

## UPDATES IN CARDIOLOGY

### **Eficiența și siguranța stenturilor farmacologic active și a stenturilor metalice la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST**

La pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI) efectuarea angioplastiei coronariene percutane primare (PCI) reprezintă actual tratamentul de elecție. Introducerea stenturilor metalice (BMS) a dus la scăderea incidenței restenozei coronariene comparativ cu angioplastia cu balon, iar stenturile farmacologic active (DES) au scăzut și mai mult acest risc, cu toate că au fost asociate cu un risc de tromboză tardivă, în special prima generație de DES (sirolimus și paclitaxel). Acest lucru este cu adevărat important la pacienții cu STEMI care, spre deosebire de pacienții cu angină pectorală stabilă, au o frecvență mai mare a trombozei intrastent datorită hiperactivității plachetare. Pentru a înlătura acest risc au fost dezvoltate alte tipuri de DES.

Metanaliza prezentată are ca obiectiv evaluarea diferențelor dintre BMS, prima generație de DES și a doua generație de DES în ceea ce privește siguranța și eficiența, la pacienții cu STEMI ce au efectuat PCI primară după 1 an de urmărire. DES luate în studiu au fost: stenturile cu sirolimus (SES), paclitaxel (PES), everolimus (EES) și zotarolimus (ZES). Metaanaliza a inclus 22 de trialuri ce au totalizat un număr de 12453 de pacienți.

Nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea de orice cauză la 1 an sau mortalitatea cardiovasculară între diversele tipuri de stenturi. EES au fost asociate cu o incidență mai mică a endpointului compozit de mortalitate la 1 an și infarct miocardic, a trombozei intrastent certă sau probabilă față de BMS. SES au fost asociate cu o incidență mai mică a mortalității cardiovasculare la 1 an și infarctului miocardic față de BMS. Reducerea endpointului compozit de mortalitate cardiovasculară și infarct miocardic, precum și a trombozei intrastent asociată cu EES față de BMS s-a înregistrat încă de la 30 de zile după eveniment și s-a menținut până la 2 ani. EES au fost asociate cu o incidență mai mică a trombozei intrastent la 1 an și a endpointului compozit de mortalitate cardiovasculară și infarct miocardic la 2 ani față de PES. În ceea ce privește necesarul de revascularizare a arterei incriminate SES au fost cele mai eficiente stenturi la 1 an, însă dacă analiza a fost extinsă dincolo de 1 an frecvența cea mai mică de revascularizare s-a înregistrat în cazul EES.

Dacă până acum studiile au arătat că utilizarea DES scade necesarul de revascularizare datorită scăderii re-

stenozei intrastent, dar fără a avea un impact asupra evenimentelor cardiovasculare, această metaanaliză evidențiază o diferență importantă între EES și BMS în ceea ce privește incidența evenimentelor cardiovasculare majore la 1 an. Dat fiind faptul că tromboza intrastent are o incidență mai mare la pacienții cu STEMI față de cei cu angină pectorală stabilă, faptul că EES scad tromboza intrastent poate avea un impact absolut mult mai important asupra mortalității cardiovasculare la pacienții cu STEMI.

O altă concluzie importantă este faptul că stenturile de primă generație (SES și PES) nu ar trebui considerate ca o categorie uniformă de stenturi farmacologic active datorită faptului că există diferențe notabile între cele două. SES, dar nu și PES, au determinat scăderea mortalității cardiovasculare la 1 an și a infarctului miocardic, precum și a necesarului de revascularizare față de BMS.

Astfel, la pacienții cu STEMI, numeroase progrese au fost realizate prin trecerea de la BMS la prima generație de DES, ulterior la cea de-a doua generație de DES. În concluzie, dintre stenturile studiate în această metaanaliză, profilul de eficiență și siguranță cel mai bun îl au stenturile cu everolimus.

