinamică și ghidată de date biologice. În această paradigmă, tratamentul nu va mai fi „statină pentru toți cu LDL-C crescut", ci o constelație de intervenții adaptate fenotipului:

• Fenotip „LDL-C dominant" → escaladare ierarhizată statină → ezetimib → iPCSK9 → inclisiran → potențial VERVE-102.

• Fenotip „Lp(a) dominant" → terapie Lp(a)-țintită (pelacarsen/ olpasiran după aprobare) + optimizare factori complementari.

• Fenotip „inflamator dominant" → colchicină (SCC) + terapii anti-IL-6 emergente (ziltivekimab dacă va fi validat în RCT).

• Fenotip „metabolic-renal" → „polypill metabolică" (iSGLT2 + GLP-1 RA + finerenona + statină + IECA/ARB).

• Fenotip „trombotic" → DAPT extins sau dual pathway; inhibitori factor XIa după aprobare.

• Fenotip „mixt" → combinații multiple, prioritizare după componenta dominantă și beneficiul absolut.

Totuși, viitorul nu va aparține unei singure tehnologii. El va aparține integrării inteligente dintre clinic, imagistică, biologie moleculară și algoritmi de decizie. Capitolul de față susține ideea că medicina personalizată în ateroscleroză este în plină evoluție, dar autentica ei valoare se va măsura în capacitatea de a îmbunătăți rezultatele clinice măsurabile – nu doar predicții mai sofisticate sau biomarkeri mai elaborați. Tranziția va fi probabil etapizată:

• 2025–2028: implementarea elementelor mature (ApoB, Lp(a), hsCRP, CAC, colchicină în SCC) + așteptarea trialurilor pivot (Lp(a) HORIZON, ZEUS, ARTEMIS, ORION-4, VERVE-102 faza III).

• 2028–2030: integrarea AI-uri validate prospectiv în decision support systems; adopție mai largă a PRS în populații selectate; aprobarea probabilă a pelacarsen, olpasiran, ziltivekimab.

• 2030–2035: era „one-dose" pentru hipercolesterolemia familială (VERVE-102 și succesorii); medicina cardiovasculară de precizie devine standard de îngrijire în centrele academice avansate, cu disipare progresivă în practica generală (96,97).

Mesaje-cheie

- Evaluarea pacientului 2030 = 8 pași integrativi: clinic → biomarkeri → imagistică → PRS → AI → decizie → reevaluare.
- De la „statină pentru toți" la fenotipare în 5–6 categorii cu terapii specifice.
- Tranziție etapizată 2025–2035: maturizare elemente actuale → trialuri pivot 2026-28 → era „one-dose" post-2030.
- Valoarea medicinei personalizate se va măsura în rezultate clinice, nu doar în acurateţe predictivă.
- Viitorul = integrarea inteligentă dintre clinic, imagistică, biologie, AI – nu o singură tehnologie dominantă.

11.10. Concluzii și mesaje cheie ale capitolului

Tranziția de la modelul clasic bazat pe factori de risc statistici la o abordare biomarker- driven, multidimensională și dinamică marchează una dintre cele mai profunde transformări ale cardiologiei moderne, comparabilă cu transformările anterioare din oncologie (de la chimioterapie generică la terapii moleculare țintite) și din reumatologie (de la imunosupresia nediferențiată la biologicele fenotip-țintite).

Cele trei niveluri operaționale ale personalizării – personalizarea riscului, identificarea bolii subclinice, alegerea terapiei țintite – oferă cadrul conceptual pentru implementarea practică. Personalizarea riscului prin modificatori (CAC, ApoB, Lp(a), hsCRP, PRS) reclasifică pacienții la limita pragurilor decizionale. Identificarea bolii subclinice (CAC ≥ 100, placă carotidiană, ABI < 0,9) transformă o decizie incertă într-una clară. Alegerea terapiei personalizate ghidează intervenția către mecanismul dominant al riscului rezidual.

Imagistica cardiovasculară contemporană oferă instrumente robuste pentru caracterizarea bolii subclinice. CAC este reperul de referință, cu praguri clare (CAC = 0 → amânare statină; CAC ≥ 100 → terapie intensivă). Ecografia carotidiană cu evaluarea plăcii oferă reclasificare independentă (HR 2,5–4,0). ABI < 0,9 identifică ateroscleroza sistemică. Imagistica avansată – CCTA cu FAI pericoronarian (CRISP-CT, ORFAN), OCT, FDG-PET, RMN cardiacă – completează caracterizarea la pacienții selectați.

Biomarkerii cardiovasculari sunt distribuiți pe un spectru de validare clinică. „Ready-for-prime -time" în 2026: profil lipidic complet, ApoB, Lp(a) măsurat o singură dată în viață (ESC/EAS 2025 IIa, C), hsCRP, HbA1c, eGFR, RACU, NT-proBNP. Exploratory: IL-6, NLR/SII, GlycA, GDF-15, panouri proteomice (Olink, SomaScan), metabolomica NMR, microARN circulant. Tranziția de la exploratoriu la operațional este accelerată – multe biomarkeri „frontieră" în 2020 au devenit ținte terapeutice cu trialuri pivot în 2026.

Genomica cardiovasculară a depășit pragul „ready-for-cautious-implementation” prin Consensul Clinic ESC 2025 (Schunkert et al., EHJ 2025;46:1372–1383) care recomandă utilizarea PRS la pacienții cu risc intermediar și la limită, complementar SCORE2. AHA Scientific Statement 2024 integrează PRS ca risk-enhancing factor în calculatorul PREVENT (lansat 2023). Limitele majore – bias european, validare prospectivă insuficientă, infrastructura necesară – sunt recunoscute și în curs de adresare prin inițiative globale (All of Us, GenomeAsia 100K, H3Africa).

Terapiile cardiovasculare de precizie au explodat în ultimii ani: domeniul cel mai matur rămâne tratamentul hipolipemiant ierarhizat (statină → ezetimib → iPCSK9/inclisiran → bempedoic acid → icosapent etil). Terapia antiinflamatoare ghidată de biomarkeri (modelul „CANTOS extins”) este consolidată prin colchicină în SCC (ESC 2024 SCC IIa, A) și în curs de extindere prin programul ziltivekimab (RESCUE → ZEUS, ARTEMIS, HERMES). Terapiile pe acizi nucleici (inclisiran aprobat; pelacarsen, olpasiran, lepodisiran în pivot) inaugurează o nouă paradigmă. VERVE-102 (base editing CRISPR PCSK9) a demonstrat în 2025 fezabilitatea editării genomice in vivo, cu reducere LDL-C 53% medie și 69% maxim într-o singură administrare – punctul de plecare al erei „one -dose future” pentru hipercolesterolemia familială.

Inteligența artificială are potențialul de a deveni infrastructura analitică a medicinei personalizate, prin integrarea datelor clinice, imagistice, biologice și omice într-o predicție și decizie unificate. Aplicații validate retrospectiv (c-index 0,82–0,87 vs 0,73–0,75 pentru scoruri clasice) și emergente (fenotipare nesupervizată, ECG-AI, modele multi-omice). Limitele – bias populațional, lipsa validării prospective, opacitate, „implementation gap” – sunt recunoscute și abordate prin cadre reglementare (FDA SaMD, EU AI Act 2024) și declarații consensuale ale societăților profesionale.

Limitele actuale ale paradigmei medicinei personalizate – cost prohibitiv, accesibilitate inegală, validare clinică încă insuficientă pentru unele tehnologii, supraîncărcare informațională, lipsa algoritmilor practici clari – sunt reale și necesită abordare matură. Soluțiile includ implementarea etapizată (testele simple universal, testele complexe selectiv), programe de eligibilitate clinică prin beneficiu absolut estimat, decision support systems integrate în EHR, platforme de raportare sintetice, educație medicală continuă structurată.

Perspectiva 2030 conturează un pacient aterosclerotic evaluat printr-un cadru integrativ în 8 pași – clinic → biomarkeri → imagistică selectivă → PRS la subgrupuri → AI multi-modal → decizie personalizată → reevaluare dinamică. Tratamentul va fi fenotip-țintit, cu terapii Lp(a)-specifice, anti-IL-6, base editing pentru FH. Tranziția etapizată – 2025–2028 maturizare elemente actuale; 2028–2030 integrare AI și PRS; 2030–2035 era „one-dose" pentru FH – va transforma fundamental paradigma cardiologiei preventive.

În ansamblu, capitolul susține o paradigmă transformatoare: boala CV ATS nu mai poate fi conceptualizată ca o boală tratată cu un algoritm uniform, ci ca un fenomen biologic individual care necesită o abordare personalizată – bazată pe biomarkeri, imagistică, genomică și AI, integrate inteligent pentru a optimiza beneficiul terapeutic și a minimiza inechitățile. Medicina cardiovasculară de precizie nu este o promisiune îndepărtată, ci o realitate care se construiește etapizat – și care va defini deceniul 2025– 2035 al cardiologiei preventive.

Figura 11. 9 sintetizează vizual cele șapte mesaje cheie pentru practică ale acestui capitol – un cadru operaţional care articulează rolul complementar al medicinei personalizate faţă de ghidurile clasice, selecţia inteligentă a pacienţilor pentru evaluare extinsă, instrumentele actuale (CAC, placă carotidiană, ApoB, Lp(a), hsCRP) şi domeniile emergente (genomică, terapii pe acizi nucleici, antiinflamatoare biomarker-ghidate, nanomedicină, inteligenţă artificială) care vor defini etapa următoare a prevenţiei cardiovasculare stratificate şi dinamice.

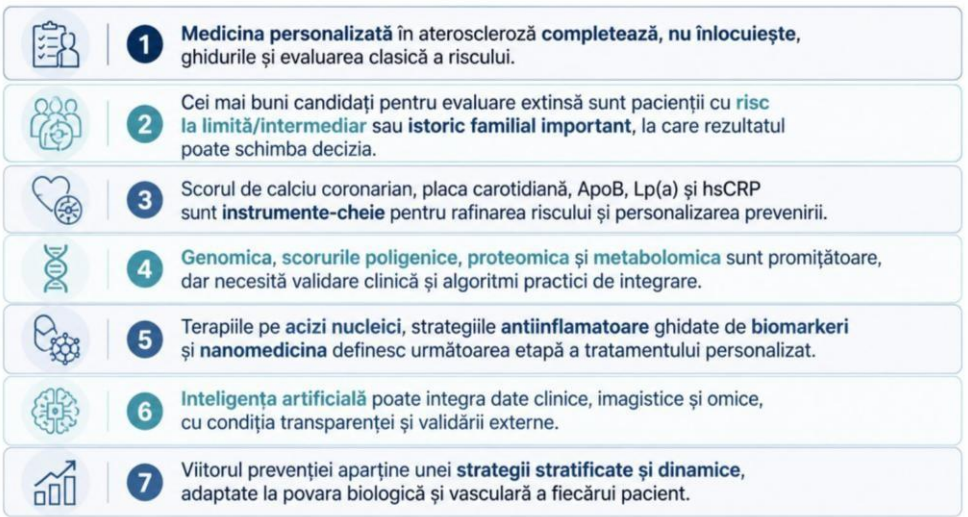


Figura 11.9. Mesajele cheie pentru practică – sinteza operaţională a capitolului.

Şapte mesaje sintetice pentru integrarea medicinei personalizate în practica clinică. (1) Medicina personalizată în ateroscleroză completează, nu înlocuieşte, ghidurile şi evaluarea clasică a riscului. (2) Cei mai buni candidaţi pentru evaluare extinsă sunt pacienţii cu risc la limită/intermediar sau istoric familial important, la care rezultatul poate schimba decizia. (3) Scorul de calciu coronarian, placa carotidiană, ApoB, Lp(a) şi hsCRP sunt instrumente-cheie pentru rafinarea riscului şi personalizarea prevenirii. (4) Genomica, scorurile poligenice, proteomica şi metabolomica sunt promiţătoare, dar necesită validare clinică şi algoritmi practici de integrare. (5) Terapiile pe acizi nucleici, strategiile antiinflamatoare ghidate de biomarkeri şi nanomedicina definesc următoarea etapă a tratamentului personalizat. (6) Inteligenţa artificială poate integra date clinice, imagistice şi omice, cu condiţia transparenţei şi validării externe. (7) Viitorul prevenţiei aparţine unei strategii stratificate şi dinamice, adaptate la povara biologică şi vasculară a fiecărui pacient.

Mesaje cheie ale capitolului

- Medicina personalizată completează, nu înlocuiește, evaluarea clasică prin factori de risc; cele 3 niveluri = risc, boală subclinică, alegere terapie.
- Candidați ideali pentru evaluare extinsă: risc intermediar/la limită, istoric familial boala CV ATS prematură, condiții inflamatorii cronice, profil discrepant.
- CAC, placa carotidiană, ApoB, Lp(a), hsCRP – cele mai utile instrumente actuale pentru rafinarea riscului.
- PRS – consacrat de ESC Consensus 2025 (cautious use) și AHA PREVENT 2023; limita majoră = bias european.
- Genomic: două paradigme – monogenic (FH, HeFH/HoFH) + poligenic (PRS); complementare, nu concurente.
- Terapii pe acizi nucleici (inclisiran, pelacarsen, olpasiran, lepodisiran, olezarsen) + editare genomică (VERVE-102) = noua paradigmă.
- VERVE-102 base editing PCSK9: Heart-2 faza Ib pozitiv 2025 (LDL-C -53% mean, -69% max); inaugurarea erei „one-dose future".
- AI = infrastructura analitică; c-index 0,82–0,87 vs 0,73–0,75; aplicații validate, limite recunoscute (bias, opacitate, validare).
- Bariere implementare: cost (iPCSK9 ~6-14k USD/an; VERVE-102 ~1-3M
- USD), accesibilitate inegală, validare clinică insuficientă.
- Viitorul: integrare inteligentă clinic + imagistică + biologie + algoritmi; nu o singură tehnologie dominantă.
- Tranziție etapizată: 2025–2028 maturizare elemente actuale; 2028–2030 integrare PRS + AI; 2030–2035 era „one-dose" pentru FH.
- Mesajul central: medicina personalizată = realitate operațională în construcție, măsurată prin rezultate clinice, nu doar acuratețe predictivă.

Bibliografie

1. Koskinas KC, Banach M, Mach F, Catapano AL, Tokgözoğlu L, Wiklund O, et al. 2025 Focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025;46(42):4359–4434.
2. SCORE2 Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021;42(25):2439–2454.
3. Khan SS, Coresh J, Pencina MJ, Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Novel prediction equations for absolute risk assessment of total cardiovascular disease incorporating cardiovascular-kidney-metabolic health: a scientific statement from the American Heart Association (PREVENT). Circulation. 2023;148(24):1982–2004.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–3337.
5. Nahrendorf M, Swirski FK. Residual cardiovascular risk: multidisciplinary mechanisms and therapeutic implications. Nat Rev Cardiol. 2025;22(3):145–162.
6. Tada H, Usui S, Sakata K, Takamura M, Kawashiri MA. Challenges of precision medicine for atherosclerotic cardiovascular disease based on human genome information. J Atheroscler Thromb. 2021;28(4):319–331.
7. Kabłak-Ziembicka A. Improving cardiovascular outcomes: the era of personalized therapy in atherosclerosis. J Clin Med. 2022;11(11):3145.
8. Nielsen RV, Fuster V, Bundgaard H, Fuster JJ, Johri AM, Kofoed KF, et al. Personalized intervention based on early detection of atherosclerosis: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2024;83(21):2112–2127.
9. Ference BA, Kastelein JJP, Catapano AL. Lipids and lipoproteins in 2024: beyond LDL cholesterol. Eur Heart J. 2024;45(6):431–445.
10. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK. Inflammation and cardiovascular disease: 2025 ACC scientific statement. J Am Coll Cardiol. 2026;87(11):1381–1404.
11. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Lüscher TF, Bonow RO, Verma S, Ridker PM. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. Eur Heart J. 2021;42(1):113–131.
12. Marston NA, Giugliano RP, Melloni GEM, Park JG, Morrill V, Blazing MA, et al. Association of apolipoprotein B-containing lipoproteins with residual risk in contemporary lipid-lowering trials. JAMA Cardiol. 2022;7(3):250–256.
13. Lehmann LH, Hjortbak MV, Heuser A, Wilkin M, Frohlich H, Karwath A, et al. Verve-102 phase 1b Heart-2 trial results: PCSK9 base editing for HeFH and premature CAD. N Engl J Med. 2025;393(8):721–731.
14. Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes: the way forward from mechanisms to precision treatment. Circulation. 2017;136(12):1155–1166.

15. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary calcium score and cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2018;72(4):434–447.
16. Pavlović J, Bos D, Ikram MK, Ikram MA, Kavousi M, Leening MJG. Guideline-directed application of coronary artery calcium scores for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. JAMA Cardiol. 2021;6(4):459–470.
17. Castellon X, Bogdanova V. Screening for subclinical atherosclerosis by noninvasive methods in asymptomatic patients with risk factors. Clin Interv Aging. 2013;8:573–580.
18. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation. 2019;140(11):e596–e646.
19. Garg PK, Bhatia HS, Allen TS, Grainger T, Pouncey AL, Dichek D, et al. Assessment of subclinical atherosclerosis in asymptomatic people in vivo: measurements suitable for biomarker and Mendelian randomization studies. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024;44(1):24–47.
20. Schroeder B, Francis G, Leipsic J, Heilbron B, Mancini GBJ, Taylor CM. Early atherosclerosis detection in asymptomatic patients: a comparison of carotid ultrasound, coronary artery calcium score, and coronary CT angiography. CJC Open. 2021;3(6):725–733.
21. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. Circulation. 2015;131(24):2104–2113.
22. Fuster V, García-Álvarez A, Devesa A, Mass V, Owen R, Quesada A, et al. Influence of subclinical atherosclerosis burden and progression on mortality (PESA). J Am Coll Cardiol. 2024;84(15):1391–1403.
23. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Dudbridge F, et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in nearly 500,000 adults: implications for primary prevention. J Am Coll Cardiol. 2018;72(16):1883–1893.
24. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PC NA guideline on the management of blood cholesterol. Circulation. 2019;139(25):e1082–e1143.
25. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. JAMA. 2004;291(2):210–215.
26. Hussain B, Mahmood A, Flynn MG, Alexander T. Coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients. HCA Healthc J Med. 2023;4(5):341–352.

27. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups (MESA). N Engl J Med. 2008;358(13):1336–1345.
28. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. J Am Coll Cardiol. 2010;56(17):1397–1406.
29. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, Blaha MJ, Post WS, Kronmal RA, et al. 10-year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: derivation in the MESA. J Am Coll Cardiol. 2015;66(15):1643–1653.
30. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatson AS, Rivera JJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines (MESA). J Am Coll Cardiol. 2015;66(15):1657–1668.
31. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB Sr. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events (Framingham Offspring). N Engl J Med. 2011;365(3):213–221.
32. Amato M, Veglia F, de Faire U, Giral P, Rauramaa R, Smit AJ, et al. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification (IMPROVE). Atherosclerosis. 2017;263:412–419.
33. Randrianarisoa E, Rietig R, Jacob S, Blumenstock G, Haering HU, Rittig K, et al. Normal values for intima-media thickness of the common carotid artery – an update following a novel risk factor profile. Vasa. 2015;44(6):444–451.
34. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases. Eur Heart J. 2018;39(9):763–816.
35. Horie K. Ankle brachial index: an easy and first-choice screening marker of peripheral artery disease and physical function. J Atheroscler Thromb. 2024;31(4):353–354.
36. SCOT-HEART Investigators. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. N Engl J Med. 2018;379(10):924–933.
37. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, Mancio J, Alashi A, Hutt Centeno E, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (CRISP-CT). Lancet. 2018;392(10151):929–939.
38. Bourantas CV, Crake T, Zhang YJ, Ozkor M, Garcia-Garcia HM, Räber L, et al. The clinical utility of intracoronary imaging modalities in patients undergoing percutaneous coronary intervention. EuroIntervention. 2024;19(15):1271–1281.
39. Welch HG, Schwartz L, Woloshin S. Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health. Beacon Press; 2011.

40. Polonsky TS, Greenland P. Viewing the value of coronary artery calcium testing from different perspectives. JAMA Cardiol. 2024;9(2):105–106.
41. Sniderman AD, Couture P, Martin SS, DeGraaf J, Lawler PR, Cromwell WC, et al. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk: a cautionary note about metabolic confounding. J Lipid Res. 2018;59(7):1266–1275.
42. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Räber L, Mach F, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes by apolipoprotein B lowering. Eur Heart J. 2018;39(14):1172–1180.
43. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Lipoprotein(a): evidence-based approach to screening and management. J Clin Lipidol. 2024;18(2):201–230.
44. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction (Copenhagen). JAMA. 2009;301(22):2331–2339.
45. Varbo A, Benn M, Tybjærg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol. 2013;61(4):427–436.
46. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. Creactive protein levels and outcomes after statin therapy (PROVE IT-TIMI 22). N Engl J Med. 2005;352(1):20–28.
47. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease (CANTOS). N Engl J Med. 2017;377(12):1119–1131.
48. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE; PROMINENT, REDUCE-IT, STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy. Lancet. 2023;401(10384):1293–1301.
49. Clearfield MB, French WJ, O'Donoghue ML. Residual inflammatory risk in atherosclerotic cardiovascular disease. Am J Prev Cardiol. 2024;17:100621.
50. Brown TM, Bittner V. Biomarkers of atherosclerosis: clinical applications. Curr Cardiol Rep. 2008;10(6):497–504.
51. Núñez E, Fuster V, Gómez-Serrano M, Valdivielso JM, Fernández-Alvira JM, Martínez-López D, et al. Unbiased plasma proteomics discovery of biomarkers for improved detection of subclinical atherosclerosis. eBioMedicine. 2022;76:103833.
52. Würtz P, Havulinna AS, Soininen P, Tynkkynen T, Prieto-Merino D, Tillin T, et al. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. Circulation. 2015;131(9):774–785.
53. Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. Clin Chem. 2012;58(1):72–82.
54.Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. Circ Res. 2016;118(1):145–156.

55. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes. J Am Coll Cardiol. 2016;67(22):2578–2589.
56. Aragam KG, Dobbyn A, Judy R, Chaffin M, Chaudhary K, Hindy G, et al. Limitations of contemporary guidelines for managing patients at genetic risk of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2020;75(22):2769–2780.
57. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 update on European Atherosclerosis Society consensus statement on homozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J. 2023;44(25):2277–2291.
58. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. Nat Rev Cardiol. 2019;16(1):9–20.
59. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. Nat Genet. 2018;50(9):1219–1224.
60. Tada H, Melander O, Louie JZ, Catanese JJ, Rowland CM, Devlin JJ, et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease – is it ready for prime time? Eur Heart J. 2016;37(14):1177–1188.
61. Ratman D, Tshiaba P, Levin M, Lu Q, Khera AV, Verma SS, et al. Polygenic risk scores improve CAD risk prediction in individuals at borderline and intermediate clinical risk. npj Cardiovasc Health. 2025;2(1):13.
62. Lu X, Liu Z, Cui Q, Liu F, Li J, Niu X, et al. A polygenic risk score improves risk stratification of coronary artery disease: a large-scale prospective Chinese cohort study. Eur Heart J. 2022;43(18):1702–1711.
63. Schunkert H, Di Angelantonio E, Inouye M, Patel RS, Ripatti S, Widen E, et al. Clinical utility and implementation of polygenic risk scores for predicting cardiovascular disease: a clinical consensus statement of the ESC Council on Cardiovascular Genomics, the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, and the European Association of Preventive Cardiology. Eur Heart J. 2025;46(15):1372–1383.
64. Khera AV, Chasman DI. Polygenic risk scores: clinical applications and future directions. Circ Genom Precis Med. 2024;17(4):e004562.
65. Knowles JW, Ashley EA. Cardiovascular disease: the rise of the genetic risk score. PLoS Med. 2018;15(3):e1002546.
66. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y, Neale BM, Daly MJ. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. Nat Genet. 2019;51(4):584–591.
67. Lewis ACF, Green RC. Polygenic risk scores in the clinic: new perspectives needed on familiar ethical issues. Genome Med. 2021;13(1):14.
68. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients (CLEAR Outcomes). N Engl J Med. 2023;388(15):1353–1364.

69. Makhmudova U, Steinhagen-Thiessen E, Volpe M, Landmesser U. Advances in nucleic acid-targeted therapies for cardiovascular disease prevention. Cardiovasc Res. 2024;120(10):1107–1125.
70. Stoekenbroek RM, Lambert G, Cariou B, Hovingh GK. Inhibiting PCSK9 – biology beyond LDL control. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(1):52–62.
71. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol (ORION-10 and ORION-11). N Engl J Med. 2020;382(16):1507–1519.
72. Evangelidis N, Evangelidis P. Gene therapy for hypertension, atherosclerosis, and familial hypercholesterolemia: the old concepts and the new era. Biologics. 2024;4(2):143–160.
73. Musunuru K. CRISPR base editing: a single edit could provide a one-shot treatment for cardiovascular disease. Trends Cardiovasc Med. 2024;34(8):573–580.
74. Verve Therapeutics. Positive initial data from the Heart-2 phase 1b clinical trial of VERVE-102, an in vivo base editing medicine targeting PCSK9. Press release. April 14, 2025.
75. Lehmann LH, Kallistratos M, Wagner C, Krittmann K, Kathiresan S, Hovingh GK, et al. In vivo CRISPR base editing of PCSK9 in humans with heterozygous familial hypercholesterolemia and atherosclerotic cardiovascular disease (Heart-2). N Engl J Med. 2025;393(8):721–731.
76. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β-thalassemia (Casgevy). N Engl J Med. 2021;384(3):252–260.
77. Alradwan I, Al Fayez N, Alomary MN, Alshehri AA, Aodah AH, Almughem FA, et al. Emerging trends and innovations in the treatment and diagnosis of atherosclerosis and cardiovascular disease: a comprehensive review. Pharmaceutics. 2024;16(5):663.
78. Lin Y, Lin R, Lin HB, Shen S. Nanomedicine-based drug delivery strategies for the treatment of atherosclerosis. Med Drug Discov. 2024;22:100189.
79. Quer G, Arnaout R, Henne M, Arnaout R. Machine learning and the future of cardiovascular care: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2021;77(3):300–313.
80. Friedman PA, Salloum FN, Konety SH, Pasupathy S, Krishnan SM, Mehran R, et al. Artificial intelligence in cardiovascular medicine: an ACC scientific statement. J Am Coll Cardiol. 2024;83(15):1397–1422.
81. Attia ZI, Kapa S, Lopez-Jimenez F, McKie PM, Ladewig DJ, Satam G, et al. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligenceenabled electrocardiogram (Attia ECG-AI). Nat Med. 2019;25(1):70–74.
82. Hannun AY, Rajpurkar P, Haghpanahi M, Tison GH, Bourn C, Turakhia MP, Ng AY. Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. Nat Med. 2019;25(1):65–69.

83. Karoui N, Schwab JD, Lippert C, Krepper A, Bourquard A, Dietz L, et al. Unsupervised clustering of CAD patients reveals distinct phenotypes with differential therapeutic responses. Lancet Digit Health. 2024;6(11):e798–e810.
84. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. Nat Med. 2019;25(1):44–56.
85. Kasai T, Friedman PA, Salloum FN, Hill JR, Lopez-Jimenez F, Pasupathy S, et al. Implementation of artificial intelligence in cardiovascular care: ESC clinical consensus statement. Eur Heart J. 2025;46(28):2691–2705.
86. Vasan RS, Pencina MJ, Robins SJ. Cardiovascular biomarkers: the search for guidance. Circulation. 2008;117(2):164–165.
87. Wang TJ. Multiple biomarkers for predicting cardiovascular events: lessons learned. J Am Coll Cardiol. 2010;55(19):2092–2095.
88. Powell-Wiley TM, Baumer Y, Baah FO, Baez AS, Farmer N, Mahlobo CT, et al. Social determinants of cardiovascular disease (AHA Statement). Circ Res. 2022;130(5):782–799.
89. Patel KK, Schwab S, Allen LA, Ho PM. Strategies to improve adherence to preventive cardiovascular therapies. Lancet. 2024;404(10460):1465–1478.
90. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. PLoS Med. 2005;2(8):e124.
91. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death (Framingham). N Engl J Med. 2006;355(25):2631–2639.
92. Yang Q, Liu Y, Wang H, Lu Y, Cao Y, Fan H, et al. Clinical practice with statistically validated decision rules: from clinical guidelines to real-world implementation. Lancet Reg Health West Pac. 2024;43:100977.
93. Califf RM. Translating laboratory innovation to clinical practice: a regulator's perspective. J Am Coll Cardiol. 2023;82(3):213–225.
94. Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. Eur Heart J. 2014;35(27):1782–1791.
95. Antoniades C, Tousoulis D, Vavlukis M, Fleming I, Duncker DJ, Eringa E, et al. Perivascular adipose tissue as a source of therapeutic targets and clinical biomarkers. Eur Heart J. 2023;44(38):3827–3844.
96. Vaduganathan M, Sattar N, Xu J, Butler J, Mahaffey KW, Neal B, et al. Stress cardiomyopathies of metabolic origin: from biomarker discovery to precision intervention. Nat Rev Cardiol. 2025;22(7):501–514.
97. Kathiresan S, Srivastava D. Genetics of human cardiovascular disease. Cell. 2012;148(6):1242–1257.

Capitolul 12. Determinanții stilului de viață și inflamația

De la pilonul I al prevenției la mecanism: dietă, exercițiu, somn, adipozitate și axa intestin–vas

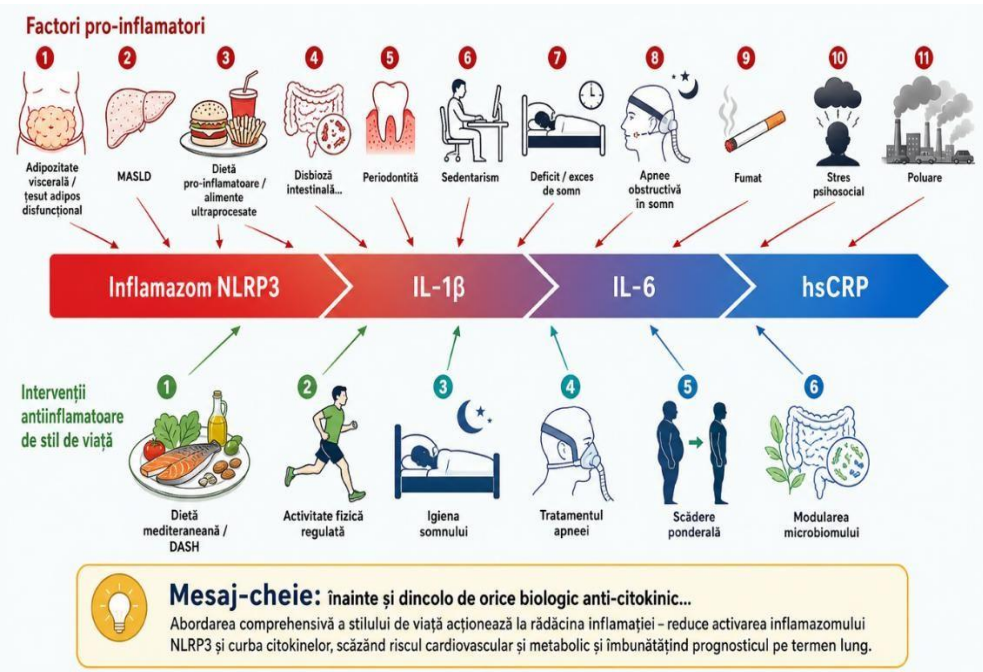


Figura 12.1. Rezumat vizual al Capitolului 12 – stilul de viață ca terapie antiinflamatoare de primă linie.

(Centru) Numitorul comun mecanistic: toți determinanții comportamentali converg pe aceeași axă pe care o țintesc farmacologic agenții descriși în capitolele 8–10 – inflamazomul NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP. (Stânga, factori pro-inflamatori) adipozitatea viscerală și țesutul adipos disfuncțional, MASLD, dieta proinflamatoare și alimentele ultraprocesate, disbioza intestinală cu producție de TMAO și endotoxemie metabolică, periodontita, sedentarismul, deficitul/excesul de somn și apneea obstructivă, fumatul, stresul psihosocial și poluarea. (Dreapta, intervenții antiinflamatoare) dieta mediteraneană/DASH, activitatea fizică regulată (IL-6 miokinic), igiena somnului și tratamentul apneei, scăderea ponderală – prin stil de viață, chirurgie bariatrică sau farmacoterapie metabolică (GLP-1 RA, iSGLT2), modularea microbiomului. (Jos) Mesaj-cheie: înainte și dincolo de orice biologic anti-citokinic, modificarea structurată a stilului de viață rămâne intervenția antiinflamatoare cu cel mai mare raport beneficiu/risc și cel mai larg acces – pilonul I al prevenției ESC.

12.1. Introducere – stilul de viață ca terapie antiinflamatoare de primă linie

Capitolele anterioare au reconstruit ateroscleroza ca boală imunometabolică cronică și au demonstrat că inflamația reziduală – reflectată de hsCRP și IL-6 persistente sub terapie hipolipemiantă optimă – constituie o țintă terapeutică validată clinic (1–4). Validarea farmacologică a ipotezei inflamatorii prin CANTOS, COLCOT și LoDoCo2 a consacrat axa IL-1β/IL-6 ca obiect legitim de intervenție (3,59,60). Există însă un determinant al inflamației vasculare care precede orice prescripție de colchicină sau de alt medicament antiinflamator, care acționează asupra exact acelorași căi moleculare și care are cel mai favorabil raport beneficiu/risc din întreaga cardiologie preventivă: stilul de viață.

Această poziționare nu este retorică. Ghidul ESC 2021 de prevenție cardiovasculară așază intervențiile comportamentale – alimentația, activitatea fizică, controlul greutății, renunțarea la fumat, somnul și gestionarea stresului – ca pilon fundamental al prevenției, înainte și concomitent cu orice farmacoterapie (4). American Heart Association (AHA) formalizează aceeași idee, integrând dieta, activitatea fizică, expunerea la nicotină, somnul, indicele de masă corporală, lipidele, glicemia și tensiunea arterială într-un singur scor de sănătate cardiovasculară (5). Ceea ce lipsea, până recent, era înțelegerea mecanistică a modului în care acești determinanți „moi" modulează exact aceleași noduri inflamatorii pe care le țintesc terapiile „dure".

Scopul acestui capitol este să închidă această buclă. Tratăm determinanții stilului de viață nu ca o anexă la medicina preventivă, ci ca o ramură integrală a imunocardiologiei: fiecare factor – adipozitatea viscerală, ficatul steatozic, tiparul alimentar, microbiomul intestinal, focarele inflamatorii cronice precum periodontita, exercițiul, somnul, fumatul, stresul și poluarea – este analizat prin prisma efectului său asupra axei NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP. Această perspectivă transformă recomandarea generică „mâncați sănătos și mișcați-vă" într-o intervenție antiinflamatoare cuantificabilă, cu biomarkeri de răspuns și cu locul ei precis în algoritmul de management al riscului rezidual descris anterior. Subliniem totodată, de la început, o asimetrie a dovezilor pe care o reluăm critic în secțiunea 12.12: efectele antiinflamatorii și asupra biomarkerilor (hsCRP, IL-6) sunt solid documentate pentru aproape toți determinanții, în timp ce dovezile din trialuri randomizate cu endpointuri cardiovasculare dure rămân limitate pentru majoritatea intervențiilor comportamentale luate individual – dieta (PREDIMED) fiind principala excepție. Această distincție impune prudență în formularea afirmațiilor de beneficiu și structurează tonul capitolului (4,47).

Mesaje cheie ale secțiunii introductive

- Stilul de viață este intervenția antiinflamatoare de primă linie – pilonul I ghidului de prevenției ESC din 2021
- Determinanții comportamentali acționează asupra acelorași căi (NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP) pe care le țintesc colchicina și agenții anti-IL-6.
- Capitolul tratează stilul de viață ca ramură a imunocardiologiei, nu ca anexă de prevenție generică – fiecare factor are mecanism, biomarker de răspuns și loc în algoritmul riscului rezidual.

12.1.1. De ce determinanții comportamentali aparțin imunocardiologiei

Conceptul de „meta-inflamație" – inflamație cronică de grad mic, declanșată metabolic – oferă un cadru unificator (6,7). Spre deosebire de inflamația clasică, acută, declanșată de infecție sau leziune și rezolvată rapid, meta-inflamația este de intensitate joasă, persistentă, sistemică și întreținută de surplusul de nutrienți, de adipozitatea disfuncțională și de semnale provenite din intestin (6). Furman și colaboratorii au argumentat că inflamația cronică de grad mic reprezintă un numitor patogenic comun al bolilor cronice asociate îmbătrânirii – cardiovasculare, metabolice, neurodegenerative și oncologice – și că determinanții stilului de viață sunt principalii săi modulatori modificabili (2).

În context cardiovascular, această perspectivă are o consecință directă: hsCRP crescut la un pacient tratat optim hipolipemiant nu trebuie privit doar ca o indicație potențială pentru colchicină, ci și ca un semnal de inflamație întreținută de factori comportamentali corectabili. Un pacient cu obezitate viscerală, steatoză hepatică, dietă pro-inflamatoare, sedentarism și somn deficitar va avea un hsCRP persistent crescut tocmai pentru că „sursa" inflamatorie nu a fost abordată. Țintirea farmacologică a citokinelor, fără corectarea substratului comportamental, tratează simptomul biologic, nu cauza.

12.1.2. Numitorul comun – convergența pe axa NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP

Elementul care unifică toți determinanții discutați în acest capitol este convergența lor mecanistică. Surplusul caloric și acizii grași saturați, cristalele de colesterol, acidul uric, cristalele de urat, hiperglicemia, lipopolizaharidul bacterian (LPS) translocat din intestin și speciile reactive de oxigen generate de hipoxia intermitentă din apneea de somn activează, toate, inflamazomul NLRP3 în macrofage și în celulele vasculare (6,8). Activarea NLRP3 determină clivarea pro-IL-1β în IL-1β matur, care stimulează

producția hepatică și vasculară de IL-6, iar IL-6 induce sinteza hepatică a proteinei C reactive și a altor reactanți de fază acută (1,56,57). Această cale este exact cea pe care o modulează, în sens invers, intervențiile de stil de viață: dieta mediteraneană, exercițiul regulat, somnul adecvat și scăderea ponderală reduc semnalele de activare a NLRP3 și, consecutiv, nivelurile circulante de IL-6 și hsCRP (4,18,37).

Această convergență explică de ce intervențiile comportamentale produc reduceri ale hsCRP de o magnitudine comparabilă cu unele terapii farmacologice și de ce ele potențează, mai degrabă decât să concureze, terapia anticitokinică. Orientativ, dieta mediteraneeană și exercițiul fizic regulat reduc hsCRP cu 15-30%, în timp ce o scădere ponderală susținută de ≥10% sau agoniștii receptorului GLP-1 produc reduceri de ordinul a 30–40% – magnitudini care se suprapun cu cele obținute prin colchicină sau prin inhibiția IL-1β (18,37,45). Stilul de viață și farmacoterapia antiinflamatoare nu sunt strategii alternative, ci niveluri succesive ale aceleiași abordări: reducerea încărcăturii inflamatorii sistemice.

12.1.3. Îmbătrânirea inflamatorie și hematopoieza clonală (CHIP)

Un al doilea fir care leagă determinanții stilului de viață de imunocardiologie este îmbătrânirea inflamatorie („inflammaging”). Odată cu vârsta se acumulează mutații somatice în celulele stem hematopoietice, dintre care unele conferă un avantaj proliferativ și generează clone detectabile în sânge – fenomen denumit hematopoieză clonală de potențial nedeterminat (CHIP). Jaiswal și colaboratorii au arătat că purtătorii de CHIP au un risc de boală coronariană și de infarct miocardic aproape dublu, independent de factorii de risc tradiționali (64). Mecanistic, clonele cu mutații în gene precum TET2 amplifică secreția macrofagică de IL-1β și IL-6, accelerând ateroscleroza în modele murine – exact axa inflamatorie centrală a acestui volum (65). CHIP intersectează stilul de viață: fumatul se asociază cu expansiunea clonală, iar tonusul inflamator întreținut comportamental poate favoriza selecția clonelor. Deși CHIP nu este încă modificabil prin intervenție comportamentală, prezența sa explică o parte din riscul inflamator rezidual și ar putea, în viitor, să selecteze pacienții candidați la terapie anti-IL-1β/IL-6, în continuarea cadrului „inflammaging” propus de Furman (2,56).

12.2. Adipozitatea viscerală și țesutul adipos ca organ imunoendocrin

Țesutul adipos a fost considerat multă vreme un simplu depozit pasiv de energie. Înțelegerea contemporană îl recunoaște drept cel mai mare organ endocrin și imunologic al organismului – o sursă activă de adipokine, citokine și mediatori care reglează metabolismul sistemic, sensibilitatea la insulină și tonusul inflamator (10). În obezitate, și în special în obezitatea viscerală, acest organ comută dintr-un fenotip metabolic protectiv într-unul pro-inflamator, devenind un motor central al meta-inflamației și un determinant major al riscului cardiovascular rezidual (7,8,55).

12.2.1. Comutarea fenotipică – de la macrofage M2 la M1 și inflamația adipoasă

Lucrarea seminală a lui Weisberg și colaboratorii a demonstrat că țesutul adipos al individului obez este infiltrat masiv de macrofage, al căror număr corelează direct cu adipozitatea și cu dimensiunea adipocitelor (9). În obezitate, adipocitele hipertrofiate depășesc capacitatea de vascularizație locală, dezvoltă hipoxie și suferă moarte celulară; resturile celulare și acizii grași liberi eliberați recrutează monocite care se diferențiază în macrofage cu fenotip pro-inflamator M1, organizate în „structuri în coroană” (crown-like structures) în jurul adipocitelor necrotice (8,9). Aceste macrofage M1 secretă TNF-α, IL-1β și IL-6, instalând un cerc vicios: inflamația locală agravează rezistența la insulină, care, la rândul ei, amplifică lipoliza și inflamația (7,8).

Spre deosebire de țesutul adipos subcutanat, depozitul visceral este metabolic și inflamator mai activ: drenează direct în circulația portală, expunând ficatul la concentrații ridicate de acizi grași liberi și de citokine, și este mai bogat în macrofage M1 (8). Aceasta explică de ce circumferința taliei și raportul talie/șold prezic riscul cardiovascular mai bine decât indicele de masă corporală izolat și de ce „adipozitatea viscerală” a devenit ținta operațională, nu greutatea totală.

12.2.2. Adipokine – leptină, adiponectină și dezechilibrul inflamator

Adipocitele secretă un repertoriu de adipokine cu efecte opuse asupra inflamației vasculare (10). Adiponectina, secretată predominant de adipocitele sănătoase, are efecte antiinflamatorii, antiaterogene și sensibilizante la insulină – inhibă activarea endotelială a NF-κB, reduce expresia moleculelor de adeziune și favorizează polarizarea macrofagică M2. Paradoxal, nivelurile de adiponectină scad în obezitate, exact când ar fi cel mai necesare (10). Leptina, dimpotrivă, crește proporțional cu masa adipoasă

și are efecte pro-inflamatorii, stimulând producția de TNF-α și IL-6 și activarea celulelor T. Raportul leptină/adiponectină crescut devine astfel un marker al disfuncției adipoase și un mediator al inflamației sistemice (10).

12.2.3. Țesutul adipos epicardic și perivascular – puntea către imagistica inflamației

Două depozite adipoase au relevanță cardiovasculară directă: țesutul adipos epicardic și cel perivascular. Acestea sunt în contact anatomic intim cu miocardul și, respectiv, cu peretele arterial, și comunică paracrin cu acestea (11). Țesutul adipos perivascular inflamat eliberează citokine care difuzează spre adventicea coronariană, întreținând inflamația vasculară; reciproc, inflamația plăcii modifică fenotipul adipocitelor perivasculare adiacente, inhibând acumularea de lipide și crescând conținutul apos – fenomen care stă la baza biomarkerului imagistic „fat attenuation index" (FAI) (11,12). Validarea FAI prin studiile CRISP-CT și ORFAN a transformat inflamația perivasculară dintr-un concept biologic într-un parametru cuantificabil non-invaziv, oferind o punte directă între adipozitatea regională și imagistica de risc (12).

12.2.4 . Obezitatea „metabolic sănătoasă" – o categorie instabilă

Conceptul de „obezitate metabolic sănătoasă" – indivizi obezi fără sindrom metabolic manifest – a fost reconsiderat critic. Studiile longitudinale arată că majoritatea acestor indivizi convertesc în timp către fenotipuri metabolice nesănătoase, iar riscul lor cardiovascular pe termen lung depășește cu mult pe cel al normoponderalilor metabolic sănătoși (7). Adipozitatea viscerală și conținutul de grăsime ectopică (hepatică, pericardică, perivasculară), iar nu doar prezența sau absența criteriilor de sindrom metabolic, par să determine traiectoria inflamatorie și cardiovasculară.

Mesaje-cheie – adipozitatea

- Țesutul adipos visceral este un organ imuno-endocrin activ; în obezitate comută spre fenotip pro-inflamator (macrofage M1, „crown-like structures") și secretă TNF-α, IL-1β, IL-6.
- Circumferința taliei prezice riscul mai bine decât IMC; adipozitatea viscerală, nu greutatea totală, este ținta operațională.
- Dezechilibrul adipokinic (leptină ↑ / adiponectină ↓) mediază inflamația sistemică.
- Țesutul adipos perivascular inflamat este substratul biologic al biomarkerului imagistic FAI (CRISP-CT, ORFAN)
- Obezitatea „metabolic sănătoasă" este o categorie instabilă; grăsimea ectopică determină traiectoria de risc.

12.3. MASLD – ficatul ca amplificator al inflamației sistemice

12.3.1. De la NAFLD la MASLD – noua nomenclatură 2023

În 2023, un consens multisocietate Delphi a redefinit boala hepatică grasă non-alcoolică (NAFLD) ca „boală hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice” (MASLD – metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease), pentru a sublinia natura ei metabolică și pentru a elimina caracterul exclusiv „de excludere” al definiției anterioare (13). MASLD se diagnostichează în prezența steatozei hepatice și a cel puțin unui criteriu cardiometabolic (suprapondere/obezitate, hiperglicemie, hipertensiune, dislipidemie aterogenă), reflectând faptul că ficatul steatozic reprezintă o manifestare hepatică a unei tulburări metabolice sistemice (13). Forma cu inflamație și balonizare hepatocitară – steatohepatita asociată disfuncției metabolice (MASH) – reprezintă stadiul progresiv, cu risc de fibroză.

12.3.2. Ficatul steatozic ca sursă de IL-6, CRP, fibrinogen și PAI-1

Relevanța cardiovasculară a MASLD nu se reduce la asocierea cu factorii de risc tradiționali. Ficatul este sediul principal al sintezei reactanților de fază acută; în MASLD/MASH, hepatocitele și celulele Kupffer activate produc cantități crescute de IL-6, proteină C reactivă, fibrinogen și inhibitor al activatorului plasminogenului-1 (PAI-1) – o combinație care leagă direct boala hepatică de inflamația sistemică și de starea protrombotică (14). Astfel, MASLD nu este doar un marker al disfuncției metabolice, ci un amplificator activ al inflamației și al riscului trombotic, contribuind la riscul rezidual inflamator și trombotic (14).

12.3.3. MASLD ca factor de risc cardiovascular independent

Boala cardiovasculară aterosclerotică, iar nu insuficiența hepatică, este principala cauză de deces la pacienții cu MASLD (14). Asocierea cu ateroscleroza subclinică (scor de calciu crescut, plăci carotidiene, disfuncție endotelială) și cu evenimentele cardiovasculare incidente persistă, parțial, după ajustarea pentru factorii de risc convenționali, susținând o contribuție independentă. Implicația clinică este că prezența MASLD trebuie integrată în stratificarea riscului ca un amplificator inflamator-metabolic; stadializarea non-invazivă a fibrozei prin scoruri simple precum FIB-4 (din vârstă, transaminaze și trombocite) identifică subgrupul cu risc hepatic și cardiovascular crescut și ghidează trimiterea către hepatolog (14). Managementul ei – predominant prin scădere ponderală și control metabolic – este, prin extensie, o intervenție antiinflamatoare cardiovasculară.

12.3.4. Frontiera terapeutică – resmetirom și agenții metabolici

Peisajul terapeutic al MASH a intrat într-o eră nouă odată cu resmetiromul, un agonist selectiv al receptorului hormonului tiroidian beta, care în trialul de fază 3 MAESTRO-NASH a demonstrat rezoluția MASH și ameliorarea fibrozei față de placebo (15). Deși evaluarea endpointurilor cardiovasculare dure rămâne în desfășurare, abordarea ilustrează o tendință mai amplă: agenții metabolici cu efect hepatic – incluzând agoniștii GLP-1 și co-agoniștii GIP/GLP-1 – reduc simultan steatoza, greutatea, glicemia și inflamația sistemică, sugerând un beneficiu cardio-hepato-metabolic integrat (15,45,46).

12.4. Dieta ca modulator al inflamației

Dintre toți determinanții stilului de viață, alimentația este cel asupra căruia există cele mai solide dovezi de intervenție randomizată, cu impact cardiovascular și cu un efect antiinflamator mecanistic demonstrabil.

12.4.1. Dieta mediteraneană – PREDIMED și mecanismul antiinflamator

Studiul PREDIMED rămâne reperul: peste 7.400 de participanți cu risc cardiovascular înalt, randomizați la o dietă mediteraneană suplimentată cu ulei de măsline extravirgin sau cu nuci versus o dietă cu reducerea grăsimilor, au prezentat o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare majore în brațele cu dietă mediteraneană (16). Dincolo de endpointul clinic, substudii mecanistice au arătat că dieta mediteraneeană reduce markerii inflamatori – proteina C reactivă, IL-6, moleculele de adeziune solubile (ICAM-1, VCAM1) – și ameliorează disfuncția endotelială (17,18). Esposito și colaboratorii demonstraseră anterior, într-un trial randomizat la pacienți cu sindrom metabolic, că o dietă de tip mediteranean scade hsCRP, IL-6, IL-7 și IL-18 și ameliorează funcția endotelială față de dieta de control (18). PREDIMED a evidențiat și o reducere a incidenței diabetului de tip 2, un alt factor inflamator (54).

Mecanismele antiinflamatorii ale tiparului mediteranean sunt multiple și convergente: aportul ridicat de acizi grași mononesaturați (ulei de măsline), de acizi grași omega-3 (pește), de fibre, de polifenoli (din ulei de măsline, vin roșu, legume și fructe) și raportul favorabil omega-6/omega-3, toate acestea reduc activarea NF-κB și a inflamazomului, scad stresul oxidativ și favorizează un microbiom intestinal producător de metaboliți antiinflamatori (17,18,23).

12.4.2. DASH și tiparele alimentare antiinflamatorii

Dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) – bogată în fructe, legume, lactate degresate, cereale integrale, cu reducerea sodiului, a grăsimilor saturate și a zaharurilor – a fost validată inițial pentru reducerea tensiunii arteriale (19), dar împărtășește cu tiparul mediteranean componente antiinflamatorii și se asociază cu niveluri mai scăzute de hsCRP. Ghidul ESC 2021 recomandă explicit tiparul mediteranean sau echivalent, cu accent pe alimente vegetale, pește, ulei de măsline și limitarea consumului de carne roșie și procesată, ca model alimentar de referință pentru prevenția cardiovasculară (4).

12.4.3. Componente bioactive – omega-3, polifenoli, fibre

Acizii grași omega-3 ilustrează atât promisiunea, cât și nuanțele acestei zone. Trialul REDUCE-IT a demonstrat că icosapent etil (EPA purificat, doză mare) reduce evenimentele cardiovasculare cu 25% la pacienți cu hipertrigliceridemie sub statină, cu un efect care depășește scăderea trigliceridelor și care a fost atribuit, parțial, unor proprietăți antiinflamatorii și de stabilizare a membranei (21). În contrast, trialul STRENGTH, cu o formulare mixtă EPA + DHA, a fost neutru (22). Divergența sugerează că tipul de acid gras omega-3, doza, formularea și comparatorul (ulei mineral vs ulei de porumb) influențează rezultatul, și avertizează împotriva extrapolării de la suplimentele alimentare uzuale, care nu au demonstrat beneficiu cardiovascular (21,22). Trialul VITAL, cel mai amplu studiu randomizat al suplimentării cu acizi grași omega-3 marini la doză uzuală (1 g/zi) în prevenția primară, a fost, în esență, neutru la endpointul cardiovascular compozit, consolidând distincția dintre EPA purificat în doză înaltă și suplimentele „de raft” (69).

Fibrele alimentare exercită efecte antiinflamatorii indirecte, prin fermentația colonică, care generează acizi grași cu lanț scurt (vezi 12.5.4), iar polifenolii (flavonoide, resveratrol, hidroxitirosol) modulează direct semnalizarea NF-κB și NLRP3 și remodelează microbiomul (23,32). În același registru, băuturile bogate în polifenoli – cafeaua și ceaiul verde, consumate fără adaos de zahăr – se asociază observațional cu hsCRP mai scăzut, iar o încărcătură glicemică alimentară redusă (cereale integrale în locul celor rafinate) atenuează inflamația postprandială și activarea NLRP3 indusă de hiperglicemie (23).

12.4.4. Indicele inflamator dietetic și alimentele ultraprocesate

Pentru a cuantifica potențialul inflamator al unui regim, a fost dezvoltat indicele inflamator dietetic (Dietary Inflammatory Index, DII), un scor derivat din literatura privind asocierea a peste 40 de componente alimentare cu biomarkeri inflamatori (20). Scoruri DII mai mari (regimuri pro-inflamatorii) se asociază cu hsCRP crescut și cu risc cardiovascular sporit în studii prospective (20). În paralel, consumul ridicat de alimente ultraprocesate – bogate în grăsimi saturate și trans, zaharuri rafinate, sare și aditivi – a fost asociat, în cohorte mari precum NutriNet-Santé, cu un risc crescut de boală cardiovasculară, parțial mediat de efectul lor pro-inflamator și disbiotic (24).

12.4.5. Sarea, fructoza și produșii finali de glicare avansată

Mai mulți constituenți alimentari specifici au efecte pro-inflamatorii dincolo de aportul caloric. Excesul de sodiu activează celulele Th17 și promovează inflamația vasculară independent de tensiune; fructoza în exces favorizează lipogeneza hepatică, hiperuricemia și activarea NLRP3; iar produșii finali de glicare avansată (AGEs), generați în alimentele preparate la temperaturi înalte, activează receptorul RAGE și semnalizarea NF-κB (6,23). Aceste mecanisme oferă explicații moleculare pentru recomandările aparent banale de a limita sarea, băuturile îndulcite și alimentele intens procesate.

