

UPDATES IN CARDIOLOGY

Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție prezervată (date din Registrul Duke pentru Boli cardiovasculare)

Acest studiu a investigat caracteristicile și prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată (HFpEF) și angină pectorală (AP).

AP este un predictor de evenimente adverse la pacienții cu insuficiență cardiacă cu FE redusă. Implicațiile AP în HFpEF sunt necunoscute. Datele pacienților au provenit din registrul de Boli Cardiovasculare DUKE care a analizat pacienți cu HFpEF (FE \geq 50%), care au efectuat angiografie coronariană în Centrul Duke University Medical Center pe perioada anului 2000 până în 2010, cu și fără AP în ultimele șase săptămâni.

Obiectivul primar a fost timpul până la primul eveniment major advers cardiovascular deces/infarct miocardic (IM)/revascularizare miocardică/accident vascular cerebral (evenimente adverse majore cardiace [MACE]) și obiective secundare de moarte/IM/ revascularizare, accident vascular cerebral, moarte și mortalitate de cauză cardiovasculară/ spitalizare de cauză cardiovasculară au fost analizate folosind metoda Kaplan-Meier.

În Registrul Duke, 3517 de pacienți au îndeplinit criteriile de includere și 1402 (40%) au avut AP. Pacienții cu AP au fost pacienți cu mai multe comorbidități și cu proceduri de revascularizare miocardică anterioare, comparativ cu pacienții fără AP. Pacienții cu AP au primit statistic semnificativ mai frecvent beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, nitrați și statine ($p < 0,05$). În analiza neajustată, pacienții cu AP au avut risc crescut de MACE și moarte/IM/revascularizare miocardică (ambele $p < 0,001$), rate mai mici de deces și moarte/IM (ambele $p < 0,05$) și rate similare de deces/IM/accident vascular cerebral și deces cardiovascular/spitalizare de cauză cardiovasculară (ambele $p > 0,1$).

După ajustare prin analiza multivariabilă, pacienții cu AP au rămas la risc crescut de MACE (risc relativ [HR]: 1,3 interval de încredere 0,95% [CI]: 1,17-1,45) și de moarte/IM/revascularizare (HR: 1,29 0,95% CI: 1,15-1,43), dar au fost la risc similar pentru alte obiective ($p > 0,06$). În concluzie, autorii afirmă că AP la pacienții cu HFpEF și cu antecedente de boală coronariană este frecvent întâlnită în ciuda terapiei medicale și este asociată în mod independent cu risc crescut de MACE ca urmare a revascularizării miocardice cu risc similar de deces, IM și spitalizare.

Robert J. Mentz, Samuel Broderick, Linda K. Shaw, Mona Fiuzat, Christopher M. O'Connor, Durham, *Heart Failure With Preserved Ejection Fraction, J Am Coll Cardiol* 2014;63:251-8

Teste de provocare a spasmului coronarian

Spasmul coronarian reprezintă o etiologie importantă a anginei pectorale și de multe ori este trecut cu vederea. Deși spasmul coronarian sau angina Prinzmetal au fost considerate afecțiuni benigne, studii contemporane au arătat că aceste afecțiuni pot duce la rezultate cu prognostic asociat defavorabil, inclusiv sindrom coronarian acut, aritmie și moarte.

Diagnosticul final de spasm coronarian poate fi uneori dificil, având în vedere caracterul trecător, variabil al simptomelor.

Numeroși agenți medicamentoși au fost descriși pentru testele de provocare. Rapoartele actuale sugerează că testele de provocare sunt relativ sigure și cu toate acestea există rapoarte mai vechi privind spasmul refractar și spasmul recurent implicând ischemie prelungită, infarct miocardic și moarte. Un studiu observațional recent a evaluat 1244 de pacienți cu angină vasospastică care au fost supuși testelor de provocare intracoronariene (40% ergonovină, 57% acetilcolină, 2% ergonovină și acetilcolină, 1% altele). Incidența globală a complicațiilor aritmice a fost de 6,8%, care este comparabilă cu 7,0% din timpul evenimentelor spontane de angină. Studiile au raportat o rată de 5,5%, mai mare de evenimente adverse cardiovasculare pe o perioadă de urmărire de 32 de luni.

După ajustare prin analiza multivariabilă, spasmul mixt la nivel multivascular (focal și difuz) a fost predictor de evenimente cardiovasculare adverse importante (hazard ratio ajustat: 2,84; interval de încredere 95%: 1.43-6.03, $p < 0,01$), dar aritmiile declanșate de către testele de provocare a spasmului coronarian definite ca tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și bradicardia nu au diferit semnificativ statistic.

Inițial, ghidurile editate de către Colegiul American de Cardiologie / *American Heart Association* sprijineau utilizarea limitată a testelor de provocare pentru spasm, însă cu toate acestea ghidurile actuale nu mai țin cont de această specificare (de exemplu, invaziv vs neinvaziv, ergonovina vs acetilcolina etc).