(Palmerini T et al., *Clinical Outcomes With Drug-Eluting and Bare-Metal Stents in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis*, J Am Coll Cardiol. 2013 Aug 6;62(6):496-504)(LP)

### **O nouă paradigmă pentru insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție prezervată**

Există puține date privind modificările structurale și funcționale în insuficiența cardiacă cu fracție prezervată (ICFP), datorită lipsei prelevării țesutului miocardic la această categorie de pacienți. Studiile relevă modificări de tipul remodelare de tip concentric și disfuncție diastolică a ventriculului stâng (VS), caracteristice acestor pacienți.

Noua paradigmă prezentată de autori propune următoarele modificări: 1) comorbiditățile, în special obezitatea, induc status proinflamator sistemic; 2) acesta induce producerea de specii reactive de oxigen (SRO) de către celulele endoteliale, care limitează biodisponibilitatea oxidului nitric pentru cardiomiocite; 3) biodisponibilitatea scăzută scade activitatea proteinkinazei G (PKG) cu 4) inducerea remodelării concentrice a VS și rigiditatea cardiomiocitelor. Ambele efecte induc de-

pozitarea colagenului de către miofibroblaste și apariția difuncției diastolice a VS.

Cele mai importante comorbidități în ICFP sunt obezitatea, diabetul zaharat, boala pulmonară obstructivă cronică, boala renală și anemia. Ele se asociază cu status proinflamator, evidențiat prin nivele crescute ale IL6 și TNF alfa. Sunt crescuți și alți markeri inflamatori precum ST2 solubil și pentaxina 3.

Supraexpresia moleculelor de adeziune VCAM și E selectina activează migrarea subendotelială a leucocitelor circulante, iar citokinele proinflamatorii induc producția endotelială de SRO. Aceasta explică stresul oxidativ crescut în ICFP. Diabetul zaharat și unele procese fiziologice precum îmbătrânirea interferează direct cu producția endotelială de SRO. Răspunsul vasodilatator al circulației coronariene este redus, datorită inflamației și se corelează cu disfuncția diastolică a ventriculului stâng.

Biodisponibilitatea scăzută a oxidului nitric și nivelul ridicat al peroxinitritului scad guanilat ciclaza monofosfat (GCM), care nu este normalizată de peptidul natriuretic de tip B (BNP). Acesta este frecvent scăzut la bolnavii cu ICFP, subliniind observația că inhibarea neprilysinei previne reduce scăderea BNP. O dovadă indirectă este că, la șoareci, sildenafil previne hipertrofia cardiomiocitelor și fibroza interstițială prin creșterea activității PKG. La pacienții cu cardiomiopatie diabetică și remodelare concentrică a VS, sildenafil scade masa și volumul VS. Scăderea activității PKG în ICFP se corelează cu creșterea diametrului cardiomiocitelor, aceeași relație fiind demonstrată și în stenoza aortică. Calea de semnalizare NO-GMPC-PKG afectează relaxarea miocardică, prin reducerea recaptării calciului în reticulul sarcoplasmatic și creșterea calciului citosolic. Aceeași cale de semnalizare modulează rigiditatea miocardică. Adimistrarea de sildenafil câinilor hipertensivi scade rigiditatea diastolică a VS prin fosforilarea segmentului N2B a titinei. Aceasta este responsabilă de recoilul diastolic timpuriu și distensibilitatea diastolică tardivă a cardiomiocitelor.

Rigiditatea miocardică și fibroza contribuie la disfuncția diastolică miocardică. Un studiu histologic recent relevă creșterea volumului de colagen și a expresiei colagenului de tip I datorită transformării fibroblaștilor în miofibroblaști, secundară inflamației endotelului microvascular.

Noua paradigmă pentru ICFP diferă față de ICFS, în care pierderea cardiomiocitelor prin apoptoză, autofagie sau necroză remodelează VS. Stresul parietal induce dezechilibrul între depozitarea și degradarea co-

lagenului în matricea extracelulară, cu apariția fibrozei. Biopsia endomiocardică evidențiază fibroză în ICFS, dar nu și în ICFP. Nivelele crescute de TNF alfa și IL 6 în ICFS se corelează cu clasa funcțională NYHA și cu fracția de ejecție scăzută. Deși miocarditele virale evoluează către ICFS, un studiu recent a observat prezența miocarditelor datorate parvovirusului în ICFP. Virusul nu a afectat cardiomiocitele, ci endoteliul coronarian, confirmând ipoteza că progresia ICFP este indusă de inflamația endotelială.