12.4.6. Restricția calorică, postul intermitent și alimentația cu fereastră de timp

Dincolo de compoziția dietei, tiparul temporal al aportului alimentar modulează inflamația. Restricția calorică susținută și formele de post intermitent reduc stresul oxidativ, activează autofagia și comută metabolismul către oxidarea acizilor grași și producția de corpi cetonici, cu scăderea consecutivă a activării inflamazomului NLRP3 și a IL-6/hsCRP (68). β-hidroxibutiratul, generat în post, inhibă direct NLRP3 – o legătură moleculară elegantă între restricția energetică și axa inflamatorie centrală (68). Alimentația cu fereastră de timp (time-restricted eating), care concentrează aportul într-un interval de 6–8 ore, aliniază mesele la ritmul circadian și a ameliorat unii markeri metabolici în studii mici; trialul randomizat TREAT a arătat însă că, fără restricție calorică deliberată, beneficiul ponderal este modest, iar pierderea include o fracțiune de masă slabă (73). Ca și în cazul altor intervenții comportamentale, dovada robustă privește biomarkerii și endpointurile intermediare, nu evenimentele cardiovasculare dure; în plus, postul prelungit este contraindicat la categorii specifice (diabet tratat cu insulină sau sulfoniluree, sarcină, antecedente de tulburări de comportament alimentar) și trebuie individualizat.

Tabelul 12.1. Tipare alimentare și efectul lor asupra inflamației vasculare.

Tipar / componentă	**Elemente definitorii**	**Efect pe biomarkeri (magnitudine orientativă)**	**Dovezi-cheie**
Dieta mediteraneană	Ulei de măsline extravirgin, pește, nuci, legume, fructe, cereale integrale	↓ hsCRP ~0,5–1 mg/L; ↓ IL-6, ↓ ICAM-1/VCAM-1; ameliorare endotelială	PREDIMED; Esposito JAMA 2004
Dieta DASH	Fructe, legume, lactate degresate, sodiu redus	↓ hsCRP (modest); ↓ TA	DASH-Sodium
Icosapent etil (EPA)	EPA purificat, doză mare (4 g/zi)	↓ hsCRP ~13–22%; ↓ MACE 25% (efect > scădere TG)	REDUCE-IT (pozitiv)
Omega-3 mixt EPA+DHA	Formulare combinată	Neutru (hsCRP și MACE)	STRENGTH (neutru)
Alimente ultraprocesate	Grăsimi trans/saturate, zaharuri, sare, aditivi	↑ hsCRP, disbioză, ↑ risc CV	NutriNet-Santé
Indice inflamator dietetic ↑	Regim proinflamator (scor DII mare)	↑ hsCRP, ↑ risc CV	Studii prospective DII

EPA = acid eicosapentaenoic; hsCRP = proteina C reactivă înalt sensibilă; TG = trigliceride; DII = indice inflamator dietetic.

Mesaje-cheie – dieta

- Dieta mediteraneană (PREDIMED) reduce evenimentele cardiovasculare ȘI biomarkerii inflamatori (hsCRP, IL-6, molecule de adeziune) – recomandată ca model de referință ESC 2021.
- Icosapent etil (EPA, REDUCE-IT) reduce MACE cu 25%; formularea mixtă EPA+DHA (STRENGTH) a fost neutră – tipul și formularea contează, iar suplimentele uzuale nu au beneficiu dovedit.
- Alimentele ultraprocesate și un indice inflamator dietetic ridicat se asociază cu hsCRP crescut și risc CV sporit.
- Sarea, fructoza și produșii de glicare avansată (AGEs) au mecanisme proinflamatorii specifice (Th17, NLRP3, RAGE).

12.5. Axa microbiom–intestin–vas și TMAO

Microbiomul intestinal – cele aproximativ 10^13–10^14 microorganisme rezidente – a aparut în ultimul deceniu ca un veritabil organ metabolic endocrin, capabil să influențeze ateroscleroza prin metaboliți circulanți, prin modularea inflamației sistemice și prin reglarea funcției de barieră intestinală (28). Acest capitol acordă acestei axe un tratament dedicat, deoarece ea conectează direct alimentația de inflamația vasculară și constituie una dintre cele mai promițătoare frontiere terapeutice.

12.5.1. Microbiomul intestinal ca organ metabolic

Compoziția microbiomului este modelată puternic de dietă: regimurile bogate în fibre vegetale favorizează specii producătoare de acizi grași cu lanț scurt și un profil antiinflamator, în timp ce regimurile bogate în grăsimi animale și sărace în fibre promovează disbioza, producția de metaboliți pro-aterogeni și creșterea permeabilității intestinale (28,32). Astfel, microbiomul este atât o consecință a tiparului alimentar, cât și un mediator al efectelor sale cardiovasculare.

12.5.2. TMAO – de la colină și carnitină la riscul aterotrombotic

Cea mai bine caracterizată axă microbiom-cardiovascular este cea a N-oxidului de trimetilamină (TMAO). Wang și colaboratorii au demonstrat în 2011, prin metabolomică, că metaboliții derivați din metabolismul microbian al fosfatidilcolinei – incluzând trimetilamina (TMA) și TMAO – prezic riscul cardiovascular și promovează ateroscleroza în modele animale (25). Mecanismul a fost ulterior delimitat: bacteriile intestinale convertesc colina (din ouă, lactate, carne) și L-carnitina (abundentă în carnea roșie) în TMA, care este absorbită și oxidată hepatic de flavin-monooxigenaze 3 (FMO3) în TMAO (25,26). Koeth și colaboratorii au arătat că suplimentarea cu L-carnitină accelerează ateroscleroza la șoareci într-o manieră dependentă de microbiom, oferind o explicație mecanistică pentru asocierea epidemiologică dintre consumul de carne roșie și boala cardiovasculară (26).Relevanța clinică a fost confirmată prospectiv: la peste 4.000 de pacienți, nivelurile crescute de TMAO au prezis independent riscul de evenimente cardiovasculare majore pe trei ani (27). Meta-analize ulterioare au consolidat asocierea doză-răspuns dintre TMAO și mortalitatea cardiovasculară, respectiv MACE (62,63). Mecanistic, TMAO promovează ateroscleroza prin mai multe căi: favorizează formarea celulelor spumoase și retenția de colesterol în macrofage, induce expresia moleculelor de adeziune și activarea endotelială proinflamatorie prin NF-κB, și – esențial – amplifică reactivitatea

plachetară și potențialul trombotic, oferind o legătură directă cu riscul trombotic rezidual (29).

12.5.3. Permeabilitatea intestinală, LPS și endotoxemia metabolică

Un al doilea mecanism prin care intestinul alimentează inflamația vasculară este endotoxemia metabolică. Dieta bogată în grăsimi și disbioza compromit integritatea barierei intestinale, permițând translocarea lipopolizaharidului (LPS) din bacteriile Gram-negative în circulație (31). Cani și colaboratorii au demonstrat că o creștere modestă, cronică, a LPS circulant este suficientă pentru a iniția obezitate, rezistență la insulină și inflamație sistemică la șoarece (31). LPS activează receptorul Toll-like 4 (TLR4) pe macrofage și pe celulele endoteliale, declanșând cascada NF-κB și amorsarea inflamazomului NLRP3 – exact nodurile centrale ale inflamației aterosclerotice (6,31).

12.5.4. Acizii grași cu lanț scurt – brațul antiinflamator al microbiomului

Nu toate semnalele microbiene sunt pro-aterogene. Fermentația fibrelor alimentare de către bacteriile colonice generează acizi grași cu lanț scurt (SCFA) – butirat, propionat, acetat – cu efecte antiinflamatorii și metabolice benefice (32). Butiratul este sursa energetică principală a colonocitelor, întărește bariera intestinală (reducând endotoxemia), inhibă histon-deacetilazele cu efect antiinflamator și favorizează diferențierea limfocitelor T reglatoare (Treg) (32). Acest braț explică, parțial, de ce dietele bogate în fibre și tiparul mediteranean sunt antiinflamatorii: ele deplasează echilibrul microbian de la producția de TMA și LPS către producția de SCFA.

12.5.5. Intervenții – de la dietă la inhibitorii de TMA-liază

Modularea axei microbiom-vas reprezintă o frontieră terapeutică activă. La nivelul cel mai accesibil, dieta (reducerea aportului de carne roșie și colină, creșterea fibrelor) modifică producția de TMAO și profilul microbian (26,28). Prebioticele, probioticele și transplantul de microbiotă fecală sunt explorate, cu rezultate deocamdată eterogene. Cea mai elegantă abordare mecanistică o reprezintă inhibitorii non-letali ai trimetilamină-liazei microbiene: Wang și colaboratorii au dezvoltat analogi structurali ai colinei (precum 3,3-dimetil-1-butanol, DMB) care inhibă enzima bacteriană producătoare de TMA fără a ucide bacteriile – evitând astfel presiunea de selecție pentru rezistență – și reduc TMAO, ateroscleroza și potențialul trombotic în modele animale (30,61). Aceasta abordare de „medicație a microbiomului” ilustrează o paradigmă terapeutică nouă: țintirea metabolismului microbian, iar nu a gazdei.

Mesaje-cheie – microbiom și TMAO

- Microbiomul intestinal este un organ metabolic modelat de dietă și mediator al riscului cardiovascular.
- TMAO (din colină și L-carnitină, via TMA microbiană și FMO3 hepatic) prezice independent MACE și promovează aterogeneza, inflamația endotelială și hiperreactivitatea plachetară.
- Disbioza crește permeabilitatea intestinală → endotoxemie metabolică (LPS) → activare TLR4/NF-κB/NLRP3.
- Fibrele generează SCFA (butirat) – brațul antiinflamator: întărește bariera, favorizează Treg, inhibă HDAC.
- Frontieră terapeutică: inhibitorii non-letali de TMA-liază (ex. DMB) – „medicație a microbiomului", nu gazda.

12.6. Periodontita și inflamația cronică de focar

12.6.1. Boala parodontală ca sursă de bacteriemie și inflamație sistemică

Periodontita – boală inflamatorie cronică a țesuturilor de susținere ale dintelui, cu prevalență ridicată în populația adultă – reprezintă un focar inflamator cronic frecvent omis în evaluarea cardiovasculară. Suprafața ulcerată a pungilor parodontale infectate poate atinge, cumulat, dimensiuni considerabile, permițând bacteriemii repetate cu patogeni precum Porphyromonas gingivalis și diseminarea de produși bacterieni (LPS) și de citokine în circulația sistemică (34). Consecința este o creștere cronică a hsCRP, IL-6 și fibrinogenului, alături de prezența ADN-ului bacterian parodontal în plăcile ateromatoase – o legătură biologică plauzibilă cu ateroscleroza (33,34).

12.6.2. Dovezi mecanistice și efectul tratamentului parodontal asupra endoteliului

Dovada mecanistică cea mai elegantă provine din trialul randomizat al lui Tonetti și colaboratorii, publicat în New England Journal of Medicine: tratamentul intensiv al periodontitei a determinat o agravare tranzitorie a funcției endoteliale la 24 de ore (prin inflamația acută indusă de procedură), urmată de o ameliorare semnificativă și susținută a dilatației mediate de flux la 60 și 180 de zile, comparativ cu tratamentul de control (33). Acest rezultat demonstrează o relație potențial cauzală: reducerea încărcăturii inflamatorii orale ameliorează funcția vasculară sistemică. Consensul comun al Federației Europene de Parodontologie și al Federației Mondiale a Inimii a recunoscut periodontita drept factor de risc independent pentru boala

cardiovasculară aterosclerotică și a recomandat conștientizarea reciprocă între cardiologi și stomatologi (34). Trebuie subliniat însă că dovada se oprește la endpointuri intermediare (funcție endotelială, biomarkeri): nu există încă un trial randomizat care să demonstreze că tratamentul parodontal reduce evenimentele cardiovasculare dure, astfel încât periodontita rămâne – asemenea TMAO – o țintă mecanistic plauzibilă și o intervenție cu raport cost/beneficiu favorabil, dar nevalidată prin rezultate clinice (34).

12.6.3. Implicația clinică – căutarea focarelor inflamatorii cronice

Periodontita este paradigmatică pentru o categorie mai largă de focare inflamatorii cronice – infecții latente, inflamație de focar – care întrețin un tonus inflamator sistemic. La pacientul cu hsCRP persistent crescut fără o cauză evidentă, evaluarea sănătății orale și abordarea focarelor inflamatorii cronice reprezintă o intervenție antiinflamatoare simplă, ieftină și frecvent neglijată, complementară controlului lipidic și farmacoterapiei antiinflamatorii.

12.7. Exercițiul fizic – antiinflamatorul endogen

12.7.1. Paradoxul IL-6 – citokina musculară versus citokina inflamatorie

Exercițiul fizic ilustrează una dintre cele mai fascinante nuanțe ale biologiei inflamatorii. În timpul efortului, mușchiul scheletic eliberează cantități mari de IL-6 – paradoxal, exact citokina considerată centrală în inflamația aterosclerotică (35). Distincția crucială este însă contextul și cinetica: IL-6 derivat din mușchi în timpul exercițiului (IL-6 „miokinic") este eliberat acut, independent de TNF-α, și are efecte metabolice și antiinflamatorii – stimulează lipoliza și oxidarea grăsimilor, crește producția de IL-10 și de antagonist al receptorului IL-1 (IL-1Ra) și inhibă producția de TNF-α (35,36). Aceasta contrastează radical cu IL-6 cronic, derivat din țesutul adipos și macrofage, care întreține inflamația aterosclerotică. Mușchiul scheletic este, din această perspectivă, un organ endocrin care, prin „miokine", exercită efecte sistemice antiinflamatorii (35).

12.7.2. Efectul antiinflamator cronic al antrenamentului

Pe termen lung, antrenamentul fizic regulat reduce inflamația sistemică bazală: studiile observaționale și de intervenție arată asociere inversă consistentă între nivelul de activitate fizică / condiția cardiorespiratorie și hsCRP, IL-6 și TNF-α (37,38). Mecanismele includ reducerea masei adipoase viscerale (sursă de citokine), creșterea producției de miokine antiinflamatorii, ameliorarea funcției endoteliale prin creșterea biodisponibilității oxidului nitric, și efecte directe asupra fenotipului celulelor imune (37). Gleeson și colaboratorii au sintetizat aceste mecanisme, propunând exercițiul ca strategie antiinflamatorie cu aplicabilitate în prevenția și tratamentul bolilor cronice (37).

12.7.3. Sedentarismul ca factor de risc independent

Conceptual important este faptul că sedentarismul – timpul petrecut în comportamente cu cheltuială energetică minimă – constituie un factor de risc cardiovascular și inflamator independent de nivelul de activitate fizică structurată (38). Cu alte cuvinte, un individ care îndeplinește recomandările de exercițiu, dar petrece restul zilei sezând prelungit, rămâne expus unui risc crescut. Lavie și colaboratorii subliniază că întreruperea frecventă a perioadelor sedentare are valoare independentă, dincolo de „doza" săptămânală de exercițiu (38).

12.7.4. Recomandările ESC privind activitatea fizică

Ghidul ESC 2020 de cardiologie sportivă și exercițiu, alături de ghidul de prevenție 2021, recomandă cel puțin 150–300 de minute săptămânal de activitate aerobă de intensitate moderată sau 75–150 de minute de intensitate viguroasă, completate de antrenament de rezistență de două ori pe săptămână, și reducerea timpului sedentar (4,39). Aceste recomandări trebuie înțelese, în lumina celor de mai sus, nu doar ca intervenții asupra greutății și tensiunii, ci ca prescripție antiinflamatoare cuantificabilă.

Mesaje-cheie - exercițiu

- Paradoxul IL-6: IL-6 miokinic (acut, din mușchi) este antiinflamator (↑ IL-10, ↑ IL-1Ra, ↓ TNF-α), spre deosebire de IL-6 cronic adipos/macrofagic.
- Antrenamentul regulat reduce hsCRP, IL-6 și TNF-α bazal prin scăderea adipozității viscerale, miokine, ameliorare endotelială.
- Sedentarismul este factor de risc independent de exercițiul structurat – întreruperea perioadelor sedentare contează.
- ESC: ≥150–300 min/săpt activitate moderată (sau 75–150 viguroasă) + antrenament de rezistență ×2/săpt – prescripție antiinflamatoare.

12.8. Somnul și ritmul circadian

12.8.1. Durata și calitatea somnului – relația în formă de U cu inflamația

Somnul a fost integrat formal în construcția sănătății cardiovasculare („Life's Essential 8") tocmai pentru ponderea dovezilor care îl leagă de riscul cardiovascular și de inflamație (5). Relația dintre durata somnului și riscul cardiovascular are formă de U: meta-analiza prospectivă a lui Cappuccio și colaboratorii a arătat că atât somnul scurt (sub 6 ore), cât și cel prelungit (peste 8–9 ore) se asociază cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare și deces (40). În plan inflamator, privarea de somn și fragmentarea somnului cresc nivelurile de IL-6, hsCRP și TNF-α; meta-analiza experimentală și de cohortă a lui Irwin și colaboratorii a confirmat că disrupția somnului – mai degrabă decât scurtarea moderată per se – este un determinant robust al inflamației sistemice (41).

12.8.2. Apneea obstructivă de somn – hipoxie intermitentă și activarea NLRP3

Apneea obstructivă de somn (AOS) reprezintă veriga mecanistică cea mai directă dintre somn și inflamația vasculară. Episoadele repetate de hipoxie-reoxigenare generează specii reactive de oxigen care activează inflamazomul NLRP3 și NF-κB, cresc IL-6, hsCRP și activarea simpatică, și induc disfuncție endotelială – un substrat pro-aterogen și protrombotic (6). AOS se asociază prospectiv cu hipertensiune, fibrilație atrială, boală coronariană și insuficiență cardiacă. Trialul SAVE a evaluat însă presiunea pozitivă continuă (CPAP) la pacienți cu AOS și boală cardiovasculară și nu a demonstrat o reducere a evenimentelor cardiovasculare, parțial din cauza aderenței scăzute la terapie (42). Această neutralitate nu infirmă mecanismul, ci subliniază dificultatea de a converti corectarea unui factor de risc inflamator într-un beneficiu clinic atunci când complianța este limitată.

12.8.3. Disrupția circadiană și sănătatea cardiovasculară

Dincolo de durata somnului, alinierea ritmului circadian are relevanță independentă. Munca în ture și disrupția circadiană cronică se asociază cu inflamație crescută și cu risc cardiovascular sporit, prin perturbarea reglării circadiene a sistemului imun și a metabolismului. Integrarea somnului ca obiectiv terapeutic – durată adecvată (7–9 ore), regularitate, diagnosticul și tratamentul AOS – completează arsenalul antiinflamator comportamental (5,41).

12.9. Fumatul, alcoolul, stresul psihosocial și poluarea

12.9.1. Fumatul și inflamația vasculară

Fumatul rămâne cel mai important factor de risc cardiovascular modificabil la nivel populațional și un puternic agent pro-inflamator: induce stres oxidativ, disfuncție endotelială, leucocitoză, creșterea hsCRP și a fibrinogenului și activare plachetară (4). Renunțarea la fumat reduce rapid markerii inflamatori și riscul cardiovascular. Produsele de tutun încălzit și țigările electronice nu sunt inofensive din punct de vedere vascular și nu trebuie promovate ca alternative „sigure” în prevenția cardiovasculară (4).

12.9.2. Alcoolul – o relație reevaluată

Relația dintre consumul de alcool și riscul cardiovascular, considerată multă vreme în formă de J, a fost reevaluată critic prin studii cu randomizare mendeliană care sugerează că nu există un nivel de consum cert benefic și că riscul crește progresiv cu doza. Consumul excesiv are efecte pro-inflamatorii, hipertensive, aritmogene (fibrilație atrială) și hepatotoxice. Ghidurile actuale nu recomandă inițierea consumului de alcool în scop cardioprotector (4).

12.9.3. Stresul psihosocial, axa creier–măduvă și depresia

Stresul psihosocial cronic și tulburările afective au un substrat inflamator demonstrat mecanistic. Studiul de referință al lui Tawakol și colaboratorii, publicat în Lancet, a folosit imagistica ^{18}F-FDG-PET pentru a arăta că activitatea metabolică crescută a amigdalei (marker al stresului) prezice evenimentele cardiovasculare, iar relația este mediată de o cale identificabilă: activitatea amigdaliană crescută → activarea hematopoiezei medulare → inflamație arterială crescută (43). Acest „ax creier–măduvă–arteră” oferă o explicație biologică pentru asocierea epidemiologică solidă dintre stres, depresie și boala cardiovasculară (43). Implicația este că gestionarea stresului și tratamentul depresiei nu sunt doar măsuri de calitate a vieții, ci potențiale intervenții asupra inflamației cardiovasculare.

12.9.4. Poluarea aerului – factorul inflamator de mediu

Expunerea la particule fine în suspensie (PM2.5) este recunoscută drept factor de risc cardiovascular de mediu cu impact populațional major. Particulele inhalate induc inflamație pulmonară și sistemică, stres oxidativ, disfuncție endotelială și activare protrombotică, contribuind la ateroscleroză și la declanșarea evenimentelor acute (44). Rajagopalan și colaboratorii sintetizează dovezile care fac din poluarea aerului un determinant inflamator modificabil la nivel de politici de sănătate publică, complementar intervențiilor individuale (44).

Mesaje-cheie – fumat, alcool, stres, poluare

- Fumatul (inclusiv tutun încălzit/e-țigarete) este puternic pro-inflamator; renunțarea reduce rapid hsCRP și riscul.
- Nu există un nivel de alcool cert cardioprotector; ghidurile nu recomandă inițierea consumului.
- Stresul/depresia acționează prin axa amigdală → hematopoieză medulară → inflamație arterială (Tawakol, Lancet 2017).
- Poluarea aerului (PM2.5) este factor inflamator de mediu cu impact populațional – necesită intervenții de sănătate publică.

12.9.5. Sexul, statusul menopauzal și istoricul reproductiv ca modulatori inflamatori

Determinanții discutați nu acționează identic la cele două sexe. Estrogenii au efecte vasculoprotectoare și antiinflamatorii, iar tranziția menopauzală se asociază cu o creștere a adipozității viscerale, o deteriorare a profilului lipidic și o ascensiune a markerilor inflamatori, contribuind la accelerarea riscului cardiovascular feminin după menopauză (71). În plus, istoricul reproductiv oferă o fereastră precoce asupra riscului inflamator-vascular: complicațiile sarcinii – preeclampsia, diabetul gestațional, nașterea prematură – se asociază prospectiv cu un risc cardiovascular ulterior crescut și sunt acum recunoscute ca amplificatori de risc specifici sexului feminin (70). Aceste elemente, frecvent omise în evaluarea cardiologică, ar trebui integrate în stratificarea riscului și în prescripția comportamentală, cu atât mai mult cu cât intervențiile asupra adipozității viscerale și a tiparului alimentar sunt deosebit de relevante în perimenopauză.

12.10. Farmacoterapia metabolică cu efect antiinflamator – la granița dintre stil de viață și medicament

Granița dintre intervenția de stil de viață și farmacoterapie s-a estompat odată cu apariția unor agenți metabolici care reproduc și amplifică beneficiile scăderii ponderale, cu efecte antiinflamatorii directe. Aceștia ocupă o poziție conceptuală unică: țintesc substratul metabolic-inflamator al riscului, completând atât intervenția comportamentală, cât și terapia anti-citokinică dedicată.

12.10.1. Agoniștii GLP-1 – SELECT și reducerea inflamației dincolo de greutate

Trialul SELECT a marcat o tranziție conceptuală: semaglutida subcutanată a redus evenimentele cardiovasculare majore cu 20% la pacienți cu boală cardiovasculară și obezitate, dar fără diabet (45). Reducerea hsCRP observată sub semaglutidă a fost substanțială și parțial independentă de magnitudinea scăderii ponderale, sugerând efecte antiinflamatorii directe ale agonismului GLP-1 – asupra macrofagelor, a celulelor endoteliale și a semnalizării inflamatorii (45,49). Tirzepatida, co-agonist GIP/GLP-1, produce scăderi ponderale și metabolice și mai mari (SURMOUNT-1), cu reduceri marcate ale markerilor inflamatori (46). Aceste date repoziționează clasa de la „antidiabetice/agenți de slăbire" către agenți cardio-metabolici cu componentă antiinflamatorie.

12.10.2. Inhibitorii SGLT2 – efecte antiinflamatorii și cardio-renale

Inhibitorii cotransportorului sodiu-glucoză 2 (iSGLT2) au demonstrat beneficii cardiovasculare și renale ample (EMPA-REG, și ulterior în insuficiență cardiacă și BCR), parțial atribuite unor efecte antiinflamatorii – reducerea activării NLRP3, scăderea IL-6 și a markerilor de stres oxidativ, ameliorarea fenotipului macrofagic (50).

12.10.3. Scăderea ponderală – de la intervenția intensivă la chirurgia bariatrică

Scăderea ponderală în sine este antiinflamatoare. Trialul Look AHEAD a evaluat o intervenție intensivă de stil de viață la pacienți cu diabet de tip 2 și obezitate: deși nu a redus semnificativ endpointul cardiovascular primar – parțial din cauza ratei mari de control în brațul de comparație și a magnitudinii modeste a diferenței ponderale susținute – a ameliorat numeroși factori de risc, inclusiv markeri inflamatori (47). La capătul opus al spectrului, chirurgia bariatric-metabolică produce scăderi ponderale majore și susținute, remisiunea diabetului și o reducere robustă a inflamației sistemice și a evenimentelor cardiovasculare pe termen lung (48). Gradientul de la intervenția comportamentală la cea chirurgicală ilustrează relația doză-răspuns dintre amploarea scăderii ponderale și beneficiul antiinflamator-cardiovascular.

12.10.4. Sinergia stil de viață–farmacoterapie

Mesajul integrativ este că farmacoterapia metabolică nu înlocuiește, ci potențează intervenția comportamentală. Cea mai mare eficacitate se obține prin combinarea modificării susținute a stilului de viață cu agenții metabolici la pacienții cu adipozitate și inflamație reziduală – o strategie complementară controlului lipidic și, atunci când este indicat, terapiei antiinflamatorii dedicate (colchicină; biologice anti-IL-6 în evaluare, precum ziltivekimab – programul HERMES) (58).

12.10.5. Conservarea masei musculare în era farmacoterapiei de slăbire

Eficacitatea remarcabilă a agoniștilor GLP-1 și a co-agoniștilor GIP/GLP-1 a adus în prim-plan o preocupare nouă: o fracțiune semnificativă din masa pierdută prin scădere ponderală rapidă este masă slabă, inclusiv musculatură scheletică (66). Întrucât mușchiul scheletic este, așa cum s-a arătat în 12.7, o sursă de miokine antiinflamatorii și un determinant al sensibilității la insulină, pierderea de masă musculară poate eroda o parte din beneficiul cardiometabolic și poate precipita sarcopenia, în special la vârstnici și în obezitatea sarcopenică (67). Implicația practică este că farmacoterapia metabolică ar trebui cuplată cu antrenament de rezistență și aport proteic adecvat, pentru a direcționa pierderea ponderală preferențial către țesutul adipos visceral pro-inflamator și a prezerva organul miokinic antiinflamator. Acest principiu unește, în practică, cele două brațe ale capitolului – exercițiul și farmacoterapia metabolică.

12.11. Integrare clinică – de la recomandare generică la prescripție structurată

Translația acestor dovezi în practică necesită trecerea de la sfatul vag la o prescripție comportamentală structurată, măsurabilă și monitorizată – o „polipilula comportamentală” cu componente definite și ținte de răspuns.

12.11.1. Cadrul ESC – pilonul I al prevenției

Ghidul ESC 2021 de prevenție așază intervențiile de stil de viață ca fundament aplicabil tuturor pacienților, indiferent de nivelul de risc, și ca primă etapă a abordării în trepte a riscului (4). Componentele esențiale – oprirea fumatului, tipar alimentar mediteranean, activitate fizică conform recomandărilor, menținerea unei greutăți și circumferințe abdominale sănătoase, somn adecvat, limitarea alcoolului și gestionarea stresului – sunt aceleași care, prin mecanismele descrise în acest capitol, reduc inflamația vasculară (4,5).

12.11.2. Algoritm operațional – evaluarea inflamatorie a stilului de viață

La pacientul cu risc inflamator rezidual (hsCRP ≥ 2 mg/L sub terapie hipolipemiantă optimă conform ghidului de dislipidemii, respectiv Capitolelor 7–10) (53), evaluarea ar trebui să includă sistematic determinanții comportamentali corectabili înainte sau concomitent cu escaladarea farmacologică: circumferința taliei și prezența MASLD; tiparul alimentar (estimat prin instrumente precum indicele inflamator dietetic sau aderența mediteraneană); nivelul de activitate fizică și timpul sedentar; durata și calitatea somnului, cu screening pentru apneea obstructivă; statusul de fumător; sănătatea orală (periodontita); și încărcătura de stres psihosocial. Fiecare element identificat ca pro-inflamator devine o țintă de intervenție, cu hsCRP ca biomarker de monitorizare a răspunsului.

12.11.3. Prescripția comportamentală ca terapie antiinflamatoare

Prescripția structurată transformă fiecare determinant într-o intervenție cu țintă: tipar mediteranean/DASH cu reducerea alimentelor ultraprocesate; ≥150–300 min/săptămână activitate aerobă plus antrenament de rezistență și întreruperea sedentarismului; țintă de scădere ponderală de 5–10% (sau mai mult, prin farmacoterapie metabolică / chirurgie când este indicat); 7–9 ore de somn regulat cu tratamentul apneei; oprirea completă a fumatului; tratament parodontal; și strategii de gestionare a stresului. Reevaluarea hsCRP la 3–6 luni permite obiectivarea răspunsului antiinflamator și ajustarea planului – exact logica „treat-to-target” aplicată inflamației de origine comportamentală.

12.11.4. Determinanți sociali și aderența – de la prescripție la implementare

Afirmația că stilul de viață are „cel mai larg acces” dintre intervențiile antiinflamatorii trebuie nuanțată: accesul la alimente sănătoase, la spații sigure pentru activitate fizică, la îngrijire stomatologică și la un mediu cu poluare redusă este distribuit inegal social. Determinanții sociali ai sănătății – venitul, educația, mediul de locuit, „deșerturile alimentare” – modelează atât expunerea la factori pro-inflamatori, cât și capacitatea de a-i corecta, astfel încât o prescripție comportamentală ignorantă față de context riscă să adâncească inegalitățile (72). În al doilea rând, eficacitatea oricărei prescripții depinde de aderență – exact veriga care a limitat beneficiul în SAVE și în Look AHEAD. Translația în practică necesită, prin urmare, tehnici de schimbare comportamentală (interviu motivațional, obiective de tip SMART, automonitorizare), sprijin structurat și, tot mai mult, instrumente digitale și dispozitive purtabile care permit monitorizarea continuă și feedback-ul –

componente pe care ghidul ESC le integrează explicit în abordarea preventivă (4,72). Fără această dimensiune de implementare și echitate, „polypill-ul comportamental” rămâne o prescripție pe hârtie.

Tabelul 12.2. Sinteză integrativă – determinant al stilului de viață → mecanism inflamator → intervenție → biomarker de monitorizare.

Determinant	**Mecanism inflamator dominant**	**Intervenție**	**Biomarker / țintă (Δ hsCRP orientativ)**
Adipozitate viscerală	Macrofage M1, TNF-α/IL-6, ↓ adiponectină	Scădere ponderală 5–10%; GLP-1 RA; chirurgie bariatrică	Circumferința taliei; hsCRP (↓ ~30–40% la ≥10% scădere ponderală sau GLP-1 RA)
MASLD/ MASH	↑ IL-6, CRP, fibrinogen, PAI-1 hepatic	Scădere ponderală, control metabolic; resmetirom (MASH)	FIB-4, enzime hepatice; hsCRP
Dietă proinflamatoare	↑ NF-κB/NLRP3, AGEs, sodiu/fructoză	Tipar mediteranean/DASH; ↓ ultraprocesate	Indice inflamator dietetic; hsCRP (↓ ~0,5–1 mg/L)
Disbioză / TMAO	TMAO, endotoxemie (LPS→TLR4), ↓ SCFA	↑ fibre; ↓ carne roșie/colină; inhibitori TMA-liază (frontieră)	TMAO; hsCRP
Periodontită	Bacteriemie, LPS, ↑ IL-6/CRP/fibrinogen	Tratament parodontal	hsCRP; funcție endotelială
Sedentarism	↓ miokine antiinflamatorii, ↑ adipozitate	≥150–300 min/săpt + rezistență; ↓ timp sedentar	Condiție cardiorespiratorie; hsCRP (↓ ~0,3–1 mg/L)
Somn deficitar / AOS	Hipoxie intermitentă → NLRP3, ↑ IL-6	Igiena somnului 7–9 h; tratament AOS	hsCRP; indice apnee-hipopnee
Fumat	Stres oxidativ, ↑ fibrinogen, activare plachetară	Oprire completă	hsCRP; fibrinogen
Stres / depresie	Axa amigdală → hematopoieză → inflamație	Gestionarea stresului; tratamentul depresiei	Simptomatologie; hsCRP
Poluare (PM2.5)	Inflamație sistemică, stres oxidativ	Reducerea expunerii; politici publice	hsCRP (populațional)

SCFA = acizi grași cu lanț scurt; AOS = apnee obstructivă de somn; hsCRP = proteina C reactivă înalt sensibilă.

12.12. Limite, controverse și perspective

12.12.1. Cauzalitate versus asociere și limitele trialurilor de stil de viață

O parte importantă a dovezilor privind determinanții stilului de viață provine din studii observaționale, vulnerabile la cauzalitate inversă și la confuzie reziduală. Trialurile randomizate de intervenție comportamentală sunt dificil de orbit, au aderență variabilă și efecte de „contaminare" a brațului de control (ilustrate de Look AHEAD), ceea ce poate masca beneficiul real (47). Randomizarea mendeliană (utilizată pentru alcool și pentru axa IL-6) și trialurile mecanistice cu endpointuri intermediare (funcție endotelială, hsCRP – Tonetti, Esposito) ajută la stabilirea cauzalității acolo unde trialurile de evenimente CV majore lipsesc (18,33).

12.12.2. TMAO – biomarker sau țintă terapeutică?

Rolul TMAO rămâne dezbătut. Asocierea prospectivă cu MACE este robustă și susținută de meta-analize doză-răspuns (62,63), iar plauzibilitatea mecanistică este solidă (25–30). Persistă însă întrebări privind direcția cauzală la om (TMAO poate reflecta parțial funcția renală și aportul dietetic) și absența, deocamdată, a unui trial clinic cu un inhibitor de TMA-liază. Până la astfel de dovezi, TMAO este cel mai bine utilizat ca biomarker mecanistic și ca țintă a intervenției dietetice, nu ca indicație fermă pentru o terapie specifică.

12.12.3. Limitele hsCRP ca biomarker de monitorizare

Întregul algoritm de monitorizare propus în acest capitol se sprijină pe hsCRP, al cărui avantaj este disponibilitatea și standardizarea, dar care are limite importante. hsCRP este un reactant de fază acută nespecific: valori tranzitorii crescute apar în infecții intercurente și traumatisme, ceea ce impune măsurători repetate (de regulă două determinări la distanță de câteva săptămâni, în afara unei boli acute) înainte de a atribui o valoare riscului vascular. În plus, hsCRP corelează cu adipozitatea, astfel încât o parte din semnal reflectă masa adipoasă mai degrabă decât inflamația vasculară per se. Magnitudinea reducerii hsCRP se corelează totuși cu reducerea evenimentelor sub terapie anti-citokinică, susținându-i valoarea ca biomarker de răspuns (51). Acolo unde este disponibilă, măsurarea directă a IL-6 – situată în amonte pe axa cauzală – poate oferi o țintă mai specifică, motiv pentru care dezvoltarea terapeutică s-a deplasat dinspre CRP spre IL-6 și IL-1β (56).

12.12.4. Perspective – modularea microbiomului, cronoterapie și medicina stilului de viață

Frontiera acestui domeniu cuprinde: inhibitorii non-letali de TMA-liază și alte abordări de „medicație a microbiomului" (30,61); cronoterapia și optimizarea ritmului circadian (momentul administrării medicației, al meselor și al exercițiului); integrarea farmacoterapiei metabolice (GLP-1, co-agoniști) ca intervenție antiinflamatoare cardio-metabolică (45,46); și formalizarea „medicinei stilului de viață" ca disciplină cu prescripție structurată și monitorizare biomarker-driven. Aceste direcții convertesc determinanții comportamentali din sfaturi generice în intervenții de precizie, integrabile în algoritmul riscului rezidual.

12.13. Concluzii și mesaje cheie ale capitolului

Acest capitol a argumentat că determinanții stilului de viață nu reprezintă o anexă de medicină preventivă, ci o componentă integrală a imunocardiologiei. Adipozitatea viscerală, ficatul steatozic (MASLD), tiparul alimentar, microbiomul intestinal și axa TMAO, periodontita, exercițiul, somnul, fumatul, stresul psihosocial și poluarea acționează, toate, asupra aceleiași axe NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP pe care o țintesc, farmacologic, terapiile descrise în Capitolele 8–10. Această convergență mecanistică transformă recomandările comportamentale într-o intervenție antiinflamatoare cuantificabilă, cu biomarker de răspuns și loc precis în algoritmul riscului rezidual.

Dovezile sunt eterogene ca tărie – de la trialuri randomizate (PREDIMED, REDUCE-IT, SELECT) la studii mecanistice (Tonetti, Esposito, Tawakol) și cohorte prospective (TMAO, somn, alimente ultraprocesate) – dar converg către o concluzie unitară: reducerea încărcăturii inflamatorii prin stil de viață este intervenția cu cel mai favorabil raport beneficiu/risc și cel mai larg acces din cardiologia preventivă (52). Această afirmație trebuie însă calibrată: pentru majoritatea determinanților comportamentali, dovezile robuste privesc biomarkerii inflamatori și endpointurile intermediare, în timp ce singurul trial mare de stil de viață cu endpoint cardiovascular dur (Look AHEAD) a fost neutru, iar dovada clinică provine în principal din intervenția dietetică (PREDIMED). Stilul de viață nu concurează cu farmacoterapia antiinflamatorie dedicată, ci o precede și o potențează.

Pentru clinician, mesajul operațional este direct: la pacientul cu risc inflamator rezidual, evaluarea și corectarea structurată a determinanților comportamentali trebuie să preceadă sau să însoțească orice escaladare farmacologică. Stilul de viață rămâne – și va rămâne, chiar și în era agenților anti-IL-6 și a terapiilor Lp(a)-specifice – pilonul I al prevenției cardiovasculare și prima terapie antiinflamatoare.

Mesaje cheoe ale capitolului

- Determinanții stilului de viață sunt o ramură a imunocardiologiei: converg pe axa NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP – exact ținta terapiilor din Capitolele 8–10.
- Adipozitatea viscerală și MASLD sunt amplificatoare inflamatorii active (IL-6, CRP, fibrinogen, PAI-1), nu simpli markeri; ținta este grăsimea viscerală/ectopică, nu IMC.
- Dieta mediteraneană (PREDIMED) reduce MACE și inflamația; icosapent etil (REDUCE-IT) pozitiv vs EPA+DHA mixt (STRENGTH) neutru; alimentele ultraprocesate ↑ hsCRP.
- Axa intestin–vas: TMAO (colină/carnitină) și endotoxemia (LPS→TLR4) sunt pro-aterogene; SCFA (fibre) sunt antiinflamatorii; frontieră – inhibitori de TMA-liază.
- Periodontita este focar inflamator corectabil (Tonetti, NEJM – tratamentul ameliorează funcția endotelială); de căutat la hsCRP persistent.
- Exercițiul: IL-6 miokinic = antiinflamator; sedentarismul = risc independent. Somn 7–9 h regulat; AOS activează NLRP3 (CPAP neutru pe rezultate clinice în SAVE – problema aderenței).
- Stresul acționează prin axa amigdală → hematopoieză → inflamație arterială (Tawakol); poluarea (PM2.5) este factor inflamator de mediu.
- Farmacoterapia metabolică (GLP-1 RA – SELECT; iSGLT2) reduce hsCRP parțial independent de greutate – punte între stil de viață și anti-citokinic.
- Ghiduri: ESC 2021 prevenție (pilon I) și „Life's Essential 8" (AHA) – stilul de viață ca fundament universal al sănătății cardiovasculare.
- Operațional: evaluează determinanții comportamentali la orice hsCRP ≥ 2 mg/L → prescripție structurată („polypill comportamentală") → reevaluare hsCRP la 3–6 luni (treat-to-target).

Bibliografie

1. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(9):2045–2051.
2. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nat Med. 2019;25(12):1822–1832.

3. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease (CANTOS). N Engl J Med. 2017;377(12):1119–1131.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–3337.
5. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al. Life's Essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's construct of cardiovascular health. Circulation. 2022;146(5):e18–e43.
6. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. Nature. 2017;542(7640):177–185.
7. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. J Clin Invest. 2017;127(1):1–4.
8. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. J Clin Invest. 2011;121(6):2111–2117.
9. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest. 2003;112(12):1796–1808.
10. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(2):85–97.
11. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, Thomas S, Oikonomou EK, Herdman L, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. Sci Transl Med. 2017;9(398):eaal2658.
12. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, Mancio J, Alashi A, Hutt Centeno E, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (CRISP-CT): a posthoc analysis of prospective outcome data. Lancet. 2018;392(10151):929–939.
13. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol. 2023;79(6):1542–1556.
14. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. Gut. 2024;73(4):691–702.
15. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis (MAESTRO-NASH). N Engl J Med. 2024;390(6):497–509.
16. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts (PREDIMED). N Engl J Med. 2018;378(25):e34.
17. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006;145(1):1–11.

18. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. JAMA. 2004;292(12):1440–1446.
19. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. N Engl J Med. 2001;344(1):3–10.
20. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. Public Health Nutr. 2014;17(8):1689–1696.
21. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia (REDUCE-IT). N Engl J Med. 2019;380(1):11–22.
22. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk (STRENGTH). JAMA. 2020;324(22):2268–2280.
23. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. Circulation. 2016;133(2):187–225.
24. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). BMJ. 2019;365:l1451.
25. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature. 2011;472(7341):57–63.
26. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med. 2013;19(5):576–585.
27. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2013;368(17):1575–1584.
28. Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(16):2089–2105.
29. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. Cell. 2016;165(1):111–124.
30. Roberts AB, Gu X, Buffa JA, Hurd AG, Wang Z, Zhu W, et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. Nat Med. 2018;24(9):1407–1417.
31. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007;56(7):1761–1772.

32. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. Cell. 2016;165(6):1332–1345.
33. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. N Engl J Med. 2007;356(9):911–920.
34. Sanz M, Marco del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report. J Clin Periodontol. 2020;47(3):268–288.
35. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on musclederived interleukin-6. Physiol Rev. 2008;88(4):1379–1406.
36. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? Exerc Immunol Rev. 2006;12:6–33.
37. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(9):607–615.
38. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. Circ Res. 2019;124(5):799–815.
39. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J. 2021;42(1):17–96.
40. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur Heart J. 2011;32(12):1484–1492.
41. Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. Biol Psychiatry. 2016;80(1):40–52.
42. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea (SAVE). N Engl J Med. 2016;375(10):919–931.
43. Tawakol A, Ishai A, Takx RAP, Figueroa AL, Ali A, Kaiser Y, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. Lancet. 2017;389(10071):834–845.
44. Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD. Air pollution and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2018;72(17):2054–2070.
45. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes (SELECT). N Engl J Med. 2023;389(24):2221–2232.
46. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity (SURMOUNT-1). N Engl J Med. 2022;387(3):205–216.
47. Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes (Look AHEAD). N Engl J Med. 2013;369(2):145–154.

48. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Capristo E, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5-year follow-up of an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2015;386(9997):964–973.
49. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(10):653–662.
50. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes (EMPA-REG OUTCOME). N Engl J Med. 2015;373(22):2117–2128.
51. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab. Lancet. 2018;391(10118):319–328.
52. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK, et al. Inflammation and cardiovascular disease: 2025 ACC scientific statement. J Am Coll Cardiol. 2025;86(11):1023–1058.
53. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020;41(1):111–188.
54. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets (PREDIMED): a subgroup analysis of a randomized trial. Ann Intern Med. 2014;160(1):1–10.
55. Marfella R, Sardu C, D'Onofrio N, Fumagalli C, et al. Adipose tissue inflammation and cardiovascular risk: mechanistic links. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):176.
56. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. Circ Res. 2016;118(1):145–156.
57. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352(16):1685–1695.
58. Petrie MC, Borlaug BA, Buchholtz K, Ducharme A, Hvelplund A, Ping CLS, et al. HERMES: effects of ziltivekimab on heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction and systemic inflammation. J Card Fail. 2024;30(1):126.
59. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease (LoDoCo2). N Engl J Med. 2020;383(19):1838–1847.
60. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction (COLCOT). N Engl J Med. 2019;381(26):2497–2505.

61. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, Levison BS, Zhu W, Org E, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. Cell. 2015;163(7):1585–1595.
62. Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, Giugliano G, Gargiulo G, Franzone A, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response metaanalysis. Eur Heart J. 2017;38(39):2948–2956.
63. Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Am Heart Assoc. 2017;6(7):e004947.
64. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;377(2):111–121.
65. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, Polackal MN, Ostriker AC, Chakraborty R, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. Science. 2017;355(6327):842–847.
66. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity (STEP 1). N Engl J Med. 2021;384(11):989–1002.
67. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(9):513– 537.
68. de Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. N Engl J Med. 2019;381(26):2541–2551.
69. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer (VITAL). N Engl J Med. 2019;380(1):23–32.
70. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, et al. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease risk: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;143(18):e902–e916.
71. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2020;142(25):e506–e532.
72. Havranek EP, Mujahid MS, Barr DA, Blair IV, Cohen MS, Cruz-Flores S, et al. Social determinants of risk and outcomes for cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015;132(9):873–898.
73. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, Kelly N, Liu YE, et al. Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity (TREAT). JAMA Intern Med. 2020;180(11):1491–1499.

Capitolul 13.
Ateroscleroza accelerată în bolile inflamatorii cronice și autoimune

Cardio-reumatologia – bolile imune ca „experiment al naturii” care validează ipoteza inflamatorie

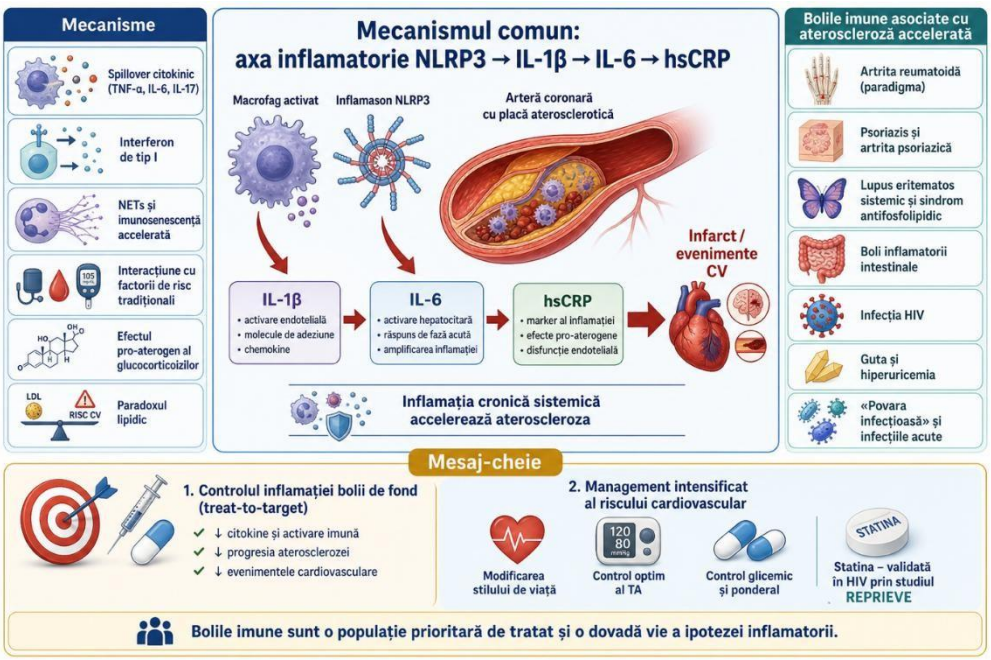


Figura 13.1. Rezumat vizual al Capitolului 13 – ateroscleroza accelerată în bolile imune.

(Centru) Mecanismul comun: bolile inflamatorii cronice mențin o „povară inflamatorie” sistemică ridicată care alimentează exact axa NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP descrisă în Capitolele 3 și 8 – un CANTOS „inversat”, în care inflamația crescută produce exces de evenimente cardiovasculare. (Stânga, mecanisme) spillover citokinic (TNF-α, IL-6, IL-17), interferon de tip I, NETs și imunosenescență accelerată, interacțiune cu factorii tradiționali, efectul pro-aterogen al glucocorticoizilor și paradoxul lipidic. (Dreapta, entități) artrita reumatoidă (paradigma), psoriazis/artrita psoriazică, lupusul eritematos sistemic și sindromul antifosfolipidic, bolile inflamatorii intestinale, infecția HIV, guta și hiperuricemia, „povara infecțioasă” și infecțiile acute. (Jos) Mesaj-cheie: controlul inflamației bolii de fond („treat-to-target”) plus managementul intensificat al riscului cardiovascular – incluzând statina, validată în HIV prin REPRIEVE – reduc riscul; bolile imune sunt atât o populație de tratat, cât și dovada clinică vie a ipotezei inflamatorii.

13.1. Introducere – bolile inflamatorii cronice ca dovadă vie a ipotezei inflamatorii

Validarea farmacologică a ipotezei inflamatorii prin CANTOS, COLCOT și LoDoCo2 a demonstrat că reducerea inflamației scade evenimentele cardiovasculare la pacienți cu boală aterosclerotică (1,2). Există însă o sursă de dovezi complementară, anterioară trialurilor și la fel de convingătoare: bolile inflamatorii cronice și autoimune. Acestea reprezintă, în esență, un „experiment al naturii" – populații umane expuse cronic la o povară inflamatorie sistemică ridicată, la care excesul de boală cardiovasculară aterosclerotică este consistent, dependent de activitatea bolii și parțial reversibil prin controlul inflamației (3,4). Dacă CANTOS a arătat că scăderea inflamației reduce riscul, cardio-reumatologia arată reversul: creșterea cronică a inflamației îl amplifică.

Acest capitol tratează bolile imune dintr-o dublă perspectivă. Pe de o parte, sunt populații clinice numeroase, cu risc cardiovascular crescut, care necesită evaluare și management specifice – un domeniu care a generat o subspecialitate proprie, cardio-reumatologia, cu recomandări dedicate (18,19). Pe de altă parte, ele oferă o demonstrație umană a relației cauzale dintre inflamație și ateroscleroză, completând trialurile farmacologice și consolidând paradigma centrală a acestei cărți. Înțelegerea lor transformă inflamația dintr-un biomarker abstract într-un fenomen clinic palpabil, cu fețe diagnostice concrete.

Mesaje-cheie ale secțiunii introductive

- Bolile inflamatorii cronice sunt un „CANTOS inversat": povara inflamatorie ridicată produce exces de evenimente cardiovasculare, dependent de activitatea bolii.
- Sunt simultan o populație clinică de tratat (cardio-reumatologie) și dovada umană a ipotezei inflamatorii a aterosclerozei.
- Mecanismul comun este aceeași axă NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP țintită farmacologic în Capitolele 8–10.

13.1.1. Reversul CANTOS – ce ne învață excesul de risc din bolile reumatice

Observația fondatoare a cardio-reumatologiei este că pacienții cu artrită reumatoidă mor predominant de cauze cardiovasculare, cu un risc de evenimente și de mortalitate cardiovasculară crescut cu aproximativ 50% față de populația generală, comparabil cu cel conferit de diabetul zaharat (5,7,43).

Crucial, acest exces nu este explicat integral de factorii de risc tradiționali: studiul lui del Rincón și colaboratorii a arătat că incidența evenimentelor cardiovasculare în artrita reumatoidă rămâne ridicată după ajustarea pentru factorii Framingham, sugerând o contribuție directă a inflamației sistemice (8). Sattar și colaboratorii au formalizat acest concept, explicând cum inflamația „de grad înalt" accelerează ateroscleroza prin mecanisme care depășesc factorii clasici (6).

13.1.2. Conceptul de „povară inflamatorie" și mecanismul comun

Numitorul comun al acestor afecțiuni este „povara inflamatorie" cumulată – intensitatea și durata expunerii sistemice la mediatori inflamatori. Această povară alimentează aceeași axă NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP (44,52). Important, relația este graduală și dependentă de activitatea bolii: cu cât controlul inflamator este mai bun, cu atât riscul cardiovascular este mai scăzut, ceea ce conferă bolilor imune statutul de model uman pentru ipoteza inflamatorie (9,47). Această perspectivă unifică entități aparent disparate – articulare, cutanate, sistemice, intestinale, infecțioase, cristaline – sub un mecanism comun.

13.2. Mecanisme ale aterogenezei accelerate în bolile imune

13.2.1. Spillover-ul citokinic sistemic și axa hepatică

Mecanismul central este „revărsarea" (spillover) în circulație a citokinelor produse în organul-țintă inflamat – sinovială, piele, intestin, vase. TNF-α, IL-6 și IL-17, eliberate în exces, exercită efecte directe pro-aterogene: induc disfuncție endotelială, expresia moleculelor de adeziune, recrutarea monocitelor, activarea macrofagelor și degradarea capei fibroase (3,5,51). IL-6 are un rol pivotal: stimulează producția hepatică de proteină C reactivă, fibrinogen și hepcidină, și induce rezistență la insulină și dislipidemie aterogenă (16). Astfel, ficatul integrează semnalul inflamator periferic și îl convertește într-un fenotip sistemic pro-aterotrombotic – exact axa pe care o validează genetic studiile de randomizare mendeliană pe receptorul IL-6 (16).

13.2.2. Interferonul de tip I și imunitatea adaptativă dereglată

Anumite boli autoimune – în special lupusul eritematos sistemic – sunt caracterizate de o „semnătură de interferon de tip I", cu efecte vasculare distincte: interferonul de tip I afectează funcția și repararea endotelială, promovează disfuncția celulelor progenitoare endoteliale și amplifică

formarea de capcane extracelulare neutrofilice (NETs) (28). La aceasta se adaugă dereglarea imunității adaptative – limfocite T autoreactive, autoanticorpi, contribuie la componenta autoimună a aterosclerozei.

13.2.3. NETs, imunosenescență accelerată și expansiune clonală

Neutrofilele activate eliberează NETs – rețele de cromatină și proteine antimicrobiene – cu rol dublu: pro-trombotic și pro-inflamator, contribuind la activarea inflamazomului și la leziunea endotelială (28). În plus, inflamația cronică accelerează imunosenescența: pacienții cu artrită reumatoidă prezintă un repertoriu de limfocite T „îmbătrânit" prematur, cu expansiunea unor clone proinflamatorii, fenomen care se intersectează conceptual cu hematopoieza clonală și „inflammaging" discutate în cadrul mecanismelor de risc.