Care sunt implicațiile diagnostice și terapeutice ale noii paradigme? Pentru diagnosticul ICFP noile paradigme recomandă efectuarea măsurătorilor antropometrice, notarea comorbidităților, evaluarea răspunsului vascular și recoltarea markerilor plasmatici inflamatori. Tratamentul ICFP trebuie să cuprindă tratamentul hipertensiunii arteriale și a disfuncției endoteliale, prin utilizarea donatorilor de NO, inhibitori de PDE5, substanțe antioxidative precum resveratrol și statine. Studiile V-HEFT1 și A-HEFT demonstrează îmbunătățirea prognosticului în ICFS și ICFP prin utilizarea izosorbit dinitratului și a hidralazinei. Sildenafilul ameliorează disfuncția diastolică a VS în ICFP și în ICFS, îmbunătățește statusul clinic în ICFS și scade hipertensiunea pulmonară în ICFP. Totuși în studiul RELAX nu s-a observat efectul sildenafilului asupra capacității de efort. Statinele au efect direct asupra endotelului vascular prin reducerea anionului superoxid și restabilirea biodisponibilității ON. Într-un studiu recent statinele au scăzut mortalitatea în ICFP. Deși inhibitorii de enzimă de conversie ai angiotensinei și blocanții de receptori de ATII au efect macrovascular protector, nu implică și refacerea funcției endoteliale. O metaanaliză recentă a demonstrat lipsa unui efect semnificativ asupra disfuncției endoteliale, în special în prezența comorbidităților.

În concluzie, în ICFP comorbiditățile contribuie la statusul inflamator sistemic, care induce stresul oxidativ în microcirculația coronariană. Acesta scade biodisponibilitatea ON, scade activitatea PKG, cu apariția hipertrofiei cardiomiocitelor. Remodelarea miocardică este diferită în ICFP comparativ cu ICFS, în care se produce moartea cardiomiocitelor datorită stresului oxidativ secundar ischemiei, infecției sau toxicității.

(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; 62:263–71)(DA)

### Studiul MESA: valoarea prognostică a strainului miocardic circumferențial pentru dezvoltarea insuficienței cardiace și a evenimentelor cardiovasculare la indivizii asimptomatici

Strainul circumferențial (Scc) al ventriculului stâng (VS) este un parametru sensibil al funcției miocardice regionale și poate fi un marker precoce al disfuncției miocardice incipiente. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) cardiacă este metoda de referință pentru determinarea Scc.

Studiul MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) a analizat rolul Scc, măsurat prin IRM cardiacă, ca element prognostic pentru apariția insuficienței cardiace (IC) și a altor evenimente cardiovasculare majore, la indivizii asimptomatici, fără istoric de boală cardiovasculară. S-a urmărit de asemenea valoarea prognostică adițională a asocierii Scc cu factorii de risc tradiționali (vârstă, diabet zaharat, hipertensiune arterială) precum și cu masa VS și cu fracția de ejeție a VS (FEVS) la aceeași categorie de indivizi.

Cele șase centre participante din SUA au înrolat prospectiv 1768 indivizi asimptomatici cu vârste cuprinse între 45-84 ani (vârsta medie 65 ani, 47% femei), provenind din patru grupuri etnice diferite. Valoarea medie a FEVS a fost de  $69 \pm 8\%$  iar a indexului de masă a VS de  $78,7 \pm 17,1 \text{ g/m}^2$ . Durata studiului a fost de  $5,5 \pm 1,3$  ani.