13.2.4. Interacțiunea cu factorii tradiționali și efectul tratamentelor

Inflamația interacționează sinergic cu factorii de risc clasici și remodelează unele dintre tratamentele bolii de fond. Glucocorticoizii, esențiali în controlul multor boli imune, au efecte metabolice pro-aterogene dependente de doză și durată (hipertensiune, hiperglicemie, dislipidemie, obezitate centrală), astfel încât doza cumulată de corticosteroid este ea însăși un factor de risc cardiovascular (19,20). Antiinflamatoarele nesteroidiene cresc riscul cardiovascular (cu excepția parțială a unora), iar alegerea terapiei de fond influențează net balanța de risc (20). Reciproc, controlul eficient al inflamației – indiferent de agentul folosit – tinde să reducă riscul cardiovascular, ceea ce face din strategie terapeutică orientată către atingerea țintei terapeutice a bolii reumatice și o intervenție cardiovasculară (9,41,47).

13.2.5. Paradoxul lipidic al inflamației

Una dintre capcanele clinice majore este paradoxul lipidic: în timpul inflamației active, nivelurile de LDL-colesterol și colesterol total scad, iar acest „LDL scăzut" se asociază paradoxal cu un risc cardiovascular crescut (10). Myasoedova și colaboratorii au demonstrat acest fenomen în artrita reumatoidă: pacienții cu LDL-C scăzut, dar inflamație activă, au risc cardiovascular sporit, iar controlul inflamației „normalizează" paradoxal valorile lipidice în sus (10). Consecința practică este că un profil lipidic aparent „liniștitor" la un pacient cu boală inflamatorie activă poate masca un risc real ridicat, iar interpretarea lipidelor trebuie făcută în contextul activității bolii (10,19).

Mesaje-cheie - mecanisme

- Spillover citokinic (TNF-α, IL-6, IL-17) din organul inflamat → fenotip sistemic pro-aterotrombotic, integrat hepatic (IL-6 → CRP, fibrinogen).
- Interferonul de tip I (lupus), NETs și imunosenescența accelerată sunt mecanisme suplimentare specifice.
- Doza cumulată de glucocorticoid este factor de risc CV; alegerea terapiei de fond modulează balanța de risc.
- Paradoxul lipidic: în inflamația activă LDL-C scade, dar riscul crește – un profil lipidic „bun" poate fi înșelător.

13.3. Artrita reumatoidă – paradigma cardio-reumatologiei

13.3.1. Magnitudinea și natura excesului de risc

Artrita reumatoidă este prototipul și cea mai studiată dintre bolile imune cu risc cardiovascular crescut. Meta-analizele arată un risc de evenimente cardiovasculare incidente crescut cu aproximativ 48–50% și o mortalitate cardiovasculară crescută similar, plasând artrita reumatoidă la nivelul diabetului ca amplificator de risc (7,43). Excesul de risc apare precoce, uneori înainte de diagnosticul articular, și se corelează cu durata și activitatea bolii și cu seropozitivitatea (factor reumatoid, anticorpi anti-CCP) (5,9). Caracteristic, ateroscleroza din artrita reumatoidă tinde să fie mai difuză, cu plăci mai vulnerabile și progresie mai rapidă, corelate cu markerii inflamatori (42).

13.3.2. Activitatea bolii ca driver – controlul inflamației reduce riscul

Dovada cauzalității vine din relația doză-răspuns: Solomon și colaboratorii au arătat, într-o cohortă amplă, că activitatea bolii (măsurată prin scoruri compozite) prezice riscul de evenimente cardiovasculare și că scăderea activității bolii se asociază cu reducerea riscului (9). Atingerea remisiunii sau a activității scăzute – obiectivul strategiei terapeutice orientată către atingerea țintei –devine astfel și o intervenție de prevenție cardiovasculară. Acest principiu este consacrat ca recomandare în ghidurile de specialitate (18,19,41).

13.3.3. Metotrexatul, lecția CIRT și specificitatea antiinflamatorie

Metotrexatul ilustrează una dintre cele mai instructive lecții ale întregii cărți. Studiile observaționale în artrita reumatoidă au arătat constant că metotrexatul se asociază cu o reducere a mortalității cardiovasculare, atribuită controlului inflamației reumatice (11,20). Această observație a inspirat trialul CIRT, care a testat metotrexat în doză mică la pacienți cu boală cardiovasculară și risc metabolic, dar fără boală inflamatorie autoimună și fără inflamație reziduală selectată (12). CIRT a fost neutru – metotrexatul nu

a redus evenimentele și, esențial, nu a scăzut IL-6, hsCRP sau IL-1β (12). Contrastul cu CANTOS (anti-IL-1β, pozitiv) este revelator: metotrexatul reduce riscul atunci când există o inflamație reumatică pe care o poate controla, dar nu și atunci când nu modulează axa IL-1/IL-6 (2,12). Lecția este dublă – antiinflamatorul potrivit la pacientul potrivit, și confirmarea că axa IL-1/IL-6 (nu inflamația „în general") este ținta cauzală.

13.3.4. Inhibitorii TNF, blocada IL-6 și semnalul JAK

Agenții biologici oferă atât terapie, cât și informație mecanistică. Inhibitorii de TNF-α se asociază, în date observaționale și meta-analize, cu un risc cardiovascular mai scăzut comparativ cu pacienții necontrolați, în concordanță cu efectul antiaterogen al controlului inflamator (20). Blocada IL-6 (tocilizumab) este deosebit de interesantă: deși crește LDL-colesterolul (prin efecte asupra metabolismului lipidic hepatic), nu crește riscul cardiovascular – trialul ENTRACTE a demonstrat non-inferioritate față de etanercept pentru evenimentele cardiovasculare – un paradox explicabil prin blocarea simultană a axei inflamatorii IL-6, exact ținta urmărită în programul ziltivekimab (15,16).

Inhibitorii de Janus kinază (JAKi) au generat un semnal de avertizare. Trialul de siguranță ORAL Surveillance a comparat tofacitinibul cu inhibitorii de TNF la pacienți cu artrită reumatoidă peste 50 de ani și cel puțin un factor de risc cardiovascular și a observat o incidență mai mare a evenimentelor cardiovasculare majore și a malignităților cu tofacitinib (13). Analiza post-hoc a arătat că excesul de risc s-a concentrat la pacienții cu antecedente de boală aterosclerotică (14). Pe baza acestor date, actualizarea EULAR 2022 de management al artritei reumatoide a recalibrat poziționarea JAKi, recomandând evaluarea factorilor de risc cardiovascular și oncologic înainte de prescriere (17). Datele din registre nu au reprodus integral semnalul, iar analize recente sugerează că statina ar putea atenua riscul cardiovascular asociat – domeniu în continuă evaluare (17).

Mesaje-cheie – artrita reumatoidă

- Risc CV și mortalitate CV crescute cu ~50% (la nivel de diabet); exces neexplicat de factorii tradiționali; ateroscleroză difuză și vulnerabilă.
- Activitatea bolii prezice riscul; remisiunea („treat-to-target") este și prevenție cardiovasculară.
- Metotrexat: benefic în AR (controlează inflamația reumatică), dar CIRT neutru (nu scade IL-6/CRP) – confirmă specificitatea axei IL-1/IL-6.
- Tocilizumab: ↑ LDL fără ↑ risc CV (ENTRACTE) – blocada IL-6 contrabalansează; JAKi (ORAL Surveillance): ↑ MACE/malignitate la risc înalt → evaluare prealabilă (EULAR 2022).

13.4. Psoriazis și artrita psoriazică – pielea ca organ inflamator

Psoriazisul ilustrează că un organ inflamat aparent „periferic” – pielea – poate genera o povară inflamatorie sistemică cu consecințe vasculare. Studiile populaționale ale lui Gelfand și colaboratorii au demonstrat că psoriazisul, în special formele severe, se asociază cu risc crescut de infarct miocardic și de mortalitate cardiovasculară, independent de factorii tradiționali, cu un risc atribuibil semnificativ în formele severe la pacienții tineri (21,22).

13.4.1. Inflamația vasculară imagistică

Substratul a fost obiectivat imagistic: pacienții cu psoriazis prezintă inflamație vasculară crescută la nivelul aortei, măsurabilă prin captarea de ^{18}F-FDG la PET/CT, corelată cu severitatea bolii cutanate (23,24). Această observație leagă direct inflamația cutanată de inflamația peretelui arterial și oferă un endpoint imagistic intermediar pentru studiile de intervenție.

13.4.2. Efectul biologicelor asupra inflamației vasculare și riscului

Terapiile biologice țintite oferă rezultate nuanțate. Studii randomizate cu inhibitori de TNF-α au arătat reducerea inflamației vasculare aortice la PET (24), iar date observaționale ample sugerează că terapia sistemică eficientă a psoriazisului se asociază cu un risc cardiovascular mai scăzut (20). În contrast, trialul randomizat VIP-S cu secukinumab (anti-IL-17) nu a demonstrat o reducere semnificativă a inflamației vasculare aortice la PET, în pofida ameliorării marcate a bolii cutanate (23). Aceste rezultate eterogene subliniază că nu orice control al bolii de organ se traduce automat în reducerea inflamației vasculare și că lipsesc, deocamdată, trialuri de evenimente cardiovascular majore în psoriazis – o limită importantă a dovezilor actuale.

13.5. Lupusul eritematos sistemic și sindromul antifosfolipidic

13.5.1. Mortalitatea bimodală și ateroscleroza prematură la femeia tânără

Lupusul eritematos sistemic reprezintă cel mai dramatic exemplu de ateroscleroză accelerată. Observația clasică a lui Urowitz, încă din 1976, a unei mortalități „bimodale” – decese precoce prin boală activă și infecții, decese tardive prin boală cardiovasculară – a anticipat înțelegerea actuală

(26). Studiul de referință al lui Manzi și colaboratorii a cuantificat amploarea: femeile tinere cu lupus (35–44 de ani) au un risc de infarct miocardic de zeci de ori mai mare decât femeile de aceeași vârstă din studiul Framingham (25). Esdaile și colaboratorii au demonstrat că factorii Framingham tradiționali nu explică decât parțial acest exces, confirmând rolul direct al inflamației și al autoimunității (27).

13.5.2. Mecanisme specifice – interferon de tip I și autoanticorpi

Mecanismele specifice lupusului includ semnătura de interferon de tip I (cu efecte directe asupra endoteliului și a reparării vasculare), NETs aberante, autoanticorpii (inclusiv anti-lipoproteine oxidate și anti-HDL, care compromit funcția protectivă a HDL), complementul activat și disfuncția celulelor reglatoare (27,28). Acestea, suprapuse peste corticoterapia cronică și boala renală lupică, generează un teren pro-aterogen multifactorial.

13.5.3. Sindromul antifosfolipidic – interfața tromboinflamatorie

Sindromul antifosfolipidic – frecvent asociat lupusului – adau gă o componentă protrombotică distinctă, prin anticorpi care activează endoteliul, plachetele și complementul, favorizând atât tromboza venoasă și arterială, cât și ateroscleroza accelerată (29). El reprezintă o interfață tromboinflamatorie ce conectează acest capitol cu riscul trombotic rezidual, iar managementul său este abordat în recomandări EULAR dedicate (29).

13.6. Alte boli imune – scleroza sistemică, vasculitele și miozitele

Spectrul cardio-reumatologic se extinde dincolo de entitățile majore. Scleroza sistemică afectează microcirculația și se asociază cu disfuncție endotelială și afectare cardiacă (fibroză, vasospasm coronarian). Vasculitele sistemice – în special vasculitele de vase mari (arterita cu celule gigante, arterita Takayasu) – sunt prin definiție boli inflamatorii arteriale, cu risc aterosclerotic suprapus și cu interferență directă cu peretele vascular. Vasculitele asociate ANCA și miozitele inflamatorii completează tabloul. Recomandările EULAR de management al riscului cardiovascular acoperă explicit guta, vasculitele, scleroza sistemică, miozitele, boala mixtă de țesut conjunctiv, sindromul Sjögren, lupusul și sindromul antifosfolipidic, recunoscând riscul cardiovascular crescut transversal acestor afecțiuni (19).

13.7. Bolile inflamatorii intestinale

13.7.1. Risc aterotrombotic și rolul puseelor

Bolile inflamatorii intestinale – boala Crohn și colita ulcerativă – se asociază cu un risc crescut de infarct miocardic, accident vascular cerebral și tromboembolism, cu un mecanism dependent de activitatea bolii. Studiul de cohortă național danez al lui Kristensen și colaboratorii a arătat că riscul de evenimente cardiovasculare crește marcat în timpul puseelor de activitate și se atenuează în perioadele de remisiune (30). Această dependență de activitate reproduce, la nivel intestinal, principiul general al cardio-reumatologiei: inflamația activă crește riscul, controlul ei îl reduce.

13.7.2. Legătura cu microbiomul

Bolile inflamatorii intestinale oferă o punte naturală către axa microbiom–intestin–vas: disbioza, creșterea permeabilității intestinale și translocarea de produși bacterieni (LPS) amplifică inflamația sistemică și riscul aterotrombotic. Inflamația mucoasei intestinale și disbioza acționează sinergic, conectând două capitole aparent distincte ale aceleiași biologii inflamatorii.

13.8. Infecția HIV – activarea imună reziduală și validarea prin REPRIEVE

13.8.1. Inflamația reziduală sub terapie antiretrovirală

Infecția HIV a devenit, în era terapiei antiretrovirale eficiente, un model paradigmatic de inflamație reziduală cu consecințe cardiovasculare. Chiar și la pacienții cu încărcătură virală suprimată, persistă o activare imună cronică și o inflamație sistemică reziduală – markeri precum IL-6, hsCRP și D-dimer rămân crescuți – generate de translocarea microbiană intestinală, de rezervoarele virale persistente și de coinfecții (32). Consecința este un risc cardiovascular crescut, cu ateroscleroză mai precoce și plăci coronariene non-calcificate mai abundente (32).

13.8.2. REPRIEVE – statina la pacientul cu HIV ca validare a riscului inflamator

Trialul REPRIEVE a oferit o validare clinică de referință. La 7.769 de persoane cu HIV, la risc cardiovascular scăzut-spre-moderat și sub terapie antiretrovirală, pitavastatina 4 mg/zi a redus evenimentele cardiovasculare

majore cu aproximativ 35% pe parcursul unei urmăriri mediane de 5,1 ani (31). Substudiul mecanistic a arătat că pitavastatina a redus volumul plăcii coronariene non-calcificate și biomarkerii inflamatori, sugerând că beneficiul depășește scăderea LDL și implică o componentă antiinflamatorie (31). REPRIEVE demonstrează două principii: că o populație definită prin inflamație reziduală beneficiază de prevenție farmacologică extinsă, și că statina acționează, parțial, ca agent antiinflamator.

Mesaje-cheie – psoriazis, lupus, IBD, HIV

- Psoriazis: ↑ infarct și mortalitate CV (Gelfand); inflamație aortică la FDG-PET; biologicele reduc inflamația vasculară inconstant (VIP-S cu anti-IL-17 neutru) – lipsesc trialuri de evenimente CV majore.
- Lupus: ateroscleroză prematură dramatică la femeia tânără (risc de IM de zeci de ori mai mare – Manzi); interferon de tip I, NETs, autoanticorpi anti-HDL; mortalitate bimodală.
- Sindromul antifosfolipidic: interfață tromboinflamatorie – conectează cu riscul trombotic rezidual (Cap. 10).
- IBD: risc aterotrombotic dependent de pusee; punte către axa microbiom–vas.
- HIV: inflamație reziduală sub ART; REPRIEVE – pitavastatina ↓ MACE 35% și ↓ placă non-calcificată – validează prevenția în populații cu risc inflamator.

13.9. Guta și hiperuricemia – cea mai directă legătură cu inflamazomul NLRP3

13.9.1. Cristalele de urat activează inflamazomul NLRP3

Guta oferă legătura mecanistică cea mai directă dintre acest capitol și biologia inflamazomului. Lucrarea seminală a lui Martinon și colaboratorii a demonstrat că cristalele de urat monosodic activează direct inflamazomul NALP3 (NLRP3), declanșând clivarea și eliberarea de IL-1β – exact nodul molecular central al inflamației aterosclerotice (33). Astfel, criza de gută este, la nivel molecular, un eveniment inflamazomial acut, iar guta cronică o stare de activare NLRP3 recurentă. Această identitate mecanistică explică de ce colchicina – inhibitor al inflamazomului – este eficientă atât în gută, cât și în prevenția cardiovasculară (COLCOT, LoDoCo2), și de ce IL-1β leagă cele două afecțiuni (33,48,49).

13.9.2. Risc cardiovascular, colchicina și lecția ALL-HEART

Guta și hiperuricemia se asociază epidemiologic cu risc cardiovascular crescut. Întrebarea critică – dacă acidul uric este cauză sau doar marker – a fost abordată de trialuri de scădere a uratului. Rezultatele au fost predominant neutre pentru endpointurile cardiovasculare: trialul ALL-HEART nu a demonstrat un beneficiu cardiovascular al alopurinolului la pacienți cu boală coronariană ischemică fără gută (34), iar trialurile de siguranță CARES și FAST nu au arătat reducerea evenimentelor, CARES a arătat mortalitate CV mai mare cu febuxostat (35). Această disociere – risc asociat cu hiperuricemia, dar lipsă de beneficiu prin scăderea uratului la pacientul fără gută – sugerează că nu acidul uric circulant per se, ci inflamația indusă de cristale (NLRP3/IL-1β) este veriga cauzală relevantă, întărind ținta inflamatorie mai degrabă decât cea metabolică.

13.10. Infecțiile acute și cronice – „povara infecțioasă", gripa și vaccinarea

13.10.1. Ipoteza poverii infecțioase și eșecul trialurilor cu antibiotice

Ipoteza că infecțiile cronice contribuie la ateroscleroză – prin „povara infecțioasă" cumulată (Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, citomegalovirus, virusuri herpetice, periodontită) – a generat o serie de trialuri de eradicare cu antibiotice la pacienți cu boală coronariană. Acestea au fost constant negative: trialul ACES cu azitromicină și meta-analizele ulterioare nu au arătat reducerea evenimentelor cardiovasculare (36,37). Interpretarea contemporană este că, deși agenții infecțioși pot contribui la povara inflamatorie, eradicarea lor tardivă, după instalarea aterosclerozei, nu modifică evoluția – un alt exemplu de disociere între plauzibilitatea mecanistică și beneficiul clinic. Periodontita, rămâne excepția cu dovezi mecanistice de reversibilitate (efect asupra funcției endoteliale).

13.10.2. Infecțiile acute, gripa și vaccinarea

Infecțiile acute sunt, în schimb, declanșatori bine documentați de evenimente cardiovasculare: riscul de infarct miocardic crește marcat în zilele și săptămânile după o infecție respiratorie acută, prin inflamație sistemică, hipercoagulabilitate și destabilizare de placă. Această observație are o consecință terapeutică validată: vaccinarea antigripală reduce evenimentele cardiovasculare. Trialul randomizat IAMI a arătat că

vaccinarea antigripală administrată precoce după infarctul miocardic reduce mortalitatea și evenimentele cardiovasculare comparativ cu placebo (38), iar meta-analizele confirmă efectul protector (39). Ghidurile ESC recomandă vaccinarea antigripală anuală la pacienții cu boală cardiovasculară (46). Infecția cu SARS-CoV-2 a adăugat dovezi privind riscul cardiovascular post-infecțios crescut și persistent (40), consolidând conceptul de infecție acută ca eveniment proinflamator cu consecințe vasculare.

13.11. Evaluarea și managementul riscului – cadrul cardioreumatologic

13.11.1. De ce scorurile clasice subestimează – multiplicatorul EULAR

Scorurile clasice de risc (SCORE2, Framingham) subestimează sistematic riscul la pacienții cu boli inflamatorii, deoarece nu integrează povara inflamatorie și sunt distorsionate de paradoxul lipidic (10,18). Pentru a corecta această subestimare, recomandările EULAR pentru artrita reumatoidă au introdus un multiplicator de 1,5 al riscului estimat prin scorurile convenționale, ca ajustare pragmatică (18). Recomandările EULAR 2022 extinse la celelalte boli reumatice și musculoscheletale (inclusiv lupus și sindrom antifosfolipidic) oferă un cadru de evaluare și management adaptat fiecărei entități (19).

13.11.2. Interpretarea hsCRP și rolul imagisticii

Interpretarea biomarkerilor necesită prudență contextuală: hsCRP este crescut atât de boala inflamatorie de fond, cât și de riscul aterosclerotic, ceea ce îi reduce specificitatea ca marker cardiovascular în puseu activ. La pacientul cu boală controlată, hsCRP persistent crescut redobândește valoare ca semnal de risc inflamator rezidual. Imagistica subclinică – ecografia carotidiană (placă, grosime intimă-medie) și scorul de calciu coronarian – are valoare reclasificatoare deosebită în aceste populații, identificând ateroscleroza prezentă pe care scorurile o ratează (19,42). Aceste instrumente, descrise în Capitolele 5 și 11, sunt deosebit de utile la femeia tânără cu lupus sau la pacientul cu artrită reumatoidă seropozitivă cu risc „intermediar” aparent.

13.11.3. Recomandările EULAR și principiul dublu „treat-totarget”

Principiul integrator al cardio-reumatologiei este dublul „treat-to-target”: pe de o parte, controlul strict al activității bolii inflamatorii (care reduce, prin sine, riscul cardiovascular), pe de altă parte, managementul intensificat al factorilor de risc cardiovascular conform ghidurilor de prevenție (4,9,19,41). Recomandările EULAR consacră ca principiu suprapus că reumatologul are responsabilitatea evaluării riscului cardiovascular, iar controlul inflamator optim este parte a strategiei cardioprotectoare (18,19).

13.11.4. Statinele și terapia cardiovasculară în bolile imune

Terapia cardiovasculară standard rămâne fundamentul, cu particularități. Statinele sunt eficiente și au, în plus, efecte antiinflamatorii pleiotrope deosebit de relevante în aceste populații; REPRIEVE le-a validat la pacientul cu HIV (31), iar studiile în artrita reumatoidă susțin beneficiul lor lipidic și antiinflamator. Trialul TARGET a explorat dacă intensificarea terapiei imunomodulatoare reduce inflamația vasculară aortică la PET în artrita reumatoidă, ilustrând frontiera cercetării de a converti controlul inflamator în beneficiu vascular măsurabil (50). Alegerea terapiei de fond ține cont de profilul cardiovascular (preferința pentru agenți care controlează inflamația fără penalitate cardiovasculară; precauție cu JAKi la risc înalt; minimizarea dozei de glucocorticoid) (17,19,20).

Tabelul 13.1. Sinteză – bolile inflamatorii cronice și riscul cardiovascular: mecanism dominant, magnitudine/observație-cheie și implicație terapeutică.

Afecțiune	Mecanism inflamator dominant	Observație-cheie	Implicație terapeutică
Artrita reumatoidă	TNF-α, IL-6; activitate boală	Risc CV ↑ ~50% (nivel diabet); paradox lipidic	Treat-to-target; multiplicator EULAR ×1,5; precauție JAKi
Psoriazis / artrită psoriazică	TNF-α, IL-17, IL-23	Inflamație aortică la FDG-PET; ↑ infarct	Control sistemic eficient; lipsesc trialuri
LES	Interferon tip I, NETs, autoanticorpi	Ateroscleroză prematură (femeie tânără)	Imagistică subclinică; control boală + risc CV
Sindrom antifosfolipidic	Activare endotelială/plachetară, complement	Tromboză arterială și venoasă	Antitrombotic; recomandări EULAR dedicate

Afecțiune	Mecanism inflamator dominant	Observație-cheie	Implicație terapeutică
IBD (Crohn / colită ulcerativă)	Inflamație mucoasă, disbioză, LPS	Risc CV ↑ în pusee	Control pusee; legătură microbiom (Cap. 12)
Infecția HIV	Activare imună reziduală (IL-6, Ddimer)	REPRIEVE: pitavastatina ↓ MACE 35%	Statină extinsă; control viral
Guta / hiperuricemia	Cristale urat → NLRP3 → IL-1β	ALL-HEART/CARES neutre (urat = marker)	Colchicină; țintă inflamatorie, nu uratul per se
Infecții acute / gripă	Inflamație sistemică tranzitorie	IAMI: vaccinarea ↓ evenimente CV	Vaccinare antigripală anuală (ESC)

AR = artrită reumatoidă; LES = lupus eritematos sistemic; IBD = boli inflamatorii intestinale; SAF = sindrom antifosfolipidic.

13.12. Integrare – bolile imune ca punte între imunocardiologie și reumatologie

Privite împreună, bolile inflamatorii cronice constituie cea mai elocventă demonstrație umană a tezei centrale a acestei cărți: inflamația este un determinant cauzal, modificabil, al aterosclerozei. Ele completează dovezile farmacologice (CANTOS, colchicină) cu dovezi „de natură": acolo unde inflamația sistemică este cronic ridicată, ateroscleroza este accelerată; acolo unde este controlată, riscul scade (1,2,9). Convergența este conceptuală și mecanistică – aceeași axă IL-1/IL-6, aceleași biomarkere (hsCRP, IL-6), aceleași terapii (colchicina în gută și în boala coronariană; blocada IL-6 în artrita reumatoidă și în programul ziltivekimab) (16,33,48,49,53).

Această convergență a generat cardio-reumatologia ca interfață clinică: clinici dedicate, evaluare cardiovasculară sistematică a pacientului reumatologic, și un dialog bidirecțional în care reumatologul gestionează riscul cardiovascular, iar cardiologul recunoaște boala inflamatorie ca amplificator de risc. Declarația științifică ACC 2025 privind inflamația și boala cardiovasculară încadrează explicit aceste populații în paradigma cardio-imunologică (47).

13.13. Limite, lacune și perspective

Domeniul are limite reale. Majoritatea dovezilor privind riscul provin din studii observaționale, cu potențial de confuzie; lipsesc trialuri de evenimente cardiovasculare majore dedicate populațiilor reumatice (cu excepția REPRIEVE în HIV), iar rezultatele eterogene din psoriazis (VIP-S neutru) și disocierea din trialurile de scădere a uratului (ALL-HEART) avertizează împotriva extrapolării de la endpointuri intermediare la beneficiu clinic (23,34). Semnalul JAKi ilustrează că unele terapii antiinflamatorii pot avea penalități cardiovasculare proprii (13,17). Interpretarea biomarkerilor și a scorurilor de risc rămâne dificilă în prezența inflamației active (paradox lipidic, hsCRP nespecific).

Perspectivele includ: trialuri de outcome cardiovascular în bolile reumatice; clarificarea efectului diferitelor clase biologice asupra riscului (în special blocada IL-6, cu relevanță directă pentru programul ziltivekimab); integrarea imagisticii inflamatorii (FDG-PET, FAI) ca ghid terapeutic; și definirea rolului colchicinei la pacientul cu boală inflamatorie și risc cardiovascular suprapus. Aceste populații vor fi, probabil, printre primele care vor beneficia de terapiile anti-citokinice cardiovasculare dedicate, odată validate.

13.14. Concluzii și mesaje cheie ale capitolului

Bolile inflamatorii cronice și autoimune constituie atât o populație clinică numeroasă cu risc cardiovascular crescut, cât și dovada umană vie a ipotezei inflamatorii a aterosclerozei. Artrita reumatoidă (paradigma), psoriazisul, lupusul, sindromul antifosfolipidic, bolile inflamatorii intestinale, infecția HIV, guta și infecțiile acute împărtășesc un mecanism comun – povara inflamatorie sistemică ce alimentează axa NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP – și o relație dependentă de activitatea bolii, în care controlul inflamației reduce riscul cardiovascular.

Lecțiile transversale sunt coerente cu restul cărții: specificitatea contează (metotrexat benefic în artrita reumatoidă, dar neutru în CIRT; blocada IL-6 controlează riscul în pofida creșterii LDL); plauzibilitatea mecanistică nu garantează beneficiul clinic (antibiotice, scăderea uratului, anti-IL-17 pe inflamația aortică – neutre); iar prevenția funcționează atunci când este aplicată populației potrivite (REPRIEVE în HIV). Pentru clinician, mesajul este dublul „treat-to-target”: controlul strict al inflamației bolii de fond, suprapus peste managementul intensificat al riscului cardiovascular, cu corectarea subestimării prin scoruri (multiplicator EULAR, imagistică subclinică) și cu statina ca fundament antiinflamator-lipidic.

Mesaje cheie ale capitolului

- Bolile inflamatorii cronice = „CANTOS inversat”: povară inflamatorie ridicată → ateroscleroză accelerată; controlul inflamației reduce riscul (dependență de activitatea bolii).
- Artrita reumatoidă (paradigma): risc CV ↑ ~50% (nivel diabet), neexplicat de factorii clasici; paradoxul lipidic (LDL scăzut în inflamație activă = risc crescut).
- Metotrexat benefic în AR (controlează inflamația reumatică) dar CIRT neutru (nu scade IL-6/CRP) → confirmă că axa IL-1/IL-6 e ținta cauzală, nu inflamația „în general”.
- Tocilizumab: ↑ LDL fără ↑ risc CV (ENTRACTE); JAKi: semnal de ↑ MACE/malignitate la risc înalt (ORAL Surveillance) → evaluare prealabilă (EULAR 2022).
- Lupus: ateroscleroză prematură dramatică la femeia tânără (interferon tip I, NETs, autoanticorpi anti-HDL); SAF = interfață tromboinflamatorie.
- HIV: inflamație reziduală sub ART; REPRIEVE – pitavastatina ↓ MACE 35% și ↓ placă non-calcificată – validează prevenția în populații cu risc inflamator.
- Guta: cristalele de urat activează direct NLRP3 → IL-1β (legătura cea mai directă cu inflamazomul); colchicina unește guta și boala coronariană; uratul = marker (ALL-HEART neutru).
- Infecții acute = declanșatori de evenimente; vaccinarea antigripală reduce MACE (IAMI) – recomandată ESC; antibioticele pentru infecții cronice = neutre.
- Evaluare: scorurile clasice subestimează → multiplicator EULAR ×1,5 (AR) + imagistică subclinică (carotidă, scor calciu) reclasificatoare; hsCRP de interpretat contextual.
- Management: dublu „treat-to-target” (control boală + risc CV) + statină; precauție glucocorticoizi/JAKi; cardio-reumatologia ca interfață clinică (declarația ACC 2025).

Bibliografie

1. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(9):2045–2051.
2. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease (CANTOS). N Engl J Med. 2017;377(12):1119–1131.
3. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. Eur Heart J. 2015;36(8):482–489c.

4. Roifman I, Beck PL, Anderson TJ, Eisenberg MJ, Genest J. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. Can J Cardiol. 2011;27(2):174–182.
5. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? Nat Rev Rheumatol. 2015;11(7):390–400.
6. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation. 2003;108(24):2957–2963.
7. Aviña-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a metaanalysis of observational studies. Ann Rheum Dis. 2012;71(9):1524–1529.
8. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheum. 2001;44(12):2737–2745.
9. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Farkouh ME, Harrold LR, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. Arthritis Rheumatol. 2015;67(6):1449–1455.
10. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. Ann Rheum Dis. 2011;70(3):482–487.
11. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Lancet. 2002;359(9313):1173–1177.
12. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events (CIRT). N Engl J Med. 2019;380(8):752–762.
13. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis (ORAL Surveillance). N Engl J Med. 2022;386(4):316–326.
14. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, Bhatt DL, Giles JT, Ytterberg SR, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):119–129.
15. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis (ENTRACTE). Arthritis Rheumatol. 2020;72(1):31–40.
16. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. Circ Res. 2021;128(11):1728–1746.
17. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):3–18.

18. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):17–28.
19. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2022;81(6):768–779.
20. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015;74(3):480–489.
21. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA. 2006;296(14):1735–1741.
22. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. Eur Heart J. 2010;31(8):1000–1006.
23. Gelfand JM, Shin DB, Duffin KC, Armstrong AW, Blauvelt A, Tyring SK, et al. A randomized placebo-controlled trial of secukinumab on aortic vascular inflammation in moderate-to-severe plaque psoriasis (VIP-S). J Invest Dermatol. 2020;140(9):1784–1793.
24. Bissonnette R, Harel F, Krueger JG, Guertin MC, Chabot-Blanchet M, Gonzalez J, et al. TNF-α antagonist and vascular inflammation in patients with psoriasis vulgaris: a randomized placebo-controlled study. J Invest Dermatol. 2017;137(8):1638–1645.
25. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, JansenMcWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. Am J Epidemiol. 1997;145(5):408–415.
26. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1976;60(2):221–225.
27. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2001;44(10):2331–2337.
28. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. J Immunol. 2012;189(6):2689–2695.
29. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, CostedoatChalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management

of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019;78(10):1296–1304.
30. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, Erichsen R, Jensen GV, TorpPedersen C, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death – a Danish nationwide cohort study. PLoS One. 2013;8(2):e56944.
31. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, et al. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection (REPRIEVE). N Engl J Med. 2023;389(8):687–699.
32. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. Nat Rev Cardiol. 2019;16(12):745–759.
33. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Nature. 2006;440(7081):237–241.
34. Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I, Greenlaw N, Pigazzani F, Rogers A, et al. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blindedendpoint trial. Lancet. 2022;400(10359):1195–1205.
35. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout (CARES). N Engl J Med. 2018;378(13):1200–1210.
36. Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, Parisi AF, Muhlestein JB, Cohen JD, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events (ACES). N Engl J Med. 2005;352(16):1637–1645.
37. Andraws R, Berger JS, Brown DL. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2005;293(21):2641–2647.
38. Fröbert O, Götberg M, Erlinge D, Akhtar Z, Christiansen EH, MacIntyre CR, et al. Influenza vaccination after myocardial infarction (IAMI): a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Circulation. 2021;144(18):1476–1484.
39. Behrouzi B, Bhatt DL, Cannon CP, Vardeny O, Lee DS, Solomon SD, et al. Association of influenza vaccination with cardiovascular risk: a meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022;5(4):e228873.
40. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nat Med. 2022;28(3):583–590.
41. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitas GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2018;77(1):48–54.
42. del Rincón I, Polak JF, O'Leary DH, Battafarano DF, Erikson JM, Restrepo JF, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1118–1123.

43. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a metaanalysis of observational studies. Arthritis Rheum. 2008;59(12):1690–1697.
44. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. Circ Res. 2016;118(1):145–156.
45. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352(16):1685–1695.
46. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–3337.
47. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK, et al. Inflammation and cardiovascular disease: 2025 ACC scientific statement. J Am Coll Cardiol. 2025;86(11):1023–1058.
48. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction (COLCOT). N Engl J Med. 2019;381(26):2497–2505.
49. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease (LoDoCo2). N Engl J Med. 2020;383(19):1838–1847.
50. Solomon DH, Giles JT, Liao KP, Ridker PM, Rist PM, Bathon JM, et al. Reducing cardiovascular risk with immunomodulators: a randomised active comparator trial among patients with rheumatoid arthritis (TARGET). Ann Rheum Dis. 2023;82(3):324–330.
51. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011;365(23):2205–2219.
52. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol. 2018;72(17):2071–2081.
53. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab. Lancet. 2018;391(10118):319–328.

Capitolul 14.
Inflamația dincolo de coronare

Ateroscleroza ca boală sistemică: accident vascular cerebral, boală arterială periferică, aortă și valvă aortică, insuficiență cardiacă și fibrilație atrială

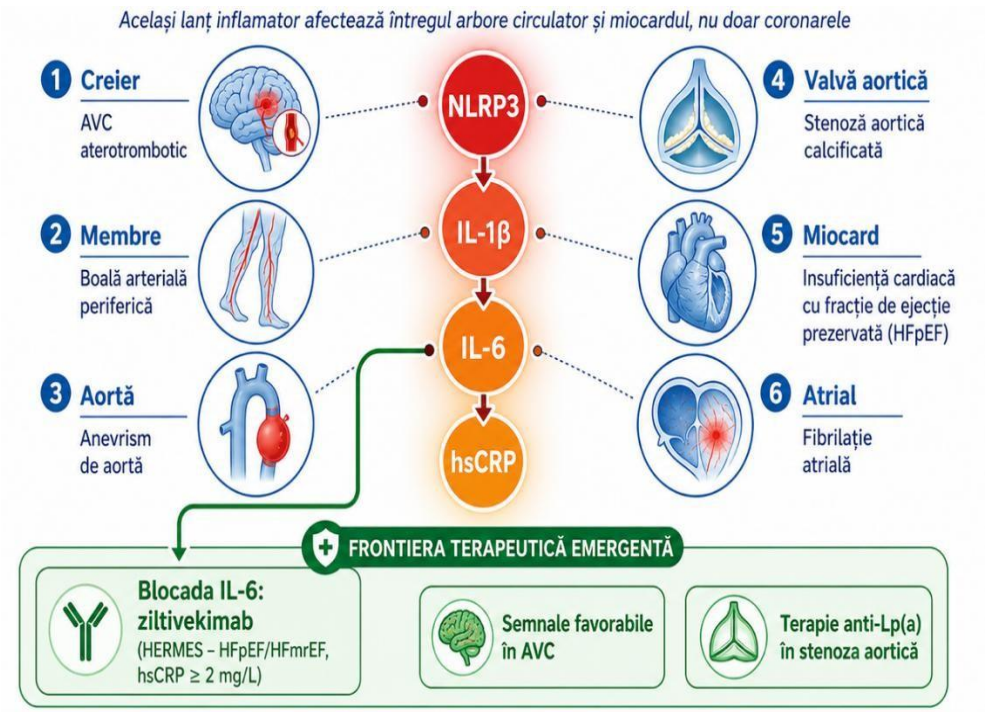


Figura 14.1. Vizual abstract al Capitolului 14 – ateroscleroza – boală inflamatorie sistemică

Teza centrală: ateroscleroza și bolile cardiovasculare înrudite sunt manifestări ale unui proces inflamator sistemic care afectează întregul arbore circulator și miocardul, nu doar coronarele; aceeași axă NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP (Capitolele 3 și 8) operează în șase teritorii – creier (AVC aterotrombotic), membre (boală arterială periferică), aortă (anevrism), valvă aortică (stenoză calcificată), miocard (HFpEF) și atriu (fibrilație atrială) – fiecare cu un fenotip propriu. Jos: frontiera terapeutică emergentă – trialul HERMES cu ziltivekimab (anti-IL-6) în HFpEF/HFmrEF cu hsCRP ≥ 2 mg/L, semnalele din AVC și agenții anti-Lp(a) în stenoza aortică.

14.1. Introducere – depășirea coronaro-centrismului

Cardiologia, ca disciplină și ca imaginar colectiv, este profund coronaro-centrică. Cea mai mare parte a dovezilor privind ateroscleroza și inflamația – inclusiv trialurile pivot ale ipotezei inflamatorii, CANTOS (1), COLCOT (2) și LoDoCo2 (3) – provine din populații coronariene, iar exemplul prototipic al „evenimentului" cardiovascular rămâne infarctul miocardic. Această concentrare este de înțeles istoric, dar riscă să ascundă o realitate fundamentală: ateroscleroza nu este o boală a coronarelor, ci o boală a întregului arbore arterial, iar inflamația care o conduce afectează deopotrivă creierul, membrele, aorta, valvele și – printr-un mecanism înrudit – miocardul și atriul.

Scopul acestui capitol este să corecteze acest coronaro-centrism și să demonstreze că teza centrală a cărții – inflamația ca determinant cauzal, modificabil, al bolii cardiovasculare – se aplică transversal, dincolo de patul coronarian. Vom parcurge, pe rând, teritoriile vasculare extracoronariene (accidentul vascular cerebral, boala arterială periferică, aorta și valva aortică) și apoi două afecțiuni miocardice și atriale în care inflamația a aparut ca mecanism central: insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată (HFpEF) și fibrilația atrială. Aici se află, probabil, cea mai importantă dovadă terapeutică în curs de generare a întregului domeniu: trialul HERMES (5,35) cu ziltivekimab, care testează inhibiția IL-6 în HFpEF – o boală în care nu există placă de rupt, dar în care inflamația ar putea fi totuși țința (4,5).

Argumentul are o consecință conceptuală și una practică. Conceptual, unifică boli aparent disparate – de la anevrismul aortic la fibrilația atrială – sub aceeași biologie inflamatorie. Practic, extinde populația care ar putea beneficia de terapii antiinflamatorii dincolo de pacientul coronarian clasic, către teritorii în care arsenalul terapeutic actual este limitat sau absent. Această promisiune trebuie însă temperată de la început: cu o singură excepție (teritoriul coronarian), beneficiul clinic al terapiei antiinflamatorii țintite în afara coronarelor rămâne, în 2026, nedemonstrat de trialuri dedicate și suficient de puternice – un avertisment pe care îl vom relua în fiecare secțiune.

Mesaje-cheie ale secțiunii introductive

- Cardiologia și dovezile inflamatorii sunt coronaro-centrice – dar ateroscleroza este o boală a întregului arbore arterial.
- Aceeași axă NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP operează în creier, membre, aortă, valvă, miocard și atriu.
- HERMES (ziltivekimab anti-IL-6 în HFpEF/HFmrEF) este dovada-cheie emergentă că inflamația contează și acolo unde nu există placă de rupt.
- Implicație: extinderea terapiei antiinflamatorii către teritorii cu arsenal terapeutic limitat – dar deocamdată ca ipoteză, nu ca recomandare.

14.1.1. Un mecanism, multiple teritorii

Premisa biologică a acestui capitol este că mecanismele inflamatorii descrise molecular în Capitolul 3 – activarea inflamazomului NLRP3, semnalizarea IL-1β și IL-6, recrutarea și activarea celulelor imune, disfuncția endotelială – nu sunt specifice patului coronarian (6,7). Ele operează în orice teritoriu vascular, cu particularități locale dictate de anatomie, hemodinamică și microambient. Placa carotidiană, placa femurală, peretele aortic anevrismal și valva aortică calcificată împărtășesc procese inflamatorii fundamentale, chiar dacă fenotipul clinic diferă. Mai mult, aceeași biologie a inflamazomului și a IL-6 se regăsește la nivel miocardic și atrial, unde produce nu placă, ci fibroză, rigidizare și remodelare electrică – extinzând conceptul de „boală inflamatorie" dincolo de ateroscleroză în sens strict (5,8).

14.1.2. De ce contează clinic – sarcina de boală extracoronariană

Teritoriile extracoronariene nu sunt o notă de subsol epidemiologică. Accidentul vascular cerebral este una dintre principalele cauze de mortalitate și prima cauză de dizabilitate la nivel mondial; boala arterială periferică afectează peste 200 de milioane de oameni și conferă un risc cardiovascular comparabil sau superior bolii coronariene; stenoza aortică este cea mai frecventă valvulopatie din țările dezvoltate; iar HFpEF reprezintă aproape jumătate din cazurile de insuficiență cardiacă și este în creștere rapidă, fără un tratament care să fi demonstrat reducerea mortalității (4,9,10). Pentru multe dintre aceste afecțiuni, opțiunile terapeutice care modifică boala sunt limitate – ceea ce face din ipoteza inflamatorie nu doar o curiozitate mecanistică, ci o potențială cale terapeutică într-un teren de mare nevoie nesatisfăcută.

14.1.3. Diferențe între teritorii – anatomie, hemodinamică și microambient

Deși mecanismul fundamental este comun, fiecare teritoriu impune particularități care explică diferențele fenotipice și de răspuns terapeutic. Coronarele și carotidele dezvoltă plăci predispuse la ruptură și tromboză acută; arterele membrelor inferioare dezvoltă boală ocluzivă difuză, frecvent cu calcificare medială (mai ales în diabet și boala renală); aorta, prin diametrul și structura sa, dezvoltă fie ateroscleroză cu ateroembolism, fie dilatare anevrismală; valva aortică, prin microambientul său mecanic și lipsa de vascularizație, dezvoltă calcificare osteogenică; miocardul și atriul răspund la inflamație nu prin placă, ci prin fibroză și remodelare. Hemodinamica locală (forfecare, presiune, flux pulsatil), compoziția matricei, vascularizația și populațiile celulare rezidente modulează expresia locală a aceluiași semnal inflamator (6,7). Înțelegerea acestor diferențe este esențială pentru a anticipa de ce o terapie antiinflamatorie eficientă într-un teritoriu (coronarian) ar putea avea efect diferit în altul (cerebral, valvular) – tema recurentă a translației nuanțate.

14.2. Biologia inflamatorie comună a teritoriilor vasculare

Această secțiune detaliază substratul mecanistic comun al teritoriilor și fundamentează biologic strategiile anti-citokinice; cititorul interesat strict de aspectele clinice o poate parcurge rapid la prima lectură. Înainte de a aborda teritoriile individuale, merită explicitat de ce ne așteptăm ca aceeași biologie să opereze în locuri atât de diferite. Răspunsul ține de faptul că celulele și căile efectoare ale inflamației vasculare sunt, în esență, aceleași oriunde în arborele circulator, iar diferențele țin de context, nu de repertoriu.

14.2.1. Endoteliul ca interfață universală

Endoteliul este organul comun al întregului sistem vascular și prima interfață a inflamației, indiferent de teritoriu. Disfuncția endotelială – reducerea biodisponibilității oxidului nitric, creșterea expresiei moleculelor de adeziune (VCAM-1, ICAM-1, selectine), activarea NF-κB – precede și inițiază procesul inflamator în coronare, carotide, artere periferice, aortă și microcirculația miocardică deopotrivă (6,7). În teritoriile arteriale conductoare, endoteliul disfuncțional permite intrarea și retenția lipoproteinelor și recrutarea monocitelor; în microcirculația coronariană din HFpEF, același endoteliu disfuncțional declanșează cascada care duce la rigidizarea cardiomiocitului (paradigma Paulus-Tschöpe) (33). Astfel, disfuncția endotelială este numitorul mecanistic care leagă ateroscleroza de boala microvasculară miocardică – o continuitate biologică, nu o ruptură.

14.2.2. Macrofagul și inflamazomul NLRP3 – efectorul comun

Macrofagul derivat din monocite este efectorul celular dominant al inflamației în toate teritoriile. Recrutat de endoteliul activat, el preia lipide (devenind celulă spumoasă în artere), fagocitează debris și – crucial – activează inflamazomul NLRP3 ca răspuns la o varietate de stimuli: cristale de colesterol, fosfolipide oxidate, debris celular, hipoxie. Activarea NLRP3 clivează pro-IL-1β în IL-1β matur, declanșând cascada care culminează cu IL-6 și proteina C reactivă (8). Acest modul – NLRP3/IL-1β/IL-6 – este identic fie că macrofagul se află într-o placă coronariană, într-un anevrism aortic, într-o valvă calcificată sau în miocardul unui pacient cu HFpEF. Universalitatea acestui efector explică de ce un agent care țintește un singur nod al căii (canakinumab pe IL-1β, ziltivekimab pe IL-6, colchicină pe NLRP3) ar putea, teoretic, să acționeze în orice teritoriu.

14.2.3. Axa IL-6 hepatică și amplificarea sistemică

IL-6 produs local, în orice teritoriu, ajunge în circulație și acționează asupra ficatului, inducând sinteza de proteină C reactivă, fibrinogen și hepcidină, și instalând o stare sistemică proinflamatorie și protrombotică (8). Această amplificare hepatică transformă un proces local într-unul sistemic și explică de ce hsCRP – un reactant hepatic – este un biomarker de risc valabil transversal, indiferent de teritoriul-sursă al inflamației. Validarea genetică a acestei axe prin randomizarea mendeliană pe receptorul IL-6 – care arată că o capacitate redusă de semnalizare IL-6 scade riscul cardiovascular în multiple teritorii, inclusiv AVC ischemic (13,45) – oferă fundamentul cauzal pentru întreaga strategie anti-IL-6, de la ateroscleroză la HFpEF.

14.2.4. Rinichiul – amplificator inflamator și teritoriu cardiorenal

Un teritoriu adesea omis în discuția „dincolo de coronare" este cel renal, deși este atât sediu de ateroscleroză (boala renovasculară, ateroscleroza arterei renale, ateroembolismul renal după manevre vasculare), cât și – mai important – un amplificator sistemic major al inflamației. Boala cronică de rinichi (BCR) generează o stare proinflamatorie persistentă (retenție de toxine uremice, stres oxidativ, activarea inflamazomului, niveluri crescute de IL-6 și hepcidină) care accelerează ateroscleroza în toate celelalte teritorii și se suprapune larg cu fenotipul cardiometabolic al HFpEF (8,32). Nu întâmplător, ziltivekimab a fost dezvoltat inițial tocmai în populații cu BCR și inflamație (programul RESCUE) (44), iar BCR este o comorbiditate definitorie a populației HFpEF din HERMES. Recunoașterea axei cardiorenale completează harta inflamatorie a capitolului: rinichiul nu este doar o victimă a aterosclerozei sistemice, ci și un motor al ei.

Mesaje-cheie – biologia comună

- Endoteliul este interfața universală: disfuncția endotelială inițiază inflamația în toate teritoriile și leagă ateroscleroza de boala microvasculară miocardică (HFpEF).
- Macrofagul cu inflamazomul NLRP3 este efectorul comun: modulul NLRP3/IL-1β/IL-6 este identic în placă, anevrism, valvă și miocard.
- IL-6 local → amplificare hepatică (CRP, fibrinogen) → stare sistemică; hsCRP = biomarker transversal valabil indiferent de teritoriul-sursă.
- Randomizarea mendeliană pe IL-6R validează cauzal strategia anti-IL-6 în multiple teritorii, inclusiv AVC (45) – fundamentul biologic al HERMES.
- Rinichiul (BCR) este un amplificator inflamator cardiorenal și populația în care s-a dezvoltat inițial ziltivekimab.

14.3. Accidentul vascular cerebral – inflamația în circulația cerebrală

Accidentul vascular cerebral ischemic de cauză aterosclerotică (aterotrombotic și prin boala arterelor mari) împărtășește cu infarctul miocardic substratul fundamental: placa de aterom vulnerabilă, instabilă, predispusă la ruptură și tromboză. Totuși, translația ipotezei inflamatorii de la coronare la circulația cerebrală a fost mai puțin directă decât s-ar fi anticipat, dezvăluind atât similitudini, cât și diferențe importante.

14.3.1. Inflamația plăcii carotidiene și instabilitatea

Placa carotidiană simptomatică este, ca și cea coronariană, caracterizată de inflamație activă: infiltrat macrofagic dens, miez necrotic mare, capă fibroasă subțire și neovascularizație. Studiile imagistice – ecografia cu contrast, FDG-PET, RMN de placă – au demonstrat că inflamația plăcii carotidiene, măsurabilă in vivo, prezice evenimentele cerebrovasculare, oferind un corespondent direct al „plăcii vulnerabile" coronariene (11). Markerii inflamatori sistemici, în special hsCRP și IL-6, sunt asociați cu riscul de AVC incident și recurent (12), iar studiile de randomizare mendeliană pe semnalizarea IL-6 au arătat asociere cu riscul de AVC ischemic, oferind un argument de cauzalitate (45).

O particularitate a plăcii carotidiene este predispoziția sa la embolizare arterio-arterială: spre deosebire de placa coronariană, care produce predominant tromboză ocluzivă locală, placa carotidiană instabilă generează frecvent emboli care migrează distal, producând AVC în teritoriul cerebral. Aceasta înseamnă că „vulnerabilitatea" plăcii carotidiene are o componentă embolică distinctă – neovascularizația, hemoragia intraplacă și ulcerația suprafeței sunt trăsături inflamatorii care favorizează embolizarea (11). Hemoragia intraplacă, vizualizabilă prin RMN, este un marker deosebit de puternic de risc, reflectând fragilitatea neovaselor induse inflamator. Această biologie explică de ce stratificarea riscului în stenoza carotidiană evoluează de la criteriul pur anatomic (gradul de stenoză) către caracterizarea compoziției și inflamației plăcii – o paralelă directă cu tranziția de la stenoză la vulnerabilitate în coronare.

14.3.2. CANTOS și semnalul cerebrovascular

În CANTOS (1), canakinumabul a redus evenimentul primar compozit care includea AVC, dar reducerea izolată a accidentului vascular cerebral nu a atins semnificația statistică – un prim indiciu că efectul antiinflamator ar putea fi mai puțin pronunțat sau mai greu de demonstrat în teritoriul cerebral decât în cel coronarian. Aceasta a motivat trialuri dedicate de antiinflamatorii în prevenția secundară a AVC.

14.3.3. Colchicina în AVC – CONVINCE și CHANCE-3

Două trialuri majore au testat colchicina în prevenția AVC, cu rezultate care nuanțează ipoteza. Trialul CONVINCE (14), prezentat în 2024, a fost un studiu deschis cu evaluare orbită a endpointului (design PROBE), care a randomizat peste 3.100 de pacienți cu AVC ischemic non-cardioembolic sau AIT cu risc înalt la colchicină 0,5 mg/zi plus tratament standard versus tratament standard, pe o durată mediană de aproape trei ani. Rezultatul primar a fost neutru în analiza intention-to-treat: evenimentul vascular compozit a apărut la 9,8% în brațul colchicină versus 11,7% în brațul de control (HR 0,84; IC 95% 0,68–1,05; p = 0,12). Două precizări sunt esențiale pentru interpretare. În primul rând, trialul a fost subdimensionat – pandemia COVID-19 și constrângerile bugetare au dus la încheierea sa înainte de atingerea numărului de evenimente planificat, cu o pierdere de putere statistică de circa 8%, în condițiile unei rate de întrerupere a colchicinei de peste 20%. În al doilea rând, analizele pe lotul on-treatment/per-protocol și în subgrupul cu boală coronariană concomitentă au arătat beneficiu semnificativ, în acord cu trialurile coronariene (14). Colchicina a redus consistent CRP la toate momentele de urmărire, confirmând efectul biologic.

Trialul CHANCE-3 (15), condus în China, a abordat o întrebare diferită – colchicina în faza acută (primele 90 de zile) după AVC ischemic non-cardioembolic cu risc înalt sau AIT – și a fost, de asemenea, neutru pentru recurența precoce a AVC. Meta-analizele care au integrat aceste trialuri sugerează un posibil beneficiu pe termen lung (≥ 6 luni) și în subgrupurile cu ateroscleroză, dar nu pe termen scurt, conturând o imagine în care inflamația contează în AVC, dar fereastra terapeutică și populația-țintă diferă de cele coronariene (16,17).

14.3.4. Neuroinflamația post-ischemică și axa creier–imunitate

Dincolo de inflamația plăcii, accidentul vascular cerebral declanșează o neuroinflamație post-ischemică intensă, distinctă de procesul aterosclerotic, dar relevantă pentru prognostic. După ocluzia arterială, țesutul cerebral ischemic eliberează tipare moleculare asociate leziunii (DAMPs), care activează microglia rezidentă și recrutează neutrofile, monocite și limfocite în parenchimul cerebral, amplificând leziunea secundară și edemul (11,18). Această cascadă neuroinflamatorie contribuie la extinderea infarctului și la transformarea hemoragică, fiind o țintă terapeutică distinctă de prevenția aterosclerotică. În plus, AVC induce o imunosupresie sistemică post-ictală care crește susceptibilitatea la infecții – o dovadă a comunicării bidirecționale creier–sistem imun. Aceste mecanisme explică de ce terapia antiinflamatorie cronică, antiaterosclerotică, nu adresează componenta acută, neuroinflamatorie, a leziunii cerebrale, și de ce abordarea inflamației în AVC necesită strategii diferențiate pentru faza acută versus prevenția secundară (18).

14.3.5. De ce creierul este diferit – heterogenitate etiologică și boala vaselor mici

Neutralitatea relativă a trialurilor antiinflamatorii în AVC are explicații biologice plauzibile. Spre deosebire de infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral este etiologic heterogen: doar o parte este aterotrombotic, restul fiind cardioembolic (frecvent prin fibrilație atrială), lacunar (boala vaselor mici) sau de alte cauze (18). Diluarea populației cu mecanisme non-aterosclerotice reduce probabilitatea ca o terapie antiaterosclerotică să demonstreze beneficiu. Boala vaselor mici cerebrale (small vessel disease) merită o mențiune aparte: deși are o componentă inflamatorie și endotelială, ea este patogenetic distinctă de placa aterosclerotică, iar dovezile că terapia antiinflamatorie sistemică o modifică sunt mult mai slabe și mai greu translatabile decât în cazul plăcilor carotidiene. În plus, recurența precoce a AVC are mecanisme parțial distincte (instabilitate de placă acută, tromboză), iar bariera hemato-encefalică și neuroinflamația adaugă o dimensiune proprie. Lecția metodologică – selecția fenotipului aterosclerotic și a ferestrei temporale potrivite – este aceeași care străbate întreaga carte (16,18).

14.3.6. Ghiduri și poziționarea actuală a terapiilor antiinflamatorii în prevenția secundară a AVC

Este important de delimitat ce recomandă astăzi ghidurile, pentru a nu confunda plauzibilitatea cu practica. În prevenția secundară a AVC ischemic, ghidurile rămân ancorate în antiagregante (sau anticoagulare în AVC cardioembolic), statine la doze mari, controlul tensiunii arteriale, al diabetului și oprirea fumatului; nu există, în prezent, nicio recomandare pentru utilizarea de rutină a canakinumab, a anti-IL-6 sau a colchicinei ca terapie antiinflamatorie țintită în prevenția AVC (42,43). Tot ce facem azi cu efect antiinflamator în acest teritoriu este „pleiotrop” – statine, eventual iSGLT2, intervenții de stil de viață – nu imunoterapie direcționată. Mai mult, adăugarea oricărui agent antiinflamator la un pacient deja sub dublă antiagregare sau anticoagulare ridică problema riscului hemoragic, inclusiv a hemoragiei intracraniene, care trebuie cântărit explicit în orice viitor program de trial în acest teritoriu. Concluzia practică: în AVC, terapia anti-citokinică țintită rămâne strict experimentală.

Contraargumente și capcane

- Trialurile dedicate (CONVINCE, CHANCE-3) au fost neutre pe endpointul primar, cel puțin parțial din cauza puterii statistice insuficiente și a heterogenității etiologice a AVC.
- Beneficiul, dacă există, pare limitat la fenotipul aterosclerotic și la fereastra cronică – nu la AVC „global" și nu la faza acută.
- Asocierea unui antiinflamator la un pacient profund antitrombotic implică un risc hemoragic real (inclusiv intracranian) care nu trebuie ignorat.
- În pofida plauzibilității biologice, beneficiul clinic al terapiei antiinflamatorii țintite în AVC rămâne nedemonstrat; extrapolarea din boala coronariană este riscantă în absența unor trialuri dedicate, suficient de puternice.

Mesaje-cheie – accidentul vascular cerebral

- Placa carotidiană simptomatică este inflamată (macrofage, miez necrotic, capă subțire) – corespondentul cerebral al plăcii vulnerabile coronariene.
- hsCRP/IL-6 prezic AVC incident și recurent (12); randomizarea mendeliană pe IL-6 susține cauzalitatea (45).
- CANTOS: AVC izolat nu a atins semnificația; CONVINCE (colchicină cronică) neutru pe primar (HR 0,84) dar subdimensionat și pozitiv on-treatment/în subgrupul coronarian; CHANCE-3 (acut) neutru.
- Creierul este diferit: AVC etiologic heterogen (doar o parte aterotrombotic, plus boala vaselor mici) → diluarea efectului; selecția fenotipului aterosclerotic este esențială.
- Ghiduri: nicio recomandare pentru anti-IL-1/IL-6 sau colchicină în prevenția AVC; risc hemoragic la asocierea cu antitrombotice.

14.4. Boala arterială periferică – cel mai inflamat fenotip aterosclerotic

Boala arterială periferică (BAP) a membrelor inferioare este, în multe privințe, expresia cea mai pură și mai severă a aterosclerozei sistemice. Pacienții cu BAP au, frecvent, ateroscleroză poli-vasculară (coronariană și cerebrovasculară concomitentă) și un risc de evenimente cardiovasculare majore care egalează sau depășește pe cel al pacienților coronarieni – un paradox clinic, dat fiind că BAP este adesea subdiagnosticată și subtratată (19,20).

14.4.1. Marker inflamator și risc – BAP ca amplificator

Relația dintre inflamație și BAP este deosebit de strânsă. Nivelurile de hsCRP, IL-6 și fibrinogen sunt mai ridicate în BAP decât în alte teritorii aterosclerotice și se corelează cu severitatea bolii (indicele gleznă-braț scăzut), cu progresia și cu evenimentele ischemice ale membrului și cele cardiovasculare (20,21). IL-6, în particular, este un predictor robust al evoluției în BAP. Această „semnătură inflamatorie" intensă face din BAP un candidat teoretic ideal pentru terapia antiinflamatorie, deși populația a fost subreprezentată în trialurile pivot.

14.4.2. Ischemia cronică amenințătoare de membru și tromboinflamația

În stadiile avansate – ischemia cronică amenințătoare de membru – se suprapun ischemia tisulară, inflamația și activarea protrombotică, generând un fenotip tromboinflamator sever. Trialul COMPASS (22) a demonstrat că strategia de inhibiție dual a căii (rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi plus aspirină) reduce evenimentele cardiovasculare și ischemice ale membrului la pacienții cu BAP, iar trialul VOYAGER PAD (23) a confirmat beneficiul după revascularizație periferică. Aceste rezultate, deși vizează componenta trombotică, validează conceptul tromboinflamator și subliniază că BAP necesită o abordare sistemică, nu doar locală.

14.4.3. Inflamația musculară și microvasculară – dincolo de artera mare

O trăsătură subapreciată a BAP este că inflamația nu se limitează la artera conductoare stenozată, ci afectează și mușchiul scheletic ischemic și microcirculația. Episoadele repetate de ischemie-reperfuzie din claudicația intermitentă generează stres oxidativ, disfuncție mitocondrială și inflamație musculară locală, contribuind la miopatia ischemică și la declinul funcțional caracteristic BAP (20). Această componentă musculară explică, parțial, de ce capacitatea de mers și calitatea vieții în BAP nu se corelează strict cu severitatea stenozei anatomice și de ce revascularizația nu rezolvă întotdeauna simptomele. Inflamația microvasculară și disfuncția endotelială periferică amplifică, la rândul lor, ischemia tisulară, creând un substrat în care componenta inflamatorie locală și cea sistemică se întrețin reciproc – un argument suplimentar pentru abordarea sistemică, antiinflamatorie, a bolii.

14.4.4. Implicația – un teritoriu de mare nevoie terapeutică

BAP rămâne o zonă de nevoie terapeutică majoră: în pofida poverii inflamatorii ridicate și a riscului cardiovascular extrem, opțiunile care modifică boala sunt limitate, iar pacienții sunt frecvent subtratați față de echivalentul lor coronarian. Dacă terapia antiinflamatorie țintită își va dovedi valoarea, BAP – prin semnătura sa inflamatorie intensă – ar putea fi unul dintre teritoriile cu cel mai mare potențial de beneficiu (20,21).

Trebuie însă subliniat că, până în prezent, nu există niciun trial antiinflamator dedicat BAP și niciun semnal preliminar care să lege nivelul hsCRP de beneficiul terapeutic în acest teritoriu – afirmația de „candidat ideal" rămâne, deci, o ipoteză biologică, nu o concluzie clinică. Mai mult, orice program în BAP va trebui să țintească în primul rând endpointurile specifice membrului – ischemia amenințătoare, revascularizația repetată și amputația majoră –, nu doar MACE clasic, fiindcă acolo s-ar putea afla impactul cel mai relevant pentru pacient. În fine, o terapie antiinflamatorie ar fi, în practică, adăugată peste o schemă antitrombotică deja agresivă (rivaroxaban plus aspirină), ceea ce ridică un risc cumulativ de hemoragie ce va trebui evaluat explicit.

Contraargumente și capcane

- Niciun trial antiinflamator dedicat BAP și niciun semnal hsCRP–beneficiu: „candidat ideal" este, deocamdată, doar plauzibilitate biologică.
- Endpointurile relevante (amputație, ischemie amenințătoare de membru) diferă de MACE și nu au fost testate antiinflamator.
- Risc hemoragic cumulativ la asocierea antiinflamator + dual pathway (rivaroxaban + aspirină).
- Extrapolarea din coronariene rămâne riscantă în absența unor trialuri dedicate, suficient de puternice.

Mesaje-cheie – boala arterială periferică

- BAP = expresia cea mai pură și severă a aterosclerozei sistemice; risc CV egal sau superior bolii coronariene, dar subdiagnosticată și subtratată.
- Semnătură inflamatorie intensă: hsCRP, IL-6, fibrinogen mai ridicate decât în alte teritorii; IL-6 predictor robust al progresiei.
- Ischemia cronică amenințătoare de membru = fenotip tromboinflamator; dual pathway (COMPASS, VOYAGER PAD) reduce evenimentele CV și ale membrului.
- Teritoriu de mare nevoie terapeutică – candidat teoretic pentru terapie antiinflamatorie țintită, dar fără trialuri dedicate și fără semnal preliminar; endpointuri de membru de prioritizat.

14.5. Aorta – anevrismul aortic abdominal ca boală inflamatorie

Anevrismul de aortă abdominală (AAA) ilustrează o fațetă distinctă a inflamației vasculare: nu îngustarea prin placă, ci distrugerea inflamatorie și degenerativă a peretelui arterial, cu dilatare progresivă și risc de ruptură catastrofală. Deși împărtășește factori de risc cu ateroscleroza ocluzivă (vârstă, fumat, sex masculin, hipertensiune), AAA are o biologie parțial diferită, dominată de inflamație și proteoliză matriceală (24).

14.5.1. Mecanismul – inflamație, proteoliză și distrugerea mediei

Peretele aortic anevrismal este sediul unei inflamații cronice intense: infiltrat de macrofage, limfocite și mastocite în medie și adventice, cu producție locală de citokine pro-inflamatorii (IL-1β, IL-6, TNF-α) și de metaloproteaze matriceale (MMP-2, MMP-9) (24,25). Aceste enzime degradează elastina și colagenul, componentele structurale ale peretelui aortic, ducând la slăbirea și dilatarea progresivă. Activarea inflamazomului NLRP3 și a căii IL-1β a fost implicată direct în formarea și expansiunea anevrismului în modele experimentale, conectând AAA de aceeași axă centrală a cărții (25). Astfel, AAA poate fi conceptualizat ca o „boală inflamatorie a peretelui aortic" în care distrugerea, nu acumularea, este consecința dominantă.

14.5.2. Provocarea terapeutică – eșecul trialurilor de încetinire a creșterii

Plauzibilitatea mecanistică a inflamației în AAA a inspirat numeroase încercări farmacologice de a încetini creșterea anevrismului – antibiotice (doxiciclină, pentru efectul inhibitor asupra MMP), statine, beta-blocante, inhibitori ai sistemului renină-angiotensină. Rezultatele au fost în mare parte dezamăgitoare: trialul N-TA3CT cu doxiciclină (26) nu a demonstrat o încetinire semnificativă a expansiunii, în pofida efectului antiinflamator biologic. Această disociere – inflamație clar implicată mecanistic, dar fără o terapie farmacologică validată care să modifice evoluția – reprezintă un alt exemplu al avertismentului recurent al cărții: plauzibilitatea biologică nu garantează beneficiul clinic, iar managementul AAA rămâne, deocamdată, supravegherea imagistică și repararea (chirurgicală sau endovasculară) la atingerea pragului de diametru (24,26).

Două nuanțe echilibrează tabloul. Pe de o parte, „nu totul este zero”: deși trialurile dedicate nu sunt convingătoare, date observaționale sugerează că statinele și blocada sistemului renină-angiotensină se pot asocia cu o evoluție ceva mai lentă și cu mai puține evenimente, iar aceste terapii trebuie oricum utilizate la majoritatea pacienților cu AAA pentru profilul lor global de risc cardiovascular (25). Pe de altă parte, există un risc real de supratratament: într-o patologie în care riscul absolut de ruptură rămâne mic sub un anumit diametru, expunerea cronică la o terapie antiinflamatorie sistemică (cu costul și riscul infecțios aferente) doar pentru a încetini creșteri de 1–2 mm/an ar fi greu de justificat în absența unei dovezi solide de beneficiu clinic.

14.5.3. Disecția aortică, aortita inflamatorie și sindroamele aortice acute

Spectrul bolii aortice inflamatorii include și sindroamele aortice acute și aortitele propriu-zise. Disecția aortică, deși condusă predominant de stresul hemodinamic asupra unei medii slăbite, implică inflamație în patogeneza degenerării mediei și în răspunsul la leziune. Aortitele inflamatorii – arterita cu celule gigante (care afectează aorta și ramurile ei) și arterita Takayasu – sunt boli inflamatorii primare ale peretelui aortic, în care inflamația granulomatoasă a mediei și adventicei produce stenoză, anevrism sau disecție; ilustrează extrema spectrului în care inflamația este cauza primară, nu un cofactor (24). Markerii inflamatori sistemici (VSH, CRP) sunt esențiali în diagnosticul și monitorizarea aortitelor, iar imunosupresia este tratamentul de bază – o situație în care, spre deosebire de AAA aterosclerotic, terapia antiinflamatorie este clar eficientă.

14.5.4. Plăcile aortice complexe, embolismul și Lp(a)

Dincolo de AAA, aorta este și un sediu major de ateroscleroză (plăci aortice complexe, sursă de ateroembolism) și de boală aortică toracică, în care inflamația joacă roluri variabile. Plăcile aortice mari și ulcerate, vizualizabile ecocardiografic transesofagian, sunt o sursă recunoscută de AVC embolic și de embolism periferic, legând acest teritoriu de cel cerebral. Lipoproteina(a) – discutată pe larg la stenoza aortică (15.6) – contribuie la povara aterosclerotică și inflamatorie aortică (24).

Contraargumente și capcane

- Inflamația este clar implicată mecanistic în AAA (MMP, NLRP3), dar nicio farmacoterapie nu a încetinit convingător creșterea (N-TA3CT cu doxiciclină neutru).
- Risc de supratratament: expunere cronică la antiinflamator sistemic într-o boală cu risc de ruptură mic sub prag.
- „Nu totul e zero": statinele și blocada SRA trebuie oricum utilizate pentru riscul global, cu posibil efect modest pe evoluție (date observaționale).
- Excepția: aortitele inflamatorii (GCA, Takayasu) răspund clar la imunosupresie – acolo inflamația este cauza primară.

Mesaje-cheie – aorta

- Anevrismul aortic abdominal (AAA) = boală inflamatorie și degenerativă a peretelui – distrugere, nu îngustare; dilatare progresivă cu risc de ruptură.
- Mecanism: infiltrat inflamator în medie/adventice, citokine (IL-1β, IL-6), metaloproteaze (MMP-2/9) care degradează elastina și colagenul; NLRP3 implicat.
- Eșecul farmacoterapiei (doxiciclină – N-TA3CT, statine) de a încetini creșterea – plauzibilitate fără beneficiu clinic dovedit; managementul rămâne supraveghere + reparare la prag.
- Plăcile aortice complexe sunt sursă de ateroembolism (legătură cu AVC); Lp(a) contribuie la povara aterosclerotic-inflamatorie aortică.

14.6. Valva aortică – stenoza aortică calcificată ca boală inflamatorie activă

Stenoza aortică calcificată (SAC) – cea mai frecventă valvulopatie din țările dezvoltate – a fost considerată multă vreme un proces degenerativ pasiv, o „uzură" mecanică a valvei legată de vârstă. Această perspectivă a fost răsturnată: SAC este astăzi recunoscută ca un proces biologic activ, condus de lipide, inflamație și calcificare osteogenică – remarcabil de asemănător cu ateroscleroza, dar cu o particularitate terapeutică frustrant de diferită (27,28).

14.6.1. Mecanismul – de la lipide la calcificare osteogenică activă

Procesul începe cu leziunea endotelială și depunerea de lipoproteine în valvă, urmată de inflamație (infiltrat macrofagic, limfocitar, producție de citokine) și de un proces de calcificare care nu este o precipitare pasivă de calciu, ci o transformare osteoblastică activă a celulelor interstițiale valvulare (28). Aceste celule capătă un fenotip de tip osteoblast, exprimă factori de transcripție osteogenici și depun matrice mineralizată, într-un proces reglat de semnalizarea RANK/RANKL, Wnt, NOTCH1 și de inflamație. Analizele

transcriptomice au evidențiat activarea căilor inflamatorii mediate de IL-6 și de inflamazomul NLRP3, declanșate de depunerea lipidică, ca motoare ale transformării osteoblastice – conectând SAC de aceeași axă centrală a cărții (28,29).

14.6.2. Lipoproteina(a) – factorul cauzal și legătura inflamatorie

Cea mai importantă descoperire a ultimului deceniu în SAC este rolul cauzal al lipoproteinei(a). Studii genetice (randomizare mendeliană, variante în gena LPA) și epidemiologice au stabilit că Lp(a) crescut este un factor de risc cauzal și independent pentru incidența și progresia stenozei aortice (29,30,31). Mecanismul leagă direct lipidele de inflamație și calcificare: Lp(a) transportă fosfolipide oxidate (OxPL), care pătrund în valvă la locurile de leziune și induc expresia de gene inflamatorii și de calcificare în celulele interstițiale valvulare (29,31). Autotaxina, o enzimă transportată de Lp(a) care generează acid lizofosfatidic, a fost identificată ca verigă-cheie supra-exprimată în valvele calcificate, iar inhibarea ei reduce mineralizarea în modele experimentale (29). Astfel, Lp(a) este „orchestratorul" care unifică lipidele, inflamația și calcificarea în SAC (29,31).

14.6.3. Provocarea terapeutică – de la eșecul statinelor la frontiera anti-Lp(a)

Paradoxul terapeutic al SAC este izbitor. În pofida asemănării cu ateroscleroza, trialurile cu statine (SEAS, ASTRONOMER, SALTIRE) (27,30) nu au reușit să încetinească progresia stenozei aortice – un eșec atribuit, în parte, faptului că statinele scad LDL, dar nu și Lp(a), factorul cauzal cheie. Aceasta a deschis frontiera cea mai promițătoare: agenții care scad Lp(a). Oligonucleotidele antisens (pelacarsen) și agenții de tip siRNA (olpasiran, lepodisiran), discutați în Capitolele 10–11 pentru ateroscleroza coronariană, ar putea, prin reducerea Lp(a), să încetinească progresia stenozei aortice (31).

Două precizări de prudență sunt necesare. În primul rând, trialurile mari în desfășurare cu acești agenți (de exemplu Lp(a)HORIZON pentru pelacarsen și OCEAN(a) pentru olpasiran) sunt dimensionate pentru evenimente cardiovasculare aterosclerotice, nu pentru progresia stenozei aortice ca endpoint primar; efectul asupra valvei rămâne, deocamdată, o ipoteză secundară care va trebui testată în substudii sau în trialuri dedicate (31). În al doilea rând, chiar dacă reducerea Lp(a) va încetini SAC, nu este clar dacă acest beneficiu va justifica costul și complexitatea unui tratament injectabil, de lungă durată, într-o populație în general vârstnică și cu comorbidități; iar prioritizarea resurselor între prevenția coronariană și

încetinirea bolii valvulare ca endpointuri concurente va fi o întrebare reală. Până atunci, SAC rămâne o boală fără tratament medical care să-i modifice evoluția, gestionată prin înlocuire valvulară (chirurgicală sau transcateter) la apariția simptomelor sau a disfuncției – un domeniu de mare nevoie nesatisfăcută (27,31).

Contraargumente și capcane

- Statinele au eșuat (SEAS, ASTRONOMER, SALTIRE): scad LDL, nu Lp(a).
- Trialurile anti-Lp(a) sunt dimensionate pentru evenimente CV, nu pentru progresia SAC – efectul valvular rămâne ipoteză secundară.
- Cost, caracter injectabil și durată lungă într-o populație vârstnică: beneficiul valvular ar putea să nu justifice resursele.
- Deocamdată, niciun tratament medical modificator de boală; managementul rămâne înlocuirea valvulară la simptome/disfuncție.

Mesaje-cheie – valva aortică

- Stenoza aortică calcificată NU este degenerare pasivă, ci proces activ: lipide → inflamație → calcificare osteoblastică (celule interstițiale valvulare cu fenotip osteoblast).
- Căile IL-6 și NLRP3 conduc transformarea osteogenică – aceeași axă inflamatorie a cărții.
- Lp(a) = factor cauzal și independent (genetic), „orchestratorul" care unește lipide-inflamație-calcificare prin fosfolipide oxidate și autotaxină.
- Statinele au eșuat; frontiera = agenți anti-Lp(a) (pelacarsen, olpasiran), dar trialurile sunt centrate pe evenimente CV, iar costul/complexitatea rămân întrebări deschise.

14.7. Insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată – inflamația ca mecanism central

Dacă teritoriile vasculare extind ipoteza inflamatorie în spațiu (alte paturi arteriale), insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată (HFpEF) o extinde în natură: aici nu există placă de rupt, nici arteră de ocluzionat, și totuși inflamația a aparut ca mecanism patogenic central. HFpEF reprezintă aproape jumătate din cazurile de insuficiență cardiacă, este în creștere rapidă odată cu îmbătrânirea populației și cu epidemia de obezitate și diabet, și – crucial – nu are, până în prezent, niciun tratament medical demonstrat că reduce mortalitatea (4,32). Este, prin urmare, unul dintre cele mai importante terenuri de testare a ipotezei inflamatorii dincolo de ateroscleroză.

14.7.1. Paradigma Paulus-Tschöpe – inflamația sistemică drept cauză, nu consecință

Modelul conceptual care a transformat înțelegerea HFpEF este paradigma propusă de Paulus și Tschöpe (33). Spre deosebire de insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă – în care leziunea miocardică (infarct, supraîncărcare) duce la inflamație secundară – în HFpEF inflamația sistemică este cauza primară, iar nu consecința. Comorbiditățile metabolice și inflamatorii (obezitate, DZ, HTA, BCR, MASLD, BPOC) generează o stare proinflamatorie sistemică; aceasta induce disfuncție endotelială microvasculară coronariană; endoteliul disfuncțional reduce biodisponibilitatea oxidului nitric și semnalizarea protein-kinazei G în cardiomiocite; rezultatul este hipertrofia, rigidizarea (prin titină hipofosforilată) și fibroza miocardică, care produc disfuncția diastolică caracteristică HFpEF (33). În acest model, inflamația sistemică nu este un epifenomen, ci motorul fiziopatologic – exact teza pe care trialul HERMES o testează clinic.

14.7.2. IL-6, hsCRP și fenotipul cardiometaboli

Dovezile observaționale susțin robust acest model. IL-6 și hsCRP sunt crescute la o proporție majoră a pacienților cu HFpEF și sunt predictori independenți ai evoluției nefavorabile – spitalizare și mortalitate (32,34). Fenotipul „HFpEF cardiometabolic" – pacientul obez, diabetic, cu inflamație sistemică – a fost identificat ca subgrup dominant și deosebit de dependent de inflamație, în care obezitatea viscerală (sursă de citokine) alimentează direct procesul miocardic (32). Această fenotipare oferă exact populația-țintă „îmbogățită inflamator" pentru un trial de terapie anti-citokinică, în logica „biomarker-enriched" validată de CANTOS (1) și RESCUE (44).

14.7.3. Disfuncția microvasculară coronariană, INOCA și puntea către HFpEF

Un teritoriu adesea omis, dar conceptual central, este microcirculația coronariană. Angina și ischemia cu artere coronare non-obstructive (INOCA) și infarctul miocardic cu artere coronare non-obstructive (MINOCA) reflectă, într-o parte importantă a cazurilor, disfuncție microvasculară coronariană – incapacitatea micilor vase de a se dilata adecvat, prin disfuncție endotelială și inflamație, în absența unei stenoze epicardice semnificative (32). Această disfuncție microvasculară inflamatorie este aceeași care, în paradigma Paulus-Tschöpe, declanșează rigidizarea miocardică din HFpEF – ceea ce face din microcirculația coronariană puntea biologică între ischemia funcțională și insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată. Pacienții cu

INOCA, predominant femei (legătură cu capitolul despre diferențele de sex), au frecvent inflamație sistemică și progresează spre HFpEF, sugerând un continuum inflamator-microvascular care traversează granițele diagnostice clasice.

14.7.4. HERMES și ATHENA – testarea ziltivekimabului anti-IL-6 în HFpEF

Trialul HERMES (5,35) reprezintă, probabil, cea mai importantă testare în curs a ipotezei inflamatorii dincolo de ateroscleroză și piesa centrală a acestui capitol. HERMES este un trial internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, care evaluează efectul ziltivekimabului – un anticorp monoclonal uman îndreptat împotriva ligandului IL-6, deja dezvoltat pentru ateroscleroză în programul RESCUE (44) → ZEUS (46) – la pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată sau ușor redusă (FEVS > 40%) și inflamație sistemică. Selecția populației este definitorie: pacienții trebuie să aibă, pe lângă criteriile de HFpEF/HFmrEF (NT-proBNP moderat crescut, anomalie ecocardiografică), o proteină C reactivă înalt sensibilă de cel puțin 2 mg/L – adică exact fenotipul inflamator, în concordanță cu pragul folosit în întreaga carte (5,35).

Designul prevede randomizare 1:1 la ziltivekimab 15 mg subcutanat lunar versus placebo, adăugat tratamentului standard, cu un endpoint primar compozit de timp până la prima apariție a decesului cardiovascular, spitalizării pentru insuficiență cardiacă sau a vizitei urgente pentru insuficiență cardiacă (5,35). Trialul este condus de evenimente. În privința dimensiunii, sursele oficiale diferă și trebuie citate cu atenție: înregistrarea trialului și abstractul de design inițial (35) indică o populație-țintă de aproximativ 5.600 de pacienți, în timp ce publicația de design ATHENA/HERMES din 2026 (5) raportează circa 4.900 de pacienți pentru HERMES – probabil o actualizare a numărului efectiv față de ținta de înrolare planificată. Înrolarea a progresat rapid – la sfârșitul lunii martie 2026 lotul-țintă era aproape complet recrutat (5). Trialul-soră ATHENA (5), cu un design înrudit și endpoint de status funcțional, și-a finalizat înrolarea în septembrie 2025. Rezultatele acestor trialuri – așteptate în următorii ani – vor furniza primul test riguros, cu endpoint cardiovascular dur, al ipotezei că inhibiția IL-6 ameliorează evoluția într-o afecțiune în care nu există placă de rupt, ci doar inflamație miocardică și microvasculară.

Importanța conceptuală a HERMES depășește HFpEF. Un rezultat pozitiv ar dovedi că axa IL-6 este o țintă terapeutică validă nu doar în ateroscleroză, ci în boala cardiovasculară inflamatorie în sens larg – extinzând radical aplicabilitatea imunocardiologiei. Un rezultat neutru ar nuanța ipoteza, sugerând că teritoriul sau fenotipul contează. În oricare scenariu, HERMES este experimentul decisiv care testează teza acestui capitol: că

inflamația contează și dincolo de coronare. Întrucât rezultatul nu este încă raportat, HERMES trebuie tratat ca ipoteză în curs de testare, oricât de solidă este premisa biologică (5,33,35).

Merită subliniată și logica selecției populației, care reflectă maturizarea designului de trial în imunocardiologie. HERMES nu înrolează toți pacienții cu HFpEF, ci doar pe cei cu dovada biologică a inflamației (hsCRP ≥ 2 mg/L) – o strategie „biomarker-enriched" care concentrează populația în fenotipul cu cea mai mare probabilitate de a răspunde la o terapie antiinflamatorie. Această abordare derivă direct din lecțiile trialurilor anterioare: CANTOS (1) și RESCUE (44) au selectat pacienți cu inflamație reziduală, în timp ce CIRT (metotrexat, fără selecție inflamatorie) (48) a eșuat. Este de altfel posibil ca o analiză pe fenotipuri (de exemplu HFpEF obez versus non-obez) să demonstreze un răspuns diferențial, ceea ce ar complica translația într-o recomandare generalizată. Indiferent de rezultat, HERMES va furniza și informație mecanistică valoroasă, prin efectul ziltivekimabului asupra hsCRP, a biomarkerilor de fibroză și a parametrilor funcționali, clarificând dacă modularea IL-6 modifică substratul biologic al HFpEF.

14.7.5. Riscurile și întrebările deschise ale blocării IL-6 în HFpEF

Entuziasmul în jurul HERMES trebuie echilibrat cu o evaluare lucidă a prețului biologic și a incertitudinilor. Populația HFpEF este, în general, vârstnică, fragilă și frecvent cu boală cronică de rinichi – exact profilul la care un blocaj cronic al IL-6 ridică cele mai mari semne de întrebare privind siguranța. Inhibiția căii IL-1/IL-6 se asociază cu risc de infecții (în CANTOS (1), canakinumabul a redus evenimentele cardiovasculare, dar cu un exces de infecții fatale), cu neutropenie și trombocitopenie, și cu creșterea lipidelor – toate necesitând monitorizare. Pe termen lung, raportul risc-beneficiu al unei imunoterapii cronice într-o populație fragilă este, deocamdată, necunoscut.

La acestea se adaugă incertitudinea fenotipică. Dacă beneficiul se concentrează la sub-fenotipul puternic inflamat (HFpE F cardiometabolic), atunci celelalte fenotipuri – „lean HFpEF" sau fenotipul predominant atrial – ar putea rămâne fără opțiune, iar o concentrare excesivă pe IL-6 ar risca să simplifice abuziv o boală extrem de heterogenă. Cu alte cuvinte, chiar și un HERM ES pozitiv ar putea defini o nișă, nu o soluție universală pentru HFpEF – o nuanță care va conta enorm în modul în care un rezultat va fi tradus în practică.

14.7.6. Fibroza miocardică, titina și substratul molecular al rigidizării

La nivel molecular, inflamația sistemică din HFpEF se traduce în două procese care produc rigidizarea diastolică: modificarea cardiomiocitului și fibroza interstițială. În cardiomiocit, reducerea biodisponibilității oxidului

nitric și a semnalizării GMP ciclic-protein kinază G duce la hipofosforilarea titinei – proteina-resort gigantică responsabilă de elasticitatea pasivă a sarcomerului – crescând rigiditatea celulară (33). În interstițiu, activarea fibroblastelor de către mediatori inflamatori și pro-fibrotici (IL-6, TGF-β, galectină-3) stimulează depunerea de colagen, generând fibroză interstițială difuză care rigidizează miocardul (32,33). Aceste două mecanisme – celular și matriceal – convertesc semnalul inflamator în disfuncția diastolică măsurabilă clinic, oferind verigile moleculare prin care țintirea IL-6 (HERMES) ar putea, teoretic, să întrerupă procesul. Biomarkerii de fibroză și de remodelare (galectină-3, ST2 solubil) reflectă această activitate și au valoare prognostică în HFpEF (32).

14.7.7. Colchicina, iSGLT2 și alte abordări antiinflamatorii în HFpEF

HERMES nu este singura abordare. Colchicina, cu eficacitatea sa în boala coronariană, este testată în trialuri dedicate HFpEF, pe ipoteza inhibiției NLRP3 (32). Inhibitorii SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin) – singura clasă care a redus evenimentele de insuficiență cardiacă în HFpEF în trialurile EMPEROR-Preserved (36) și DELIVER (47) – au efecte antiinflamatorii printre mecanismele lor propuse, deși beneficiul lor este multifactorial; este de notat că aceste trialuri au redus spitalizările și endpointul compozit, fără un efect clar pe mortalitatea totală, ceea ce nuanțează afirmația că HFpEF „nu are tratament”. Agoniștii GLP-1 (semaglutida), eficienți în HFpEF asociat obezității (trialul STEP-HFpEF) (37), reduc inflamația sistemică ca parte a efectului lor cardiometabolic. Aceste abordări convergente – anti-IL-6, anti-NLRP3, antiinflamator metabolic – conturează HFpEF ca un teren în care strategia antiinflamatorie are multiple puncte de atac și o nevoie terapeutică majoră.

Contraargumente și capcane

- Blocada cronică IL-6 într-o populație vârstnică/fragilă cu BCR: risc de infecții (semnal de infecții fatale în CANTOS), neutropenie, trombocitopenie, dislipidemie – siguranța pe termen lung necunoscută.
- Beneficiul ar putea fi limitat la sub-fenotipul cardiometabolic puternic inflamat; „lean HFpEF” și fenotipul atrial ar putea rămâne fără opțiune.
- Risc de „over-focusing” pe IL-6 într-o boală extrem de heterogenă; un HERMES pozitiv ar putea defini o nișă, nu o soluție universală.
- Rezultatul HERMES/ATHENA nu este încă raportat – premisa, oricât de solidă, rămâne ipoteză în curs de testare.

Mesaje-cheie – HFpEF și HERMES

- HFpEF = ~jumătate din insuficiența cardiacă, în creștere; iSGLT2 reduc spitalizările (EMPEROR-Preserved, DELIVER), dar fără efect clar pe mortalitate – teren-cheie pentru ipoteza inflamatorie.
- Paradigma Paulus-Tschöpe: inflamația sistemică este CAUZA (nu consecința) → disfuncție microvasculară → rigidizare și fibroză miocardică → disfuncție diastolică.
- INOCA/disfuncția microvasculară coronariană = puntea biologică spre HFpEF; IL-6 și hsCRP crescute la majoritatea pacienților; fenotipul cardiometabolic = populația inflamator-îmbogățită.
- HERMES: ziltivekimab 15 mg sc lunar vs placebo în HFpEF/HFmrEF (FEVS > 40%) cu hsCRP ≥ 2 mg/L; ~5.600 planificați (~4.900 în publicația de design), înrolare ~completă martie 2026.
- HERMES = experimentul decisiv (inflamație fără placă de rupt); risc/siguranță și heterogenitatea fenotipică rămân întrebări deschise; rezultat încă neraportat.

14.8. Fibrilația atrială – remodelarea inflamatorie a atriului

Fibrilația atrială (FiA), cea mai frecventă aritmie susținută, completează spectrul inflamator al acestui capitol cu o a treia dimensiune: nu placă, nici rigidizare ventriculară, ci remodelare structurală și electrică a atriului, în care inflamația joacă un rol din ce în ce mai bine documentat (38).

14.8.1. Inflamația ca driver și consecință a fibrilației atriale

Relația dintre inflamație și FiA este bidirecțională. Pe de o parte, inflamația promovează FiA: markerii inflamatori (hsCRP, IL-6) sunt crescuți la pacienții cu FiA și prezic incidența, recurența după cardioversie sau ablație și complicațiile (38,39). Mecanistic, inflamația contribuie la fibroza atrială (substratul structural al FiA), la remodelarea electrică și la activarea inflamazomului NLRP3 în cardiomiocitele atriale (40). Pe de altă parte, FiA însăși induce inflamație (prin stresul mecanic și ischemia atrială), creând un cerc vicios. Țesutul adipos epicardic inflamat, adiacent atriului, este o sursă paracrină suplimentară de citokine care favorizează FiA (38).

Lucrarea lui Yao și colaboratorii (40) a oferit dovada mecanistică cea mai directă: activarea specifică a inflamazomului NLRP3 în cardiomiocitele atriale, în modele murine, a fost suficientă pentru a induce un substrat pro-aritmic – scurtarea perioadei refractare atriale, anomalii de conducere și susceptibilitate crescută la FiA – iar inhibarea NLRP3 a prevenit aceste modificări. Această demonstrație de cauzalitate ridică NLRP3 atrial la rangul de țintă terapeutică potențială și conectează direct fibrilația atrială de aceeași cale moleculară pe care o țintesc colchicina și agenții anti-IL-1β în

aterosclerozã. Remodelarea structuralã – fibroza atrialã progresivã, indusã de inflamație și de stresul hemodinamic – creează substratul permanent pe care FiA se autoîntreține („FiA generează FiA"), explicând tendința aritmiei de a progresa de la paroxistică la persistentă și permanentă.

14.8.2. Contextul postoperator și antiinflamatoarele

Cea mai clară dovadă a rolului cauzal al inflamației în FiA provine din contextul postoperator. Fibrilația atrială postoperatorie (după chirurgie cardiacă) este puternic legată de răspunsul inflamator perioperator, iar colchicina a demonstrat, în trialuri precum COPPS (41), reducerea incidenței FiA postoperatorii și a sindromului post-pericardiotomie, oferind o dovadă de principiu că modularea inflamației previne aritmia. În FiA non-chirurgicală, însă, dovezile pentru terapia antiinflamatorie țintită sunt mai limitate, iar rolul ei rămâne de definit prin trialuri dedicate. În practică, „strategia antiinflamatorie" în FiA non-chirurgicală înseamnă deocamdată, mai degrabă decât droguri anti-citokinice, controlul intens al comorbidităților cu efect demonstrat asupra recurenței – scădere ponderală, tratamentul apneei de somn, controlul obezității și al factorilor metabolici, inclusiv reducerea încărcăturii de țesut adipos epicardic (38,41).

14.8.3. Integrare – atriul ca organ inflamator și legătura cu HFpEF și AVC

Fibrilația atrială se află la intersecția mai multor teme ale acestui capitol. Ea coexistă frecvent cu HFpEF (împărtășind substratul inflamator-fibrotic și fenotipul cardiometabolic) și este principala cauză de AVC cardioembolic – legând astfel inflamația atrială de teritoriul cerebral și explicând, parțial, de ce trialurile antiinflamatorii în AVC „diluat" cu cazuri cardioembolice au fost neutre (14.3.5). Conceptul de „miopatie atrială" inflamatorie – atriul ca organ bolnav, nu doar ca sursă de aritmie – unifică aceste observații și extinde paradigma inflamatorie la electrofiziologie (38,40).

Contraargumente și capcane

- Dovada cauzală fermă este în FiA postoperatorie (COPPS); în FiA non-chirurgicală nu există trialuri care să susțină droguri anti-IL-1/IL-6 sau colchicină cronică.
- Strategia antiinflamatorie demonstrată în FiA non-chirurgicală este, practic, controlul comorbidităților (greutate, apnee de somn, metabolic), nu imunoterapia.
- Extrapolarea de la model murin (Yao) la pacient și de la postoperator la cronic rămâne nevalidată clinic.

Mesaje-cheie – fibrilația arterială

- Relație bidirecțională: inflamația promovează FiA (fibroză atrială, NLRP3 atrial, remodelare electrică) iar FiA induce inflamație – cerc vicios.
- hsCRP/IL-6 prezic incidența, recurența post-ablație/cardioversie; țesutul adipos epicardic inflamat = sursă paracrină.
- Dovada cauzală cea mai clară: FiA postoperatorie + colchicina (COPPS) o reduce; în FiA non-chirurgicală dovezile țintite sunt limitate, iar abordarea practică = controlul comorbidităților.
- FiA la intersecția temelor: coexistă cu HFpEF (substrat comun) și cauzează AVC cardioembolic – „miopatia atrială" inflamatorie unifică observațiile.

14.9. Imagistica inflamației extracoronariene – vizualizarea procesului în afara coronarelor

Această secțiune detaliază instrumentele imagistice de cercetare și endpointurile intermediare de trial; cititorul clinic o poate parcurge selectiv. Translația ipotezei inflamatorii dincolo de coronare a fost accelerată de capacitatea de a vizualiza inflamația in vivo în teritoriile extracoronariene. Aceste metode oferă atât biomarkeri de risc, cât și endpointuri intermediare pentru trialuri.

14.9.1. FDG-PET – inflamația metabolică a peretelui vascular

Tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză (^{18}F-FDG-PET) cuantifică activitatea metabolică a celulelor inflamatorii (în special macrofage) din peretele arterial. A fost validată pentru placa carotidiană – unde captarea de FDG prezice evenimentele cerebrovasculare și se corelează cu instabilitatea – și aplicată aortei, unde măsoară inflamația aterosclerotică și anevrismală (11). FDG-PET a servit ca endpoint în trialuri de terapie antiinflamatorie (de exemplu, evaluarea efectului statinelor și al biologicelor asupra inflamației aortice), oferind o măsură obiectivă, deși costisitoare și limitată de captarea miocardică de fond.

14.9.2. ^{18}F-fluorură de sodiu – calcificarea activă în valvă și aortă

Trasorul ^{18}F-fluorură de sodiu (^{18}F-NaF) marchează calcificarea activă, în desfășurare, distinctă de calciul deja depus, și a devenit instrumentul de elecție pentru studierea stenozei aortice și a anevrismului aortic (28). În valva aortică, captarea de ^{18}F-NaF prezice progresia stenozei și a calcificării, oferind o fereastră asupra procesului osteogenic activ descris la 14.6. Această imagistică a contribuit la conceptualizarea SAC ca proces biologic dinamic, nu static.

14.9.3. RMN – fibroza miocardică și remodelarea atrială

Rezonanța magnetică cardiacă, prin cartografierea T1 și măsurarea volumului extracelular, cuantifică fibroza miocardică difuză – substratul rigidizării din HFpEF – și fibroza atrială, substratul fibrilației atriale. Aceste metode permit fenotiparea „inflamator-fibrotică" a miocardului și atriului și ar putea, în viitor, să selecteze pacienții pentru terapie antiinflamatorie și să monitorizeze răspunsul, completând biomarkerii circulanți (hsCRP, IL-6) cu o evaluare tisulară directă (32).

14.9.4. Limitele translației clinice a imagisticii inflamatorii

Entuziasmul pentru aceste tehnici trebuie temperat de limitele lor practice. FDG-PET și NaF-PET sunt costisitoare, disponibile doar în centre de expertiză, sensibile la protocol și încă insuficient standardizate; cartografierea T1 și volumul extracelular variază între producători, secvențe și centre. Niciuna dintre aceste metode nu dispune de praguri de decizie validate și standardizate la scară largă pentru a ghida tratamentul individual. În consecință, rolul lor actual rămâne predominant în cercetare și ca endpoint intermediar de trial, nu ca instrument de rutină pentru selecția de pacienți sau pentru decizii terapeutice – o limitare ce condiționează fezabilitatea utilizării lor pe scară largă.

Mesaje-cheie – imagistica extracoronariană

- FDG-PET cuantifică inflamația macrofagică a peretelui (carotidă, aortă) – predictor de evenimente și endpoint de trial.
- ^{18}F-NaF marchează calcificarea ACTIVĂ – instrument de elecție în stenoza aortică (prezice progresia) și anevrism.
- RMN (cartografiere T1, volum extracelular) cuantifică fibroza miocardică (HFpEF) și atrială (FiA) – fenotipare inflamator-fibrotică tisulară.
- Limite: cost, acces la centre de expertiză, reproducibilitate și lipsă de praguri standardizate – deocamdată instrumente de cercetare/endpoint, nu de rutină.

14.10. Tromboinflamația venoasă – inflamația dincolo de arborele arterial

Această secțiune extinde conceptul, cu titlu integrativ și predominant mecanistic. Extinderea ultimă a conceptului depășește chiar și arborele arterial: inflamația joacă un rol și în patologia venoasă, prin conceptul de tromboinflamație. Tromboembolismul venos (tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară), considerat clasic o boală pur trombotică, este din ce în ce mai recunoscut ca având o componentă inflamatorie semnificativă.

14.10.1. Mecanismul tromboinflamator – NETs și activarea endotelială

Tromboza venoasă este inițiată și propagată nu doar de staza și hipercoagulabilitatea clasice (triada Virchow), ci și de inflamație. Endoteliul venos activat, neutrofilele și capcanele extracelulare neutrofilice (NETs) joacă un rol central: NETs furnizează un schelet pro-coagulant pe care se asamblează trombul și activează direct factorii coagulării, în timp ce inflamazomul și IL-1β/IL-6 amplifică starea protrombotică (49). Acest concept – tromboinflamația – unifică inflamația și tromboza ca procese intricate, nu separate, și conectează patologia venoasă de aceeași biologie a NETs și a inflamazomului întâlnită în teritoriile arteriale și în sindromul antifosfolipidic. Trebuie subliniat explicit: în prezent nu există nicio dovadă că terapia anti-IL-1/IL-6 sau colchicina ar trebui utilizate pentru prevenția sau tratamentul tromboembolismului venos; conceptul este, deocamdată, strict mecanistic și speculativ din punct de vedere terapeutic.

14.10.2. Suprapunerea epidemiologică arterio-venoasă

Observația epidemiologică surprinzătoare că pacienții cu tromboembolism venos au un risc crescut ulterior de evenimente arteriale (infarct, AVC) – și invers – a sugerat o predispoziție inflamator-trombotică comună, dincolo de granița clasică dintre patologia arterială și cea venoasă. Inflamația sistemică (reflectată de hsCRP) și stările pro-inflamatorii (obezitate, cancer, boli inflamatorii) cresc riscul ambelor. Această suprapunere reîntărește teza capitolului la nivelul cel mai general: inflamația este un determinant transversal al bolii cardiovasculare și tromboembolice, traversând nu doar teritoriile arteriale, ci și granița arterio-venoasă.

Mesaje-cheie – tromboinflamația venoasă

- Tromboembolismul venos are componentă inflamatorie: NETs, endoteliu activat și IL-1β/IL-6 contribuie la formarea trombului (tromboinflamație).
- Conceptul unifică inflamația și tromboza – legătură cu NETs din sindromul antifosfolipidic (Cap. 13) și riscul trombotic rezidual (Cap. 10).
- Nicio dovadă pentru anti-IL-1/IL-6 sau colchicină în TEV – concept strict mecanistic/speculativ terapeutic.
- Suprapunerea epidemiologică arterio-venoasă sugerează o predispoziție inflamator-trombotică comună – inflamația ca determinant transversal.

14.11. Sinteză integrativă – un mecanism, multiple teritorii

Parcurgerea teritoriilor extracoronariene revelează un tipar coerent: aceeași biologie inflamatorie fundamentală – axa NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP, disfuncția endotelială, activarea imună – operează în fiecare teritoriu, dar se exprimă în fenotipuri clinice distincte, dictate de anatomia și fiziologia locală. În artere, produce placă (carotidă, membre) sau distrugere de perete (aortă); în valvă, calcificare osteogenică; în miocard, rigidizare și fibroză (HFpEF); în atriu, fibroză și remodelare electrică (FiA). Tabelul 14.1 sintetizează această unitate în diversitate.

Tabelul 14.1. Inflamația dincolo de coronare – teritoriu, manifestare, mecanism inflamator dominant și statusul dovezilor terapeutice antiinflamatorii.

Teritoriu	Manifestare	Mecanism inflamator dominant	Status dovezi terapeutice
Creier	AVC aterotrombotic, placă carotidiană	Inflamație de placă; IL6; hsCRP	CANTOS (AVC nesemnificativ); CONVINCE/CHANCE-3 neutre pe primar
Membre	Boală arterială periferică	Cea mai intensă semnătură inflamatorie (IL-6, fibrinogen)	Dual pathway (COMPASS, VOYAGER); antiinflamator țintit netestat
Aortă	Anevrism abdominal (AAA)	Inflamație + proteoliză (MMP), NLRP3 – distrugere de perete	Doxiciclină/statine neutre; supraveghere + reparare
Valvă aortică	Stenoză calcificată (SAC)	Lipide → inflamație (IL-6/NLRP3) → calcificare osteoblastică; Lp(a)	Statine eșuate; anti-Lp(a) (pelacarsen) în trialuri (centrate pe evenimente CV)
Miocard	HFpEF / HFmrEF	Inflamație sistemică → disfuncție microvasculară → fibroză (PaulusTschöpe)	HERMES (ziltivekimab anti-IL-6) în curs; iSGLT2, GLP-1
Atriu	Fibrilație atrială	Fibroză atrială, NLRP3 atrial, adipos epicardic	Colchicină în FiA postoperatorie (COPPS); non-chirurgicală nedefinită

AAA = anevrism de aortă abdominală; SAC = stenoză aortică calcificată; HFpEF = insuficiență cardiacă cu FE păstrată; FiA = fibrilație atrială; Lp(a) = lipoproteina(a).

Tabelul evidențiază și o realitate terapeutică nuanțată: dovada antiinflamatorie este cea mai solidă în teritoriul coronarian (de unde a pornit cartea), parțială sau neutră în AVC și AAA, promițătoare dar nevalidată în BAP și SAC, și în curs de testare decisivă în HFpEF (HERMES). Această gradare nu infirmă teza inflamatorie, ci o rafinează: inflamația este un mecanism comun, dar translația în beneficiu clinic depinde de teritoriu, de fenotip, de fereastra temporală și de selecția biomarker – exact principiile metodologice care străbat întreaga carte.

14.12. Implicații clinice – pacientul poli-vascular și abordarea integrată

Recunoașterea inflamației ca proces sistemic are consecințe practice imediate pentru evaluarea și managementul pacientului, dincolo de implicațiile pentru trialuri.

14.12.1. Pacientul poli-vascular – boala unui teritoriu prezice boala altora

Întrucât ateroscleroza este sistemică, prezența bolii într-un teritoriu trebuie să declanșeze evaluarea celorlalte. Pacientul cu boală arterială periferică are, foarte frecvent, boală coronariană și cerebrovasculară concomitentă, adesea silențioasă; pacientul cu stenoză carotidiană are risc coronarian ridicat; pacientul cu anevrism aortic are ateroscleroză difuză. Abordarea poli-vasculară – evaluarea sistematică a teritoriilor multiple la pacientul cu boală într-unul singur – derivă direct din natura sistemică a procesului inflamator-aterosclerotic și identifică pacienții cu cea mai mare povară de boală, care beneficiază cel mai mult de terapie intensivă (19,22).

14.12.2. hsCRP ca biomarker transversal de risc

Proteina C reactivă înalt sensibilă, validată ca biomarker de risc inflamator rezidual în boala coronariană , are valoare predictivă și în teritoriile extracoronariene – prezice AVC, evenimente în BAP, progresia stenozei aortice și evoluția HFpEF (12,20,34). Aceasta sugerează că măsurarea hsCRP la pacientul cu boală cardiovasculară de orice localizare poate identifica componenta inflamatorie reziduală și, în viitor, poate ghida terapia antiinflamatorie țintită – exact criteriul de selecție folosit în HERMES (hsCRP $\geq$ 2 mg/L). Interpretarea hsCRP trebuie însă făcută în context: valorile pot fi crescute independent de boala cardiovasculară în obezitate, infecții acute sau cronice, fumat și boli inflamatorii/reumatice, ceea ce îi limitează specificitatea ca biomarker „pur” de risc cardiovascular.

14.12.3. Terapia de fond cu beneficiu transversal

Mai multe intervenții validate au beneficiu transversal, dincolo de teritoriul în care au fost studiate inițial. Statinele reduc evenimentele în toate teritoriile aterosclerotice (coronarian, cerebral, periferic) și au efecte antiinflamatorii pleiotrope. Strategia dual pathway (rivaroxaban plus aspirină) reduce evenimentele atât coronariene, cât și periferice și cerebrale la pacientul poli-vascular (COMPASS) (22). Controlul factorilor de risc (tensiune, lipide, diabet, fumat) și intervențiile de stil de viață acționează sistemic. Această convergență terapeutică reflectă unitatea biologică: tratând „pacientul aterosclerotic", nu doar „artera bolnavă", se obține protecție în toate teritoriile (22,43).

14.12.4. Cum ar trebui să gândească clinicianul de astăzi – înainte de rezultatele HERMES și anti-Lp(a)

Conceptul de „risc inflamator rezidual" este astăzi recunoscut atât de ghidurile europene de prevenție (43), cât și de declarația ACC din 2025 privind inflamația și boala cardiovasculară (42); niciunul dintre acestea nu recomandă însă, în prezent, terapie anti-citokinică de rutină în afara contextelor coronariene studiate. Practic, distincția dintre ce se poate face acum și ce rămâne strict cercetare poate fi rezumată astfel:

Ce pot face azi:

- Măsor hsCRP la pacientul cu boală poli-vasculară, pentru a identifica componenta inflamatorie reziduală (în context, ținând cont de confuzori).
- Tratez intensiv factorii de risc și aplic statine la doze mari în toate teritoriile aterosclerotice.
- Iau în considerare strategia dual pathway (rivaroxaban + aspirină) la BAP selectată și la pacientul poli-vascular cu risc înalt și risc hemoragic acceptabil.
- Folosesc colchicina în indicațiile validate (boală coronariană cronică, prevenția FiA postoperatorii) și iSGLT2/GLP-1 în HFpEF, conform ghidurilor.

Ce nu trebuie să fac:

- Nu utilizez off-label canakinumab, anti-IL-6 (ziltivekimab) sau colchicină ca terapie antiinflamatorie țintită în AVC, BAP, AAA, SAC sau HFpEF în absența unei indicații validate sau a unui trial.
- Nu adaug un antiinflamator peste o schemă antitrombotică agresivă fără a evalua explicit riscul hemoragic cumulativ.
- Nu extrapolez beneficiul coronarian la alte teritorii ca și cum ar fi deja dovedit.

Mesaje-cheie – implicații clinice

- Pacientul poli-vascular: boala într-un teritoriu prezice boala (adesea silențioasă) în altele → evaluare sistematică multi-teritorială.
- hsCRP = biomarker transversal de risc (AVC, BAP, stenoză aortică, HFpEF) – dar de interpretat în context (obezitate, infecții, boli inflamatorii).
- Terapie cu beneficiu transversal: statine (toate teritoriile), dual pathway (COMPASS), control factori de risc și stil de viață – se tratează pacientul, nu artera izolată.
- Astăzi: niciun ghid nu recomandă anti-citokinice de rutină în afara coronarelor; „residual inflammatory risk" este recunoscut (ESC 2021, ACC 2025) dar terapia țintită rămâne, extracoronarian, cercetare.

14.13. Limite, controverse și perspective

Onestitatea intelectuală impune recunoașterea limitelor. Cu excepția teritoriului coronarian, dovada beneficiu clinic pentru terapia antiinflamatorie țintită dincolo de coronare este, în prezent, incompletă: neutră în AVC (CONVINCE, CHANCE-3, deși cu probleme de putere statistică și de heterogenitate etiologică), absentă ca beneficiu farmacologic validat în AAA, neexplorată sistematic în BAP, și încă neraportată în SAC și HFpEF. Multe dintre afirmațiile mecanistice se bazează pe studii observaționale și pe modele animale, vulnerabile la confuzie și la limitele translației. La acestea se adaugă chestiunea siguranței: orice extindere a imunoterapiei către populații mai puțin selectate (vârstnici, fragili, cu BCR) ridică problema infecțiilor, a citopeniilor și a costului. Trialurile-cheie – HERMES, ATHENA, programele anti-Lp(a) – nu au raportat încă, astfel încât concluziile ferme privind eficacitatea ar fi premature.