Dintre participanți, 39 (2,2%) au dezvoltat IC și 108 (6,1%) evenimente cardiovasculare aterosclerotice. Dintre cei cu IC, 22 (56%) au dezvoltat IC cu FE  $< 50\%$ , 11 (28%) IC cu FE păstrată iar la restul nu s-a documentat valoarea FE. Valoarea medie a strainului miocardic circumferențial global ( $S_{cc}$  - global) a fost de  $-17,0 \pm 2,4\%$  iar a strainului miocardic circumferențial în segmentele medii ( $S_{cc}$  - mid) de  $-17,5 \pm 2,7\%$ . Indivizii cu o valoare medie a  $S_{cc}$  - global mai mică în valoare absolută decât  $-16,3\%$  au prezentat un risc mai mare a apariției a IC ( $p=0,001$ ). Pentru  $S_{cc}$  - mid, o valoare mai mică de  $-16,9\%$  s-a asociat cu un risc mai mare de apariție a IC ( $p=0,002$ ). Scc s-a corelat semnificativ cu stresul parietal telesistolic al VS (LVESWS) ( $p<0,001$ ), ca index al postsarcinii VS. Scc - mid a prezis dezvoltarea IC independent de vârstă, de prezența diabetului zaharat, a hipertensiunii arteriale, a infarctului miocardic și independent de indexul de masă a VS și de FEVS ( $p=0,03$ ). După ajustarea pentru LVESWS, cu toate că relația dintre cei doi parametri s-a atenuat, aceasta s-a menținut semnificativă. În plus, valoarea predictivă pentru dezvoltarea IC a crescut atunci când  $S_{cc}$  - mid a fost asociat cu factorii de risc, FEVS și cu indexul de masă a VS. Strainul circumferențial s-a asociat în mod semnificativ și cu riscul producerii de evenimente car-

diovasculare aterosclerotice, însă relația s-a atenuat după introducerea indexului de masă a VS.

Rezultatele acestui studiu atestă faptul că Scc regional reprezintă un parametru independent de prognostic al apariției IC simptomatice. Acesta este mai bine corelat cu stresul parietal decât alți parametri de performanță miocardică. Este astfel susținută utilizarea strainului miocardic ca metodă cu reproductibilitate bună pentru evaluarea funcției VS în studiile populaționale. De asemenea acesta poate fi utilizat ca parametru adițional pentru stratificarea riscului de IC subclinică la indivizii asimptomatici fără istoric de boli cardiovasculare.

Concluzia autorilor acestui studiu este aceea că Scc determinat prin IRM cardiacă, oferă informații prognostice robuste, independente și adiționale față de factorii de risc tradiționali, indexul de masă a VS și FEVS în ceea ce privește apariția IC la indivizi asimptomatici fără istoric de boli cardiovasculare.

(Choi EY, Rosen BD, Fernandes VRS, et al. *Prognostic value of myocardial circumferential strain for incident heart failure and cardiovascular events in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. Eur Heart J (2013) 34, 2354-2361) (AP)

### Intervale de referință pentru grosimea intima-media carotidiană măsurată prin echo-tracking: relația cu factorii de risc cardiovascular

Grosimea intima-media (GIM) la nivelul arterelor carotide este un marker de boală cardiovasculară (CV), detectând afectarea aterosclerotică precoce subclinică. Utilizarea acesteia a fost însă condiționată de absența unor valori de referință. Autorii acestui articol publicat în *European Heart Journal* în 2013 au avut ca obiectiv stabilirea unor intervale de referință pentru valorile GIM, utilizând o metodă de măsurare cu acuratețe cât mai mare, și anume echo-tracking. De asemenea, autorii au evaluat relația dintre factorii de risc CV și centilele de GIM carotidiană, permițând astfel compararea valorilor GIM între grupuri cu diferiți factori de risc CV și indivizii sănătoși.