Perspectivele sunt însă substanțiale și concrete: rezultatele HERMES și ATHENA (anti-IL-6 în HFpEF) vor defini dacă inhibiția IL-6 funcționează dincolo de placă; trialurile anti-Lp(a) (pelacarsen, olpasiran) vor testa prima terapie potențial modificatoare de boală relevantă pentru stenoza aortică (deși centrate pe evenimente ASCVD); trialuri dedicate de antiinflamatorii în BAP – teritoriul cu cea mai intensă semnătură inflamatorie – ar putea valorifica un potențial neexploatat, de preferință cu endpointuri de membru; iar selecția fenotipică (hsCRP, imagistică inflamatorie) ar putea recupera, în AVC, beneficiul „diluat" în trialurile nediscriminate. Pe măsură ce aceste date apar, capitolul va trebui actualizat – aceasta este o frontieră activă, nu un teren consolidat.

14.14. Concluzii și mesaje cheie ale capitolului

Acest capitol a corectat coronaro-centrismul implicit al cardiologiei inflamatorii, demonstrând că ateroscleroza și bolile cardiovasculare înrudite sunt manifestări ale unui proces inflamator sistemic care afectează întregul arbore circulator și miocardul. De la placa carotidiană la boala arterială periferică, de la anevrismul aortic la stenoza valvulară calcificată, de la rigidizarea miocardică din HFpEF la remodelarea atrială din fibrilația atrială, aceeași axă NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP operează, exprimându-se în fenotipuri clinice diferite dictate de microambientul local.

Cea mai importantă dovadă în curs de generare este trialul HERMES, care testează ziltivekimabul anti-IL-6 în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată – o afecțiune în care nu există placă de rupt, dar în care inflamația sistemică pare a fi motorul fiziopatologic (paradigma Paulus-Tschöpe). Un rezultat pozitiv ar extinde radical imunocardiologia dincolo de ateroscleroză; rezultatul rămâne însă neraportat, iar premisa, oricât de solidă, trebuie tratată ca ipoteză în curs de testare. Imaginea de ansamblu este una de unitate mecanistică și de translație terapeutică nuanțată: inflamația este numitorul comun, dar beneficiul clinic depinde de teritoriu, fenotip, fereastră temporală și selecție biomarker – și trebuie cântărit întotdeauna împotriva riscurilor (infecții, citopenii, cost). Pentru clinician și cercetător deopotrivă, mesajul este că pacientul cu boală cardiovasculară trebuie privit ca purtătorul unei boli inflamatorii sistemice, nu al unei leziuni de organ izolate – fără a confunda însă plauzibilitatea biologică cu dovada clinică.

Mesaje cheie ale capitolului – ce este consolidat, ce este controversat, ce urmează

- Consolidat: ateroscleroza este o boală a întregului arbore arterial; aceeași axă NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP operează transversal; hsCRP este un biomarker de risc transversal (în context).
- Controversat / neutru: trialurile antiinflamatorii în AVC (CANTOS-AVC, CONVINCE, CHANCE-3) și în AAA (doxiciclină) sunt neutre pe primar; în BAP și SAC, beneficiul antiinflamator țintit este plauzibil dar netestat/nevalidat.
- Decisiv în curs: HERMES/ATHENA (anti-IL-6 în HFpEF) și programele antiLp(a) – rezultate încă neraportate; premisele rămân ipoteze.
- Avertisment transversal: plauzibilitatea biologică nu garantează beneficiul clinic; siguranța (infecții, citopenii) și costul trebuie cântărite; selecția de teritoriu, fenotip, fereastră temporală și biomarker este esențială.
- Mesaj clinic: pacientul cardiovascular = purtătorul unei boli inflamatorii sistemice; dar terapia anti-citokinică extracoronariană rămâne, deocamdată, cercetare.

Bibliografie

1. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease (CANTOS). N Engl J Med. 2017;377(12):1119–1131.
2. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction (COLCOT). N Engl J Med. 2019;381(26):2497–2505.
3. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease (LoDoCo2). N Engl J Med. 2020;383(19):1838–1847.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726.
5. Mendieta G, Ridker PM, Borlaug BA, Ducharme A, Lam CSP, Voors AA, et al. Ziltivekimab in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the ATHENA and HERMES trials. Eur J Heart Fail. 2026 (online ahead of print); doi:10.1093/ejhf/xuag153.
6. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(9):2045–2051.
7. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352(16):1685–1695.
8. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. Circ Res. 2016;118(1):145–156.
9. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. Circ Res. 2015;116(9):1509–1526.
10. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2020;17(9):559–573.
11. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, Bedri S, Vermylen D, Cury RC, et al. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. J Am Coll Cardiol. 2006;48(9):1818–1824.
12. Emerging Risk Factors Collaboration; Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet. 2010;375(9709):132–140.
13. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. Lancet. 2012;379(9822):1214–1224.
14. Kelly P, Weimar C, Lemmens R, Murphy S, Purroy F, Arsovska A, et al. Longterm colchicine for the prevention of vascular recurrent events in

noncardioembolic stroke (CONVINCE): a randomised controlled trial. Lancet. 2024;404(10448):125–133.
15. Li J, Meng X, Shi FD, Jing J, Gu HQ, Jin A, et al. Colchicine in patients with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CHANCE-3): multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. BMJ. 2024;385:e079061.
16. Masson W, Lobo M, Barbagelata L, Molinero G, Bluro I, Nogueira JP. Effects of colchicine in patients with ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a meta-analysis of randomised controlled trials. Eur Stroke J. 2024;9(3):557–565.
17. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, Eikelboom JW, Jolly SS, Keech AC, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2021;42(28):2765–2775.
18. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. Cerebrovasc Dis. 2009;27(5):493–501.
19. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet. 2013;382(9901):1329–1340.
20. Signorelli SS, Anzaldi M, Fiore V, Catanzaro S, Simili M, Torrisi B, et al. Inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease: an updated review. Int J Mol Sci. 2023;24(13):10481.
21. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. Circulation. 1998;97(5):425–428.
22. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease (COMPASS). N Engl J Med. 2017;377(14):1319–1330.
23. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization (VOYAGER PAD). N Engl J Med. 2020;382(21):1994–2004.
24. Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. Lancet. 2005;365(9470):1577–1589.
25. Golledge J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments. Nat Rev Cardiol. 2019;16(4):225–242.
26. Baxter BT, Matsumura J, Curci JA, McBride R, Larson L, Blackwelder W, et al. Effect of doxycycline on aneurysm growth among patients with small infrarenal abdominal aortic aneurysms: a randomized clinical trial (N-TA3CT). JAMA. 2020;323(20):2029–2038.
27. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis – from patients at risk to severe valve obstruction. N Engl J Med. 2014;371(8):744–756.
28. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in aortic stenosis: the skeleton key. J Am Coll Cardiol. 2015;66(5):561–577.

29. Kaiser Y, Nurmohamed NS, Kroon J, Verberne HJ, Tzolos E, Dweck MR, et al. Lipoprotein(a) as orchestrator of calcific aortic valve stenosis. Biomolecules. 2025;15(2):251.
30. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. N Engl J Med. 2013;368(6):503–512.
31. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022;43(39):3925–3946.
32. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. Cardiovasc Res. 2021;117(2):423–434.
33. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(4):263–271.
34. DuBrock HM, AbouEzzeddine OF, Redfield MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. PLoS One. 2018;13(8):e0201836.
35. Petrie MC, Borlaug BA, Buchholtz K, Ducharme A, Hvelplund A, Ping CLS, et al. HERMES: effects of ziltivekimab on heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction and systemic inflammation. J Card Fail. 2024;30(1):126.
36. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction (EMPERORPreserved). N Engl J Med. 2021;385(16):1451–1461.
37. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity (STEP-HFpEF). N Engl J Med. 2023;389(12):1069–1084.
38. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. Nat Rev Cardiol. 2015;12(4):230–243.
39. Aulin J, Siegbahn A, Hijazi Z, Ezekowitz MD, Andersson U, Connolly SJ, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. Am Heart J. 2015;170(6):1151–1160.
40. Yao C, Veleva T, Scott L Jr, Cao S, Li L, Chen G, et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation. Circulation. 2018;138(20):2227–2242.
41. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. Circulation. 2011;124(21):2290–2295.
42. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK, et al. Inflammation and cardiovascular disease: 2025 ACC scientific statement. J Am Coll Cardiol. 2025;86(11):1023–1058.

43. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–3337.
44. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebocontrolled, phase 2 trial. Lancet. 2021;397(10289):2060–2069.
45. Georgakis MK, Malik R, Gill D, Franceschini N, Sudlow CLM, Dichgans M; INVENT Consortium; CHARGE Inflammation Working Group. Interleukin-6 signaling effects on ischemic stroke and other cardiovascular outcomes: a Mendelian randomization study. Circ Genom Precis Med. 2020;13(3):e002872.
46. Ridker PM. From RESCUE to ZEUS: will interleukin-6 inhibition with ziltivekimab prove effective for cardiovascular event reduction? Cardiovasc Res. 2021;117(11):e138–e140.
47. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction (DELIVER). N Engl J Med. 2022;387(12):1089–1098.
48. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events (CIRT). N Engl J Med. 2019;380(8):752–762.
49. von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. J Exp Med. 2012;209(4):819–835.

Capitolul 15.
Sinteză clinică integrativă

De la modelul multipilar al riscului rezidual (lipide–inflamație–tromboză–metabolism) la patul bolnavului: evaluare practică, algoritm decizional în trepte, cazuri clinice comentate și implementare

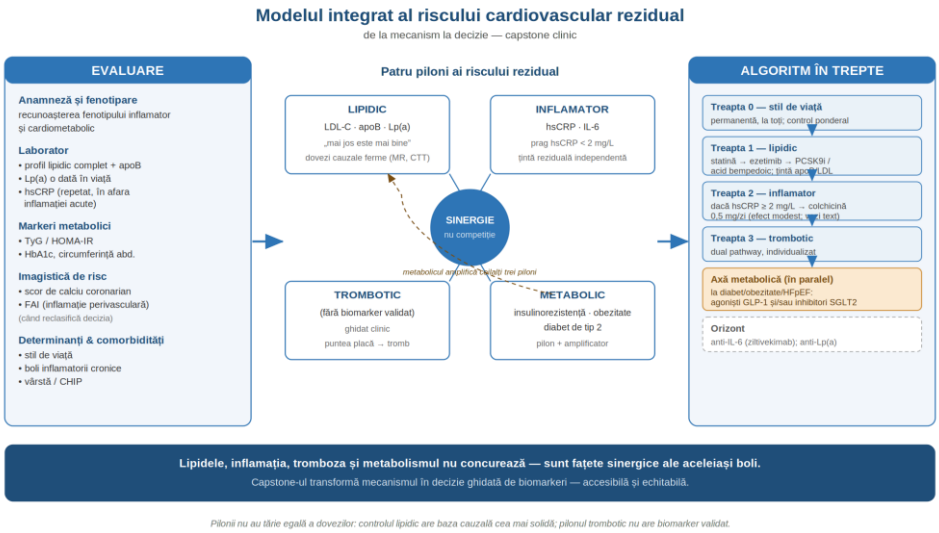


Figura 15.1. Rezumat vizual al Capitolului 15 – O sinteză clinică.

(Centru) Modelul celor patru piloni ai riscului cardiovascular rezidual, sintetizat din întreaga carte: riscul rezidual lipidic (LDL-C, apoB, Lp(a)), riscul rezidual inflamator (hsCRP, IL-6), riscul rezidual trombotic și riscul rezidual metabolic (insulinorezistență, obezitate, diabet de tip 2). (Stânga, evaluarea) anamneză și fenotipare, profil lipidic complet cu Lp(a) cel puțin o dată în viață, hsCRP repetat în afara inflamației acute, markeri de insulinorezistență (indicele TyG, HOMA-IR) și status metabolic (circumferință abdominală, HbA1c), imagistică de risc (scor de calciu, FAI) și identificarea stilului de viață și al comorbidităților inflamatorii. (Dreapta, algoritmul terapeutic în trepte) treapta 0 – stil de viață și control ponderal (fundamentul comun); treapta 1 – terapie hipolipemiantă maximală (statină → ezetimib → inhibitor PCSK9/acid bempedoic) până la țintă apoB/LDL; treapta 2 – la risc inflamator rezidual persi stent (hsCRP ≥ 2 mg/L), colchicină 0,5 mg/zi; treapta 3 – risc trombotic rezidual, terapie antitrombotică adaptată; axa metabolică – la pacientul cu diabet, obezitate sau insuficiență cardiacă cardiometabolică, agoniști GLP-1 și/sau inhibitori SGLT2; viitor – anti-IL-6 (ziltivekimab) și terapii anti-Lp(a). (Jos) Mesaj-cheie: lipidele, inflamația, tromboza și disfuncția metabolică nu concurează, ci sunt sinergice; sinteza transformă mecanismul în decizie, ghidată de biomarkeri, accesibilă și echitabilă.

15.1. Introducere – de la mecanism la decizie

Capitolele anterioare au reconstruit ateroscleroza ca boală imunoinflamatorie sistemică, au cartografiat mecanismele moleculare ale inflamației, au validat farmacologic ipoteza inflamatorie și au extins-o dincolo de patul coronarian, către populații clinice, mecanisme ale îmbătrânirii și teritorii vasculare diverse. În acest parcurs, riscul cardiovascular rezidual a fost reconstruit ca un fenomen multipilar, care depășește cu mult simpla corecție a LDL-colesterolului: ateroscleroza nu mai poate fi înțeleasă doar ca o boală de depozit lipidic, ci ca o boală imunoinflamatorie, trombotică și cardiometabolică, în care determinanții reziduali interacționează și se potențează reciproc. Controlul LDL-C rămâne piatra de temelie, dar nu mai este suficient pentru a explica și a preveni evenimentele care continuă să apară la pacienți aparent bine tratați. A sosit momentul sintezei: transformarea acestui corp de cunoștințe într-un instrument la patul bolnavului. Acesta este scopul capitolului de față – o sinteză clinică care leagă toate firele cărții într-un cadru decizional coerent, ilustrat prin cazuri lucrate și completat de dimensiunea economică și de implementare.

Provocarea translației nu este trivială. Clinicianul nu tratează „inflamația" în abstract, ci un pacient concret, cu un profil de risc particular, cu mijloace diagnostice limitate și cu un buget de timp și resurse finit. Modelul integrativ pe care îl propunem – cei patru piloni ai riscului rezidual: lipidic, inflamator, trombotic și metabolic – oferă structura conceptuală, în spiritul managementului global al riscului promovat de ghidurile ESC, dar valoarea sa stă în aplicabilitate. Un model elegant care nu poate fi pus în practică la cabinet rămâne un exercițiu academic.

Acest capitol urmărește, prin urmare, un dublu obiectiv. Întâi, să articuleze un algoritm decizional în trepte, ancorat în ghidurile actuale (ESC de prevenție, de dislipidemii și de management al bolii cardiovasculare în diabet, declarația ACC 2025 privind inflamația) și în trialurile pivot, care să ghideze clinicianul de la evaluarea riscului la alegerea terapiei. Apoi, să demonstreze acest algoritm prin cazuri clinice reprezentative, lucrate pas cu pas, care arată cum modelul lipide–inflamație–tromboză–metabolism se aplică situațiilor reale. Accentul nu mai este pe inventarierea completă a mecanismelor și a trialurilor – dezvoltate în capitolele de fundament –, ci pe modul în care clinicianul poate folosi, în timp real, informația disponibilă pentru a identifica pilonul rezidual dominant și pentru a escalada terapeutic rațional. Capitolul se încheie cu o secțiune dedicată economiei sănătății, implementării și echității – pentru că o terapie care nu este accesibilă și sustenabilă nu schimbă, în practică, sănătatea populației.

Mesaje-cheie – secțiunea introductivă

- Transformă cunoașterea mecanistică a cărții într-un instrument decizional la patul bolnavului.
- Riscul rezidual este expresia naturii multifactoriale a aterosclerozei, nu un eșec al terapiei hipolipemiante.
- Modelul integrativ – patru piloni ai riscului rezidual: lipidic, inflamator, trombotic, metabolic – oferă structura conceptuală.
- Obiectivele: un algoritm în trepte ancorat în ghiduri și trialuri, ilustrat prin cazuri lucrate, plus dimensiunea economică și de implementare.
- Un model care nu poate fi aplicat la cabinet rămâne exercițiu academic – accentul este pe aplicabilitate.

15.1.1. Evoluția paradigmei – de la depozitul de colesterol la boala imunoinflamatorie

Pentru a aprecia valoarea modelului integrat, merită rememorat drumul parcurs. Vreme de decenii, ateroscleroza a fost concepută ca o boală de „depozitare" – acumularea pasivă de colesterol în peretele arterial, o problemă esențialmente lipidică și mecanică. Această paradigmă a generat clasa statinelor și a transformat prevenția cardiovasculară, dar a lăsat neexplicat un fapt incomod: chiar și sub control lipidic optim, o proporție substanțială de pacienți continuă să sufere evenimente – riscul rezidual. Înțelegerea progresivă a aterosclerozei ca proces inflamator activ, condus de imunitatea înnăscută și adaptativă, iar mai recent recunoașterea rolului disfuncției metabolice – insulinorezistența și obezitatea ca multiplicatori ai riscului – au oferit explicațiile lipsă și au deschis noi dimensiuni terapeutice. Modelul celor patru piloni este sinteza acestei evoluții: păstrează centralitatea lipidelor, dar le așază alături de inflamație, tromboză și metabolism ca determinanți coegali ai riscului.

15.2. Modelul integrativ – cei patru piloni ai riscului rezidual

Conceptul unificator al cărții, și al acestui capitol, este că riscul cardiovascular rezidual – riscul care persistă în pofida terapiei optime – are patru componente distincte, dar interconectate, fiecare cu biomarkerii și terapiile sale (1,2). Această perspectivă este consonantă cu noțiunea de management global al riscului, în care toți determinanții reziduali – lipidic, inflamator, trombotic și metabolic – trebuie corectați sistematic. În practica de zi cu zi, clinicianul are nevoie de o versiune operațională a modelului: ce trebuie măsurat, ce praguri contează și ce intervenții sunt de primă linie pentru fiecare pilon. Subsecțiunile de mai jos recapitulează cei patru piloni cu accent

pe elementele care schimbă decizia la patul bolnavului; detaliile fiziopatologice și portofoliul complet de studii rămân dezvoltate în capitolele anterioare.

15.2.1. Pilonul lipidic – LDL, apoB și Lp(a)

Riscul rezidual lipidic este cel mai bine caracterizat și cel mai accesibil terapeutic, iar baza sa cauzală este, fără echivoc, cea mai solidă din întreaga cardiologie preventivă – susținută convergent de randomizarea mendeliană, de gradientul doză-răspuns și de meta-analizele Cholesterol Treatment Trialists pe peste 170.000 de participanți (35), care arată o reducere proporțională a evenimentelor cu fiecare mmol/L de LDL scăzut, indiferent de mecanism (34,35). El este condus de lipoproteinele care conțin apolipoproteina B – în primul rând LDL, dar și remnanții și, distinct, lipoproteina(a). Principiul „cât mai jos, cât mai bine", cât mai repede și pentru cât mai mult timp pentru LDL-colesterol, validat de zeci de trialuri cu statine, ezetimib și inhibitori PCSK9, rămâne fundamentul prevenției (3,4). ApoB și, în situațiile frecvente de dislipidemie complexă (diabet, sindrom metabolic, hipertrigliceridemie), non-HDL-colesterolul oferă o măsură mai exactă a poverii aterogene totale decât LDL-C și sunt recomandate tot mai mult ca ținte (4). Lipoproteina(a), determinată genetic și stabilă pe parcursul vieții, reprezintă o componentă lipidică distinctă; măsurarea ei cel puțin o dată în viață este recomandată și identifică un subset de pacienți cu risc genetic disproporționat (4,5).

Din perspectivă decizională, principala întrebare nu este care pilon rezidual domină, ci dacă pacientul a atins cu adevărat țintele lipidice adecvate nivelului său de risc. Atât timp cât LDL-C și, când este relevant, apoB și non-HDL-C sunt departe de țintă, pilonul lipidic rămâne prioritatea absolută, iar discuția despre risc inflamator sau trombotic rezidual este prematură. Terapia hipolipemiantă maximală trebuie deci optimizată înainte de a concluziona că riscul rezidual este dominat de alți piloni (4).

Mesaje-cheie – pilonul lipidic

- Întrebarea inițială nu este ce pilon rezidual domină, ci dacă LDL-C și apoB sunt cu adevărat la țintă pentru nivelul de risc (principiul „LDL first").
- Baza cauzală a LDL/apoB este cea mai solidă din cardiologia preventivă (randomizare mendeliană, CTT pe >170.000 – ref. 34, 35).
- ApoB și non-HDL-C rafinează evaluarea în dislipidemia mixtă; Lp(a) se măsoară cel puțin o dată în viață.
- Lp(a) nu se tratează încă specific, dar prezența ei crescută justifică o strategie lipidică și globală mai agresivă.

15.2.2. Pilonul inflamator – hsCRP și IL-6

Riscul rezidual inflamator este pilonul central al acestei cărți și cel a cărui validare terapeutică a transformat domeniul. El descrie componenta de inflamație sistemică și vasculară persistentă care continuă să alimenteze progresia și instabilitatea plăcilor chiar și după atingerea țintelor lipidice, fiind reflectat clinic de proteina C reactivă înalt sensibilă (hsCRP) și, mai upstream, de IL-6. Analiza colaborativă a trei trialuri (PROMINENT, REDUCE-IT, STRENGTH) (1), publicată de Ridker și colaboratorii, a arătat că, la pacientul deja tratat cu statină, hsCRP prezice evenimentele viitoare la fel de puternic sau mai puternic decât LDL-colesterolul rezidual, stabilind inflamația ca țintă reziduală independentă (1,2). Biomarkerul practic central este hsCRP, măsurat în absența unui episod acut infecțios sau inflamator și, ideal, confirmat prin cel puțin două determinări separate. Pragul de 2 mg/L, derivat din CANTOS (2) și din practica clinică, separă pacientul cu risc inflamator rezidual semnificativ; deși valorile trebuie interpretate ca un continuum, depășirea acestui prag în contextul unui LDL-C optim semnalează un pacient care nu este protejat doar prin control lipidic (2,6).

Din punct de vedere terapeutic, intervenția antiinflamatoare de primă linie cu acces larg este colchicina în doză mică, la pacienții selecționați cu boală coronariană cronică sau post-eveniment, după excluderea contraindicațiilor majore renale, hepatice sau de interacțiune medicamentoasă (11,12,13). Agenții biologici direcționați pe axa IL-1/IL-6 se află în stadii avansate de dezvoltare; până la disponibilitatea lor clinică largă, rolul principal îl are identificarea corectă a pacientului cu risc inflamator rezidual și utilizarea judicioasă a terapiei ieftine și accesibile.

Mesaje-cheie – pilonul inflamator

- hsCRP măsurat corect (în afara inflamației acute, repetat) definește practic pacientul cu risc inflamator rezidual; pragul-cheie este 2 mg/L.
- În analiza colaborativă PROMINENT/REDUCE-IT/STRENGTH (1), hsCRP prezice evenimentele la fel de puternic sau mai puternic decât LDL rezidual sub statină.
- Un LDL-C foarte scăzut nu compensează un hsCRP persistent crescut; cei doi determinanți sunt complementari, nu alternativi.
- Colchicina 0,5 mg/zi este instrumentul principal pentru acest pilon în boala coronariană cronică (LoDoCo2 – 12).

15.2.3. Pilonul trombotic – de la placă la tromb

Al treilea pilon este riscul rezidual trombotic – predispoziția către formarea trombului pe placa instabilă (sau chiar pe o placă aparent stabilă), care convertește ateroscleroza subclinică în eveniment clinic. Tromboza este puntea finală dintre inflamație și eveniment: inflamația destabilizează placa și activează coagularea, iar trombul ocluziv produce infarctul sau AVC-ul. Conexiunea inflamație–tromboză, mediată de factorul tisular, de NETs și de activarea plachetară, face ca cei doi piloni să nu fie independenți: reducerea inflamației atenuează și componenta trombotică. Această dimensiune devine critică în special după sindroame coronariene acute, la pacienții cu boală plurivasculară, DZ sau BCR, unde riscul de evenimente trombotice recurente rămâne ridicat pe termen lung; diferența de prognostic între doi pacienți cu profil angiografic similar poate fi explicată tocmai de această variabilitate trombotică reziduală.

Trebuie spus însă deschis că, dintre cei patru, pilonul trombotic este cel mai puțin dezvoltat ca entitate cuantificabilă: spre deosebire de lipide (LDL/apoB), de inflamație (hsCRP) și de metabolism (TyG/HbA1c), riscul trombotic rezidual nu dispune de un biomarker circulant validat de rutină care să ghideze decizia; el este estimat clinic, pe baza fenotipului (boală polivasculară, boală arterială periferică, evenimente recurente sub antiagregare). Operaționalizarea lui se sprijină pe prelungirea dublei antiagregări (DAPT) sau, mai ales, pe strategia „dual pathway" –antitrombotic+antiagregant, rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi adăugat aspirinei –, validată în COMPASS (7) la pacienții cu boală coronariană sau arterială periferică stabilă și extinsă de VOYAGER PAD (36) la pacienții cu boală arterială periferică după revascularizare. Beneficiul ischemic este însă inseparabil de un cost hemoragic: ambele trialuri au arătat o creștere a hemoragiilor majore, astfel încât decizia este, prin esență, un echilibru individualizat ischemie– sângerare, rezervat fenotipurilor cu risc trombotic ridicat și risc hemoragic acceptabil. Această asimetrie –un pilon real, dar fără biomarker propriu și cu cele mai puține trialuri dedicate –este recunoscută explicit: cei patru piloni sunt complementa ri conceptual, dar nu egali ca tărie a dovezilor.

Mesaje-cheie – pilonul trombotic

- Pilonul trombotic devine central la pacienții post-SCA, cu boală plurivasculară, DZ, BCR sau evenimente recurente.
- Nu există biomarker validat de rutină; estimarea este clinică, fenotipică.
- Strategia dual pathway (COMPASS – 7; VOYAGER PAD – 36) și DAPT prelungit se rezervă pacienților în care beneficiul ischemic depășește clar riscul de sângerare.
- Reducerea inflamației atenuează și componenta trombotică – pilonii nu sunt independenți.

15.2.4. Pilonul metabolic – insulinorezistență, obezitate și diabet

Al patrulea pilon este riscul rezidual metabolic, condus de insulinorezistență, obezitate (în special viscerală), diabetul de tip 2, sindromul metabolic și steatohepatita metabolică (MASLD). Multă vreme tratat ca un simplu factor de risc clasic, riscul metabolic se afirmă astăzi ca un determinant rezidual coegal, cu biomarkerul, ținta și terapii proprii: insulinorezistența evaluată prin indicele TyG sau HOMA-IR, statusul glicemic prin HbA1c, funcția renală (eGFR, RACU) și adipozitatea prin circumferința abdominală, iar terapia prin agoniștii receptorului GLP-1, inhibitorii SGLT2 și controlul ponderal. Diabetul de tip 2 se comportă ca un multiplicator al riscului cardiovascular, crescând riscul de boală coronariană, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă (22,39), iar pandemia de obezitate a contracarat, la populațiile tinere și defavorizate, tendința de scădere a mortalității aterosclerotice (22). Spre deosebire de ceilalți trei piloni, pilonul metabolic este și un amplificator: insulinorezistența alimentează dislipidemia aterogenă (pilonul lipidic), inflamația sistemică (pilonul inflamator) și starea protrombotică (pilonul trombotic) – o dublă calitate, de pilon și de liant. Recunoașterea lui completează modelul și răspunde nevoii de management global al riscului.

Mesaj-cheie – pilonul metabolic

- Pilonul metabolic este simultan determinant rezidual autonom și motor al pilonilor lipidic, inflamator și trombotic.
- Evaluarea sa depășește glicemia: HbA1c, eGFR, albuminurie, circumferință abdominală, TyG/HOMA-IR.
- GLP-1 RA și SGLT2i sunt terapii cardiovasculare și renale majore, nu doar antidiabetice (recomandate ESC 2023, independent de glicemie – 22).
- Un pacient cu fenotip cardiometabolic are risc rezidual înalt chiar și atunci când LDL-C pare la țintă.

15.2.5. Interconectarea pilonilor – sinergie, nu competiție

Eroarea conceptuală pe care acest model o corectează este ideea că lipidele și inflamația ar fi explicații concurente ale aterosclerozei. Ele sunt, dimpotrivă, complet sinergice, iar reducerea riscului prin intervenții succesive pe mai multe dimensiuni este aditivă sau chiar sinergică (3,8). Scăderea LDL-C reduce substratul ateromatos, dar nu anulează inflamația; inhibiția inflamației stabilizează placa, dar nu rezolvă terenul trombotic sau disfuncția metabolică; tratamentul obezității și al insulinorezistenței atenuează simultan încărcătura lipidică, inflamația de fond și predispoziția trombotică. Mesajul sintetizat de Ridker – că scăderea lipidelor și inhibiția

inflamației nu sunt în conflict, ci pe deplin complementare – este central: magnitudinea beneficiului antiinflamator demonstrat în CANTOS (2) (15–17% reducere a evenimentelor, fără modificarea LDL) este comparabilă cu cea a inhibiției PCSK9 (3,8). La fel, controlul metabolic prin agoniști GLP-1 și inhibitori SGLT2 adaugă beneficiu peste terapia lipidică și reduce el însuși inflamația (hsCRP). Cei patru piloni acționează asupra aceluiași proces din unghiuri diferite; tratarea unuia singur lasă riscul rezidual atribuibil celorlalți neadresat. Modelul integrativ propus pornește de la premisa că riscul rezidual trebuie demontat în componentele sale și abordat secvențial, în trepte, cu intervenții care se adaugă, nu se înlocuiesc.

Mesaje-cheie – sinergia pilonilor

- Cei patru piloni sunt interdependenți și trebuie abordați integrat, nu ca explicații alternative.
- Tratamentele pe piloni diferiți sunt complementare, nu redundante: în CANTOS (2), beneficiul antiinflamator (15–17%) e comparabil cu PCSK9i, fără a scădea LDL.
- Abordarea unui singur pilon, oricât de intensă, lasă o parte importantă a riscului neadresată.
- Algoritmul clinic este construit tocmai pentru a evita abordarea mono-pilon.

15.2.6. Demonstrația cantitativă – inflamația versus colesterolul rezidual

Cea mai elocventă demonstrație a importanței pilonului inflamator provine din analiza colaborativă a trei trialuri mari (PROMINENT, REDUCE-IT, STRENGTH), publicată de Ridker și colaboratorii în 2023 (1). La peste 31.000 de pacienți tratați cu statină, hsCRP a fost un predictor mai puternic al evenimentelor cardiovasculare viitoare, al mortalității cardiovasculare și al mortalității de orice cauză decât LDL-colesterolul rezidual (1). Cu alte cuvinte, la pacientul deja tratat cu statină, inflamația reziduală a „depășit” colesterolul rezidual ca determinant al riscului ulterior. Această constatare oferă justificarea cantitativă pentru întregul demers al cărții și pentru treapta 2 a algoritmului. Ea nu diminuează importanța controlului lipidic (care rămâne fundamentul), ci arată că, odată epuizat acest pilon, atenția trebuie să se mute către inflamație (1,3).

15.2.7. Nuanțarea demonstrației – proveniența dovezilor și primatul cauzal al lipidelor

Onestitatea științifică impune temperarea acestei demonstrații, pentru a nu o transforma dintr-un argument puternic într-o exagerare. Trei limitări merită explicitate. Întâi, analiza din 2023 (1) este o analiză post-hoc, secundară, a trei trialuri ale căror populații au fost selectate pentru hipertrigliceridemie și aveau deja un LDL-colesterol scăzut sub statină – exact contextul în care semnalul LDL-ului rezidual este, prin construcție, cel mai slab; extrapolarea către pacientul cu LDL necontrolat nu este, prin urmare, directă. În al doilea rând, observația privește predicția (asocierea), nu cauzalitatea: faptul că hsCRP prezice mai bine evenimentele la acești pacienți nu stabilește că reducerea lui produce un beneficiu de aceeași magnitudine. În al treilea rând – și esențial pentru cititorul critic – cea mai mare parte a corpului de dovezi care fundamentează acest capitol (referințele 1, 2, 3, 6, 8, 13, 14) provine de la același grup de investigatori (Ridker și colaboratorii), care sunt totodată promotorii ipotezei inflamatorii și investigatorii trialurilor CANTOS (2) și ziltivekimab. Aceasta nu invalidează datele, dar reclamă prudență și coroborarea cu surse independente.

Prin contrast, caracterul cauzal al LDL/apoB este susținut convergent de studiile de randomizare mendeliană, de gradientul doză-răspuns observat în zeci de trialuri randomizate și de meta-analizele Cholesterol Treatment Trialists pe peste 170.000 de participanți (34,35). Concluzia echilibrată a capitolului este, așadar, dublă: inflamația este o țintă reziduală reală și independentă, demnă de a fi adresată după optimizarea lipidică; dar pilonul lipidic rămâne fundamentul cu cea mai fermă justificare, iar magnitudinea beneficiului antiinflamator este mai modestă și mai incertă decât cea a controlului LDL. Cei doi piloni nu sunt egali ca tărie a dovezilor, chiar dacă sunt complementari ca mecanism.

Tabelul 15.1. Cei patru piloni ai riscului cardiovascular rezidual – biomarker, prag/țintă și intervenții.

Pilon	**Biomarker**	**Țintă / prag**	**Intervenții validate / emergente**
Lipidic	LDL-C, nonHDL-C, apoB, Lp(a)	LDL-C după riscul ESC; apoB; Lp(a) o dată în viață	Statine, ezetimib, PCSK9i, acid bempedoic / antiLp(a) (emergent)
Inflamator	hsCRP (IL-6)	hsCRP < 2 mg/L	Colchicină 0,5 mg/zi / anti-IL-6 (ziltivekimab, emergent)

Pilon	Biomarker	Țintă / prag	Intervenții validate / emergente
Trombotic	fără biomarker validat (estimare clinică: polivascular, BAP, evenimente recurente)	Adaptat riscului ischemic–hemoragic	Antiagregante; DAPT prelungit; dual pathway (rivaroxaban doză vasculară)
Metabolic	TyG/HOMA-IR, HbA1c, eGFR, albuminurie, circumferință abdominală	Control glicemic, renal și ponderal	Agoniști GLP-1, inhibitori SGLT2, scădere ponderală

apoB = apolipoproteina B; hsCRP = proteina C reactivă înalt sensibilă; Lp(a) = lipoproteina(a); PCSK9 = proprotein-convertază subtilizin/kexin tip 9; TyG = indicele trigliceride–glucoză; HOMA-IR = evaluarea modelului homeostatic al insulinorezistenței; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; SGLT2 = cotransportor sodiu-glucoză 2; BAP = boală arterială periferică; DAPT = dublă antiagregare plachetară.

15.3. Pilonul metabolic în detaliu – insulinorezistență, obezitate și terapie cardiometabolică

Pilonul metabolic, introdus în secțiunea 15.2.4, merită o tratare aprofundată, fiind cel mai recent recunoscut dintre cei patru și cel cu cea mai rapidă evoluție terapeutică. El reunește insulinorezistența, obezitatea (în special viscerală), diabetul de tip 2, sindromul metabolic, boala cronică de rinichi și MASLD. Particularitatea lui este dublă: este un pilon de sine stătător, cu biomarkerul și terapia sa, dar și un amplificator al celorlalți trei, întrucât disfuncția metabolică alimentează simultan riscul lipidic, inflamator și trombotic. Se cuvine explicat de ce o carte despre inflamație acordă acestui pilon cea mai amplă secțiune a capitolului final: nu pentru că metabolismul ar fi mai important decât inflamația – teza centrală rămâne inflamatorie –, ci pentru că este domeniul cu cea mai rapidă evoluție terapeutică din ultimii ani și, mai ales, pentru că disfuncția metabolică este conectată intim de pilonul inflamator. Țesutul adipos visceral este o sursă majoră de IL-6 și de proteină C reactivă, iar agoniștii GLP-1 și inhibitorii SGLT2 reduc ei înșiși hsCRP; prin urmare, adresarea pilonului metabolic este, în parte, și o terapie antiinflamatorie. Această legătură – nu o simplă alăturare – justifică spațiul acordat aici.

15.3.1. Riscul metabolic – pilon și amplificator al celorlalți trei

Riscul metabolic funcționează concomitent ca al patrulea pilon și ca amplificator al celorlalți trei. Asupra pilonului lipidic, insulinorezistența generează dislipidemia aterogenă caracteristică – trigliceride crescute, HDL scăzut, particule LDL mici și dense și, mai ales, un apoB crescut care poate fi mascat de un LDL-C aparent acceptabil (a se vedea discordanța LDL-C/apoB din secțiunea 15.4). Asupra pilonului inflamator, țesutul adipos visceral și ectopic se comportă ca un organ endocrin proinflamator, secretând IL-6 și TNF-α și ridicând hsCRP – exact biomarkerul central al riscului inflamator rezidual. Asupra pilonului trombotic, starea metabolică alterată crește PAI-1, fibrinogenul și reactivitatea plachetară, favorizând tromboza. Diabetul de tip 2 se asociază cu un risc de boală coronariană, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă de două până la patru ori mai mare, iar prognosticul, odată instalată boala, este mai sever (22,39). Fenotipul de insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată legat de obezitate este expresia cardiacă a acestui pilon. Adresarea riscului metabolic închide, astfel, atât riscul rezidual propriu, cât și o parte din cel atribuibil celorlalți trei piloni.

15.3.2. Necesitatea evaluării rezistenței la insulină

Insulinorezistența precede diabetul clinic cu ani și este cea mai precoce și mai prevalentă anomalie metabolică, prezentă în sindromul metabolic, obezitate și MASLD chiar la valori normale ale glicemiei. Evaluarea ei are o dublă justificare: identifică pacientul cu risc metabolic înainte de instalarea diabetului și rafinează stratificarea dincolo de scorurile clasice, centrate pe LDL. Standardul de aur – clamp-ul euglicemic hiperinsulinemic – este impracticabil clinic. În rutină, indicele HOMA-IR oferă o estimare utilizabilă, dar necesită dozarea insulinei. Indicele trigliceride–glucoză (TyG), calculat din trigliceridele și glicemia à jeun, este un surogat simplu, ieftin, fără dozarea insulinei, validat ca marker al insulinorezistenței; în studiul prospectiv PURE (32), desfășurat pe cinci continente, un TyG crescut s-a asociat cu mortalitatea și cu bolile cardiovasculare, iar în mai multe cohorte s-a corelat cu ateroscleroza coronariană și intracraniană mai strâns decât HOMA-IR (32).
Criteriile sindromului metabolic oferă o fenotipare pragmatică, iar SCORE2-Diabetes, introdus de ghidul ESC 2023, integrează riscul specific diabetului (22). În practică, circumferința abdominală, glicemia à jeun sau HbA1c, raportul trigliceride/HDL și, când aduc informație suplimentară, TyG sau HOMA-IR identifică fenotipul insulinorezistent pe care o evaluare strict lipidică îl ratează.

15.3.3. Legătura dintre insulinorezistență și ateroscleroză

Insulinorezistența este legată mecanistic și, probabil, cauzal de ateroscleroză (33). Căile sunt multiple și convergente. Prima este dislipidemia aterogenă: supraproducția hepatică de VLDL, hipertrigliceridemia, HDL scăzut, particulele LDL mici și dense, lipoproteinele remnante și apoB crescut. A doua este disfuncția endotelială: insulinorezistența atenuează calea vasodilatatoare insulină–oxid nitric și deplasează semnalizarea către axa MAPK, proproliferativă și proinflamatorie. A treia este inflamația cronică de grad scăzut: adipozitatea viscerală eliberează IL-6 și TNF-α, ridicând hsCRP și conectând direct dimensiunea metabolică de pilonul inflamator. A patra este starea protrombotică (PAI-1, fibrinogen, hiperreactivitate plachetară). Li se adaugă hiperglicemia, produșii finali de glicare avansată, stresul oxidativ, proliferarea celulelor musculare netede vasculare și rigiditatea arterială. Studiile de randomizare mendeliană sugerează că insulinorezistența instrumentată genetic se asociază cauzal cu boala coronariană, insuficiența cardiacă și accidentul vascular cerebral (32,33). Insulinorezistența este, prin urmare, motorul metabolic care leagă ceilalți trei piloni între ei.

15.3.4. Necesitatea tratamentului obezității

Obezitatea, mai ales cea viscerală, este un determinant-rădăcină al riscului cardiometabolic, nu o simplă comorbiditate. Multă vreme privită ca un factor de risc de gestionat prin stil de viață, ea a devenit o țintă terapeutică în sine, după ce s-a demonstrat că tratarea obezității îmbunătățește direct rezultatele cardiovasculare. Trialul SELECT (23), pe 17.604 pacienți cu obezitate sau suprapondere și boală cardiovasculară stabilită, dar fără diabet, a arătat că semaglutida 2,4 mg a redus evenimentele cardiovasculare majore cu 20% (HR 0,80) – prima dovadă că tratamentul farmacologic al obezității scade evenimente cardiovasculare dure, independent de prezența diabetului. Pentru a evita o lectură promoțională, această reducere relativă trebuie pusă în context absolut: evenimentul primar a survenit la 6,5% versus 8,0% în circa 40 de luni, adică o reducere absolută de aproximativ 1,5 puncte procentuale și un număr necesar de tratat (NNT) de 70. Mai mult, rămâne deschisă întrebarea mecanistică – cât din beneficiu este mediat de scăderea ponderală și cât de efecte vasculare și antiinflamatorii directe –, întrucât amploarea beneficiului nu s-a corelat strict cu magnitudinea scăderii în greutate. Aceeași rigoare pe care capitolul o cere terapiei antiinflamatorii se aplică, prin urmare, și terapiei metabolice. Fundamentul de stil de viață (treapta 0) rămâne permanent, dar farmacoterapia obezității – și, la pacienții selectați, chirurgia bariatrică – face acum parte din arsenalul de prevenție cardiovasculară (10,22).

15.3.5. Rolul agoniștilor receptorului GLP-1

Agoniștii receptorului GLP-1 combină scăderea ponderală cu efecte cardiometabolice și cu acțiuni vasculare și antiinflamatorii directe, dovedite acum printr-o serie de trialuri. Trialul SELECT (23) – semaglutidă la pacienți cu obezitate fără diabet – a redus evenimentele cardiovasculare majore cu 20%. Trialul SOUL (24), pe 9.650 de pacienți cu diabet de tip 2 și boală aterosclerotică și/sau boală cronică de rinichi , a arătat că semaglutida orală reduce evenimentele cardiovasculare majore cu 14% (HR 0,86), fiind primul GLP-1 oral cu beneficiu cardiovascular demonstrat. Trialul FLOW (25), la pacienți cu diabet de tip 2 și boală cronică de rinichi, a redus cu 24% evenimentele renale majore și a oferit, suplimentar, protecție cardiovasculară – confirmând axa cardio-reno-metabolică. În insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată legată de obezitate, trialul STEP-HFpEF (26) a demonstrat că semaglutida ameliorează simptomele, capacitatea de efort și statusul funcțional și reduce inflamația (CRP) și greutatea, iar trialul SUMMIT (27), cu tirzepatidă (agonist dual GIP/GLP-1), a redus decesul cardiovascular sau agravarea insuficienței cardiace, scăzând totodată CRP și greutatea. Aceste rezultate se adaugă beneficiului cardiovascular de clasă stabilit anterior în diabet. Mecanismele depășesc scăderea ponderală: agoniștii GLP-1 reduc hsCRP, ameliorează funcția endotelială și par să exercite efecte antiaterosclerotice directe, conectându-se astfel de pilonul inflamator. Ghidul ESC 2023 recomandă agoniștii GLP-1 cu beneficiu dovedit la pacientul cu diabet de tip 2 și boală aterosclerotică, independent de controlul glicemic (22).

15.3.6. Rolul inhibitorilor SGLT2

Inhibitorii SGLT2, deși acționează prin glicozurie, produc un beneficiu cardiovascular și renal care depășește cu mult efectul glicemic. Trialul EMPA-REG OUTCOME (28), la pacienți cu diabet de tip 2 și risc cardiovascular înalt, a redus evenimentele cardiovasculare majore cu 14%, mortalitatea cardiovasculară cu 38% și spitalizările pentru insuficiență cardiacă cu 35%, deschizând domeniul. Trialul DAPA-HF (29) a extins beneficiul dapagliflozinei la insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă, cu sau fără diabet, reducând decesul cardiovascular și agravarea insuficienței cardiace. Pentru fracția de ejecție păstrată, trialul EMPEROR-Preserved (30) a redus criteriul principal (deces cardiovascular sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă) cu 21%, în principal prin scăderea spitalizărilor, iar trialul DELIVER (31), pe 6.263 de pacienți cu fracție de ejecție peste 40%, a confirmat beneficiul dapagliflozinei. Împreună, EMPEROR-Preserved (30) și DELIVER (31) au consacrat inhibitorii SGLT2 ca primă clasă cu beneficiu

clar pe întregul spectru al fracției de ejecție. Mecanismele sunt independente de glucoză: natriureză și decongestie, ameliorarea bioenergeticii cardiace, reducerea inflamației și a fibrozei și protecție renală. Ghidul ESC 2023 recomandă inhibitorii SGLT2 la pacientul cu diabet de tip 2 și insuficiență cardiacă, indiferent de fracția de ejecție, precum și în boala cronică de rinichi (22).

15.3.7. Poziționarea dimensiunii metabolice în algoritmul integrat

Pilonul metabolic se țese atât transversal, cât și ca axă proprie în algoritmul în trepte: el consolidează treapta 0 (stilul de viață și controlul greutății ca fundament) și adaugă o axă terapeutică metabolică distinctă. La pacientul cu diabet de tip 2, obezitate sau insuficiență cardiacă cardiometabolică, agoniștii GLP-1 și/sau inhibitorii SGLT2 sunt astăzi terapii cardiovasculare recomandate de ghiduri (ESC 2023), prescrise independent de controlul glicemic și peste terapia hipolipemiantă, antiagregantă și antihipertensivă (22). Ele completează abordarea celorlalți piloni: prin reducerea hsCRP, atât inhibitorii SGLT2, cât și agoniștii GLP-1 adresează parțial și pilonul inflamator, în timp ce scăderea ponderală și ameliorarea insulinosensibilității reduc forța metabolică ce alimentează ceilalți trei piloni. Clinicianul integrat evaluează, prin urmare, toți cei patru piloni și folosește terapia metabolică drept a patra axă terapeutică. Pilonul metabolic îmbogățește modelul fără a-l înlocui: controlat, el închide atât riscul rezidual propriu, cât și o parte importantă din cel al celorlalți piloni, în special în populația cardiometabolică tot mai numeroasă.

Mesaje-cheie – dimensiunea metabolică

- Riscul metabolic (obezitate, insulinorezistență, diabet de tip 2, sindrom metabolic, MASLD) este al patrulea pilon și, totodată, amplificator al pilonilor lipidic, inflamator și trombotic.
- Evaluează insulinorezistența: HOMA-IR sau TyG (ieftin, fără dozarea insulinei; asociat cu mortalitatea și ateroscleroza în PURE – 32), criteriile sindromului metabolic și SCORE2-Diabetes (ESC 2023 – 22).
- Tratarea obezității este o țintă cardiovasculară în sine: SELECT (23) – semaglutida reduce evenimentele majore cu 20% la pacienți cu obezitate fără diabet.
- Agoniștii GLP-1: SELECT (23), SOUL (24, primul GLP-1 oral cu beneficiu CV), FLOW (25, cardiorenal), STEP-HFpEF (26) și SUMMIT (27, tirzepatidă) – beneficiu dincolo de scăderea ponderală, cu reducerea hsCRP.
- Inhibitorii SGLT2: EMPA-REG OUTCOME (28), DAPA-HF (29), EMPEROR-Preserved (30) și DELIVER (31) – beneficiu pe întregul spectru al fracției de ejecție, independent de glucoză; recomandați ESC 2023 (22).

15.4. Evaluarea integrată a riscului – ce măsurăm și când

Aplicarea modelului începe cu o evaluare clinică și paraclinică structurată, care depășește profilul lipidic clasic și urmărește explicit identificarea pilonului rezidual dominant. Scopul nu este de a solicita tot ce există, ci de a construi un set pragmatic de informații, suficient pentru a ghida ulterior algoritmul decizional: de la anamneză și examen clinic, la panelul minim de biomarkeri și, în cazuri selectate, la imagistica de risc.

15.4.1. Anamneza și fenotiparea – recunoașterea profilurilor reziduale

Primul pas este recunoașterea fenotipurilor clinice care sugerează predominanța unui anumit pilon rezidual. Pacientul cu evenimente aterotrombotice recurente în ciuda unui LDL-C aparent la țintă, cu obezitate viscerală, diabet, sindrom metabolic sau MASLD, ori cu o boală inflamatorie cronică/autoimună, este suspect de risc inflamator și metabolic rezidual. Pacientul cu boală multivasculară și antecedente multiple de sindroame coronariene acute este tipic pentru un profil cu risc trombotic ridicat. Pacientul tânăr cu istoric familial puternic și Lp(a) foarte crescut sugerează un risc lipidic genetic predominant (5). Vârsta înaintată cu inflamație reziduală ridică, teoretic, suspiciunea de hematopoieză clonală. Anamneza orientată trebuie să includă nu doar istoricul de evenimente și tratamente, ci și prezența comorbidităților inflamatorii, statusul ponderal, nivelul de activitate fizică, obiceiurile alimentare, calitatea somnului și aspectele psihosociale. Examenul clinic aduce informații despre obezitatea centrală, semnele de boală vasculară periferică, tensiunea arterială și semnele de insuficiență cardiacă sau de boală cronică de rinichi.

15.4.2. Panelul minim de laborator pentru cabinet – profil lipidic complet, Lp(a) și hsCRP

Pe baza fenotipului clinic, se recomandă un panel de laborator standardizat, realist și reproductibil, explicit orientat pe cei patru piloni. Pentru pilonul lipidic, profilul lipidic complet trebuie completat, atunci când este posibil, de non-HDL-colesterol și apolipoproteina B (mai ales la pacientul cu diabet, sindrom metabolic sau hipertrigliceridemie), iar lipoproteina(a) ar trebui determinată cel puțin o dată în viață, fiind genetic stabilă (4,5). Pentru pilonul inflamator, hsCRP reprezintă testul practic central, dar recoltarea trebuie făcută în absența infecției sau a intervențiilor recente, ideal repetat (două valori la câteva săptămâni) (6). Pentru pilonul

metabolic, minimul rezonabil include glicemia à jeun, HbA1c, creatinina și eGFR, plus albuminuria sau raportul albumină/creatinină urinară-RACU; circumferința abdominală trebuie documentată sistematic, iar TyG/HOMA-IR aduc informații suplimentare legate de insulinorezistență (32). Interpretarea hsCRP necesită rigoare: o valoare foarte ridicată (peste 10 mg/L) sugerează o cauză acută și impune reevaluarea, nu interpretarea ca risc cardiovascular cronic (2,6); la pacientul cu boală inflamatorie activă, hsCRP își pierde specificitatea cardiovasculară.

15.4.3. Imagistica de risc – scorul de calciu și inflamația perivasculară

Imagistica subclinică reclasifică riscul atunci când decizia terapeutică este incertă; nu trebuie aplicată de rutină tuturor pacienților. Scorul de calciu coronarian cuantifică povara aterosclerotică, având cea mai bună combinație de disponibilitate, reproductibilitate și valoare prognostică, și este deosebit de util la pacientul cu risc intermediar, în care un scor zero retrogradează riscul, iar un scor ridicat îl escaladează. Biomarkerul de inflamație perivasculară (FAI), derivat din angio-CT coronarian prin analiza cantitativă a grăsimii perivasculare, oferă o măsură a inflamației vasculare in vivo, validată prin studiile CRISP-CT și ORFAN (9), și poate identifica pacientul cu inflamație vasculară activă, candidat la terapie antiinflamatorie; utilizarea sa rămâne însă limitată la centre specializate. În toate cazurile, decizia de a apela la imagistică trebuie filtrată prin întrebarea: dacă aflu acest rezultat, sunt dispus să schimb conduita?

15.4.4. Interpretarea integrată a biomarkerilor – capcane și nuanțe

Interpretarea corectă a panelului necesită evitarea câtorva capcane. hsCRP trebuie interpretat ca un continuum, nu doar dihotomic la pragul de 2 mg/L: valori mai mari semnalează risc mai mare, dar valori foarte ridicate (peste 10 mg/L) sugerează inflamație acută și impun reevaluarea. Discordanța dintre LDL-C și apoB – frecventă în hipertrigliceridemie, diabet și sindrom metabolic – favorizează apoB ca țintă, deoarece reflectă numărul real de particule aterogene; un LDL-C „acceptabil” poate masca un apoB crescut. Lp(a) raportată în nmol/L versus mg/dL necesită atenție la unități și la pragurile corespunzătoare. La pacientul cu boală inflamatorie cronică, hsCRP reflectă atât boala de fond, cât și riscul cardiovascular, fiind nespecific în puseu. În fine, un singur set de valori normale nu exclude riscul: profilul trebuie integrat cu fenotipul clinic, istoricul familial și, când este indicat, imagistica. Biomarkerii informează decizia, nu o înlocuiesc.

15.4.5. De la date la pilon dominant – cele trei întrebări

După colectarea datelor clinice, de laborator și, când este cazul, imagistice, urmează pasul critic: integrarea lor într-o viziune coerentă asupra riscului rezidual. O abordare pragmatică poate fi structurată în trei întrebări succesive. Prima: este pilonul lipidic cu adevărat controlat pentru nivelul de risc al pacientului? Dacă răspunsul este negativ, intervenția primară rămâne intensificarea terapiei hipolipemiante. A doua: care este pilonul rezidual dominant – inflamator, trombotic sau metabolic? A treia: în ce ordine trebuie abordați pilonii și cu ce intensitate, ținând cont de profilul de siguranță și de resurse? De cele mai multe ori, unul sau doi piloni reziduali sunt predominant activi; evaluarea nu este statică și trebuie reluată după răspunsul la tratament.

15.4.6. Cazurile speciale – Lp(a) crescut și CHIP

Două situații merită menționate ca exemple de medicină de precizie emergentă. Pacientul cu Lp(a) marcat crescut reprezintă un fenotip de risc lipidic distinct, pentru care terapiile specifice (agenți anti-Lp(a)) sunt în dezvoltare; până la disponibilitatea lor, managementul constă în controlul agresiv al celorlalți factori. Identificarea hematopoiezei clonale (CHIP), în special cu mutație TET2, ar putea defini în viitor un fenotip „inflamațiedominant" candidat preferențial la terapie antiinflamatorie, deși această aplicație rămâne deocamdată în cercetare.