Au fost incluși inițial în studiu 24.871 de subiecți (53% bărbați, cu vârsta cuprinsă între 15 și 101 de ani) din 24 de centre de cercetare mondiale. Pentru a genera valori normale în funcție de vârstă și gen, a fost selectată o sub-populație sănătoasă formată din indivizi care nu întruneau niciuna din condițiile următoare: 1) istoric de boală CV, 2) utilizarea medicației hipotensoare, hipocolesterolemice și/sau a antidiabeticelor, 3) hipertensiune arterială (definită ca presiunea sistolică  $\geq 140$  mmHg și/sau diastolică  $\geq 90$  mmHg), 4) fumători, 5) diabet zaharat, 6) colesterol total  $> 6,2$  mmol/L;

HDL colesterol >1,17 mmol/L (pentru bărbați) și >1,30 (pentru femei), 7) indice de masă corporală (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Această subpopulație a fost reprezentată de 4234 de indivizi sănătoși (53% femei), care au provenit din 21 dintre cele 24 de centre de cercetare mondiale. Pentru a defini populația sănătoasă au fost utilizate valori de referință similare cu cele din ghidurile curente. Această sub-populație sănătoasă a fost utilizată pentru a stabili ecuații dependente de gen pentru percentilele de GIM în funcție de vârstă. Cu ajutorul acestor ecuații au fost calculate scorurile Z de GIM carotidiană în diferite sub-populații de referință, permițând astfel o comparație standardizată între valorile observate și cele prezise ('normale') la indivizi cu aceeași vârstă și sex. GIM a fost măsurată prin echo-tracking la nivelul arterei carotide comune stângi și/sau drepte. În analiză au fost utilizate valorile medii ale acestor măsurători întrucât studiile publicate până acum nu au raportat diferențe între cele două locuri de măsurare.

În sub-populația sănătoasă, rezultatele studiului au arătat că GIM carotidiană a fost mai mare la bărbați față de femei ( $p < 0,001$ ), iar creșterea GIM cu vârsta a fost similară între cele două sexe (bărbați: 5,2  $\mu\text{m}/\text{an}$ , femei: 5,0  $\mu\text{m}/\text{an}$ ,  $p = 0,144$ ).

În sub-populația fără boală CV și tratament anterior, tensiunea arterială (TA) [0,19 (95% CI: 0,16-0,22) la bărbați, respectiv 0,18 (0,15-0,21) la femei], fumatul [0,25 (0,19-0,31), respectiv 0,11 (0,04-0,18)], diabetul [0,19 (0,05-0,33), respectiv 0,19 (0,02-0,36)], raportul colesterol total-HDL colesterol [0,07 (0,04-0,10), respectiv 0,05 (0,02-0,09)] și IMC [0,14 (0,12-0,17), respectiv 0,07 (0,04-0,10)] au fost determinanți semnificativi statistic pentru GIM crescută atât la bărbați cât și la femei, rezultate în concordanță cu studiile anterioare. TA, fumatul și diabetul s-au corelat mai puternic cu GIM decât raportul colesterol total-HDL colesterol și IMC, sugerând că terapia pentru controlul acestor factori de risc CV este mai eficientă în reducerea GIM decât scăderea valorilor colesterolului și cea ponderală. Fumatul și IMC au fost determinanți ai GIM mai puternici la bărbați decât la femei ( $p = 0,005$  și  $p < 0,001$ , respectiv).

În sub-populația cu boală CV prezentă anterior, TA a fost determinantul principal al scorurilor Z atât la bărbați cât și la femei. De asemenea IMC și medicația hipocolesterolemă au fost determinanți ai scorurilor Z, dar doar la bărbați.

Analizând dacă vârsta influențează asocierea dintre factorii de risc CV și scorurile Z ale GIM, autorii au obținut o interacțiune semnificativă doar între vârstă

și TA sistolică în sub-populația sănătoasă, indiferent de sex (bărbați:  $p < 0,001$ , femei:  $p = 0,033$ ). Acest lucru sugerează că asocierea între TA sistolică și percentilele de GIM carotidiană este mai puternică la indivizii netratați vârstnici decât la cei netratați tineri.

Acest studiu are bineînțeles și limitări pe care autorii le prezintă în câteva rânduri. Una dintre limitări este aceea că nu a fost evaluată influența rasei și a latitudinii asupra valorilor GIM carotidiene, câteva studii sugerând această asociere. De asemenea, în acest studiu au fost incluse măsurătorile GIM carotidiene utilizând doar echo-tracking (88%) sau tehnici similare (12%), aceste rezultate neputându-se aplica complet datelor obținute prin măsurarea GIM manuală sau automată. Diferențele în ceea ce privește tehnica utilizată de centrele de cercetare au fost standardizate ajustând GIM pentru toți factorii fiziologici/patologici care pot influența GIM, presupunând că diferențele reziduale au fost de origine metodologică. Totuși, această calibrare poate fi sub-optimală datorită nestandardizării măsurătorilor acestor factori.