Mesaje-cheie evaluarea integrată

- Evaluarea riscului rezidual este direcționată: nu se caută biomarkeri în abstract, ci piloni dominanți; anamneza și fenotipul clinic orientează ce se testează.
- Panel minim orientat pe piloni: profil lipidic + non-HDL-C + apoB + Lp(a) (o dată în viață) + hsCRP (în afara inflamației acute, repetat; > 10 mg/L = cauză acută) + HbA1c, eGFR, albuminurie, circumferință abdominală, TyG/HOMA-IR.
- Capcane: discordanța LDL-C/apoB, hsCRP > 10 mg/L, unitățile Lp(a) (nmol/L vs mg/dL).
- Imagistică de risc (scor de calciu, FAI) – rezervată cazurilor în care reclasifică decizia, nu de rutină.
- Integrarea prin trei întrebări: lipidic controlat? pilon dominant? ordinea optimă a intervențiilor?
- Cazuri speciale de precizie: Lp(a) crescut (terapii anti-Lp(a) emergente) și CHIP-TET2 (fenotip dominat de inflamație, deocamdată în cercetare).

15.5. Algoritmul decizional în trepte

Modelul celor patru piloni se operaționalizează printr-un algoritm în trepte, în care fiecare nivel se adaugă celui anterior, nu îl înlocuiește. Logica este aceea a controlului secvențial al riscului rezidual: se epuizează întâi intervențiile cu cel mai favorabil raport beneficiu/risc și cost, escaladând doar dacă riscul rezidual persistă. Fiecare treaptă pornește de la criterii explicite și este ghidată de biomarkeri, dar este ajustată în funcție de contextul clinic, de profilul de siguranță și de resurse.

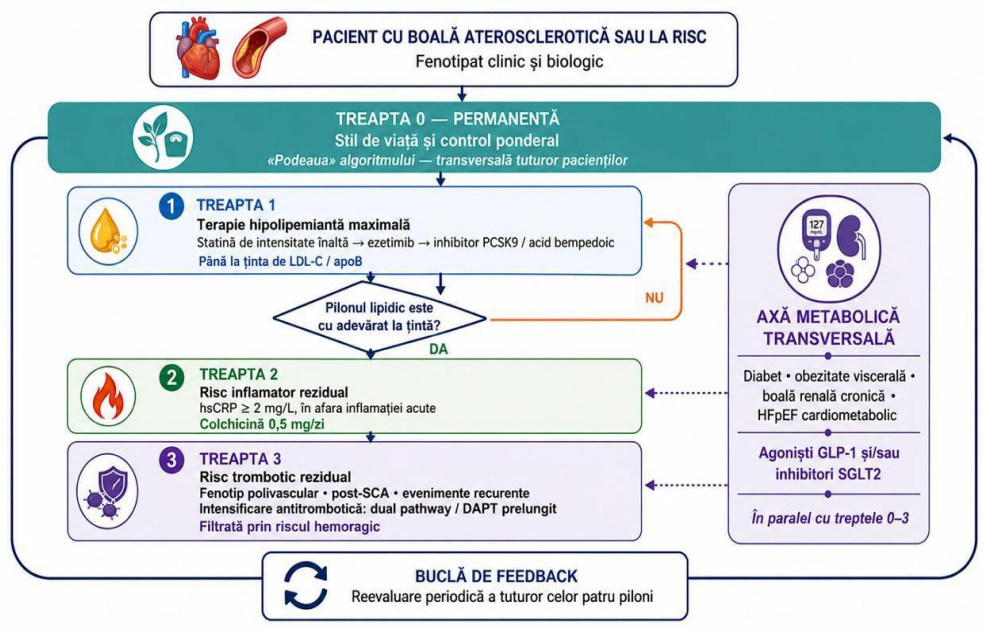


Figura 15.2. Flowchart-ul algoritmului decizional al Capitolului 15.

(Intrare) pacient cu boală aterosclerotică sau la risc, fenotipat clinic și biologic. (Treapta 0, permanentă) stil de viață și control ponderal – „baza" algoritmului, transversală tuturor pacienților. (Treapta 1) terapie hipolipemiantă maximală (statină de intensitate înaltă → ezetimib → inhibitor PCSK9 / acid bempedoic) până la ținta de LDL-C / apoB; nod de decizie: „este pilonul lipidic cu adevărat la țintă?". (Treapta 2) la risc inflamator rezidual – hsCRP ≥ 2 mg/L în afara inflamației acute – colchicină 0,5 mg/zi. (Treapta 3) la risc trombotic rezidual – fenotip polivascular, post-SCA, evenimente recurente – intensificare antitrombotică (dual pathway / DAPT prelungit), filtrată prin riscul hemoragic. (Axă metabolică transversală) la diabet, obezitate viscerală, BCR sau HFpEF cardiometabolic –agoniști GLP-1 și/sau inhibitori SGLT2, în paralel cu treptele 0–3. (Buclă de feedback) reevaluare periodică a tuturor celor patru piloni.

15.5.1. Treapta 0 – fundamentul de stil de viață

Orice algoritm începe și se menține pe fundamentul de stil de viață, pilonul I al prevenției ESC (10). Tiparul alimentar mediteranean, activitatea fizică regulată, controlul greutății și al adipozității viscerale, oprirea fumatului, somnul adecvat și gestionarea stresului sunt intervenții cu efecte transversale asupra tuturor pilonilor: reduc povara lipidică, atenuează inflamația de joasă intensitate, scad predispoziția trombotică și corectează progresiv disfuncția metabolică. Această treaptă nu este preliminară, ci permanentă: se aplică tuturor pacienților, în toate stadiile, potențează orice terapie farmacologică ulterioară și trebuie reevaluată la fiecare consultație, la fel de sistematic ca orice terapie farmacologică.

15.5.2. Treapta 1 – terapia hipolipemiantă maximală

Prima treaptă farmacologică este controlul lipidic, conform ghidurilor ESC/EAS (4). Statina de intensitate înaltă este fundamentul; dacă ținta de LDL-C (stabilită după nivelul de risc) nu este atinsă, se adaugă ezetimib, apoi un inhibitor PCSK9 sau acid bempedoic (4). La pacientul cu risc foarte înalt, ținta este un LDL-C sub 55 mg/dL (1,4 mmol/L) și o reducere de cel puțin 50% (4). Înainte de a concluziona că un pacient are risc inflamator sau trombotic rezidual, este esențial să se demonstreze că treapta 1 a fost dusă cât mai aproape de maximul său rezonabil: tipul și doza de statină adecvate, aderența verificată activ (cauză frecventă de eșec aparent) și utilizarea combinațiilor non-statin atunci când sunt indicate. Cum statinele au și un efect antiinflamator (scad hsCRP), optimizarea lipidică reduce parțial și componenta inflamatorie și clarifică riscul inflamator cu adevărat rezidual.

15.5.3. Treapta 2 – adresarea riscului inflamator rezidual

Aici intervine contribuția specifică a acestei cărți. La pacientul cu boală aterosclerotică stabilită care, sub terapie hipolipemiantă optimă și stil de viață, prezintă un risc inflamator rezidual persistent – operaționalizat ca hsCRP ≥ 2 mg/L în afara inflamației acute, confirmat prin determinări repetate – se ia în considerare adăugarea colchicinei în doză mică, 0,5 mg/zi (6,11,12). Aceasta este intervenția antiinflamatorie de primă linie ca accesibilitate: ieftină, orală, cu profil de siguranță acceptabil pe termen lung, susținută de COLCOT (11) și LoDoCo2 (12) și aprobată în 2023 de FDA pentru uz cardiovascular cronic (11,12,13). Tabloul dovezilor a devenit însă mai nuanțat după 2024: trialul amplu CLEAR-SYNERGY/OASIS-9 (37), cu peste 7.000 de pacienți, a fost neutru – colchicina nu a redus evenimentele după infarct –, iar meta-analizele care îl includ au atenuat estimarea efectului față de entuziasmul inițial. Prin urmare, colchicina trebuie prezentată realist: un beneficiu probabil real, dar

de magnitudine modestă și incertă, cu poziționarea cea mai solidă în boala coronariană cronică stabilă (LoDoCo2 – 12), nu în faza acută. Înainte de inițiere se verifică funcția renală și hepatică, interacțiunile medicamentoase (în special cu inhibitorii puternici de CYP3A4 și glicoproteina-P) și se contraindică în insuficiența renală sau hepatică severă. Lecția CIRT (14) – eșecul metotrexatului, care nu scade IL-6/hsCRP – reamintește că nu „orice antiinflamator" funcționează, ci doar țintirea axei IL-1/IL-6; metotrexatul nu are loc în prevenția cardiovasculară.

15.5.4. Treapta 3 – riscul trombotic rezidual

La pacientul cu risc trombotic rezidual ridicat – boală aterosclerotică polivasculară, boală arterială periferică, antecedente de sindrom coronarian acut recent sau evenimente recurente în pofida antiagregării – se ia în considerare intensificarea terapiei antitrombotice, fie prin prelungirea dublei antiagregări (DAPT), fie prin strategia dual pathway (rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi plus aspirină), validată de COMPASS (7) și VOYAGER PAD (36). Decizia de intensificare nu poate fi luată în absența unei evaluări sistematice a riscului hemoragic: vârsta înaintată, boala renală cronică severă, antecedentele de hemoragie majoră și fragilitatea globală pot transforma o strategie altfel benefică într-una periculoasă. Decizia este, prin esență, un echilibru individualizat ischemie–sângerare. Acest pilon, deși nu este obiectul principal al cărții, completează abordarea integrată.

15.5.5. Axa metabolică – terapia cardiometabolică în paralel cu treptele

Spre deosebire de treptele 1–3, care escaladează secvențial, pilonul metabolic se adresează printr-o axă terapeutică ce rulează în paralel, activată de fenotip, nu de epuizarea treptei anterioare. Pacientul cu diabet de tip 2, obezitate viscerală, sindrom metabolic sau boală cronică de rinichi are, încă de la început, un risc rezidual ridicat, care nu poate fi corectat doar prin statine, antiagregante și colchicină. La acest profil se inițiază un agonist al receptorului GLP-1 și/sau un inhibitor SGLT2, alături de scăderea ponderală, peste terapia hipolipemiantă, antiagregantă și antihipertensivă. Conform ghidului ESC 2023, aceste clase sunt recomandate pentru reducerea riscului cardiovascular independent de controlul glicemic, iar la pacientul cu insuficiență cardiacă inhibitorul SGLT2 este indicat indiferent de fracția de ejecție (22). Această axă, detaliată în secțiunea 15.3, completează algoritmul în trepte și, prin reducerea hsCRP, contribuie și la controlul riscului inflamator.

15.5.6. Principii de decizie – individualizare și secvențiere

Algoritmul în trepte nu este un automatism, ci un cadru de raționament. Câteva principii îi ghidează aplicarea. Întâi, secvențierea: se epuizează intervențiile cu cel mai bun raport beneficiu/risc și cost (stil de viață, lipide) înainte de a escalada – nu pentru că inflamația ar fi mai puțin importantă, ci pentru că optimizarea lipidică reduce ea însăși inflamația și clarifică riscul inflamator cu adevărat rezidual. Apoi, individualizarea: fenotipul pacientului (coronarian cronic vs acut, polivascular, cardio-reumatologic, cardiometabolic) modulează alegerea și ordinea treptelor; puțini pacienți se încadrează perfect într-un singur pilon. Al treilea, condiționalitatea biomarkerului: treapta inflamatorie se activează doar la dovada inflamației reziduale (hsCRP $\geq$ 2 mg/L), exact ca în populațiile-țintă ale trialurilor pozitive – aplicarea nediscriminată ar dilua beneficiul, lecția CIRT (14) și a analizei hsCRP din CANTOS (2). În fine, reversibilitatea deciziei: terapia se reevaluează pentru eficacitate, tolerabilitate și aderență, în funcție de noile date științifice, fără a o considera definitivă.

15.5.7. Orizontul terapeutic – anti-IL-6, anti-Lp(a) și inhibitorii de factor XIa

Algoritmul actual va fi extins de terapiile emergente. Inhibiția IL-6 prin ziltivekimab – care a redus marcat hsCRP în studiul de fază 2 RESCUE (15) și este testată acum pe endpointuri cardiovasculare dure în programul ZEUS (38) și în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată (HERMES) – ar putea oferi o opțiune antiinflamatorie mai potentă și mai țintită decât colchicina la pacienții cu inflamație reziduală marcată, dacă trialurile o vor valida. Agenții care scad Lp(a) (pelacarsen, olpasiran, lepodisiran) ar putea adresa, pentru prima dată, componenta Lp(a) a riscului lipidic (5). Inhibitorii de factor XIa, vizând disocierea hemostazei de tromboză, ar putea oferi o intensificare antitrombotică cu risc hemoragic mai mic – o promisiune încă neconfirmată pe endpointuri dure. Aceste terapii sunt încă în evaluare, iar locul lor exact în algoritm va fi definit de rezultatele trialurilor în curs – un algoritm „viu", care va trebui actualizat.

Tabelul 15.2. Algoritmul decizional în trepte pentru managementul integrat al riscului cardiovascular rezidual.

Treaptă	Țintă	Intervenție	Criteriu / observație
0 – Stil de viață	Toți pilonii	Dietă mediteraneană, exercițiu, greutate, fumat, somn, stres	Permanentă, la toți pacienții (pilonul I ESC)

Treaptă	Țintă	Intervenție	Criteriu / observație
1 – Lipidic	LDL-C / apoB	Statină → ezetimib → PCSK9i / acid bempedoic	Țintă LDL după risc; maximizat și aderență confirmată înainte de treapta 2
2 – Inflamator	hsCRP	Colchicină 0,5 mg/zi	Dacă hsCRP ≥ 2 mg/L sub terapie optimă; verifică renal/hepatic, interacțiuni
3 – Trombotic	Risc trombotic	DAPT prelungit / dual pathway (rivaroxaban + aspirină)	Polivascular / post-SCA / BAP; echilibru ischemie–hemoragie
Axă metabolică	Risc cardiometabolic	Agoniști GLP-1 și/sau inhibitori SGLT2; scădere ponderală	Diabet, obezitate, BCR, HFpEF; în paralel cu treptele, ESC 2023, independent de glicemie
Orizont	Inflamator / Lp(a) / trombotic	Anti-IL-6 (ziltivekimab); anti-Lp(a); factor XIa	În evaluare (ZEUS, HERMES, programe Lp(a))

PCSK9i = inhibitor PCSK9; hsCRP = proteina C reactivă înalt sensibilă; DAPT = dublă antiagregare plachetară; BAP = boală arterială periferică; BCR = boală cronică de rinichi; HFpEF = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată; SCA = sindrom coronarian acut.

Mesaje-cheie – algoritmul în trepte

- Treapta 0 (stil de viață) este permanentă, la toți pacienții – fundamentul antiinflamator transversal.
- Treapta 1: terapie hipolipemiantă maximală până la țintă (statină → ezetimib → PCSK9i/acid bempedoic); statinele scad și hsCRP.
- Treapta 2: la hsCRP ≥ 2 mg/L sub terapie optimă → colchicină 0,5 mg/zi (ieftină, orală, FDA 2023); metotrexatul NU are loc (CIRT – 14 – negativ).
- Treapta 3: risc trombotic rezidual → DAPT prelungit / dual pathway (COMPASS – 7; VOYAGER PAD – 36), individualizat după riscul hemoragic.
- Axa metabolică: la diabet, obezitate sau HFpEF cardiometabolic → agoniști GLP-1 și/sau inhibitori SGLT2 plus scădere ponderală, ESC 2023 independent de glicemie (22).
- Orizont: anti-IL-6 (ziltivekimab – ZEUS 38), anti-Lp(a) și inhibitori de factor XIa – algoritm „viu", de actualizat după trialuri.

15.6. Cazuri clinice lucrate – algoritmul în acțiune

Următoarele cazuri, reprezentative pentru situații clinice frecvente, ilustrează aplicarea algoritmului. Fiecare este redactat după aceeași schemă internă – prezentare, evaluare și piloni dominanți, aplicarea algoritmului în trepte, monitorizare și evoluție – pentru coerență și pentru a răspunde mereu la aceleași patru întrebări: ce pacient? ce biomarker? ce decizie? ce urmează? Valorile și deciziile sunt orientative, didactice, și nu înlocuiesc judecata clinică individualizată sau ghidurile în vigoare.

15.6.1. Cazul 1 – risc inflamator rezidual sub terapie optimă (LDL-C la țintă, hsCRP persistent crescut)

Prezentare. Bărbat de 64 de ani, la 18 luni după un infarct miocardic cu stent, asimptomatic. Sub atorvastatină 80 mg și ezetimib, aspirină, beta-blocant și inhibitor de enzimă de conversie. Nefumător, normoponderal.

Evaluare și piloni dominanți. LDL-C 52 mg/dL (la țintă, sub 55) și apoB la țintă – pilonul lipidic optimizat. hsCRP 3,4 mg/L, confirmat la repetare la 4 săptămâni (3,1 mg/L), în afara oricărei infecții; funcție renală și hepatică normale. Pilonul rezidual dominant este, așadar, cel inflamator (hsCRP $\geq$ 2 mg/L repetat), nu cel lipidic (controlat).

Aplicarea algoritmului. Treptele 0 și 1 sunt epuizate. Acesta este profilul-țintă pentru treapta 2 – exact pacientul în care colchicina a demonstrat beneficiu în COLCOT (11) și LoDoCo2 (12). După verificarea funcției renale și a interacțiunilor, se inițiază colchicină 0,5 mg/zi, cu consilierea pacientului asupra efectelor gastrointestinale tranzitorii. Se mențin restul terapiei și stilul de viață.

Monitorizare și evoluție. La 3 luni, pacientul tolerează colchicina (a depășit disconfortul digestiv inițial), iar hsCRP a scăzut la 1,8 mg/L. Această reducere confirmă încadrarea în populația respondentă – analiza CANTOS (2) a arătat că pacienții care ating un hsCRP sub 2 mg/L obțin cel mai mare beneficiu. Deși colchicina nu se titrează după hsCRP în rutină, tendința descrescătoare oferă o reasigurare. Cazul ilustrează scenariul-paradigmă al cărții: pacientul „lipidic-controlat, inflamator-necontrolat", iar poziționarea colchicinei este mai fermă în boala coronariană cronică (LoDoCo2 – 12) decât în faza acută (CLEAR-SYNERGY – 37 – neutru).

15.6.2. Cazul 2 – pacientul cu boală inflamatorie cronică (cardio-reumatologie)

Prezentare. Femeie de 52 de ani cu artrită reumatoidă seropozitivă de 10 ani, sub metotrexat și un inhibitor de TNF, cu boală articulară bine controlată. Fără eveniment cardiovascular, dar îngrijorată de risc.

Evaluare și piloni dominanți. Profil lipidic cu LDL-C 118 mg/dL; hsCRP 2,8 mg/L (dar boala articulară este controlată, fără puseu). Fumătoare ocazională. Scorul de risc convențional (SCORE2) o plasează la risc „moderat". Pilonii dominanți sunt lipidic și inflamator, cu un risc subestimat de scorurile clasice.

Aplicarea algoritmului. Scorurile clasice subestimează riscul în artrita reumatoidă; recomandările EULAR aplică un multiplicator de 1,5 (16). Paradoxul lipidic impune prudență: un LDL-C aparent „acceptabil" poate masca risc real, iar hsCRP este greu de interpretat ca marker pur cardiovascular în prezența bolii inflamatorii. Reclasificarea riscului în sus justifică inițierea unei statine, cu țintă LDL-C mai agresivă; oprirea fumatului este prioritară. Se ia în calcul scorul de calciu coronarian pentru rafinare. Controlul optim al artritei (deja atins) este parte a strategiei cardioprotectoare – un dublu „treat-to-target".

Monitorizare și evoluție. Se monitorizează atingerea țintei lipidice și statusul reumatologic. Cazul ilustrează intersecția cardio-reumatologică și capcana paradoxului lipidic.

15.6.3. Cazul 3 – boală polivasculară post-SCA, risc trombotic rezidual

Prezentare. Bărbat de 67 de ani, la 10 luni după un sindrom coronarian acut revascularizat, cu boală arterială periferică simptomatică (claudicație) și antecedent de endarterectomie carotidiană. Diabet de tip 2 pe metformin. Sub statină de intensitate înaltă, aspirină, beta-blocant și inhibitor de enzimă de conversie.

Evaluare și piloni dominanți. LDL-C 49 mg/dL și apoB la țintă – pilonul lipidic controlat. hsCRP 1,6 mg/L (sub prag) – risc inflamator rezidual redus. Funcție renală conservată (eGFR 68 mL/min/1,73 m²), fără antecedente hemoragice. Fenotipul polivascular (coronarian + periferic + carotidian) cu diabet definește un risc trombotic rezidual dominant.

Aplicarea algoritmului. Treptele 0 și 1 sunt epuizate, treapta 2 nu este indicată (hsCRP sub prag). Profilul corespunde treptei 3: la pacientul polivascular cu risc hemoragic acceptabil, strategia dual pathway – rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi adăugat aspirinei – a redus evenimentele ischemice majore în COMPASS (7), cu beneficiu deosebit la subgrupul polivascular, și a fost extinsă de VOYAGER PAD (36) la boala arterială periferică după revascularizare. Se evaluează formal riscul hemoragic și se inițiază dual pathway, cu oprirea celui de-al doilea antiagregant. În paralel, dat fiind diabetul cu boală aterosclerotică, se activează axa metabolică: se adaugă un inhibitor SGLT2 sau un agonist GLP-1 cu beneficiu cardiovascular dovedit (22).

Monitorizare și evoluție. Se monitorizează semnele de sângerare, hemoglobina și funcția renală (ajustarea rivaroxabanului la eGFR). Pacientul rămâne stabil clinic, fără hemoragii majore la 6 luni. Cazul ilustrează treapta 3 și echilibrul individualizat ischemie–sângerare: beneficiul ischemic este inseparabil de un cost hemoragic.

15.6.4. Cazul 4 – Lp(a) crescut și istoricul familial

Prezentare. Bărbat de 45 de ani, asimptomatic, cu istoric familial puternic de boală coronariană precoce (tată cu infarct la 48 de ani). LDL-C 145 mg/dL.

Evaluare și piloni dominanți. La măsurarea Lp(a) – efectuată o dată în viață, conform recomandării (5) – valoarea este marcat crescută (110 mg/dL, peste pragul de risc). hsCRP 1,2 mg/L (sub prag). Scor de calciu coronarian prezent, peste percentila 75 pentru vârstă. Pilonul dominant este lipidic, cu o dublă componentă: LDL crescut (modificabil) și Lp(a) crescut, factor cauzal independent, determinat genetic (Capitolele 10, 14).

Aplicarea algoritmului. Întrucât nu există încă terapie specifică aprobată pentru Lp(a), strategia constă în compensarea prin optimizarea agresivă a tuturor celorlalți factori: statină de intensitate înaltă, cu adăugarea de ezetimib și, la nevoie, inhibitor PCSK9 pentru atingerea țintei (cu beneficiul suplimentar că inhibitorii PCSK9 scad modest și Lp(a)) (4,5). Managementul tuturor factorilor de risc modificabili și includerea, dacă este eligibil, într-un trial cu agent anti-Lp(a) (pelacarsen, olpasiran, lepodisiran) completează abordarea.

Monitorizare și evoluție. Despistarea familială în cascadă este indicată, dat fiind caracterul genetic al Lp(a). Se monitorizează atingerea țintei lipidice (treat-to-target pentru LDL/apoB) și aderența. Pe măsură ce terapiile anti-Lp(a) raportează rezultate pe endpointuri dure, locul lor în algoritm va fi redefinit. Cazul ilustrează medicina lipidică de precizie și frontiera anti-Lp(a).

15.6.5. Cazul 5 – pacientul cardiometabolic cu HFpEF incipient

Prezentare. Femeie de 68 de ani, obezitate (IMC 34), diabet de tip 2, hipertensiune, dispnee de efort progresivă. Ecocardiografic: fracție de ejecție păstrată (58%), disfuncție diastolică, atriu stâng dilatat; NT-proBNP moderat crescut.

Evaluare și piloni dominanți. Diagnostic de insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată (HFpEF), fenotip cardiometabolic. hsCRP 4,1 mg/L; LDL-C 95 mg/dL; HbA1c 7,8%; circumferință abdominală crescută. Pilonul dominant este metabolic-inflamator: obezitatea viscerală și diabetul alimentează inflamația sistemică, motorul fiziopatologic al HFpEF (paradigma Paulus–Tschöpe) (17).

Aplicarea algoritmului. Axa metabolică devine pivotul deciziei, în paralel cu optimizarea lipidică (treapta 1) și a tensiunii. Se inițiază un inhibitor SGLT2 – clasă cu beneficiu dovedit în HFpEF prin EMPEROR-Preserved (30) și DELIVER (31), cu efecte antiinflamatorii și de decongestie. Pentru obezitate și diabet, se asociază un agonist GLP-1 (semaglutidă – STEP-HFpEF (26), cu ameliorarea simptomelor și reducerea CRP) sau, în fenotipul cu obezitate marcată, tirzepatidă – SUMMIT (27). Conform ESC 2023, la pacientul cu diabet și insuficiență cardiacă, inhibitorul SGLT2 este recomandat indiferent de fracția de ejecție (22). Stilul de viață cu scădere ponderală (treapta 0) rămâne permanent.

Monitorizare și evoluție. Se urmăresc simptomele (clasa NYHA, testul de mers de 6 minute), greutatea, funcția renală și HbA1c. La pacienta cu BCR asociată, protecția cardio-renală a GLP-1 (FLOW–25) și a SGLT2i este un argument suplimentar. Pacienta ar putea fi candidată pentru un trial de terapie anti-IL-6 (HERMES, ZEUS), dacă este eligibilă și acestea vor fi pozitive ca rezultat. Cazul ilustrează inflamația dincolo de placă, rolul terapiei metabolice și abordarea cardiometabolică integrată.

15.6.6. Cazul 6 – prevenția primară la riscul intermediar

Prezentare. Bărbat de 58 de ani, asimptomatic, fără boală cardiovasculară stabilită. Hipertensiune ușoară tratată, nefumător, ușor supraponderal. Vine pentru evaluarea riscului.

Evaluare și piloni dominanți. LDL-C 135 mg/dL; hsCRP 2,6 mg/L; SCORE2 îl plasează la risc „intermediar”, într-o zonă de decizie incertă privind statina.

Aplicarea algoritmului. În prevenția primară la risc intermediar, hsCRP crescut și imagistica pot reclasifica decizia. Un hsCRP de 2,6 mg/L sugerează o componentă inflamatorie care, asociată cu LDL crescut, înclină balanța spre tratament. Scorul de calciu coronarian poate clarifica: un scor zero ar permite amânarea statinei, un scor ridicat ar justifica inițierea (9). Dacă este prezent (mai ales peste percentila pentru vârstă), se inițiază statină, cu beneficiul antiinflamator suplimentar (scăderea hsCRP). Intervenție de stil de viață în toate cazurile.

Monitorizare și evoluție. Colchicina NU este indicată în prevenția primară fără boală aterosclerotică stabilită – o limită importantă a dovezilor actuale. Cazul ilustrează utilizarea inflamației și a imagisticii pentru decizia în zona gri a prevenției primare.

15.6.7. Cazul 7 – sindromul coronarian acut recent și fereastra terapeutică

Prezentare. Bărbat de 59 de ani, la 6 săptămâni după un infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST, revascularizat percutan. Sub terapie optimă post-infarct (statină de intensitate înaltă, dublă antiagregare, beta-blocant, inhibitor de enzimă de conversie).

Evaluare și piloni dominanți. LDL-C 48 mg/dL; hsCRP 6,2 mg/L – dar la doar 6 săptămâni de la un eveniment acut major și o procedură intervențională. Funcție renală normală.

Aplicarea algoritmului. Aici interpretarea hsCRP necesită prudență temporală. O valoare ridicată la scurt timp după un infarct și o angioplastie reflectă parțial inflamația acută reziduală a evenimentului și a procedurii, nu neapărat un risc inflamator cronic. Decizia privind colchicina în faza acută este nuanțată: COLCOT (11) a sugerat beneficiu când inițierea a fost precoce, dar CLEAR-SYNERGY/OASIS-9 (37) a fost neutru în faza acută, ceea ce a temperat entuziasmul și a dus la o poziționare mai prudentă în ghidurile ACC/AHA pentru SCA comparativ cu ESC pentru boala cronică (11,12,13). Se reevaluează hsCRP după stabilizare (la 8–12 săptămâni de la eveniment), când reflectă mai fidel riscul cronic. Dacă rămâne ridicat sub terapie optimă, se ia în considerare colchicina în logica bolii coronariene cronice.

Monitorizare și evoluție. Între timp, se maximizează lipidele și stilul de viață. Cazul ilustrează importanța ferestrei temporale în interpretarea inflamației și diferența de poziționare a colchicinei între faza acută și cea cronică.

15.6.8. Cazul 8 – pacientul vârstnic cu posibilă hematopoieză clonală

Prezentare. Femeie de 79 de ani cu boală coronariană cronică și o anemie ușoară, neexplicată, descoperită întâmplător. Sub statină și aspirină. hsCRP 3,0 mg/L persistent.

Evaluare și piloni dominanți. Profil lipidic la țintă. Anemie ușoară, normocitară, fără carență de fier sau de altă natură identificabilă; vârsta înaintată și inflamația reziduală ridică, teoretic, suspiciunea de hematopoieză clonală (CHIP).

Aplicarea algoritmului. O anemie ușoară, normocitară, la o pacientă de 79 de ani are, în marea majoritate a cazurilor, o cauză banală (boală cronică, renală, deficite subtile) și trebuie investigată ca atare – nu atribuită din start hematopoiezei clonale. CHIP este, totuși, frecvent la vârstnici și se poate manifesta prin inflamație reziduală (macrofage clonale hipersecretoare de IL-1β), iar analiza proteogenomică CANTOS (2) a asociat unele mutații clonale cu anemia și cu răspunsul la inhibiția IL-1β. Legătura rămâne însă, în

acest caz, speculativă. În practica actuală se aplică algoritmul standard – control lipidic menținut, evaluarea cauzei anemiei și luarea în considerare a colchicinei pentru riscul inflamator rezidual (cu prudență la vârstnic, dată funcția renală și interacțiunile).

Monitorizare și evoluție. Secvențierea CHIP rămâne, deocamdată, un instrument de cercetare. Cazul ilustrează frontiera medicinei de precizie bazate pe mecanismul îmbătrânirii și limita actuală a translației sale clinice.

Mesaje-cheie – cazuri lucrate

- Caz 1 (paradigma cărții): lipidic-controlat dar hsCRP ≥ 2 mg/L repetat → colchicină 0,5 mg/zi (treapta 2).
- Caz 2 (cardio-reumatologie): multiplicator EULAR ×1,5 (16), paradox lipidic, dublu treat-to-target → statină + oprirea fumatului + control AR.
- Caz 3 (polivascular post-SCA, diabet): risc trombotic dominant → dual pathway (COMPASS – 7; VOYAGER PAD – 36); echilibru ischemie–hemoragie.
- Caz 4 (Lp(a)): risc lipidic dublu, Lp(a) fără terapie aprobată → control LDL agresiv, depistarea familială, trial anti-Lp(a).
- Caz 5 (HFpEF cardiometabolic): inflamația = motor → iSGLT2 (30, 31) + GLP-1 (26, 27) + scădere ponderală; eventual HERMES.
- Caz 6 (prevenție primară, risc intermediar): hsCRP + scor de calciu reclasifică decizia statinei; colchicina NU în prevenția primară.
- Caz 7 (SCA recent): hsCRP precoce reflectă inflamația acută – reevaluează la 8–12 săptămâni (CLEAR-SYNERGY – 37 – neutru în faza acută).
- Caz 8 (vârstnic, posibil CHIP): inflamație reziduală + anemie = profil inflamație-dominant teoretic; secvențierea CHIP rămâne de cercetare.

Tabelul 15.3. Sinopsis al cazurilor lucrate – fenotip, pilon dominant al riscului rezidual, decizia-cheie și lecția ilustrată.

Caz	Fenotip	Pilon dominant / decizie	Lecția ilustrată
1	Coronarian cronic, lipide la țintă, hsCRP ≥ 2	Inflamator → colchicină 0,5 mg/zi	Paradigma „lipidic-controlat, inflamator-necontrolat”
2	Artrită reumatoidă, risc subestimat	Lipidic + inflamator → statină, ×1,5 EULAR	Cardio-reumatologie; paradoxul lipidic
3	Polivascular postSCA, diabet	Trombotic → dual pathway (COMPASS, VOYAGER PAD)	Treapta 3; echilibru ischemie–hemoragie
4	Lp(a) crescut, istoric familial	Lipidic (Lp(a)) → control LDL agresiv, depistare	Medicina lipidică de precizie; frontiera anti-Lp(a)

Caz	Fenotip	Pilon dominant / decizie	Lecția ilustrată
5	HFpEF cardiometabolic	Metabolic-inflamator → iSGLT2 + GLP-1 + scădere ponderală	Axa metabolică ca pivot; inflamația dincolo de placă
6	Prevenție primară, risc intermediar	Reclasificare → hsCRP + scor de calciu	Decizia în zona gri; colchicina NU în prevenția primară
7	SCA recent (6 săptămâni)	Reevaluare hsCRP la 8–12 săptămâni	Fereastra temporală; acut vs cronic (CLEAR-SYNERGY)
8	Vârstnic, anemie, posibil CHIP	Algoritm standard cu prudență	Frontiera CHIP; limita translației actuale

hsCRP = proteina C reactivă înalt sensibilă; AR = artrită reumatoidă; SCA = sindrom coronarian acut; HFpEF = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată; CHIP = hematopoieză clonală de potențial nedeterminat.

15.7. Monitorizare, urmărire și ajustarea terapiei

Aplicarea algoritmului nu se încheie la inițierea terapiei, ci continuă printr-o monitorizare structurată care verifică eficacitatea, siguranța și aderența.

15.7.1. Monitorizarea pilonului lipidic

Controlul lipidic se monitorizează prin profilul lipidic la 4–12 săptămâni după inițiere sau ajustare, până la atingerea țintei, apoi periodic. Strategie terapeutică orientată către atingerea țintei terapeutice este bine definită pentru LDL-C și apoB: dacă ținta nu este atinsă, se escaladează terapia (adăugare de ezetimib, inhibitor PCSK9, acid bempedoic) (4). Aderența la statină este verificată activ, fiind o cauză frecventă de eșec aparent.

15.7.2. Monitorizarea pilonului inflamator

Pentru pilonul inflamator, hsCRP poate fi reevaluat pentru a confirma reducerea sub terapie, deși colchicina nu se titrează după valoarea hsCRP în practica curentă (spre deosebire de lipide). O scădere a hsCRP sub 2 mg/L este reasigurătoare și corespunde subgrupului cu cel mai mare beneficiu în analizele CANTOS (2). Persistența unui hsCRP ridicat în pofida colchicinei ar putea, în viitor, să identifice candidați pentru terapii anti-IL-6 mai potente, dacă acestea vor fi validate și disponibile. Siguranța colchicinei se monitorizează clinic (tolerabilitate digestivă, semne de toxicitate la interacțiuni medicamentoase) și prin funcția renală.

15.7.3. Reevaluarea periodică a riscului global

Riscul cardiovascular este dinamic. Apariția unei comorbidități inflamatorii, modificarea stilului de viață, un nou eveniment sau îmbătrânirea modifică profilul și pot impune reevaluarea algoritmului. O abordare structurată prevede reevaluarea periodică a tuturor celor patru piloni, cu ajustarea terapiei în consecință – o aplicare continuă, nu punctuală, a modelului integrat.

Mesaje-cheie - monitorizare

- Monitorizare lipidică: profil la 4–12 săptămâni, treat-to-target, verificarea aderenței la statină.
- Monitorizare inflamatorie: hsCRP reevaluat (deși colchicina nu se titrează după el); < 2 mg/L reasigurător; persistența → candidat anti-IL-6 viitor.
- Riscul e dinamic: reevaluarea periodică a tuturor celor patru piloni – aplicare continuă, nu punctuală.

15.8. Economia sănătății, implementare și echitate

Un model terapeutic, oricât de solid, nu schimbă sănătatea populației dacă nu este accesibil, sustenabil și echitabil. Această secțiune abordează dimensiunea economică și de implementare a strategiei antiinflamatorii – o componentă care diferențiază o carte cu pretenție clinică reală de un exercițiu pur mecanistic.

15.8.1. Colchicina – paradigma intervenției cost-eficiente

Colchicina ilustrează cazul ideal de cost-eficiență. Este un medicament generic, oral, foarte ieftin, cu o istorie de utilizare de secole în gută și un profil de siguranță bine caracterizat (12,18). Analizele de cost-eficiență, inclusiv cea derivată din COLCOT (18), au arătat că adăugarea colchicinei la terapia standard este favorabilă din punct de vedere economic, cu un cost incremental redus per eveniment evitat (18). Această combinație – cost minim, administrare orală, disponibilitate globală – face din colchicină o intervenție cu potențial de impact populațional major, în special în sistemele cu resurse limitate (18,19). Aprobarea sa de către FDA în 2023 a consacrat acest rol (13). O precizare este însă necesară: cost-eficiența este condiționată de eficacitate, iar analizele favorabile s-au bazat pe estimările pre-2024. Rezultatul neutru din CLEAR-SYNERGY (37) și atenuarea consecutivă a efectului mediu reduc câștigul de sănătate presupus; chiar și așa, dat fiind costul unitar infim, colchicina rămâne probabil cost-eficientă pentru boala coronariană cronică, dar magnitudinea avantajului este astăzi mai puțin certă decât sugerau analizele inițiale.

15.8.2. Contrastul cu biologicele – canakinumab și problema costului

La extrema opusă se află canakinumabul. Deși CANTOS (2) a furnizat dovada de principiu a ipotezei inflamatorii, canakinumabul nu a fost aprobat pentru uz cardiovascular – în parte din cauza unei creșteri a infecțiilor fatale, dar și din cauza costului prohibitiv și a lipsei de cost-eficiență (2,20). Analizele economice au arătat că, la prețul său, canakinumabul nu este costeficient pentru prevenția cardiovasculară secundară (20). Acest contrast – un biologic eficient dar inaccesibil versus un generic ieftin și disponibil – este una dintre lecțiile economice centrale ale domeniului: eficacitatea mecanistică nu este suficientă; accesibilitatea determină impactul real (20). Provocarea pentru agenții anti-IL-6 emergenți (ziltivekimab) va fi tocmai aceasta: dacă se vor dovedi eficienți, prețul lor va determina dacă vor avea impact populațional sau vor rămâne o opțiune de nișă.

15.8.3. Accesul la testare – hsCRP, Lp(a) și scorurile poligenice

Implementarea modelului depinde și de accesul la testele de stratificare. hsCRP este un test ieftin, larg disponibil și ușor de integrat în practica de rutină – un facilitator major al strategiei inflamatorii (6). Lipoproteina(a), deși măsurată o singură dată în viață, nu este încă testată de rutină în multe sisteme, în pofida recomandărilor; creșterea accesului la testarea Lp(a) este o prioritate de implementare, mai ales odată cu apariția terapiilor specifice (5). Scorurile de risc poligenic și testarea CHIP, instrumente de precizie emergente, ridică probleme suplimentare de cost, de acces și de echitate – riscul ca medicina de precizie să fie disponibilă doar celor cu resurse, adâncind inegalitățile.

15.8.4. Impactul bugetar și logica „value-based”

Dincolo de cost-eficiența per pacient, impactul bugetar la scară de sistem contează pentru deciziile de politică sanitară. Pentru a ancora discuția în cifre absolute, în LoDoCo2 (12) criteriul compozit a survenit la aproximativ 6,8% versus 9,6% în circa 29 de luni, adică o reducere absolută de ordinul a 2–3 puncte procentuale și un număr necesar de tratat de aproximativ 35–40 pe acest orizont – deși rezultatul neutru din CLEAR-SYNERGY (37) impune ca aceste estimări să fie privite ca limită superioară. O intervenție poate fi cost-eficientă per individ, dar să aibă un impact bugetar prohibitiv dacă se aplică unei populații foarte mari – provocarea tipică a biologicelor scumpe. Colchicina inversează această ecuație: cost unitar minim, aplicabilă la o populație largă de pacienți cu boală coronariană cronică, cu un impact bugetar gestionabil (18,19). În logica „value-based”,

colchicina se plasează favorabil chiar și sub estimările atenuate post-CLEARSYNERGY, în timp ce biologicele anti-citokinice, la prețurile actuale, necesită fie reduceri substanțiale de preț, fie o țintire foarte precisă a populației cu cea mai mare probabilitate de beneficiu (de pildă, fenotipul inflamator marcat sau purtătorii de CHIP-TET2) pentru a deveni sustenabile (20). Aceasta leagă economia de medicina de precizie: cu cât putem identifica mai exact pacientul care beneficiază, cu atât o terapie scumpă devine mai justificabilă economic.

15.8.5. Echitate și implementare globală

Dimensiunea echității este esențială. Povara bolii cardiovasculare este disproporționat de mare în țările cu venituri mici și medii, unde survine cea mai mare parte a deceselor cardiovasculare globale, exact acolo unde accesul la biologice scumpe și la testare avansată este cel mai limitat (19,40). Aici, paradoxal, o intervenție ca colchicina – ieftină, orală, stabilă, fără necesitatea lanțului de frig sau a monitorizării complexe – are cel mai mare potențial de a reduce povara la scară populațională (18,19). Strategia antiinflamatorie ar putea fi, astfel, una dintre puținele inovații cardiovasculare recente cu potențial de a reduce, mai degrabă decât a adânci, inegalitățile globale de sănătate – cu condiția implementării deliberate. Bariere precum inerția clinică, lipsa de conștientizare a riscului inflamator rezidual și subutilizarea hsCRP rămân obstacole de depășit prin educație și prin integrarea în ghiduri și protocoale (13,21).

Mesaje-cheie – economie, implementare, echitate

- Colchicina = paradigma cost-eficienței: generică, orală, foarte ieftină, cost-eficientă (COLCOT – 18) , disponibilă global, aprobată FDA 2023 – impact populațional probabil chiar și sub estimările atenuate post-CLEAR-SYNERGY (37).
- Canakinumab (CANTOS – 2): dovadă de principiu, dar neaprobat (infecții + cost ridicat) – eficacitatea fără accesibilitate nu schimbă sănătatea populației.
- Acces la testare: hsCRP ieftin și disponibil (facilitator); Lp(a) subtestat în pofida recomandărilor; PRS și CHIP ridică probleme de cost/echitate.
- Echitate: povara CV e maximă în țările cu resurse limitate, unde colchicina poate REDUCE inegalitățile – bariere: inerția clinică, subutilizarea hsCRP.

15.9. Integrarea cu ghidurile și comunicarea cu pacientul

Translația modelului în practică trebuie ancorată în ghidurile actuale și comunicată eficient pacientului – două dimensiuni care determină dacă algoritmul rămâne pe hârtie sau ajunge la patul bolnavului.

15.9.1. Poziționarea în ghiduri – convergențe și divergențe

Recomandările privind terapia antiinflamatorie au evoluat rapid, dar nu uniform. Ghidul ESC 2024 pentru sindroamele coronariene cronice a inclus colchicina în doză mică cu o recomandare de clasă IIa la pacienții cu boală aterosclerotică, recunoscând dovezile din LoDoCo2 (12) și COLCOT (11). În schimb, în contextul sindromului coronarian acut, după rezultatul neutru al trialului CLEAR-SYNERGY (37), ghidul ACC/AHA 2025 a poziționat colchicina mai prudent, la clasă 2b. Această divergență – clasă IIa în boala cronică (ESC SCC 2024) versus 2b în context acut și cronic(ACC/AHA) – reflectă fidel dovezile și trebuie redată ca atare clinicianului: colchicina are cel mai solid loc în boala coronariană cronică stabilă, cu inflamație reziduală, mai degrabă decât în faza acută. Declarația științifică ACC 2025 privind inflamația și boala cardiovasculară oferă cadrul conceptual integrator (21). Pentru ceilalți piloni, ghidurile sunt mai consolidate: ESC/EAS pentru dislipidemii definește țintele lipidice și locul fiecărui agent (4), iar recomandarea de a măsura Lp(a) cel puțin o dată în viață câștigă teren (5). Pentru terapiile emergente, ghidurile vor trebui actualizate pe măsură ce trialurile raportează – motiv pentru care algoritmul propus este în mod deliberat unul „viu”.

15.9.2. Comunicarea riscului inflamator către pacient

Un obstacol practic subapreciat este comunicarea. Pacienții și mulți clinicieni sunt familiarizați cu „colesterolul”, dar conceptul de „risc inflamator rezidual” este mai puțin intuitiv. Explicarea faptului că, după controlul colesterolului, mai există o componentă a riscului – inflamația – care poate fi măsurată (hsCRP) și tratată (colchicină) este esențială pentru aderență și pentru decizia comună. O analogie utilă este aceea a „două focuri” care alimentează boala: lipidele și inflamația; stingerea unuia singur lasă celălalt să ardă. Comunicarea clară a raportului beneficiu/risc al colchicinei (beneficiu modest dar real, efecte secundare predominant digestive și tranzitorii, cost minim) sprijină decizia informată și aderența pe termen lung.

Exemple de formulări la patul bolnavului – riscul inflamator rezidual

- Explicarea conceptului: „Colesterolul dumneavoastră este acum bine controlat – am stins unul dintre cele două focuri care întreține boala. Al doilea focar este inflamația din pereții arterelor. O putem măsura printr-o analiză simplă de sânge (proteina C reactivă) și, dacă este crescută, o putem reduce."
- Propunerea colchicinei, onest: „Există un medicament vechi și ieftin, colchicina, care reduce această inflamație. Beneficiul este real, dar modest, iar dovezile sunt mai puternice în boala stabilă decât imediat după un infarct. Efectele secundare sunt de obicei digestive și trecătoare. Decizia o luăm împreună."
- Gestionarea unei valori ridicate izolate: „Această valoare mare poate veni de la o infecție sau o inflamație trecătoare, nu neapărat de la inimă. O vom repeta peste câteva săptămâni, când sunteți bine, ca să vedem cifra reală."

15.9.3. Bariere de implementare și soluții

Implementarea se lovește de bariere concrete: inerția clinică (tendința de a nu adăuga o terapie nouă la un pacient „stabil"), subutilizarea hsCRP (deși ieftin și disponibil), nesiguranța privind poziționarea în ghiduri și lipsa de timp în consultația de rutină. Soluțiile includ integrarea hsCRP în panelurile de rutină ale pacientului cu boală aterosclerotică, protocoale instituționale clare, educația medicală continuă privind riscul inflamator rezidual și sisteme de suport decizional. Fără aceste eforturi deliberate, dovezile rămân subutilizate – fenomenul clasic al decalajului dintre dovadă și practică (13,21).

Mesaje-cheie – ghiduri și comunicare

- Divergență de ghiduri: colchicina clasă IIa în SCC (ESC 2024) vs 2b în context acut și cronic (ACC/AHA 2025 după CLEAR -SYNERGY trial) – locul cel mai ferm e boala cronică stabilă.
- Lipide: ghiduri ESC/EAS consolidate (4); Lp(a) o dată în viață câștigă teren (5); terapiile emergente vor necesita actualizări – algoritm „viu".
- Comunicare: analogia „două focuri" (lipide + inflamație); explicarea beneficiu/risc al colchicinei susține aderența.
- Bariere: inerție clinică, subutilizarea hsCRP, nesiguranță de ghiduri, lipsă de timp → soluții: hsCRP de rutină, protocoale, educație, suport decizional.

15.10. Limite și precauții ale abordării integrate

Onestitatea clinică impune câteva precauții. Algoritmul propus sintetizează dovezile actuale, dar nu toate treptele au aceeași tărie: controlul lipidic este susținut de cele mai robuste dovezi cauzale (34,35), colchicina de trialuri solide în boala cronică (deși cu nuanța CLEAR-SYNERGY (37) în faza acută și a recomandărilor divergente între ESC și ACC/AHA), pilonul trombotic rămâne fără biomarker propriu, iar terapiile emergente (anti-IL-6, anti-Lp(a), factor XIa) rămân neconfirmate prin endpointuri dure. În plus, cea mai mare parte a corpului de dovezi pentru ipoteza inflamatorie provine de la același grup de investigatori, ceea ce reclamă prudență și triangulare cu surse independente. Colchicina nu este indicată în prevenția primară fără boală aterosclerotică stabilită și are contraindicații (insuficiență renală/hepatică severă, interacțiuni). hsCRP, deși util, este nespecific și trebuie interpretat contextual, mai ales în prezența bolilor inflamatorii. Medicina de precizie (Lp(a), CHIP, PRS) este promițătoare, dar parțial neconfirmată ca ghid terapeutic și ridică probleme de acces. Algoritmul este un cadru, nu un protocol rigid – judecata clinică individualizată și ghidurile în vigoare rămân suverane.

15.11. Capcane clinice frecvente și cum să le eviți

Aplicarea modelului integrat în practica reală expune câteva erori recurente, a căror conștientizare crește calitatea deciziei.

15.11.1. Capcana abandonării lipidelor în favoarea inflamației

Entuziasmul pentru ipoteza inflamatorie nu trebuie să ducă la neglijarea pilonului lipidic. Controlul LDL/apoB rămâne fundamentul, cu cele mai robuste dovezi; colchicina se adaugă peste o terapie lipidică maximală, nu o înlocuiește. Un pacient cu hsCRP crescut dar LDL necontrolat are nevoie întâi de optimizare lipidică (care îi va reduce și hsCRP), nu de colchicină ca prim gest. Inversarea priorităților este o eroare conceptuală.

15.11.2. Capcana interpretării hsCRP în context greșit

Măsurarea hsCRP în timpul unei infecții, al unui puseu de boală inflamatorie sau imediat după un eveniment/procedură produce valori înșelător de mari, care nu reflectă riscul cardiovascular cronic. Regula este măsurarea în stare stabilă, repetată, cu excluderea cauzelor acute (valori peste 10 mg/L). Ignorarea acestei reguli duce la supraestimarea riscului și la decizii terapeutice nejustificate.

15.11.3. Capcana colchicinei în prevenția primară și la pacientul nepotrivit

Dovezile pentru colchicină provin din populații cu boală aterosclerotică stabilită; nu există justificare pentru utilizarea sa în prevenția primară fără boală documentată. De asemenea, contraindicațiile (insuficiență renală sau hepatică severă) și interacțiunile medicamentoase (inhibitori puternici de CYP3A4 și glicoproteină-P, care cresc toxicitatea) trebuie verificate sistematic; ignorarea lor expune la toxicitate. Colchicina la pacientul nepotrivit este o eroare de siguranță.

15.11.4. Capcana extrapolării de la mecanism la beneficiu

Cartea a subliniat repetat că plauzibilitatea mecanistică nu garantează beneficiul clinic – lecția metotrexatului (CIRT – 14), a antibioticelor în ateroscleroză, a scăderii uratului fără gută, a anti-IL-17 pe inflamația aortică. Clinicianul trebuie să distingă între ceea ce este dovedit prin trialuri clinice (control lipidic, colchicină în boala cronică) și ceea ce rămâne ipoteză promițătoare (anti-IL-6 în HFpEF, anti-Lp(a), terapii ghidate de CHIP). Tratarea ipotezelor ca certitudini este o eroare de raționament bazat pe dovezi.

Mesaje-cheie – capcane clinice

- Nu abandona lipidele pentru inflamație: controlul LDL/apoB rămâne fundamentul; colchicina se adaugă, nu înlocuiește.
- Nu interpreta hsCRP în context acut: măsoară în stare stabilă, repetat, exclude cauzele acute (> 10 mg/L).
- Nu folosi colchicina în prevenția primară sau la pacientul cu contraindicații/interacțiuni – verifică renal/hepatic și CYP3A4/glicoproteină-P.
- Nu extrapola de la mecanism la beneficiu: distinge dovada din trialuri (lipide, colchicină cronică) de ipoteza promițătoare (anti-IL-6, anti-Lp(a), CHIP).

15.12. Agenda de cercetare și direcțiile viitoare ale abordării integrate

Modelul integrat de astăzi este o etapă, nu un punct final. Mai multe direcții de cercetare îi vor defini evoluția în deceniul următor.

15.12.1. Validarea terapiilor anti-citokinice țintite

Întrebarea centrală deschisă este dacă inhibiția mai potentă și mai țintită a axei IL-6 – prin ziltivekimab – va aduce un beneficiu superior colchicinei la pacienții cu inflamație reziduală marcată. Programul ZEUS (38)

(aterosclerozǎ) și HERMES/ATHENA (insuficiență cardiacă) vor răspunde parțial la această întrebare, pornind de la reducerea robustă a hsCRP demonstrată în faza 2 (RESCUE – 15). Un rezultat pozitiv ar adăuga o treaptă terapeutică nouă, mai sus decât colchicina, pentru pacienții cu cel mai mare risc inflamator; locul exact și raportul cost-eficiență vor determina implementarea.

15.12.2. Medicina de precizie – identificarea respondentului inflamator

O direcție majoră este rafinarea selecției pacientului. Dincolo de hsCRP, biomarkeri mai specifici (IL-6, IL-18), imagistica inflamatorie (FAI, FDG-PET) și markerii genetici (CHIP, scoruri poligenice) ar putea identifica mai precis pacientul care beneficiază de terapie antiinflamatorie. Fenotipul TET2-CHIP, cu beneficiul amplificat observat în CANTOS (2), este prototipul acestei medicini de precizie ghidate de mutație. Validarea prospectivă a acestor biomarkeri ca ghid terapeutic – prin trialuri care randomizează pe baza lor – este pasul necesar care lipsește. Tot aici se înscrie nevoia unui biomarker trombotic validat de rutină, a cărui absență limitează astăzi personalizarea treptei 3.

15.12.3. Extinderea către teritorii și populații noi

Aplicarea ipotezei inflamatorii dincolo de boala coronariană – în AVC (cu selecția fenotipului aterosclerotic), boala arterială periferică (cel mai inflamat teritoriu), insuficiența cardiacă și fibrilația atrială –reprezintă o frontieră largă, în mare parte neexplorată prin trialuri dedicate. Populațiile cu inflamație cronică și cele definite prin mecanismul îmbătrânirii sunt candidate naturale. Fiecare extindere necesită validare proprie, dată lecția translației nuanțate.

15.12.4. Combinații, secvențiere și terapii de stil de viață potențate

În fine, optimizarea combinațiilor și a secvențierii – când și cum se combină controlul lipidic, antiinflamator, antitrombotic și metabolic; cum se integrează farmacoterapia metabolică (GLP-1, iSGLT2) cu efectele ei antiinflamatorii; cum se potențează intervenția de stil de viață cu cea farmacologică – rămâne un domeniu deschis. Tot aici se înscriu terapiile antitrombotice de generație nouă (inhibitorii de factor XIa), care promit o disociere a hemostazei de tromboză. Modelul celor patru piloni oferă cadrul, dar dozarea fină a aplicării sale va fi rafinată de cercetarea viitoare. Aceasta confirmă caracterul „viu” al algoritmului propus.

Mesaje-cheie – agenda de cercetare

- Validarea anti-IL-6 țintit (ZEUS – 38; HERMES/ATHENA) – dacă ziltivekimab depășește colchicina la inflamația reziduală marcată → treaptă terapeutică nouă.
- Medicina de precizie: biomarkeri mai specifici (IL-6, IL-18), imagistică (FAI), genetică (CHIP-TET2, PRS) și un biomarker trombotic de rutină – necesită validare prospectivă.
- Extindere către teritorii (AVC, BAP, HFpEF, FiA) și populații (boli inflamatorii, îmbătrânire) – fiecare cu validare proprie.
- Optimizarea combinațiilor și secvențierii, integrarea farmacoterapiei metabolice și a inhibitorilor de factor XIa – algoritm „viu", de rafinat prin cercetare.

15.13. Concluzii – legarea firelor

Acest capitol a transformat modelul conceptual al cărții – ateroscleroza ca boală inflamatorie, cu un risc rezidual lipidic, inflamator, trombotic și metabolic – într-un instrument decizional la patul bolnavului. Cei patru piloni ai riscului rezidual oferă structura; evaluarea integrată, ghidată de cele trei întrebări, identifică pilonul dominant; algoritmul în trepte (stil de viață → lipide → inflamație → tromboză, cu axa metabolică – GLP-1/SGLT2 – și un orizont de terapii emergente) oferă secvența operațională; cazurile lucrate demonstrează aplicarea; iar dimensiunea economică și de echitate ancorează totul în realitatea sistemelor de sănătate.

Mesajul integrator este că lipidele, inflamația, tromboza și metabolismul nu sunt explicații concurente, ci fațete sinergice ale aceleiași boli, fiecare cu biomarkerul, ținta și terapia sa; pilonul metabolic – insulinorezistența și obezitatea – este, în plus, un amplificator al celorlalți trei. Clinicianul care evaluează și adresează sistematic toți cei patru piloni – folosind hsCRP alături de profilul lipidic și de markerii de insulinorezistență, colchicina alături de statină, iar la pacientul cardiometabolic agoniștii GLP-1 și inhibitorii SGLT2, cu stilul de viață ca fundament permanent – practică o medicină cardiovasculară completă, care valorifică întreaga înțelegere modernă a aterosclerozei. Strategia antiinflamatorie, întruchipată astăzi mai ales de colchicină și mâine, poate, de agenții anti-IL-6, și terapia metabolică, validată de trialurile recente cu agoniști GLP-1 și inhibitori SGLT2, nu înlocuiesc controlul lipidic, ci îl completează, închizând o parte din riscul rezidual pe care lipidele singure îl lasă neadresat.

Cartea a parcurs drumul de la mecanismul molecular al inflamazomului până la decizia de la cabinet și la considerentele de sănătate publică. Acest ultim capitol leagă firele: înțelegerea inflamației în ateroscleroză nu este o curiozitate academică, ci o resursă terapeutică concretă, accesibilă și – implementată cu discernământ – echitabilă. Pacientul cardiovascular merită o abordare care să integreze toate aceste dimensiuni; oferirea ei este sinteza clinică spre care a tins întreaga carte.

Mesaje-cheie ale capitolului

- Modelul integrativ: patru piloni ai riscului rezidual – lipidic (LDL/apoB/Lp(a)), inflamator (hsCRP/IL-6), trombotic și metabolic (insulinorezistență/obezitate/ diabet) – sinergici, nu concurenți.
- Evaluare integrată: profil lipidic + apoB + Lp(a) (o dată) + hsCRP (în afara inflamației acute) + markeri metabolici (TyG/HOMA-IR, HbA1c, eGFR, circumferință abdominală); imagistică (calciu, FAI) când reclasifică decizia; integrare prin cele trei întrebări.
- Pilonul metabolic: la diabet, obezitate sau HFpEF cardiometabolic → agoniști GLP-1 (SELECT – 23, SOUL – 24, FLOW – 25, STEP-HFpEF – 26, SUMMIT – 27) și inhibitori SGLT2 (EMPA-REG – 28, DAPA-HF – 29, EMPERORPreserved – 30, DELIVER – 31), ESC 2023 independent de glicemie.
- Algoritm în trepte: 0 stil de viață (permanent) → 1 lipide maximal → 2 colchicină dacă hsCRP ≥ 2 mg/L → 3 antitrombotic; orizont anti-IL-6, anti-Lp(a) și factor XIa.
- Colchicina 0,5 mg/zi = intervenția antiinflamatorie de primă linie (ieftină, orală, FDA 2023; COLCOT – 11, LoDoCo2 – 12); metotrexatul NU (CIRT – 14 – negativ).
- Economie: colchicina cost-eficientă și echitabilă vs canakinumab (2) eficient dar inaccesibil – accesibilitatea determină impactul real.
- Limite: nu toate treptele au aceeași tărie; colchicina nu în prevenția primară; terapiile emergente neconfirmate; algoritmul = cadru, nu protocol rigid.
- Mesaj final: lipide + inflamație + tromboză + metabolism = abordare cardiovasculară completă; strategiile antiinflamatorie și metabolică completează, nu înlocuiesc, controlul lipidic.

Bibliografie

1. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE; PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. Lancet. 2023;401(10384):1293–1301.
2. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease (CANTOS). N Engl J Med. 2017;377(12):1119–1131.

3. Ridker PM. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: interpreting divergent results from the CANTOS and CIRT clinical trials. J Intern Med. 2019;285(5):503–509.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020;41(1):111–188.
5. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022;43(39):3925–3946.
6. Ridker PM. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein. J Am Coll Cardiol. 2016;67(6):712–723.
7. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease (COMPASS). N Engl J Med. 2017;377(14):1319–1330.
8. Libby P, Everett BM. Novel antiatherosclerotic therapies. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39(4):538–545.
9. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, Mancio J, Alashi A, Hutt Centeno E, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (CRISP-CT). Lancet. 2018;392(10151):929–939.
10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–3337.
11. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction (COLCOT). N Engl J Med. 2019;381(26):2497–2505.
12. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease (LoDoCo2). N Engl J Med. 2020;383(19):1838–1847.
13. Nelson K, Fuster V, Ridker PM. Low-dose colchicine for secondary prevention of coronary artery disease: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol. 2023;82(7):648–660.
14. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events (CIRT). N Engl J Med. 2019;380(8):752–762.
15. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebocontrolled, phase 2 trial. Lancet. 2021;397(10289):2060–2069.
16. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases. Ann Rheum Dis. 2022;81(6):768–779.

17. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2013;62(4):263–271.
18. Samuel M, Tardif JC, Khairy P, Roubille F, Waters DD, Grégoire JC, et al. Cost-effectiveness of low-dose colchicine after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2021;7(5):486–495.
19. Tong DC, Bloom JE, Quinn S, Nasis A, Hiew C, Roberts-Thomson P, et al. Colchicine for the prevention of cardiovascular disease: potential global implementation. Curr Cardiol Rep. 2024;26(5):423–434.
20. Sehested TSG, Bjerre J, Ku S, Chua A, Eikelboom JW, Bhatt DL, et al. Costeffectiveness of canakinumab for prevention of recurrent cardiovascular events. JAMA Cardiol. 2019;4(2):128–135.
21. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK, et al. Inflammation and cardiovascular disease: 2025 ACC scientific statement. J Am Coll Cardiol. 2025;86(11):1023–1058.
22. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39):4043–4140.
23. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes (SELECT). N Engl J Med. 2023;389(24):2221–2232.
24. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R, et al.; SOUL Study Group. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes (SOUL). N Engl J Med. 2025. doi:10.1056/NEJMoa2501006.
25. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al.; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes (FLOW). N Engl J Med. 2024;391(2):109–121.
26. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al.; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity (STEPHFpEF). N Engl J Med. 2023;389(12):1069–1084.
27. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al.; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity (SUMMIT). N Engl J Med. 2025;392(5):427–437.
28. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes (EMPA-REG OUTCOME). N Engl J Med. 2015;373(22):2117–2128.
29. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction (DAPA-HF). N Engl J Med. 2019;381(21):1995–2008.

30. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction (EMPEROR-Preserved). N Engl J Med. 2021;385(16):1451–1461.
31. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction (DELIVER). N Engl J Med. 2022;387(12):1089–1098.
32. Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaez D, Martinez-Bello D, Abat MEM, Alhabib KF, Avezum Á, et al.; PURE study investigators. Association of the triglyceride glucose index as a measure of insulin resistance with mortality and cardiovascular disease in populations from five continents (PURE study). Lancet Healthy Longev. 2023;4(1):e23–e33.
33. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents. Endocr Rev. 2019;40(6):1447–1467.
34. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459–2472.
35. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670–1681.
36. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al.; VOYAGER PAD Investigators. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization (VOYAGER PAD). N Engl J Med. 2020;382(21):1994–2004.
37. Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF, Mian R, Tyrwhitt J, Kedev S, et al.; CLEAR Investigators. Colchicine in acute myocardial infarction (CLEAR SYNERGY/OASIS-9). N Engl J Med. 2025;392(7):633–642.
38. Ridker PM, Tuttle KR, Perkovic V, Libby P, MacFadyen JG. Rationale, design, and baseline clinical characteristics of the Ziltivekimab Cardiovascular Outcomes Trial (ZEUS): interleukin-6 inhibition and atherosclerotic event rate reduction. JAMA Cardiol. 2026;11(1):89–97.
39. Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215–2222.
40. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982–3021.

Capitolul 16.
Epilog – zece concluzii pentru o nouă paradigmă

Inflamația și ateroscleroza: ce am învățat și unde mergem

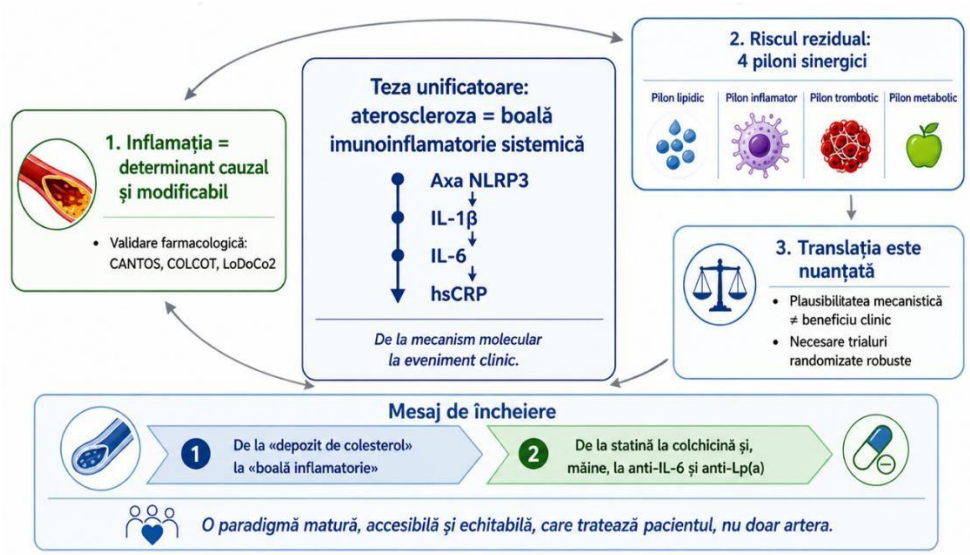


Figura 16.1. Rezumat vizual al Epilogului – sinteza cărții într -o singură imagine.

(Centru) Teza unificatoare: ateroscleroza este o boală imunoinflamatorie sistemică, în care axa NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP leagă mecanismul molecular de evenimentul clinic. (În jur) Cele trei adevăruri operaționale: (1) inflamația este un determinant cauzal și modificabil, validat farmacologic (CANTOS, COLCOT, LoDoCo2); (2) riscul rezidual are trei piloni sinergici – lipidic, inflamator, trombotic; (3) translația este nuanțată – plauzibilitatea mecanistică nu garantează beneficiul clinic. (Jos) Mesajul de încheiere: de la „depozit de colesterol" la „boală inflamatorie", de la statină la colchicină și, mâine, la anti-IL-6 și anti-Lp(a); o paradigmă matură, accesibilă și echitabilă, care tratează pacientul, nu doar artera.

16.1. De ce un epilog

O carte de această amploare riscă să-și piardă cititorul în detaliu. Acest epilog scurt are un singur scop: să concentreze, în zece concluzii, esența a ceea ce am parcurs – de la inflamazomul molecular până la decizia de la patul bolnavului și la considerentele de sănătate publică. Nu este un rezumat exhaustiv, ci o hartă a ideilor care contează cel mai mult, gândită pentru a rămâne cu cititorul după ce volumul se închide.

16.2. Zece concluzii esențiale

16.2.1. Ateroscleroza este o boală inflamatorie, nu un simplu depozit de colesterol

Schimbarea de paradigmă fundamentală a cărții este trecerea de la modelul pasiv, de „depozitare” a lipidelor, la cel al unei boli imuno-inflamatorii active. Lipidele rămân esențiale – declanșatorul și combustibilul –, dar procesul care transformă depunerea lipidică într-o placă și într-un eveniment clinic este inflamator. Aceasta nu detronează colesterolul, ci adaugă o dimensiune care explică un risc pe care lipidele singure nu îl pot explica.

16.2.2. O singură axă leagă mecanismul de eveniment – NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP

Firul roșu al întregii cărți este o cale moleculară unică și recurentă: activarea inflamazomului NLRP3, eliberarea de IL-1β, inducerea de IL-6 și sinteza hepatică de proteină C reactivă. Această axă apare în fiecare capitol – de la biologia plăcii la stilul de viață, de la bolile autoimune la hematopoieza clonală, de la coronare la miocard. Ea oferă atât explicația mecanistică, cât și ținta terapeutică.

16.2.3. Inflamația este cauzală și modificabilă – dovada farmacologică există

Axa NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP descrie un lanț inflamator central în ateroscleroză, prin care semnalele de pericol din placa ateromatoasă sunt traduse în inflamație sistemică măsurabilă. Activarea inflamazomului NLRP3 în macrofage determină activarea caspazei-1, cu maturarea și eliberarea interleukinei-1β, un driver major al răspunsului inflamator vascular. IL-1β stimulează apoi sinteza de interleukină-6 în diverse celule, inclusiv în endoteliu și țesuturi periferice, amplificând răspunsul inflamator și proaterogen. IL-6 acționează hepatic, unde induce sinteza de proteină C reactivă ultrasensibilă (hsCRP), care devine astfel un marker circulant al intensității acestei căi inflamatorii. Practic, valori crescute de hsCRP reflectă „amprenta” periferică a activării cascadei NLRP3–IL-1β–IL-6 și se corelează cu riscul inflamator rezidual. Din perspectivă terapeutică, țintirea acestei axe (de exemplu, prin inhibarea IL-1β sau IL-6) reprezintă o strategie de reducere a evenimentelor cardiovasculare independentă de scăderea LDL-colesterolului.

Ipoteza inflamatorie a încetat să mai fie o speculație odată cu CANTOS (canakinumab, anti-IL-1β), COLCOT și LoDoCo2 (colchicină). Reducerea inflamației scade evenimentele cardiovasculare independent de lipide – un argument de cauzalitate, nu doar de asociere.

16.2.4. Riscul rezidual are patru piloni sinergici – lipidic, inflamator, trombotic, metabolic

În ciuda unui tratament preventiv optim, pacienții cu ateroscleroză rămân expuși unui risc rezidual determinat de mai multe dimensiuni patofiziologice intercorelate. Persistența inflamației vasculare, cuantificată frecvent prin hsCRP ≥ 2 mg/L, se asociază independent cu un risc crescut de MACE, inclusiv infarct miocardic, AVC și mortalitate, chiar și la pacienții cu LDL-colesterol aparent controlat. Riscul lipidic rezidual este legat de particulele aterogene rămase (non-HDL-colesterol și apoB crescute), care continuă să alimenteze progresia plăcii și evenimentele ischemice, în pofida terapiei intensive cu statine. În paralel, există un risc trombotic rezidual, reflectând o stare protrombotică și procoagulantă ce persistă în ciuda terapiei antiagregante standard, și care contribuie la o incidență semnificativă de evenimente recurente post-SCA sau post-PCI. La acești pacienți se adaugă riscul metabolic rezidual, strâns legat de diabet, obezitate și sindrom metabolic, în care disfuncția cardiometabolică amplifică atât inflamația, cât și încărcătura aterogenă și trombotică. Prin urmare, abordarea modernă a pacientului cu ateroscleroză vizează o strategie multimodală, care să integreze controlul strict al lipidelor, modularea inflamației, optimizarea terapiei antitrombotice și corectarea agresivă a factorilor cardiometabolici.

16.2.5. Specificitatea contează – nu „orice antiinflamator", ci axa IL-1/IL-6/hsCRP

În contextul aterosclerozei, specificitatea intervenției antiinflamatoare este esențială: nu „orice antiinflamator" reduce riscul cardiovascular, ci doar acele terapii care modulează țintit axa IL-1/IL-6/hsCRP. Anti-inflamatoarele nespecifice, precum AINS clasice, pot reduce durerea sau inflamația locală, dar nu au demonstrat scăderea evenimentelor aterotrombotice și pot chiar crește riscul cardiovascular. În schimb, inhibarea selectivă a IL-1β sau a IL-6 reduce producția hepatică de hsCRP și atenuează inflamația vasculară implicată direct în destabilizarea plăcii. hsCRP devine astfel nu doar un biomarker al riscului inflamator rezidual, ci și un indicator farmacodinamic al blocării eficiente a acestei căi. Din punct de vedere conceptual, țintirea axei IL-1/IL-6/hsCRP reprezintă trecerea de la „antiinflamație globală" la o imunomodulare de precizie, orientată spre mecanismul cauzal de evenimentului.

Eșecul metotrexatului în CIRT, în contrast cu succesul canakinumabului și al colchicinei, a stabilit o lecție decisivă: nu inflamația „în general” este ținta, ci axa specifică IL-1/IL-6/hsCRP. Un antiinflamator care nu scade IL-6 și hsCRP nu reduce riscul cardiovascular. Țintirea precisă, nu imunosupresia difuză, este principiul care ghidează terapia.

16.2.6. Plauzibilitatea mecanistică nu garantează beneficiul clinic

Plauzibilitatea mecanistică a unei intervenții nu garantează automat un beneficiu clinic dovedit pentru pacient. O terapie poate modula elegant o cale moleculară relevantă (de exemplu, o anumită citokină sau receptor) fără ca acest lucru să se traducă în reducerea evenimentelor cardiovasculare dure. Diferențele dintre modele experimentale și realitatea clinică, precum și complexitatea rețelelor biologice, pot face ca blocarea unui nod aparent central să fie compensată de căi paralele. În plus, profilul de siguranță, interacțiunile medicamentoase și efectele off-target pot eroda sau chiar inversa orice potențial câștig biologic. De aceea, în ateroscleroză, doar intervențiile care au demonstrat, în studii randomizate controlate, reducerea MACE pot fi considerate cu adevărat eficiente, indiferent cât de seducătoare este ipoteza mecanistică inițială. Antibioticele pentru infecții cronice, scăderea uratului fără gută, anti-IL-17 pentru inflamația aortică, doxiciclina în anevrismul aortic – toate plauzibile mecanistic, toate neutre clinic. Distincția dintre ceea ce este dovedit prin trialuri și ceea ce rămâne o ipoteză promițătoare este esența practicii bazate pe dovezi.

16.2.7. Inflamația contează dincolo de coronare

Inflamația are un rol central nu doar în boala coronariană, ci de-a lungul întregii axe cardiovasculare și în multiple organe țintă. La nivel cerebrovascular, inflamația contribuie la formarea și instabilitatea plăcilor carotidiene, facilitând apariția unui AVC ischemic. În circulația periferică, același mediu proinflamator promovează boala arterială periferică, claudicația și ischemia critică de membru. În plus, inflamația cronică de grad mic accelerează rigidizarea arterială, remodelarea miocardică și insuficiența cardiacă, inclusiv la pacienții fără boală coronariană obstructivă evidentă. Dincolo de sistemul cardiovascular, inflamația sistemică se asociază cu afectare renală, sindrom metabolic și fragilitate, integrând riscul global al pacientului aterosclerotic. Aceeași biologie operează în creier, membre, aortă, valvă, miocard și atriu. Ateroscleroza este o boală a întregului arbore arterial, iar inflamația se extinde la boli înrudite – de la stenoza aortică, condusă de Lp(a), la insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată, unde trialul HERMES testează – ca ipoteză încă neconfirmată – dacă inhibiția IL-6 aduce un beneficiu acolo unde nu există placă de rupt.

16.2.8. Stilul de viață este prima și cea mai accesibilă terapie antiinflamatorie

Stilul de viață reprezintă prima și, de fapt, cea mai accesibilă formă de terapie antiinflamatorie la pacientul cu ateroscleroză. Renunțarea la fumat, activitatea fizică regulată și normalizarea greutății corporale reduc inflamația de grad mic și se asociază cu scăderea hsCRP. Un model alimentar de tip mediteranean, bogat în legume, fructe, pește și ulei de măsline, și sărac în zahăruri rafinate și grăsimi trans, modulează favorabil atât inflamația, cât și profilul metabolic. Somnul adecvat și gestionarea stresului cronic contribuie suplimentar la diminuarea activării neuro-hormonale și inflamatorii. Prin urmare, înainte de a discuta terapii imunomodulatoare sofisticate, optimizarea stilului de viață rămâne baza intervenției antiinflamatorii, cu impact demonstrat asupra riscului global. Înainte și dincolo de orice medicament, dieta, exercițiul, somnul, controlul greutății și al adipozității viscerale modulează aceeași axă inflamatorie. Stilul de viață nu este o anexă a prevenției, ci primul ei pilon – intervenția antiinflamatorie cu cel mai bun raport beneficiu/risc și cel mai larg acces.

16.2.9. Vârsta și comorbiditățile sunt ferestre către mecanism

Vârsta și comorbiditățile nu sunt doar „factori de risc", ci adevărate ferestre către mecanismele biologice care determină evenimentele cardiovasculare. Un pacient vârstnic cu fragilitate, insuficiență renală cronică sau diabet ne sugerează o încărcătură mare de inflamație, stres oxidativ și disfuncție endotelială. Prezența comorbidităților, precum obezitatea, FiA, BPOC sau boala autoimună, indică circuite inflamatorii și trombotice deja activate, care amplifică riscul aterotrombotic. Practic, profilul de vârstă și comorbiditățile ne ajută să „ghicim" ce axe patogenice (inflamatorii, metabolice, trombotice) sunt dominante la un anumit pacient. Această lectură mecanistică a pacientului permite o stratificare mai fină a riscului și o selecție mai rațională a intervențiilor terapeutice. Bolile inflamatorii cronice (artrita reumatoidă, psoriazisul, lupusul, HIV), hematopoieza clonală (CHIP) și senescența celulară nu sunt note de subsol, ci dovezi umane vii ale ipotezei inflamatorii și ale populațiilor cu nevoie terapeutică reală. Ele transformă inflamația dintr-un biomarker abstract într-un fenotip clinic tratabil.

16.2.10. Accesibilitatea și echitatea determină impactul real

Accesibilitatea și echitatea determină, în practică, impactul real al oricărei intervenții cardiovasculare, oricât de elegant ar fi mecanismul acesteia. O terapie cu eficacitate remarcabilă în studii randomizate va avea un

efect marginal la nivel populațional dacă este foarte scumpă, greu de prescris sau disponibilă doar în centre specializate. Barierele legate de cost, distanță, nivel educațional și birocrație fac ca pacienții cu cel mai mare risc să fie adesea cei mai puțin expuși la terapiile moderne. Echitatea înseamnă nu doar disponibilitate teoretică, ci și șansa reală ca un pacient vârstnic, cu venituri reduse și polimorbid, să poată primi și susține tratamentul pe termen lung. În cele din urmă, când judecăm valoarea unei intervenții, trebuie să punem în balanță nu doar efectul ei biologic, ci și cât de „livrabilă" este și cât de bine distribuită în lumea reală. O terapie eficientă, dar inaccesibilă nu schimbă sănătatea populației. Contrastul dintre canakinumab (eficient, dar scump și neaprobat) și colchicină (ieftină, orală, disponibilă global, aprobată) este lecția finală: strategia antiinflamatorie are potențialul rar de a reduce, nu de a adânci, inegalitățile cardiovasculare globale – cu condiția unei implementări deliberative.

Tabelul 16.1. Cele zece concluzii într-o privire – de la paradigmă la implementare.

Nr. crt.	Concluzie	Esența
1	Boală inflamatorie	Nu depozit pasiv de colesterol, ci proces imunoinflamator activ
2	O singură axă	NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP leagă mecanismul de eveniment
3	Cauzală și modificabilă	CANTOS, COLCOT, LoDoCo2 – dovada farmacologică
4	Patru piloni sinergici	Lipidic + inflamator + trombotic +metabolic, nu concurenți
5	Specificitatea contează	Axa IL-1/IL-6,/hsCRP nu „orice antiinflamator"
6	Mecanism ≠ beneficiu	Plauzibilitatea nu garantează rezultatul clinic
7	Dincolo de coronare	Creier, membre, aortă, valvă, miocard, atriu (HERMES)
8	Stilul de viață, pilonul I	Prima și cea mai accesibilă terapie antiinflamatorie
9	Vârstă și comorbidități	Boli inflamatorii, CHIP, senescență – ferestre către mecanism
10	Accesibilitate și echitate	Colchicina vs canakinumab – accesul determină impactul

16.3. Sinteza într-o singură frază

Dacă ar trebui să comprimăm întreaga carte într-o singură propoziție, aceasta ar fi: ateroscleroza este o boală inflamatorie sistemică în care lipidele, inflamația și tromboza conspiră prin axa NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP, iar recunoașterea și adresarea componentei inflamatorii – prin stil de viață, colchicină și, în viitor, terapii anti-IL-6 și anti-Lp(a) – completează controlul lipidic și închide o parte din riscul rezidual pe care lipidele singure îl lasă neadresat.

16.4. Privind înainte

Domeniul este într-un moment de cotitură. Rezultatele așteptate ale trialurilor în curs – ZEUS și HERMES pentru inhibiția IL-6, programele anti-Lp(a) (pelacarsen, olpasiran, lepodisiran) – vor defini, în următorii ani, dacă a doua generație de terapii antiinflamatorii și lipidice țintite își va confirma promisiunea. Medicina de precizie, ghidată de biomarkeri inflamatori, de imagistică și de markeri genetici precum CHIP, ar putea transforma abordarea „universală" într-una individualizată, identificând pacientul care beneficiază cel mai mult.

Indiferent de rezultatele acestor trialuri, paradigma s-a schimbat ireversibil. Clinicianul de astăzi nu mai poate privi ateroscleroza doar ca pe o problemă de colesterol, iar pacientul cardiovascular este, de acum, recunoscut ca purtătorul unei boli inflamatorii sistemice. Aceasta este moștenirea durabilă a ipotezei inflamatorii: nu un singur medicament sau un singur trial, ci o nouă lentilă prin care înțelegem și tratăm cea mai frecventă cauză de deces din lume.

Mesajul final al cărții

- Ateroscleroza este o boală inflamatorie sistemică – o paradigmă schimbată ireversibil.
- Axa NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP leagă mecanismul molecular de evenimentul clinic și oferă ținta terapeutică.
- Lipidele, inflamația și tromboza sunt sinergice; abordarea completă le adresează pe toate trei.
- Specificitatea și dovada de outcome contează – nu „orice antiinflamator", nu „orice ipoteză plauzibilă".
- Stilul de viață rămâne pilonul I; colchicina este antiinflamatorul accesibil de astăzi; anti-IL-6 și anti-Lp(a) sunt promisiunea de mâine.
- Accesibilitatea și echitatea determină impactul real – strategia antiinflamatorie poate reduce inegalitățile globale.
- Tratăm pacientul, nu doar artera.

Glosar de prescurtări și acronime

A. Prescurtări, acronime și termeni

AAA	Anevrism de aortă abdominală
AAS	Acid acetilsalicilic (aspirină)
ABCA1	Transportor ABC subfamilia A, membrul 1 (eflux de colesterol; deficitul cauzează boala Tangier)
ABI	Indicele gleznă-braț (Ankle-Brachial Index)
ACC	American College of Cardiology
ACEP	American College of Emergency Physicians
ACLY	ATP-citrat liază
ADA	American Diabetes Association
ADMA	Dimetilarginină asimetrică (inhibitor endogen al NO-sintazei)
ADN/ DNA	Acid dezoxiribonucleic
AGEs	Produși finali de glicare avansată (Advanced Glycation End-products)
AHA	American Heart Association
AI	Inteligență artificială
AIM2	Absent In Melanoma 2 (senzor de ADN / inflamazom)
AINS/ AAS	Antiinflamatoare nesteroidiene
AISI	Index agregat al inflamației sistemice (Aggregate Index of Systemic Inflammation)
AMPK	Protein-kinaza activată de AMP
ANGPTL3	Angiopoietin-like protein 3
ANOCA	Angină cu artere coronare non-obstructive
AOS	Apnee obstructivă de somn
ApoB	Apolipoproteina B
ApoE	Apolipoproteina E
ARB	Blocant al receptorilor de angiotensină (Angiotensin Receptor Blocker)
ARC-HBR	Academic Research Consortium – High Bleeding Risk (risc hemoragic înalt)
ART	Terapie antiretrovirală
ASCVD	Boală cardiovasculară aterosclerotică (Atherosclerotic Cardiovascular Disease)- boală CV ATS
ASO	Oligonucleotidă antisens (Antisense Oligonucleotide)
ASXL1	Genă asociată hematopoiezei clonale (CHIP)
AT04A/ AT06A	Vaccinuri peptidice anti-PCSK9 (program AFFiRis)
ATP	Adenozin trifosfat
AUC	Aria de sub curbă (Area Under the Curve)
AVC	Accident vascular cerebral
BC	Boala coronariană

BAP	Boală arterială periferică
BCG	Bacil Calmette-Guérin
BCV	Boala cardiovasculară
Boală CV ATS	Boală cardiovasculară aterosclerotică (vezi ASCVD)
BMI	Indice de masă corporală (Body Mass Index)
BMS	Stent metalic simplu (Bare-Metal Stent)
BNP	Peptid natriuretic tip B
BPOC	Bronhopneumopatie obstructivă cronică
Bregs	Limfocite B reglatoare
BCR	Boală cronică de rinichi
CABG	By-pass aorto-coronarian (Coronary Artery Bypass Grafting)
CAC	Scor de calciu coronarian (Coronary Artery Calcium)
CAC-DRS	Coronary Artery Calcium Data and Reporting System
CAD	Boală arterială coronariană (Coronary Artery Disease)
CAD-RADS	Coronary Artery Disease Reporting and Data System
CAR-T	Limfocite T cu receptor antigenic himeric (Chimeric Antigen Receptor T cells)
CAR-Treg	Limfocite T reglatoare modificate cu receptor antigenic himeric
CCD	Boală coronariană cronică (Chronic Coronary Disease)
CCL2	Chemokina (C-C motif) ligand 2 (= MCP-1); analog CCL3, CCL5, CCL17, CCL21, CCL22
CCR2/ CCR5	Receptori de chemokine C-C (ținte: cenicriviroc, maraviroc)
CCS/ SCC	Sindrom coronarian cronic (Chronic Coronary Syndrome)
CCTA	Angiografie CT coronariană (Coronary CT Angiography)
CD	Cluster of differentiation – markeri de suprafață (CD4, CD8, CD14, CD19, CD20, CD25, CD36 etc.)
CETP	Proteina de transfer al esterilor de colesterol (Cholesteryl Ester Transfer Protein); CETP-i = inhibitor
CFD	Dinamica fluidelor computațională (Computational Fluid Dynamics)
CHA_2DS_2- VASc	Scor de risc tromboembolic în fibrilația atrială
CHIP	Hematopoieză clonală cu potențial nedeterminat (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential)
CI	Interval de încredere (Confidence Interval)
CK	Creatinkinază
CKD	Boală cronică de rinichi (Chronic Kidney Disease)
CMD	Disfuncție microvasculară coronariană (Coronary Microvascular Dysfunction)
CMNV/ VSMC	Celule musculare netede vasculare
CMR	Rezonanță magnetică cardiacă (Cardiac Magnetic Resonance)
CoA	Coenzima A
COX	Ciclooxigenază (COX-1, COX-2)
CPAP	Presiune pozitivă continuă în căile aeriene (Continuous Positive Airway Pressure)

CRID3/ MCC950	Inhibitor selectiv al inflamazomului NLRP3
CRISPR/ CRISPR-Cas9	Tehnologie de editare genomică (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)
CRP/ hsCRP	Proteina C reactivă / proteina C reactivă înalt sensibilă
CT	Tomografie computerizată
CT-FFR/ FFR-CT	Rezervă de flux fracțional derivată din CT coronarian
CTL	Limfocite T citotoxice
CV	Cardiovascular
CX3CL1	Fractalkina (chemokină); receptor CX3CR1
CXCL/ CXCR	Chemokine C-X-C (CXCL1, CXCL4/PF4, CXCL8/IL-8, CXCL12 etc.) și receptorii lor
CYP3A4	Citocromul P450 3A4 (metabolizare hepatică)
DAMPs	Tipare moleculare asociate leziunii (Damage-Associated Molecular Patterns)
DAPT	Terapie antiplachetară dublă (Dual Antiplatelet Therapy)
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension (regim alimentar)
DC	Celule dendritice
DE	Disfuncție endotelială
DES	Stent farmacologic activ (Drug-Eluting Stent)
DII	Index inflamator alimentar (Dietary Inflammatory Index)
DL	Învățare profundă (Deep Learning)
DM/ DZ	Diabet zaharat; T2DM = diabet zaharat tip 2
DNMT3A	ADN-metiltransferaza 3A (genă asociată CHIP)
DPP-4	Dipeptidil-peptidaza 4
DZ	Diabet zaharat
EAS	European Atherosclerosis Society
ECG	Electrocardiogramă
ECV	Fracția de volum extracelular (Extracellular Volume) – la CMR
EEM	Membrana elastică externă a peretelui arterial
eGFR/ RFG	Rată de filtrare glomerulară estimată
EHJ	European Heart Journal
EHR	Dosar electronic de sănătate (Electronic Health Record)
EPA	Acid eicosapentaenoic
ESC	European Society of Cardiology (Societatea Europeană de Cardiologie)
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FAI	Indicele de atenuare a țesutului adipos perivascular (Fat Attenuation Index)
FAO	Oxidarea acizilor grași (Fatty Acid Oxidation)
FAPI	Inhibitor al proteinei de activare a fibroblastelor (Fibroblast Activation Protein Inhibitor)
FDA	Food and Drug Administration (SUA)
FDG	Fluorodeoxiglucoză (^{18}F-FDG); FDG-PET = PET cu FDG
FEVS / LVEF	Fracția de ejecție a ventriculului stâng

FFR	Rezervă de flux fracțional (Fractional Flow Reserve)
FH	Hipercolesterolemie familială (Familial Hypercholesterolemia)
FiA	Fibrilație atrială
FMD	Dilatare mediată de flux (Flow-Mediated Dilation)
FMO3	Flavin-monooxigenaza 3 (oxidează TMA în TMAO)
FoxP3/ FOXP3	Forkhead box P3 (factor de transcripție definitoriu al Treg)
FSI	Interacțiune fluid-structură (Fluid-Structure Interaction)
GDF-15	Growth Differentiation Factor 15 (marker integrativ de stres celular)
GIP	Polipeptid insulinotropic dependent de glucoză
GLP-1	Glucagon-like peptide-1; GLP-1 RA = agonist al receptorului GLP-1
GLS	Strain longitudinal global (Global Longitudinal Strain)
GlycA	Acetilarea glicoproteinelor (Glycoprotein Acetylation) – biomarker inflamator NMR
GRACE	Scor de risc în SCA (Global Registry of Acute Coronary Events)
GSK484	Inhibitor al PAD4 / anti-NETs (preclinic)
GWAS	Studiu de asociere la nivelul întregului genom (Genome-Wide Association Study)
HAS-BLED	Scor de risc hemoragic la pacienții anticoagulați
HbA1c	Hemoglobină glicozilată (glicată)
HDL/ HDL-C	Lipoproteine cu densitate mare / colesterol HDL
HeFH/FH	Hipercolesterolemie familială heterozigotă/ Hipercolesterolemie familială
HF/ IC	Insuficiență cardiacă (Heart Failure)
HFmrEF	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă
HFpEF	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată
HFrEF	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă
HIV	Virusul imunodeficienței umane
HLA	Antigen leucocitar uman (Human Leukocyte Antigen); ex. HLA- DR, HLA-DRB1
HMGB1	High Mobility Group Box 1 (alarmină / DAMP)
HoFH	Hipercolesterolemie familială homozigotă
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
HR	Hazard ratio (raport de risc)
HRP	Placă de risc înalt (High-Risk Plaque)
HTA	Hipertensiune arterială
HTE	Efect de tratament heterogen (Heterogeneous Treatment Effect)
HU	Unități Hounsfield (densitate la CT)
IAM / IMA	Infarct miocardic acut
IBD	Boală inflamatorie intestinală (Inflammatory Bowel Disease)
IC	Insuficiență cardiacă
ICAM-1	Moleculă de adeziune intercelulară 1
ICI	Inhibitori de puncte de control imun (Immune Checkpoint Inhibitors)

IDL	Lipoproteine cu densitate intermediară
IECA/ ACE-I	Inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei
IFN	Interferon (ex. IFN-γ)
IgG/ IgM	Imunoglobulina G / Imunoglobulina M
IKK	IκB kinaza (cale NF-κB)
IL	Interleukină (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, IL-35 etc.)
IL-1Ra	Antagonist al receptorului IL-1 (ex. anakinra)
IL-6R	Receptorul IL-6 (țintă: tocilizumab, sarilumab)
IM	Infarct miocardic
IMC	Indice de masă corporală
IMT	Grosime intimă-medie (Intima-Media Thickness)
INOCA	Ischemie cu artere coronare non-obstructive
IPH	Hemoragie intraplacă (Intraplaque Hemorrhage)
IR	Insulinorezistență
IRS1	Substratul 1 al receptorului de insulină
IVUS	Ecografie intravasculară (Intravascular Ultrasound); IVUS-VH = histologie virtuală
JACC	Journal of the American College of Cardiology
JAK	Janus kinază; JAKi = inhibitor de JAK
JAMA	Journal of the American Medical Association
KLF2/ KLF4	Krüppel-Like Factor 2 / 4 (factori de transcripție ai endoteliului)
KLH	Keyhole limpet hemocyanin (proteină purtătoare în vaccinuri)
LAD	Artera coronară descendentă anterioară (Left Anterior Descending)
LAP	(1) Placă cu atenuare joasă (Low-Attenuation Plaque); (2) Indice de acumulare lipidică (Lipid Accumulation Product)
LCBI	Indicele încărcăturii nucleului lipidic (Lipid Core Burden Index)
LCx	Artera coronară circumflexă
LDL/ LDL-C	Lipoproteine cu densitate mică / colesterol LDL
LDLR	Receptorul LDL
LES	Lupus eritematos sistemic
LGE	Captare tardivă de gadoliniu (Late Gadolinium Enhancement) – la CMR
LNP	Nanoparticulă lipidică (Lipid Nanoparticle) – vector de livrare
LOX-1	Receptor de tip lectină pentru LDL oxidat
Lp(a)/ LPA	Lipoproteina(a)
Lp-PLA2	Fosfolipaza A2 asociată lipoproteinelor
LPL	Lipoprotein-lipază
LPS	Lipopolizaharid (endotoxină bacteriană)
LTB4	Leucotriena B4 (mediator pro-inflamator)
LVEF/ FEVS	Fracția de ejecție a ventriculului stâng

LXA4	Lipoxina A4 (mediator pro-rezolvare)
MACE	Evenimente cardiovasculare adverse majore (Major Adverse Cardiovascular Events)
MAPK	Protein-kinază activată de mitogeni
MASH	Steatohepatită asociată disfuncției metabolice
MASLD	Boală hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice
MCC950 / CRID3	Inhibitor selectiv al inflamazomului NLRP3
MCP-1	Proteina chemoatractantă a monocitelor 1 (= CCL2)
MDA	Malondialdehidă (produs de peroxidare lipidică)
MerTK	Receptor tirozin-kinazic implicat în eferocitoză
MHC	Complex major de histocompatibilitate (ex. MHC-II)
MINOCA	Infarct miocardic cu artere coronare non-obstructive
ML	Învățare automată (Machine Learning)
MLA	Aria luminală minimă (Minimal Luminal Area)
MMP	Metaloproteinaze matriceale (MMP-1, MMP-2, MMP-9); TIMP = inhibitorii lor tisulari
MPI	Imagistică de perfuzie miocardică (Myocardial Perfusion Imaging)
MPO	Mieloperoxidază
MR/ RMN	Rezonanță magnetică
NAFLD	Boală hepatică grasă non-alcoolică (terminologie anterioară pentru MASLD)
NaF	Fluorură de sodiu (^{18}F-NaF – trasor de microcalcificare activă la PET)
NETs	Capcane extracelulare neutrofilice (Neutrophil Extracellular Traps); NETosis = formarea lor
NF-κB	Factorul nuclear kappa B (factor de transcripție pro-inflamator central)
NIRS	Spectroscopie în infraroșu apropiat (Near-Infrared Spectroscopy); NIRS-IVUS
NK	Celule natural killer
NLR	Raport neutrofile/limfocite (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio)
NLRP3	NOD-like receptor protein 3 (inflamazom)
NO	Oxid nitric
NRI	Indicele de reclasificare netă (Net Reclassification Index)
NSTE-ACS	Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST
NSTEMI	Infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST
NT-proBNP	Fragmentul N-terminal al pro-peptidului natriuretic tip B
OCT	Tomografie în coerență optică (Optical Coherence Tomography)
OMT	Terapie medicală optimă (Optimal Medical Therapy)
OxLDL	LDL oxidat
OxPL	Fosfolipide oxidate
PAD/ BAP	Boală arterială periferică (Peripheral Artery Disease)

PAD4	Peptidil-arginin-deiminaza 4 (cheie în NETosis)
PAI-1	Inhibitorul activatorului plasminogenului 1
PAMPs	Tipare moleculare asociate patogenilor (Pathogen-Associated Molecular Patterns)
PAV	Volumul procentual de aterom (Percent Atheroma Volume)
PCCT	CT cu numărarea fotonilor (Photon-Counting CT)
PCE	Ecuațiile cohortelor agregate (Pooled Cohort Equations)
PCI	Intervenție coronariană percutană (Percutaneous Coronary Intervention)
PCSK9	Proprotein convertază subtilizin/kexin tip 9; PCSK9i = inhibitor de PCSK9
PET	Tomografie cu emisie de pozitroni (Positron Emission Tomography); PET-MPI
PF4	Factorul plachetar 4 (= CXCL4)
PKC	Protein-kinaza C
PLR	Raport plachete/limfocite (Platelet-to-Lymphocyte Ratio)
PMN	Neutrofile polimorfonucleare
PRECISE- DAPT	Scor pentru estimarea riscului hemoragic și durata DAPT
PRS	Scor de risc poligenic (Polygenic Risk Score)
PTP	Probabilitate pre-test (Pre-Test Probability)
PTX3	Pentraxina-3 (proteină de fază acută)
PVAT	Țesut adipos perivascular (Perivascular Adipose Tissue)
RA	Artrită reumatoidă (Rheumatoid Arthritis)
RAGE	Receptor pentru produșii finali de glicare avansată
RCT	Studiu clinic randomizat controlat (Randomized Controlled Trial)
RFG/ eGFR	Rată de filtrare glomerulară
RFR	Resting Full-cycle Ratio (raport în ciclu complet, în repaus)
RI	Indice de remodelare
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
RNA/ ARN	Acid ribonucleic; scRNA-seq = secvențiere ARN unicelular; siRNA = ARN mic interferent
ROS	Specii reactive de oxigen (Reactive Oxygen Species)
RR	Risc relativ
SAA	Amiloidul seric A (Serum Amyloid A)
SAC	Stenoză aortică calcificată
SaMD	Software ca dispozitiv medical (Software as a Medical Device) – categorie FDA
SASP	Fenotip secretor asociat senescenței (Senescence-Associated Secretory Phenotype)
SCA / ACS	Sindrom coronarian acut (Acute Coronary Syndrome)
SCAD	Disecție coronariană spontană (Spontaneous Coronary Artery Dissection)
SCC	Sindrom coronarian cronic
SCFA	Acizi grași cu lanț scurt (Short-Chain Fatty Acids) – ex. butirat

SD	Deviație standard
SGLT2	Cotransportor sodiu-glucoză 2; iSGLT2 / SGLT2i = inhibitor de SGLT2
SII	Index imuno-inflamator sistemic (Systemic Immune-Inflammation Index)
SIRI	Index al răspunsului inflamator sistemic (Systemic Inflammation Response Index)
SPECT	Tomografie computerizată cu emisie de foton unic (Single-Photon Emission CT)
SPMs / SPM	Mediatori specializați pro-rezolvare (Specialized Pro-resolving Mediators) – rezolvine, protectine, maresine, lipoxine
SSTR2	Receptorul 2 al somatostatinei (țintă a trasorului DOTATATE)
STEMI	Infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST
SUA	Statele Unite ale Americii
TCFA	Fibroaterom cu capac fibros subțire (Thin Cap Fibroatheroma)
TCR	Receptorul limfocitului T (T-Cell Receptor)
TET2	Ten-eleven translocation 2 (genă asociată CHIP)
TF	Factor tisular (Tissue Factor)
TG	Trigliceride
TGF-β	Factor de creștere transformant beta
Th1/ Th17	Limfocite T helper de tip 1 / tip 17
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction (scor de risc și familie de studii)
TIMP	Inhibitori tisulari ai metaloproteinazelor
TLR	Receptor Toll-like (TLR2, TLR4, TLR9)
TMA	Trimetilamină
TMAO	Trimetilamină-N-oxid (metabolit microbian pro-aterogen)
TNF	Factor de necroză tumorală (Tumor Necrosis Factor)
Treg	Limfocite T reglatoare
TRL	Lipoproteine bogate în trigliceride (Triglyceride-Rich Lipoproteins)
TyG	Indice trigliceride-glucoză (marker surogat de insulinorezistență)
UACR/RACU	Raport albumină/creatinină urinară (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio)
UE	Uniunea Europeană
USD	Dolar american
VCAM-1	Moleculă de adeziune a celulelor vasculare 1
VEGF	Factor de creștere a endoteliului vascular
VLDL	Lipoproteine cu densitate foarte mică
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor
VSMC/ CMNV	Celule musculare netede vasculare (Vascular Smooth Muscle Cells)
XAI	Inteligență artificială explicabilă (Explainable AI)
XIa	Factorul XIa al coagulării (țintă: abelacimab, milvexian)

B. Studii clinice și trialuri

ACES	Azithromycin for the Secondary Prevention of Coronary Events (azitromicină)
ALL-HEART	Allopurinol vs îngrijire uzuală la pacienți cu boală cardiacă ischemică (UK)
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities (studiu de cohortă)
ARTEMIS	Trial de terapie antiinflamatoare în infarctul miocardic acut (NCT06118281)
ASSAIL-MI	Tocilizumab (anti-IL-6R) în STEMI
ATTACH	Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (infliximab)
CAMI-1	Colchicină ca terapie antiinflamatoare în infarctul miocardic acut (pilot STEMI)
CANTOS	Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (anti-IL-1β)
CARES	Siguranța cardiovasculară a febuxostatului vs allopurinol în gută
CHANCE-3	Colchicină în AVC ischemic acut / atac ischemic tranzitoriu
CIRT	Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (metotrexat în doză mică)
CLEAR Outcomes	Acid bempedoic la pacienți intoleranți la statine
CLEAR-SYNERGY	Colchicină după sindrom coronarian acut
COLCOT	Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (colchicină 0,5 mg/zi post-infarct)
COMPASS	Rivaroxaban în doză mică + aspirină („dual pathway”)
CONVINCE	Colchicină cronică în AVC non-cardioembolic
COPPS	Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome
COPS	Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome
COURAGE	PCI + terapie medicală optimă vs terapie medicală optimă în boala coronariană stabilă
CRISP-CT	Cardiovascular RISk Prediction using Computed Tomography (FAI pericoronarian)
DAPA-CKD	Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease
DAPA-HF	Dapagliflozin în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă
DELIVER	Dapagliflozin în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă/păstrată
EMPA-KIDNEY	Empagliflozin în boala renală cronică
EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin la pacienți cu diabet zaharat tip 2

EMPEROR-Preserved/ -Reduced	Empagliflozin în insuficiența cardiacă (FE păstrată / redusă)
ENTRACTE	Tocilizumab vs etanercept – siguranță cardiovasculară în artrita reumatoidă
EVAPORATE	Icosapent etil – regresia plăcii (CCTA)
FAME	PCI ghidată prin rezerva de flux fracțional (FFR)
FIDELIO-DKD / FIGARO-DKD	Finerenonă în boala renală diabetică (DZ tip 2)
FLOW	Semaglutidă în boala renală cronică la pacienți cu DZ tip 2
FOURIER	Evolocumab (inhibitor PCSK9) și evenimente cardiovasculare
GLAGOV	Evolocumab – regresia aterosclerozei coronariene (IVUS)
HERMES	Ziltivekimab (anti-IL-6) în HFpEF/HFmrEF (NCT05636176)
HORIZON	Pelacarsen (ASO anti-Lp(a))
HPS2-THRIVE	Niacină cu eliberare prelungită + laropiprant la pacienți cu risc înalt
IAMI	Vaccinare antigripală după infarct miocardic
IMPROVE-IT	Ezetimib adăugat la statină după sindrom coronarian acut
INTERHEART	Factori de risc asociați infarctului miocardic în 52 de țări
ISCHEMIA	Strategie invazivă vs conservatoare în boala coronariană stabilă
IVORY	Ziltivekimab – reducerea inflamației vasculare în sindroame coronariene
JUPITER	Rosuvastatină la persoane cu hsCRP crescut și LDL normal
LEADER	Liraglutidă și evenimente cardiovasculare în DZ tip 2
LILACS	IL-2 în doză mică / expansiunea limfocitelor T reglatoare
LoDoCo2	Low-Dose Colchicine 2 (colchicină în boala coronariană cronică)
MAESTRO-NASH	Resmetirom în NASH cu fibroză hepatică
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (studiu de cohortă)
MIRACL	Atorvastatină în sindromul coronarian acut
MR-INFORM	Perfuzie CMR vs FFR pentru ghidarea revascularizării
MRC-ILA Heart	Anakinra (anti-IL-1) post-infarct miocardic
N-TA3CT	Doxiciclină în anevrismul de aortă abdominală
ODYSSEY OUTCOMES	Alirocumab după sindrom coronarian acut
ORFAN	Studiu Oxford al FAI pericoronarian și riscului rezidual (Lancet 2024)
ORION (-4, -10, -11)	Inclisiran (siRNA anti-PCSK9)
PACMAN-AMI	Alirocumab – regresia aterosclerozei după infarct miocardic
PDAY	Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth
PEGASUS- TIMI 54	Ticagrelor 60 mg pe termen lung după infarct miocardic
PESA	Progression of Early Subclinical Atherosclerosis

PLATO	Ticagrelor vs clopidogrel în sindromul coronarian acut
PREDIMED	Dietă mediteraneană (prevenția evenimentelor cardiovasculare/ diabetului)
PREVENT	Predicting Risk of cardiovascular disease EVENTs (ecuațiile de risc AHA, 2023)
PROG-IMT	Proiect colaborativ asupra valorii predictive a grosimii intimă-medie
PROMINENT	Pemafibrat (scăderea trigliceridelor) și riscul cardiovascular
PROSPECT	Studiu prospectiv al istoriei naturale a aterosclerozei coronariene (IVUS)
REDUCE-IT	Icosapent etil 4 g/zi – reducerea evenimentelor cardiovasculare
RENEWAL	Etanercept în insuficiența cardiacă cronică (terapie anticitokină)
REPRIEVE	Pitavastatină în prevenția cardiovasculară la persoane cu HIV
RESCUE	Ziltivekimab fază 2 (risc aterosclerotic înalt + hsCRP crescut)
REVERSAL/ SATURN	Statină intensivă – progresia/regresia aterosclerozei coronariene
SAVE	CPAP în apneea obstructivă de somn (prevenția evenimentelor cardiovasculare)
SCORE2	Systematic COronary Risk Evaluation 2 (variante: SCORE2-OP, SCORE2-Diabetes)
SCOT-HEART	CCTA în evaluarea anginei stabile
SELECT	Semaglutidă (CV outcomes) la persoane cu obezitate fără diabet
SOLID-TIMI 52	Darapladib (inhibitor Lp-PLA2)
SOUL	Semaglutidă orală și evenimente cardiovasculare în DZ tip 2
STEP-HFpEF	Semaglutidă în HFpEF asociată obezității
STRENGTH	Acizi grași omega-3 (EPA+DHA) și riscul cardiovascular
SUMMIT	Tirzepatidă în HFpEF asociată obezității
SURMOUNT-1	Tirzepatidă în tratamentul obezității
SUSTAIN-6	Semaglutidă și evenimente cardiovasculare în DZ tip 2
SYNTAX	PCI vs by-pass aorto-coronarian în boala coronariană complexă
THEMIS	Ticagrelor în boala coronariană stabilă cu diabet
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
VCU-ART/ VCU-ART2	Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial (post-STEMI)
VERVE-101/-102/-201/-301	Editare genomică in vivo: PCSK9 (101/102), ANGPTL3 (201), Lp(a)/LPA (301)
VIP-S	Anti-IL-17 (inflamația vasculară în psoriazisul în placă moderat-sever)
VIVA	VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis
ZEUS	Ziltivekimab (anti-IL-6) – evenimente cardiovasculare (NCT05021835)

CUPRINS

Capitolul 1. Regândirea bolilor cardiace aterosclerotice 3
1.1. Introducere 4
1.2. Perspectiva tradițională asupra aterosclerozei și limitările acesteia 6
1.2.1. Modelul lipidic clasic 6
1.2.2. Limitele modelului exclusiv lipidic 6
1.2.3. Heterogenitatea fenotipică a plăcii aterosclerotice 7
1.3. Perspectivă istorică: de la Virchow la imunocardiologie 8
1.3.1. Originile inflamatorii ale conceptului 8
1.3.2. De la biologie celulară la imunologie vasculară 8
1.3.3. Emergența imunocardiologiei 9
1.4. Cum leagă inflamația colesterolul de evenimentul clinic 10
1.4.1. Retenția și modificarea lipoproteinelor în intima arterială 10
1.4.2. Disfuncția endotelială și recrutarea celulară 11
1.4.3. Inflamazomul NLRP3 și axa IL-1β / IL-6 / hsCRP 11
1.4.4. Eferocitoza, moartea celulară programată și formarea miezului necrotic 12
1.4.5. Imunitate adaptativă, imunitate antrenată și clonalitate hematopoietică 12
1.5. Revoluția inflamației: validare clinică și risc inflamator rezidual 14
1.5.1. Biomarkerii inflamatori în stratificarea riscului 14
1.5.2. Validarea clinică a ipotezei inflamatorii 15
1.5.3. Meta-analize recente și magnitudinea efectului antiinflamator 16
1.5.4. Noile fronturi: ZEUS, ARTEMIS și terapii viitoare 16
1.6. Implicații pentru prevenție, prognostic și tratament 18
1.6.1. Strategia dublă: control lipidic agresiv + control al inflamației reziduale 18
1.6.2. Identificarea pacientului cu risc inflamator rezidual 19
1.6.3. Intervenții asupra stilului de viață: terapie anti-inflamatorie nefarmacologică 19
1.6.4. Terapii antiinflamatoare în prevenția secundară 19
1.6.5. Specificități la femei, vârstnici și populații cu risc special 20
1.6.6. Stratificare integrată cardio-reno-metabolică 21
1.7. Concluzii 22