În concluzie, autorii au estimat percentilele GIM carotidiene dependente de vârstă și gen într-o populație sănătoasă și au evaluat influența factorilor de risc CV asupra scorurilor Z, permițând astfel compararea valorilor GIM între grupuri cu diferiți factori de risc CV. Acest lucru ajută la interpretarea măsurătorilor obținute atât în cercetare cât și practica clinică curentă.

Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S. *Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors*. Eur Heart J 2013; 34(30):2368-80. (AM)

### **Înlocuirea valvulară aortică transcater – situația europeană actuală**

Înlocuirea valvulară aortică transcater a primit aprobarea legală europeană în anul 2007, iar de atunci numărul pacienților supuși acestei proceduri a crescut exponențial.

Studiul de față s-a desfășurat în 11 țări din Europa de Vest (Germania, Franța, Italia, Elveția, Marea Britanie, Spania, Portugalia, Olanda, Belgia, Danemarca, Irlanda) și a căutat să evalueze gradul de utilizare al TAVI și factorii care determină utilizarea heterogenă a acestei terapii. Studiul s-a desfășurat în perioada ianuarie 2007 – decembrie 2011. Datele au fost preluate din registre naționale cu baze de date ample și prin utilizarea unor chestionare /interviuri telefonice.

Studiul a arătat că în perioada desfășurării studiului 34.317 pacienți au fost supuși TAVI, existând o vari-

ație substanțială în ceea ce privește utilizarea acestei proceduri în diferitele țări europene luate în studiu: aproape jumătate din totalul procedurilor s-a efectuat în Germania (45,9%), în Italia 14,9% și Franța 12,9%. S-a observat de asemenea o largă variabilitate în numărul TAVI/million de locuitori. În Germania (88,7%) și Portugalia (6,1%) s-au înregistrat cel mai ridicat, respectiv cel mai scăzut număr de implanturi/milion de locuitori.

Numărul centrelor în care se poate efectua înlocuirea valvei aortice transcater a crescut de 9 ori, de la 37 câte se numărau în 2007 la 342 în 2011. În Germania (90) și Italia (87) există cele mai multe centre TAVI, în timp ce în Portugalia, Irlanda și Danemarca există câte 3 astfel de centre.

În 2011 s-a estimat că există 28.400 pacienți în viață, care au beneficiat de TAVI și 158.371 potențiali candidați pentru această procedură. S-a înregistrat o variație anuală în ceea ce privește numărul de implanturi/centru. TAVI rămâne totuși o terapie subutilizată în țările vest europene cu o rată de penetrare (rata de utilizare a terapiei la pacienții eligibili) estimată de 17,9%, aceas-

ta putând fi explicată prin faptul că adoptarea unei noi tehnici terapeutice necesită timp, dovezi clinice solide, pregătirea corespunzătoare a personalului medical, planning financiar.

De asemenea studiul arată că indicii economici și politica de rambursare a costurilor procedurii sunt strâns legate de utilizarea ei, aceștia putând explica variabilitatea în adoptarea TAVI în țările europene luate în studiu.

În ciuda adoptării rapide a terapiei de înlocuire a valvei aortice transcater în țările vest europene, datele studiului arată că există totuși o deficiență în tratamentul stenozei aortice severe la pacienții cu risc chirurgical ridicat/prohibitiv.

Darren Mylotte, Ruben L.J. Osnabrugge, Stephan Windecker, et al. – *Transcatheter Aortic Valve Replacement in Europe – Adoption Trends and Factors Influencing Device Utilization*. J Am Coll Cardiol 2013; 62(3): 210-9) (RC).

Rubrică realizată de către Anca Mateescu, Anca Popără, Denisa Așchie, Lucian Predescu, Roxana Cighi.