Capitolul 2. Peisajul imunologic al peretelui arterial 29
2.1. Introducere în disfuncția endotelială 29
2.2. Factorii de risc și inițierea leziunii endoteliale 31
2.2.1. Convergența factorilor clasici asupra endoteliului 31
2.2.2. Fumatul 31
2.2.3. Hipertensiunea arterială 32
2.2.4. Diabetul zaharat și hiperglicemia 32
2.2.5. Dislipidemia 32

2.2.6. Obezitatea și sindromul metabolic ... 33
2.2.7. Factori de risc non-tradiționali ... 33
2.3. Compartimentele imunologice ale peretelui arterial ... 35
2.3.1. Intima – locul aterogenezei incipiente ... 35
2.3.2. Glicocalixul endotelial – bariera negată ... 35
2.3.3. Media – celule musculare netede cu plasticitate fenotipică ... 35
2.3.4. Adventicea – compartimentul imun stratificat ... 36
2.3.5. Comunicarea bidirecțională inside-out și outside-in ... 36
2.4. Celulele imune ale nișei aterogene ... 38
2.4.1. Monocitele și macrofagele – actorii principali ... 38
2.4.2. Limfocitele T – orchestratorii imunității adaptative ... 38
2.4.3. Limfocitele B – protector versus patogen ... 39
2.4.4. Neutrofilele și NETs – actorii emergenți ... 39
2.4.5. Celulele dendritice, mastocitele și natural killer ... 40
2.5. Din endoteliu normal la leziuni ATS ... 41
2.5.1. Hemodinamica și mecanotransducția ... 41
2.5.2. Cei șase pași ai aterogenezei incipiente ... 41
2.5.3. De la endoteliu sănătos la leziune formată ... 42
2.6. Inflamazomul, DAMPs și inflamația nerezolvată ... 44
2.6.1. Inflamazomul NLRP3 – senzor central al aterogenezei ... 44
2.6.2. Inflamația nerezolvată – eșecul rezoluției ca mecanism patogenic . 44
2.6.3. Implicații terapeutice: nu doar opriți inflamația, ci stimulați rezoluția ... 45
2.7. Imunometabolismul peretelui arterial ... 45
2.7.1. Reprogramarea metabolică a celulelor imune ... 45
2.7.2. Imunitatea antrenat ă – memoria epigenetică a imunității înnăscute 46
2.7.3. Implicații practice ... 46
2.8. Fenotipuri inflamatorii induse de factori non-tradiționali ... 47
2.8.1. Boli autoimune și inflamatorii sistemice ... 47
2.8.2. Boala cronică de rinichi – un model patogenic distinct ... 47
2.8.3. Microbiota intestinală și axa intestin-vas ... 47
2.8.4. Apnee obstructivă, stres, poluare, somn deficitar ... 48
2.9. Dimensiunea clinică: evaluarea și reversibilitatea disfuncției endoteliale . 49
2.9.1. Metode funcționale de evaluare a disfuncției endoteliale ... 49
2.9.2. Biomarkeri circulanți ai disfuncției endoteliale ... 49
2.9.3. Reversibilitatea disfuncției endoteliale ... 50
2.10. Concluzii ... 51

Capitolul 3. Căile moleculare ale inflamației în ateroscleroză ... 58
3.1. Introducere ... 58
3.2. Inflamația – fundația procesului aterosclerotic ... 60
3.2.1. Disfuncția endotelială ca eveniment inițial ... 60
3.2.2. Formarea celulelor spumoase și amplificarea inflamatorie ... 60
3.2.3. Bucla amplificatoare LDL–oxidare–inflamație ... 60

3.3. Citokine: organizatori ai evoluției plăcii 61
3.3.1. Taxonomie funcțională 61
3.3.2. Axa IL-1β – IL-6 – hsCRP: nucleul molecular al riscului inflamator .. 61
3.3.3. Validare clinică: dovada cauzală 62
3.4. Chemokine și axele chemokină–receptor 63
3.4.1. Navigatori ai infiltrării celulare 63
3.4.2. Ce am învățat din țintirea chemokinelor 63
3.4.3. Chemokine ca biomarkeri prognostici 64
3.5. Căi centrale de semnalizare inflamatorie 66
3.5.1. Inflamazomul NLRP3 – senzor central 66
3.5.2. Inflamazomul AIM2 – senzorul ADN citoplasmatic 66
3.5.3. NF-κB – nod transcripțional critic 66
3.5.4. IL-6 / JAK / STAT3 – axa cauzală a riscului inflamator 67
3.5.5. mTORC1 şi crosstalk-ul metabolic cu NF-κB 67
3.6. Imunometabolismul în ateroscleroză 69
3.6.1. Reprogramare metabolică și polarizare imună 69
3.6.2. Senzori metabolici 70
3.6.3. Lp(a) ca exemplu de moleculă imunometabolică 70
3.7. Epigenetică și imunitatea antrenată în răspunsul aterosclerotic 71
3.7.1. Conceptul de imunitate antrenată 71
3.7.2. Mecanisme epigenetice și metabolice 71
3.7.3. Implicații clinice: memoria metabolică și riscul rezidual 71
3.8. Interacțiuni celulare și microambientul leziunii 72
3.8.1. Dialogul endoteliu–macrofage–SMC–limfocite 72
3.8.2. Matrice extracelulară, DAMPs și mecanotransducție 72
3.8.3. Plachetele ca actori inflamatori 73
3.9. Căile rezolutive ale inflamației în ateroscleroză 74
3.9.1. Rezoluția – program biologic activ 74
3.9.2. Non-resolving inflammation – marca aterosclerozei avansate 74
3.9.3. Treg, IL-10, TGF-β și macrofagele pro-rezolutive 74
3.10. Căi inflamatorii ca ținte terapeutice – de la concept la trial 75
3.10.1. Validarea ipotezei inflamatorii 75
3.10.2. Colchicina - prima terapie antiinflamatoare cardiovasculară generică 75
3.10.3. Programul ziltivekimab – ZEUS, ARTEMIS, HERMES 76
3.10.4. Ținte emergente şi pacientul potrivit 79
3.11. Cascada integrată a progresiei plăcii 80
3.12. Concluzii și legătura cu capitolele următoare 81

Capitolul 4. Imunitatea adaptativă în ateroscleroză şi frontiera vaccinală 88
4.1. Introducere – de la inflamație generică la imunitate antigen-specifică 89
4.1.1. De ce imunitatea înnăscută nu este de ajuns 90
4.1.2. Ateroscleroza ca boală autoimună de joasă intensitate – conceptul și dovezile 91

4.1.3. Implicații terapeutice – de la modulare antigen-nespecifică la modulare antigen-specifică 92
4.2. Limfocitele T în placa aterosclerotică – taxonomie funcțională 93
4.2.1. Th1 – driverul proinflamator dominant 94
4.2.2. Th17 – dualitatea proinflamatorie/reparatorie 94
4.2.3. Th2 – efectul predominant atero-protector 95
4.2.4. Limfocitele T reglatoare (Treg) și ex-Treg – pivotul homeostazic.. 95
4.2.5. Limfocitele T CD8+ și citotoxicitatea în placă 96
4.2.6. Limfocitele T neconvenționale – γδ T, MAIT, iNKT 96
4.3. ApoB-100 ca autoantigen central – caracterizarea moleculară 99
4.3.1. Identificarea epitopilor ApoB imunogenici – abordări in silico și experimentale 99
4.3.2. Prezentarea MHC-II și haplotipurile HLA – relevanța pentru aplicabilitatea umană 100
4.3.3. Anticorpii anti-OxLDL și anti-MDA-ApoB – dualitate protectoare/patogenă 101
4.3.4. Structurile limfoide terțiare adventiceale (ATLO) – ganglioni ectopici perivasculari 101
4.4. Limfocitele B și imunitatea umorală în ateroscleroză 103
4.4.1. Limfocitele B-1 și IgM natural anti-OxLDL – protectorul natural 103
4.4.2. Limfocitele B-2 și IgG anti-OxLDL – patogenul T-dependent 104
4.4.3. Limfocitele B reglatoare (Bregs) 104
4.4.4. Centre germinative aterosclerotice și maturarea afinității anti-ApoB 104
4.5. Imunometabolismul limfocitar și imunitate antrenată adaptativă 105
4.5.1. mTORC1, AMPK și polarizarea T 105
4.5.2. Hiperlipidemie, hiperglicemie și reprogramare T 106
4.5.3. Imunitatea antrenată și componenta epigenetică 106
4.5.4. Conexiunea cu CHIP și hematopoieza clonală 106
4.6. Frontiera vaccinală în ateroscleroză – clasificare strategică 107
4.6.1. Vaccinuri anti-PCSK9 (imunizare activă efectoare) 108
4.6.2. Vaccinuri tolerogenice anti-ApoB (imunizare „inversă”) 109
4.6.3. Vaccinuri-țintă alternative – CETP, ANGPTL3, Lp(a), TMAO ... 110
4.7. Terapii celulare – CAR-Treg și expansiunea Treg vasculari 113
4.7.1. Anti-OxLDL CAR-Treg – proof-of-concept 2025 113
4.7.2. IL-2 muteine cu afinitate CD25-selectivă – expansiunea Treg in vivo114
4.7.3. Orticumab – anticorp anti-OxLDL recombinant 114
4.7.4. Alte strategii emergente – extracellular vesicles, miARN și antrenare epigenetică 115
4.7.5. Aspecte de proiectare a construcției CAR pentru aplicații cardiovasculare 115
4.7.6. Provocările logistice ale terapiei celulare cardiovasculare 116
4.7.7. Convergența vaccinării tolerogenice și terapiei celulare 117
4.8. Imunosenescența, CHIP și conexiunea cu imunitatea adaptativă 117

4.8.1. Senescența timică și reducerea repertoriului T naive 117
4.8.2. CHIP și inflamația clonală – actualizare 2026..... 118
4.8.3. Implicații pentru pacientul vârstnic și subgrupul vârstnic-fragil ... 118
4.9. Implicații clinice și operaționale – unde suntem în 2026 119
4.9.1. Ce putem face astăzi – modularea indirectă a răspunsului T..... 119
4.9.2. Ce trebuie să anticipăm – orizontul 2027–2030 120
4.9.3. Cui ne adresăm – selecția pacientului pilot 121
4.9.4. Provocări reglatorii și etice..... 121
4.10. Limite, controverse și agenda de cercetare..... 123
4.10.1. Heterogenitatea HLA și aplicabilitatea cross-populații 123
4.10.2. Riscul autoimun „de revers” 123
4.10.3. Durabilitatea răspunsului și nevoia de boost-uri..... 124
4.10.4. Lipsa biomarkerilor serici simpli..... 124
4.10.5. Costul și accesibilitatea globală..... 124
4.10.6. Agenda de cercetare prioritară pentru deceniul 2026–2035 124
4.11. Concluzii 125
4.12. Anexă – Viniete clinice ilustrative 126

Capitolul 5. Imagistica modernă a inflamației și vulnerabilității de placă.... 140
5.1. Introducere – de ce imagistica a devenit decisivă în cardiologia preventivă . 141
5.1.1. De la stenoză la fenotipul plăcii – schimbarea paradigmei..... 142
5.1.2. Ce înseamnă „placă vulnerabilă” în 2026 – actualizarea definiției 148
5.1.3. Imagistică anatomică, funcțională și inflamatorie – o trinitate complementară..... 149
5.2. Scorul de calciu coronarian (CAC) – testul cu cel mai bun raport cost/beneficiu..... 151
5.2.1. Ce vede – scorul Agatston și interpretarea sa 151
5.2.2. „Power of zero” – CAC = 0 ca reclasificator de risc 152
5.2.3. Când îl cer – populația țintă și momentul 153
5.2.4. Ce fac cu rezultatul – algoritm decizional 153
5.2.5. Limitele tehnice și operaționale..... 154
5.3. Angio-CT coronariană (CCTA) – standardul actual de primă linie 154
5.3.1. Ce vede CCTA – anatomie coronariană non-invazivă cu rezoluție submilimetrică 155
5.3.2. Caracteristicile plăcii de risc înalt (HRP) la CCTA..... 155
5.3.3. CT-FFR – adăugarea valorii funcționale fără cateterism..... 156
5.3.4. Cuantificarea volumetrică AI – Cleerly, HeartFlow Plaque Analysis 157
5.3.5. Când o cer și ce fac cu rezultatul 158
5.3.6. Limitele CCTA 160
5.4. PET cardiovascular – perfuzie, inflamație și activitate metabolică..... 161
5.4.1. PET-MPI – perfuzia miocardică cuantificabilă 161
5.4.2. ^{18}F-FDG-PET – inflamația vasculară activă 162
5.4.3. ^{18}F-NaF-PET – microcalcificările active ca semnătură a plăcii vulnerabile 163

5.5. Fat attenuation index – măsurarea inflamației perivasculare ca biomarker imagistic 164
5.5.1. Conceptul biologic – țesutul adipos perivascular ca senzor inflamator 164
5.5.2. CRISP-CT – validarea inițială (Lancet 2018) 164
5.5.3. ORFAN – validarea clinică la scară largă (Lancet 2024) 165
5.5.4. CaRi-Heart Risk – integrarea AI 165
5.5.5. Orticumab – primul exemplu de „FAI-guided drug development” 166
5.5.6. Limitele FAI 166
5.6. Rezonanța magnetică cardiacă (CMR) – anatomie, perfuzie, caracterizare tisulară 167
5.6.1. Ce vede CMR – multimodalitate într-o singură examinare 167
5.6.2. CMR pentru ischemie – perfuzia de stres farmacologic 168
5.6.3. Mapping tisular – T1, T2 și ECV ca biomarkeri inflamatori și fibrotici 168
5.6.4. Late gadolinium enhancement (LGE) – tipologia pattern-urilor 169
5.6.5. MINOCA – algoritmul CMR-driven 169
5.6.6. CMR în cardio-oncologie 170
5.6.7. Limitele CMR 170
5.7. Tomografia de coerență optică (OCT) – rezoluție 10 µm a peretelui coronarian 171
5.7.1. Principiul fizic și operațional 171
5.7.2. Ce vede OCT – caracterizarea morfologică detaliată 172
5.7.3. Ce nu vede OCT 172
5.7.4. Trialuri pivotale – PROSPECT, PROSPECT II, PROSPECT ABSORB 173
5.7.5. Studiul PREVENT 174
5.7.6. ILUMIEN III/IV – OCT-guided PCI vs. angiography-guided 175
5.8. Imagistica ultrasonografică intracoronariană – IVUS, IVUS-VH și NIRS-IVUS 176
5.8.1. IVUS și IVUS-VH – bazele tehnologice 176
5.8.2. Comparație IVUS / IVUS-VH versus OCT 177
5.8.3. Ce vede NIRS-IVUS 179
5.8.4. Lipid Rich Plaque Study (Waksman, Lancet 2019) 180
5.8.5. Indicații clinice 180
5.9. Imagistica funcțională – FFR invaziv, iFR/RFR, CT-FFR, eco-stres, SPECT 181
5.9.1. FFR invaziv – standardul de aur funcțional 181
5.9.2. iFR și RFR – alternative non-hiperemice la FFR 182
5.9.3. CT-FFR – variantă non-invazivă 182
5.9.4. Eco-stres (dobutaminică, exercițiu) – modalitatea accesibilă 182
5.9.5. SPECT MPI – rolul rezidual 183
5.9.6. Sinteză operațională pentru clinician 183
5.10. Algoritmul integrat – cum aleg testele într-o secvență optimă 184

5.10.1. Scenariul A – pacient asimptomatic în prevenție primară 185
5.10.2. Scenariul B – pacient simptomatic cu suspiciune SCC 186
5.10.3. Scenariul C – sindrom coronarian acut sau post-IMA 186
5.10.4. Principii integratoare ale celor trei scenarii 187
5.11. Imagistica în populații speciale 187
5.11.1. Femeia – predominanța mecanismelor non-stenotice 188
5.11.2. Pacientul cu diabet zaharat tip 2 188
5.11.3. Boala renală cronică 188
5.11.4. Pacientul vârstnic 189
5.11.5. Pacientul cu condiții inflamatorii cronice sau HIV+ 189
5.12. Frontiera 2027–2030 – AI, photon-counting CT, imagistică hibridă 190
5.12.1. Inteligența artificială în imagistica cardiovasculară 190
5.12.2. Photon-counting CT – generația următoare a CT cardiac 190
5.12.3. Imagistica hibridă PET-MR și OCT-NIRS combinat 191
5.12.4. Microimagistica intravasculară emergentă 191
5.13. Concluzii 194
5.14. Anexă – Viniete clinice 195

Capitolul 6. Evoluția aterosclerozei 211
6.1. Introducere 211
6.2. Istoria naturală a leziunii aterosclerotice 213
6.2.1. Striurile lipidice 213
6.2.2. Leziunea intermediară și fibroateromul 213
6.2.3. Stadiile AHA și clasificarea modernă 214
6.3. Fenotipurile de placă: stabilă vs vulnerabilă 215
6.3.1. Placa fibrocalcifică stabilă 215
6.3.2. Fibroteromul cu capac fibros subțire (TCFA) 215
6.3.3. Placa erozivă 216
6.3.4. Noduli calcificați 218
6.3.5. Plăci vindecate – semnificația leziunilor stratificate 217
6.4. Hemoragia intraplacă, vindecarea și remodelarea 219
6.4.1. Hemoragia intraplacă – accelerator al progresiei 219
6.4.2. Remodelarea pozitivă vs negativă (Glagov) 219
6.4.3. Cicluri de leziune-vindecare: progresia episodică 219
6.5. Calcificările plăcii: micro vs macro 220
6.5.1. Microcalcificări – element activ al vulnerabilității 220
6.5.2. Macrocalcificări – stabilizator structural 221
6.5.3. Paradoxul calcificării – statine și densitate calcică 221
6.6. Mecanisme inflamatorii în destabilizarea plăcii și în sindroamele coronariene acute 222
6.6.1. Inflamazomul NLRP3 222
6.6.2. Interleukina-1β (IL-1β) 222
6.6.3. Interleukina-6 (IL-6) 223
6.6.4. TNF-α 223

6.6.5. Interleukina-18 (IL-18) 223
6.6.6. Chemokinele în sindromul coronarian acut 224
6.6.7. Celule imune în sindromul coronarian acut 224
6.7. Ipoteza plăcii: anatomie, mecanobiologie și risc 226
6.7.1. De la stenoza critică la placa vulnerabilă neobstructivă 226
6.7.2. Mecanobiologia vasculară – convergența forțelor fizice 226
6.8. Evaluarea plăcii vulnerabile în practică 227
6.8.1. Imagistică invazivă (OCT, IVUS, NIRS) 227
6.8.2. Imagistică non-invazivă (CCTA, PET, RMN) 227
6.8.3. Biomarkeri inflamatori și de leziune 228
6.9. Evoluția plăcii sub tratament 230
6.9.1. Terapiile hipolipemiante și regresia plăcii 230
6.9.2. Terapiile antiinflamatorii și stabilizarea plăcii 231
6.9.3. Terapii cardio-metabolice cu efect imagistic asupra plăcii 231
6.10. Concluzii – de la biologia plăcii la managementul clinic 232

Capitolul 7. Inflamația sistemică și riscul cardiovascular 239
7.1. Introducere 239
7.2. Markeri inflamatori la pacienții cu sindroame coronariene 241
7.2.1. Proteina C reactivă înalt sensibilă (hsCRP) 242
7.2.2. hsCRP în sindroamele coronariene cronice vs acute 244
7.2.3. Citokine inflamatorii: IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18, TNF-α 246
7.3. Leucocitele și indicii hematologici de inflamație 250
7.3.1. Raportul neutrofile/limfocite (NLR) 250
7.3.2. PLR, SII și alți indici compoziți 250
7.4. Fibrinogenul 251
7.5. Galectina-3 252
7.6. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) 253
7.7. Metaloproteinazele matriceale (MMP-9, MMP-2) și markerii proteolitici ... 254
7.8. GlycA – un nou biomarker compozit al inflamației 255
7.9. Recomandările ghidurilor actuale ESC și ACC/AHA privind inflamația cardiovasculară 258
7.9.1. Ghidul ESC 2024 pentru sindroamele coronariene cronice (SCC) 258
7.9.2. Ghidul ESC 2023 pentru sindroamele coronariene acute (SCA)... 259
7.9.3. Ghidul ACC/AHA 2023 pentru boala coronariană cronică (SCC)..... 259
7.9.4. Declarația științifică ACC 2025 privind inflamația și boala cardiovasculară 259
7.9.5. Ghidul ACC/AHA 2025 pentru sindroamele coronariene acute ... 260
7.9.6. Trialul CLEAR-SYNERGY (OASIS 9) – recalibrarea optimismului asupra colchicinei post-SCA 261
7.10. Integrarea clinică a biomarkerilor inflamatori – algoritm decizional 262
7.11. Limitări ale biomarkerilor inflamatori în predicția clinică 265
7.12. Concluzii 266

Capitolul 8. Frontiera terapeutică: țintirea inflamației 274
8.1. Introducere: de ce țintim inflamația? 274
8.1.1. Riscul inflamator rezidual – un concept clinic operațional 274
8.1.2. Când devine rațional să țintim inflamația? 275
8.2. Ținte inflamatorii majore în ateroscleroză 276
8.2.1. Inflamazomul NLRP3 și axa IL-1 276
8.2.2. IL-6 și axa IL-1–IL-6–hsCRP 277
8.2.3. TNF-α și alte citokine 277
8.2.4. Chemokine și celulele imune 278
8.3. Biomarkeri ai riscului inflamator rezidual 280
8.3.1. hsCRP – cel mai practic biomarker 280
8.3.2. IL-6 – mai aproape de mecanismul cauzal 280
8.3.3. Biomarkeri emergenți: GlycA, GDF-15, neopterin, suPAR 281
8.3.4. Fenotipare multimodală – viziunea ZEUS și dincolo de ea 281
8.4. Dovezi clinice pentru țintirea inflamației 282
8.4.1. CANTOS – „proof-of-concept" istoric pentru blocada IL-1β 282
8.4.2. Colchicina – cea mai practică terapie antiinflamatoare 283
8.4.3. Tocilizumab – blocada IL-6R în SCA 284
8.4.4. Ziltivekimab – frontiera anti-IL-6 și trialul ZEUS 285
8.4.5. Dovezi imagistice și efecte asupra biologiei plăcii 286
8.5. Cine și când ar putea beneficia? Stratificarea pacientului 287
8.5.1. Profilul pacientului inflamma-high / LDL-low 287
8.5.2. Rolul comorbidităților proinflamatorii 288
8.5.3. Integrarea ghidurilor ESC, ACC/AHA și FDA 289
8.5.4. Imagistica și selecția pacientului 290
8.6. Riscuri, monitorizare și limitări 291
8.6.1. Riscurile terapiei antiinflamatoare specifice 291
8.6.2. Monitorizarea în practica reală 292
8.6.3. Stilul de viață și inflamația reziduală 293
8.6.4. De ce nu toți pacienții? 293
8.7. Țintirea inflamației în context: combinația cu LDL-C și antitrombotic 294
8.7.1. Axa lipidică – fundația prevenției secundare 294
8.7.2. Axa antitrombotică – controlul trombozei 295
8.7.3. Axa antiinflamatorie – al treilea pilon 295
8.7.4. Conceptul de prevenție secundară pe termen lung 296
8.8. Perspective viitoare 297
8.8.1. Pipeline-ul terapeutic – molecule și strategii noi 297
8.8.2. Imagistica inflamației vasculare 298
8.9. Concluzii 300

Capitolul 9. Mecanisme inflamatorii în sindroamele coronariene acute 309
9.1. Introducere: sindromul coronarian acut ca eveniment imunoinflamator 309
9.1.1. Paradoxul inflamației post-infarct – dualitate funcțională 310

9.1.2. De ce SCA necesită o abordare distinctă față de boala coronariană cronică 311
9.2. Substratul patogenic – destabilizarea plăcii și tromboinflamația coronariană 312
9.2.1. Mecanisme de destabilizare – ruptură, eroziune, nodul calcificat . 312
9.2.2. Biologia plăcii ca rețea celulară și moleculară 313
9.2.3. Triggerele de activare: PAMPs, DAMPs și cristale de colesterol . 313
9.3. Mediatorii moleculari ai inflamației în SCA 315
9.3.1. Axa NLRP3 → IL-1β/IL-18 – nodul amonte al cascadei 315
9.3.2. IL-6 – hub-ul central al inflamației sistemice 317
9.3.3. TNF-α – citokină pleiotropă cu rol controversat terapeutic 317
9.3.4. Chemokinele – orchestratorii traficului leucocitar 318
9.3.5. MMP-9 și remodelarea matriceală 318
9.4. Imunitatea celulară în SCA – celulele efectoare și reglatoare 319
9.4.1. Monocite și macrofage – polarizare și plasticitate 320
9.4.2. Neutrofilele și NETosis – efectori critici ai tromboinflamației 320
9.4.3. Limfocitele T – efectori, reglatori și disfuncția imună adaptativă . 321
9.4.4. Celule reglatoare și axa de rezoluție 321
9.5. Biomarkerii inflamatori în SCA – aplicații clinice și limitări 322
9.5.1. hsCRP – biomarkerul standard cu particularități acute 322
9.5.2. IL-6 – biomarker mai apropiat de mecanism 323
9.5.3. Indicele neutrofile/limfocite (NLR) și indici compoziți 323
9.5.4. Biomarkeri locali și imagistici – frontiera coronariană specifică .. 324
9.5.5. Aplicabilitatea clinică – ce măsurăm, când și de ce 324
9.6. Strategii terapeutice validate – efectele antiinflamatoare ale terapiei standard 325
9.6.1. Statinele – pilonul cu efecte pleiotropice antiinflamatoare 326
9.6.2. Aspirina – efecte antiinflamatoare dependente de doză 326
9.6.3. Inhibitorii PCSK9 – efecte dincolo de LDL-C 327
9.6.4. Ezetimibul – efect antiinflamator complementar 327
9.6.5. Colchicina – antiinflamator dedicat cu validare clinică 327
9.7. Strategii inovatoare și investigaționale – frontiera antiinflamatoare în SCA 329
9.7.1. Inhibitorii NLRP3 – molecule orale cu specificitate înaltă 330
9.7.2. Inhibitorii IL-1 – canakinumab, anakinra, goflikicept 330
9.7.3. Inhibitorii IL-6 – tocilizumab, ziltivekimab, sarilumab 331
9.7.4. Imunomodulare prin IL-2 low-dose – expansiunea Tregs 333
9.7.5. Inhibitorii NETosis – PAD4 ca țintă emergentă 333
9.7.6. Imunoterapii adaptative – anticorpi anti-OxLDL, CAR-Tregs 334
9.7.7. C-reactive protein apheresis – strategia non-farmacologică 334
9.7.8. Direcții emergente – medicina de precizie și AI 335
9.8. Aplicabilitate operațională – integrarea ghidurilor ESC 2023 și ACC/AHA 2025 336
9.8.1. Ghidul ESC 2023 pentru SCA 337

9.8.2. Ghidul ACC/AHA 2025 pentru SCA 337
9.8.3. Declarația științifică ACC 2025 privind inflamația în boală CV ATS.338
9.8.4. Cadru operațional propus – algoritm decizional în SCA 338
9.9. Limitări, lacune de cunoaștere și perspective de viitor 342
9.9.1. Limitări metodologice ale trialurilor curente 342
9.9.2. Lacune în înțelegerea biologiei pacientului individual 342
9.9.3. Probleme nerezolvate în siguranță pe termen lung 343
9.9.4. Bariere de implementare clinică 343
9.9.5. Direcții emergente – următorul deceniu 344
9.10. Concluzii 345

Capitolul 10. Riscul rezidual cardiovascular 358
10.1. Introducere – de ce persistă riscul cardiovascular după controlul LDL-C 358
10.2. Definirea riscului rezidual – concepte, taxonomie, importanță clinică .. 360
10.2.1. Componentele riscului cardiovascular rezidual 360
10.2.2. De ce taxonomia operațională este utilă clinic 361
10.3. Riscul lipidic rezidual – T6, colesterol remanent, Lp(a), ApoB, non-HDL-C. 364
10.3.1. Lipoproteinele bogate în trigliceride și colesterolul remanent ... 364
10.3.2. Lipoproteina(a) – risc lipidic rezidual genetic 365
10.3.3. ApoB și non-HDL-colesterolul – markerii integrativi 366
10.4. Riscul inflamator rezidual – hsCRP, IL-6 și axa terapeutică antiinflamatoare 368
10.4.1. Substratul biologic – axa IL-1β/IL-18 → IL-6 → hsCRP 369
10.4.2. Biomarkeri – hsCRP, IL-6 și indici compoziți 369
10.4.3. Validarea terapeutică – de la CANTOS la ZEUS 369
10.4.4. Recomandări operaționale și ghidare clinică 370
10.5. Riscul trombotic rezidual – activarea plachetelor, coagulare, strategii antitrombotice extinse 372
10.5.1. Mecanisme – interfața placă-plachete-coagulare 373
10.5.2. Validare terapeutică – strategii antitrombotice extinse 373
10.5.3. Strategia „dual pathway inhibition" – paradigma actuală 374
10.5.4. Conceptul de „dimensiune complementară" – implicații clinice. 374
10.6. Riscul metabolic și cardio-renal rezidual – DZ, sindrom metabolic, obezitate, (BCR) boală cronică de rinichi 376
10.6.1. Sindromul metabolic și diabetul ca multiplicatori ai riscului 376
10.6.2. Boala cronică de rinichi (BCR) – multiplicator independent al riscului 377
10.6.3. Revoluția terapeutică – iSGLT2 și GLP-1 RA 377
10.6.4. Recomandări ghiduri – ESC 2023 DM și ACC/AHA 2025 379
10.7. Cum evaluăm practic riscul rezidual – biomarkeri, fenotip, imagistică. 380
10.7.1. Panoul multimarker – fenotipare biologică 380
10.7.2. Imagistica de placă și evaluarea funcțională 381
10.7.3. Fenotipuri clinice ale riscului rezidual 381
10.7.4. Principii operaționale – selecție inteligentă vs screening universal ...382

10.8. Implicații terapeutice – intervenții pentru fiecare componentă a riscului rezidual 383
10.8.1. Risc lipidic rezidual – escaladare ierarhizată 383
10.8.2. Risc inflamator rezidual – colchicină ± biologice viitoare 385
10.8.3. Risc trombotic rezidual – DAPT extins sau dual pathway 386
10.8.4. Risc metabolic-cardio-renal – terapii cu beneficii cumulative 387
10.8.5. Lecția trialurilor neutre – biological plausibility ≠ clinical benefit 388
10.9. Limite actuale și perspective – către medicina cardiovasculară de precizie .390
10.9.1. Limite conceptuale și operaționale 390
10.9.2. Limite metodologice ale trialurilor 391
10.9.3. Bariere de implementare 391
10.9.4. Perspective de viitor – medicina de precizie cardiovasculară..... 392
10.10. Concluzii și mesaje cheie ale capitolului..... 393

Capitolul 11. Medicina personalizată și viitorul în tratamentul aterosclerozei...402
11.1. Introducere – de la medicina standard la medicina cardiovasculară de precizie 402
11.1.1. De ce nu mai este suficient modelul clasic bazat doar pe factori de risc 402
11.1.2. Ce înseamnă medicina personalizată în ateroscleroză 403
11.1.3. Cele trei niveluri ale personalizării – risc, boală subclinică, alegerea terapiei 404
11.2. Identificarea precoce a pacientului cu risc 407
11.2.1. Cine merită evaluare extinsă – principiul selecției inteligente 407
11.2.2. Ateroscleroza subclinică drept fereastră de intervenție 409
11.2.3. De la scorurile clasice la reclasificarea riscului..... 409
11.3. Imagistica în medicina personalizată a aterosclerozei..... 411
11.3.1. Scorul de calciu coronarian (CAC) – instrumentul de referință .. 411
11.3.2. Ecografia carotidiană – placa și grosimea intimă-medie 412
11.3.3. Indicele gleznă-braț (ABI) – markerul aterosclerozei sistemice.. 412
11.3.4. Imagistica avansată – CCTA, FAI pericoronarian, OCT, RMN cardiacă..... 413
11.3.5. Limitele screeningului imagistic și riscul de supradiagnostic 414
11.4. Biomarkeri și fenotipare biologică 416
11.4.1. Biomarkeri lipidici – ApoB, Lp(a), colesterolul remanent, non-HDL-C 416
11.4.2. Biomarkeri inflamatori – hsCRP și semnături multimarker emergente 417
11.4.3. Proteomica, metabolomica și panourile multimarker emergente. 417
11.4.4. Ce biomarkeri sunt pregătiți pentru practică și care sunt încă la nivel experimental 418
11.5. Genomica și scorurile poligenice de risc..... 420
11.5.1. Formele monogenice versus riscul poligenic – două paradigme complementare..... 420

11.5.2. Scorurile poligenice de risc (PRS) și prevenția timpurie 421
11.5.3. Consensul ESC 2025 – PRS în practica clinică 421
11.5.4. Integrarea genomicii în deciziile clinice 424
11.5.5. Limite etnice, logistice și economice 424
11.6. Terapii personalizate actuale și emergente 425
11.6.1. Personalizarea tratamentului hipolipemiant – domeniul cel mai matur 425
11.6.2. Terapia antiinflamatoare ghidată de biomarkeri 426
11.6.3. Terapii bazate pe acizi nucleici – siRNA, ASO, mRNA 427
11.6.4. Terapie genică și editare genomică – VERVE-102 și frontiera 2025–2027 428
11.6.5. Nanomedicina și sisteme de livrare țintită 430
11.7. Inteligența artificială și integrarea multi-omică 432
11.7.1. AI pentru predicția riscului și fenotipare avansată 432
11.7.2. Integrarea datelor clinice, imagistice și omice 433
11.7.3. Riscuri și limite – opacitate, bias, validare externă 433
11.8. Limite actuale și bariere de implementare 435
11.8.1. Cost, accesibilitate și echitate 435
11.8.2. Validare clinică insuficientă pentru unele tehnologii 436
11.8.3. Supraîncărcarea informațională și necesitatea algoritmilor practici 437
11.9. Perspective – către medicina cardiovasculară 2030 438
11.9.1. Cum ar putea arăta pacientul aterosclerotic evaluat în 2030 438
11.9.2. De la tratament uniform la prevenție stratificată și dinamică 440
11.10. Concluzii și mesaje cheie ale capitolului 441

Capitolul 12. Determinanții stilului de viață și inflamația 452
12.1. Introducere – stilul de viață ca terapie antiinflamatoare de primă linie . 453
12.1.1. De ce determinanții comportamentali aparțin imunocardiologiei 454
12.1.2. Numitorul comun – convergența pe axa NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP 454
12.1.3. Îmbătrânirea inflamatorie și hematopoieza clonală (CHIP) 455
12.2. Adipozitatea viscerală și țesutul adipos ca organ imunoendocrin 456
12.2.1. Comutarea fenotipică – de la macrofage M2 la M1 și inflamația adipoasă 456
12.2.2. Adipokine – leptină, adiponectină și dezechilibrul inflamator 456
12.2.3. Țesutul adipos epicardic și perivascular – puntea către imagistica inflamației 457
12.2.4. Obezitatea „metabolic sănătoasă” – o categorie instabilă 457
12.3. MASLD – ficatul ca amplificator al inflamației sistemice 458
12.3.1. De la NAFLD la MASLD – noua nomenclatură 2023 458
12.3.2. Ficatul steatozic ca sursă de IL-6, CRP, fibrinogen și PAI-1 458
12.3.3. MASLD ca factor de risc cardiovascular independent 458
12.3.4. Frontiera terapeutică – resmetirom și agenții metabolici 459

12.4. Dieta ca modulator al inflamației 459
12.4.1. Dieta mediteraneană – PREDIMED și mecanismul antiinflamator...459
12.4.2. DASH și tiparele alimentare antiinflamatorii 460
12.4.3. Componente bioactive – omega-3, polifenoli, fibre 460
12.4.4. Indicele inflamator dietetic și alimentele ultraprocesate 461
12.4.5. Sarea, fructoza și produșii finali de glicare avansată..... 461
12.4.6. Restricția calorică, postul intermitent și alimentația cu fereastră de timp..... 461
12.5. Axa microbiom–intestin–vas și TMAO 463
12.5.1. Microbiomul intestinal ca organ metabolic 463
12.5.2. TMAO – de la colină și carnitină la riscul aterotrombotic 463
12.5.3. Permeabilitatea intestinală, LPS și endotoxemia metabolică 464
12.5.4. Acizii grași cu lanț scurt – brațul antiinflamator al microbiomului....464
12.5.5. Intervenții – de la dietă la inhibitorii de TMA-liază..... 464
12.6. Periodontita și inflamația cronică de focar..... 465
12.6.1. Boala parodontală ca sursă de bacteriemie și inflamație sistemică....465
12.6.2. Dovezi mecanistice și efectul tratamentului parodontal asupra endoteliului..... 465
12.6.3. Implicația clinică – căutarea focarelor inflamatorii cronice 466
12.7. Exercițiul fizic – antiinflamatorul endogen..... 466
12.7.1. Paradoxul IL-6 – citokina musculară versus citokina inflamatorie....466
12.7.2. Efectul antiinflamator cronic al antrenamentului 467
12.7.3. Sedentarismul ca factor de risc independent..... 467
12.7.4. Recomandările ESC privind activitatea fizică..... 467
12.8. Somnul și ritmul circadian 468
12.8.1. Durata și calitatea somnului – relația în formă de U cu inflamația 468
12.8.2. Apneea obstructivă de somn – hipoxie intermitentă și activarea NLRP3..... 468
12.8.3. Disrupția circadiană și sănătatea cardiovasculară..... 468
12.9. Fumatul, alcoolul, stresul psihosocial și poluarea..... 469
12.9.1. Fumatul și inflamația vasculară..... 469
12.9.2. Alcoolul – o relație reevaluată..... 469
12.9.3. Stresul psihosocial, axa creier–măduvă și depresia..... 469
12.9.4. Poluarea aerului – factorul inflamator de mediu..... 469
12.9.5. Sexul, statusul menopauzal și istoricul reproductiv ca modulatori inflamatori 470
12.10. Farmacoterapia metabolică cu efect antiinflamator – la granița dintre stil de viață și medicament 470
12.10.1. Agoniștii GLP-1 – SELECT și reducerea inflamației dincolo de greutate 471
12.10.2. Inhibitorii SGLT2 – efecte antiinflamatorii și cardio-renale 471
12.10.3. Scăderea ponderală – de la intervenția intensivă la chirurgia bariatrică..... 471
12.10.4. Sinergia stil de viață–farmacoterapie..... 472

12.10.5. Conservarea masei musculare în era farmacoterapiei de slăbire 472
12.11. Integrare clinică – de la recomandare generică la prescripție structurată....472
12.11.1. Cadrul ESC – pilonul I al prevenției..... 472
12.11.2. Algoritm operațional – evaluarea inflamatorie a stilului de viață 473
12.11.3. Prescripția comportamentală ca terapie antiinflamatoare 473
12.11.4. Determinanți sociali și aderența – de la prescripție la implementare 473
12.12. Limite, controverse și perspective 475
12.12.1. Cauzalitate versus asociere și limitele trialurilor de stil de viață475
12.12.2. TMAO – biomarker sau țintă terapeutică? 475
12.12.3. Limitele hsCRP ca biomarker de monitorizare..... 475
12.12.4. Perspective – modularea microbiomului, cronoterapie și medicina stilului de viață..... 476
12.13. Concluzii și mesaje cheie ale capitolului..... 476

Capitolul 13. Ateroscleroza accelerată în bolile inflamatorii cronice și autoimune..... 483
13.1. Introducere – bolile inflamatorii cronice ca dovadă vie a ipotezei inflamatorii 484
13.1.1. Reversul CANTOS – ce ne învață excesul de risc din bolile reumatice..... 484
13.1.2. Conceptul de „povară inflamatorie” și mecanismul comun 485
13.2. Mecanisme ale aterogenezei accelerate în bolile imune..... 485
13.2.1. Spillover-ul citokinic sistemic și axa hepatică..... 485
13.2.2. Interferonul de tip I și imunitatea adaptativă dereglată 485
13.2.3. NETs, imunosenescență accelerată și expansiune clonală..... 486
13.2.4. Interacțiunea cu factorii tradiționali și efectul tratamentelor..... 486
13.2.5. Paradoxul lipidic al inflamației..... 486
13.3. Artrita reumatoidă – paradigma cardio-reumatologiei 487
13.3.1. Magnitudinea și natura excesului de risc 487
13.3.2. Activitatea bolii ca driver – controlul inflamației reduce riscul..... 487
13.3.3. Metotrexatul, lecția CIRT și specificitatea antiinflamatorie..... 487
13.3.4. Inhibitorii TNF, blocada IL-6 și semnalul JAK..... 488
13.4. Psoriazis și artrita psoriazică – pielea ca organ inflamator..... 489
13.4.1. Inflamația vasculară imagistică 489
13.4.2. Efectul biologicelor asupra inflamației vasculare și riscului 489
13.5. Lupusul eritematos sistemic și sindromul antifosfolipidic 489
13.5.1. Mortalitatea bimodală și ateroscleroza prematură la femeia tânără ...489
13.5.2. Mecanisme specifice – interferon de tip I și autoanticorpi 490
13.5.3. Sindromul antifosfolipidic – interfața tromboinflamatorie..... 490
13.6. Alte boli imune – scleroza sistemică, vasculitele și miozitele..... 490
13.7. Bolile inflamatorii intestinale 491
13.7.1. Risc aterotrombotic și rolul puseelor 491
13.7.2. Legătura cu microbiomul..... 491

13.8. Infecția HIV – activarea imună reziduală și validarea prin REPRIEVE 491
13.8.1. Inflamația reziduală sub terapie antiretrovirală 491
13.8.2. REPRIEVE – statina la pacientul cu HIV ca validare a riscului inflamator..... 491
13.9. Guta și hiperuricemia – cea mai directă legătură cu inflamazomul NLRP3.492
13.9.1. Cristalele de urat activează inflamazomul NLRP3..... 492
13.9.2. Risc cardiovascular, colchicina și lecția ALL-HEART..... 493
13.10. Infecțiile acute și cronice – „povara infecțioasă", gripa și vaccinarea . 493
13.10.1. Ipoteza poverii infecțioase și eșecul trialurilor cu antibiotice.... 493
13.10.2. Infecțiile acute, gripa și vaccinarea..... 493
13.11. Evaluarea și managementul riscului – cadrul cardioreumatologic..... 494
13.11.1. De ce scorurile clasice subestimează – multiplicatorul EULAR494
13.11.2. Interpretarea hsCRP și rolul imagisticii..... 494
13.11.3. Recomandările EULAR și principiul dublu „treat-totarget" 495
13.11.4. Statinele și terapia cardiovasculară în bolile imune..... 495
13.12. Integrare – bolile imune ca punte între imunocardiologie și reumatologie.496
13.13. Limite, lacune și perspective..... 497
13.14. Concluzii și mesaje cheie ale capitolului..... 497

Capitolul 14. Inflamația dincolo de coronare 503
14.1. Introducere – depășirea coronaro-centrismului..... 504
14.1.1. Un mecanism, multiple teritorii..... 505
14.1.2. De ce contează clinic – sarcina de boală extracoronariană..... 505
14.1.3. Diferențe între teritorii – anatomie, hemodinamică și microambient 505
14.2. Biologia inflamatorie comună a teritoriilor vasculare..... 506
14.2.1. Endoteliul ca interfață universală 506
14.2.2. Macrofagul și inflamazomul NLRP3 – efectorul comun..... 506
14.2.3. Axa IL-6 hepatică și amplificarea sistemică..... 507
14.2.4. Rinichiul – amplificator inflamator și teritoriu cardiorenal..... 507
14.3. Accidentul vascular cerebral – inflamația în circulația cerebrală..... 508
14.3.1. Inflamația plăcii carotidiene și instabilitatea 508
14.3.2. CANTOS și semnalul cerebrovascular..... 508
14.3.3. Colchicina în AVC – CONVINCE și CHANCE-3..... 509
14.3.4. Neuroinflamația post-ischemică și axa creier–imunitate..... 509
14.3.5. De ce creierul este diferit – heterogenitate etiologică și boala vaselor mici 510
14.3.6. Ghiduri și poziționarea actuală a terapiilor antiinflamatorii în prevenția secundară a AVC 510
14.4. Boala arterială periferică – cel mai inflamat fenotip aterosclerotic..... 511
14.4.1. Marker inflamator și risc – BAP ca amplificator..... 512
14.4.2. Ischemia cronică amenințătoare de membru și tromboinflamația 512
14.4.3. Inflamația musculară și microvasculară – dincolo de artera mare512
14.4.4. Implicația – un teritoriu de mare nevoie terapeutică 513
14.5. Aorta – anevrismul aortic abdominal ca boală inflamatorie..... 514

14.5.1. Mecanismul – inflamație, proteoliză și distrugerea mediei 514
14.5.2. Provocarea terapeutică – eșecul trialurilor de încetinire a creșterii 514
14.5.3. Disecția aortică, aortita inflamatorie și sindroamele aortice acute 515
14.5.4. Plăcile aortice complexe, embolismul și Lp(a)..... 515
14.6. Valva aortică – stenoza aortică calcificată ca boală inflamatorie activă 516
14.6.1. Mecanismul – de la lipide la calcificare osteogenică activă 516
14.6.2. Lipoproteina(a) – factorul cauzal și legătura inflamatorie..... 517
14.6.3. Provocarea terapeutică – de la eșecul statinelor la frontiera anti-Lp(a) 517
14.7. Insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată – inflamația ca mecanism central 518
14.7.1. Paradigma Paulus-Tschöpe – inflamația sistemică drept cauză, nu consecință 519
14.7.2. IL-6, hsCRP și fenotipul cardiometaboli 519
14.7.3. Disfuncția microvasculară coronariană, INOCA și puntea către HFpEF 519
14.7.4. HERMES și ATHENA – testarea ziltivekimabului anti-IL-6 în HFpEF 520
14.7.5. Riscurile și întrebările deschise ale blocării IL-6 în HFpEF..... 521
14.7.6. Fibroza miocardică, titina și substratul molecular al rigidizării..... 521
14.7.7. Colchicina, iSGLT2 și alte abordări antiinflamatorii în HFpEF.. 522
14.8. Fibrilația atrială – remodelarea inflamatorie a atriului..... 523
14.8.1. Inflamația ca driver și consecință a fibrilației atriale..... 523
14.8.2. Contextul postoperator și antiinflamatoarele..... 524
14.8.3. Integrare – atriul ca organ inflamator și legătura cu HFpEF și AVC..... 524
14.9. Imagistica inflamației extracoronariene – vizualizarea procesului în afara coronarelor..... 525
14.9.1. FDG-PET – inflamația metabolică a peretelui vascular 525
14.9.2. ^{18}F-fluorură de sodiu – calcificarea activă în valvă și aortă..... 525
14.9.3. RMN – fibroza miocardică și remodelarea atrială..... 526
14.9.4. Limitele translației clinice a imagisticii inflamatorii..... 526
14.10. Tromboinflamația venoasă – inflamația dincolo de arborele arterial... 526
14.10.1. Mecanismul tromboinflamator – NETs și activarea endotelială 527
14.10.2. Suprapunerea epidemiologică arterio-venoasă 527
14.11. Sinteză integrativă – un mecanism, multiple teritorii..... 528
14.12. Implicații clinice – pacientul poli-vascular și abordarea integrată 529
14.12.1. Pacientul poli-vascular – boala unui teritoriu prezice boala altora...529
14.12.2. hsCRP ca biomarker transversal de risc 529
14.12.3. Terapia de fond cu beneficiu transversal 530
14.12.4. Cum ar trebui să gândească clinicianul de astăzi – înainte de rezultatele HERMES și anti-Lp(a)..... 530
14.13. Limite, controverse și perspective..... 531
14.14. Concluzii și mesaje cheie ale capitolului..... 532

Capitolul 15. Sinteză clinică integrativă 537
15.1. Introducere – de la mecanism la decizie 538
15.1.1. Evoluția paradigmei – de la depozitul de colesterol la boala imunoinflamatorie 539
15.2. Modelul integrativ – cei patru piloni ai riscului rezidual 539
15.2.1. Pilonul lipidic – LDL, apoB și Lp(a) 540
15.2.2. Pilonul inflamator – hsCRP și IL-6 541
15.2.3. Pilonul trombotic – de la placă la tromb 542
15.2.4. Pilonul metabolic – insulinorezistență, obezitate și diabet 543
15.2.5. Interconectarea pilonilor – sinergie, nu competiție 543
15.2.6. Demonstrația cantitativă – inflamația versus colesterolul rezidual 544
15.2.7. Nuanțarea demonstrației – proveniența dovezilor și primatul cauzal al lipidelor 545
15.3. Pilonul metabolic în detaliu – insulinorezistență, obezitate și terapie cardiometabolică 546
15.3.1. Riscul metabolic – pilon și amplificator al celorlalți trei 547
15.3.2. Necesitatea evaluării rezistenței la insulină 547
15.3.3. Legătura dintre insulinorezistență și ateroscleroză 548
15.3.4. Necesitatea tratamentului obezității 548
15.3.5. Rolul agoniștilor receptorului GLP-1 549
15.3.6. Rolul inhibitorilor SGLT2 549
15.3.7. Poziționarea dimensiunii metabolice în algoritmul integrat 550
15.4. Evaluarea integrată a riscului – ce măsurăm și când 551
15.4.1. Anamneza și fenotiparea – recunoașterea profilurilor reziduale 551
15.4.2. Panelul minim de laborator pentru cabinet – profil lipidic complet, Lp(a) și hsCRP 551
15.4.3. Imagistica de risc – scorul de calciu și inflamația perivasculară 552
15.4.4. Interpretarea integrată a biomarkerilor – capcane și nuanțe 552
15.4.5. De la date la pilon dominant – cele trei întrebări 553
15.4.6. Cazurile speciale – Lp(a) crescut și CHIP 553
15.5. Algoritmul decizional în trepte 554
15.5.1. Treapta 0 – fundamentul de stil de viață 555
15.5.2. Treapta 1 – terapia hipolipemiantă maximală 555
15.5.3. Treapta 2 – adresarea riscului inflamator rezidual 555
15.5.4. Treapta 3 – riscul trombotic rezidual 556
15.5.5. Axa metabolică – terapia cardiometabolică în paralel cu treptele 556
15.5.6. Principii de decizie – individualizare și secvențiere 557
15.5.7. Orizontul terapeutic – anti-IL-6, anti-Lp(a) și inhibitorii de factor XIa 557
15.6. Cazuri clinice lucrate – algoritmul în acțiune 559
15.6.1. Cazul 1 – risc inflamator rezidual sub terapie optimă (LDL-C la țintă, hsCRP persistent crescut) 559
15.6.2. Cazul 2 – pacientul cu boală inflamatorie cronică (cardio-reumatologie) 559

15.6.3. Cazul 3 – boală polivasculară post-SCA, risc trombotic rezidual 560
15.6.4. Cazul 4 – Lp(a) crescut și istoricul familial 561
15.6.5. Cazul 5 – pacientul cardiometabolic cu HFpEF incipient 561
15.6.6. Cazul 6 – prevenția primară la riscul intermediar 562
15.6.7. Cazul 7 – sindromul coronarian acut recent și fereastra terapeutică ..563
15.6.8. Cazul 8 – pacientul vârstnic cu posibilă hematopoieză clonală 563
15.7. Monitorizare, urmărire și ajustarea terapiei 565
15.7.1. Monitorizarea pilonului lipidic 565
15.7.2. Monitorizarea pilonului inflamator 565
15.7.3. Reevaluarea periodică a riscului global 566
15.8. Economia sănătății, implementare și echitate 566
15.8.1. Colchicina – paradigma intervenției cost-eficiente 566
15.8.2. Contrastul cu biologicele – canakinumab și problema costului ... 567
15.8.3. Accesul la testare – hsCRP, Lp(a) și scorurile poligenice 567
15.8.4. Impactul bugetar și logica „value-based” 567
15.8.5. Echitate și implementare globală 568
15.9. Integrarea cu ghidurile și comunicarea cu pacientul 569
15.9.1. Poziționarea în ghiduri – convergențe și divergențe 569
15.9.2. Comunicarea riscului inflamator către pacient 569
15.9.3. Bariere de implementare și soluții 570
15.10. Limite și precauții ale abordării integrate 571
15.11. Capcane clinice frecvente și cum să le eviți 571
15.11.1. Capcana abandonării lipidelor în favoarea inflamației 571
15.11.2. Capcana interpretării hsCRP în context greșit 571
15.11.3. Capcana colchicinei în prevenția primară și la pacientul nepotrivit 572
15.11.4. Capcana extrapolării de la mecanism la beneficiu 572
15.12. Agenda de cercetare și direcțiile viitoare ale abordării integrate 572
15.12.1. Validarea terapiilor anti-citokinice țintite 572
15.12.2. Medicina de precizie – identificarea respondentului inflamator 573
15.12.3. Extinderea către teritorii și populații noi 573
15.12.4. Combinații, secvențiere și terapii de stil de viață potențate 573
15.13. Concluzii – legarea firelor 574

Capitolul 16. Epilog – zece concluzii pentru o nouă paradigmă 579
16.1. De ce un epilog 579
16.2. Zece concluzii esențiale 580
16.2.1. Ateroscleroza este o boală inflamatorie, nu un simplu depozit de colesterol 580
16.2.2. O singură axă leagă mecanismul de eveniment – NLRP3 → IL-1β → IL-6 → hsCRP 580
16.2.3. Inflamația este cauzală și modificabilă – dovada farmacologică există 580

16.2.4. Riscul rezidual are patru piloni sinergici – lipidic, inflamator, trombotic, metabolic 581
16.2.5. Specificitatea contează – nu „orice antiinflamator”, ci axa IL-1/IL-6/hsCRP 581
16.2.6. Plauzibilitatea mecanistică nu garantează beneficiul clinic 582
16.2.7. Inflamația contează dincolo de coronare 582
16.2.8. Stilul de viață este prima și cea mai accesibilă terapie antiinflamatorie 583
16.2.9. Vârsta și comorbiditățile sunt ferestre către mecanism 583
16.2.10. Accesibilitatea și echitatea determină impactul real 583
16.3. Sinteza într-o singură frază 585
16.4. Privind înainte 585

Glosar de prescurtări și acronime 586