Testele de provocare sunt eficiente pentru diagnosticul spasmului coronarian. Testarea ar putea fi adecvată în săli corespunzător echipate cu medici cu experiență,

la pacienți fără stenoze coronariene semnificative, cu suspiciune de angină variată, așa cum este subliniat în algoritmul recomandat în acest articol. Atât ergonovina, cât și acetilcolina par a avea rezultate comparabile de diagnosticare a spasmului coronarian. Cu testul de provocare cu ergonovina testată intracoronarian, mai degrabă decât intravenos este utilă identificarea arterei vasospastice vinovate și permite tratarea spasmului refractar.

Melody Zaya, Puja K. Mehta, C. Noel Bairey Merz. *Provocative Testing for Coronary Reactivity and Spasm. J Am Coll Cardiol* 2014;63:103-9

Terapia de reperfuție a accidentului cerebral ischemic și a infarctului miocardic acut: asemănări și deosebiri

Evoluția terapiei de reperfuție în infarctul miocardic acut și în accidentul vascular cerebral ischemic are multe similitudini: tromboliza este superioară terapiei placebo, tromboliza intra-arterială nu este superioară celei intravenoase (iv), intervențiile facilitate au o valoare în doielnică și restabilirea mecanică a fluxului sanguin directă, fără tromboliză este dovedită (infarctul miocardic) sau promițătoare (accident vascular cerebral) pentru a fi superioară trombolizei, dar numai atunci când a început cu minimă sau fără nicio întârziere.

Cu toate acestea, există, de asemenea, diferențe substanțiale. Trombectomia directă pe cateter în accidentul vascular cerebral ischemic este mai dificilă decât angioplastia primară în infarctul miocardic cu supra-nivelare de ST [STEMI] din mai multe motive: fereastra de timp mai scurtă pentru reperfuția clinică, nevoia unei abordări multidisciplinare emergente din primul contact medical, tortuozitatea vaselor cerebrale, fragilitatea vaselor, lipsa dovezilor disponibile cu privire la dozaj și la combinația de medicație antitrombotică peri-procedurală, riscul de hemoragie intracraniană, rolurile neclare ale trombolizei și a intervențiilor mecanice, numărul mai mic de pacienți pretabili la astfel de intervenții și, astfel, o curbă de învățare a personalului mai mare pentru aceste proceduri. Astfel, începând programul intervențional al accidentului vascular cerebral acut acesta necesită un timp de învățare și disciplină mult mai lung.

Studii clinice randomizate au comparat diferite strategii de reperfuție cu rezultate similare în accidentul vascular cerebral ischemic și STEMI. Astfel, s-ar putea aștepta ca în viitor să apară un viitor studiu randomizat care să compare trombectomia directă (primară) pe cateter vs tromboliza iv care să arate superioritatea intervențiilor mecanice dacă acestea ar fi inițiate fără

întârziere. Este nevoie de astfel de studii randomizate pentru a defini rolul intervențiilor mecanice singure sau nu în tratamentul accidentului vascular cerebral acut.

Multe studii clinice randomizate au confirmat superioritatea trombolizei iv față de placebo în STEMI atunci când este utilizată devreme la debutul simptomelor. Rata de hemoragie intracraniană a fost de 0,5-1,4%, într-o meta-analiză. În accidentul vascular cerebral acut, unul din cele două trialuri (*The ECASS-III trial* și *The Third International Stroke Trial* (IST-3)) nu a demonstrat un beneficiu semnificativ privind mortalitatea (17,3% mortalitate la 3 luni după tromboliza vs 20,5% mortalitate după terapie placebo, $p = 0,30$), dar au găsit o scădere semnificativă a obiectivelor nefavorabile (deces sau invaliditate severă, definite după Scala modificată Rankin (mRS)).

Sângerările intracraniene simptomatice (6,4% prin tromboliza față de 0,6% placebo), precum și hemoragiile majore (2,9 % tromboliza față de 0,3% placebo) au fost semnificativ mai mari după activator de plasminogen tisular recombinat (rt-PA).

Astfel, tromboliza i.v. este superioară comparativ cu placebo în ambele afecțiuni (atât infarct miocardic acut cât și accident vascular cerebral acut), cu condiția să fie folosită în timp util, în STEMI în timp de sub 12h (cu beneficii maxime în timp de mai puțin de 6 h) și în termen de sub 4,5 ore în accidentul vascular cerebral acut (cu beneficii în termeni de mortalitate la sub 90 min).

Multe studii randomizate au evaluat ipoteza în STEMI: tromboliza iv în momentul primului contact medical (pentru a salva timp), urmată de coronarografie și angioplastie coronariană (pentru a maximaliza ratele de recanalizare). Însă toate aceste studii nu au demonstrat un beneficiu al acestei abordări comparativ cu angioplastia primară.

Trialul The Interventional Management of Stroke (IMS III) a comparat tromboliza iv (TPA) vs tromboliza facilitată (trombectomie mecanică și TPA). O limitare majoră a studiului IMS III a fost faptul că pacienții au fost selectați pe criterii clinice și doar 47% au avut o angiografie CT (CTA). Aceste studii privind terapia combinată demonstrează că nu există niciun beneficiu al intervenției facilitate la pacienții cu accident vascular cerebral acut atunci când este utilizată ca o strategie primară.

Concluzionând, evoluția terapiei de reperfuție în infarctul miocardic acut și accidentul vascular cerebral ischemic are multe similitudini: tromboliza este superioară comparativ cu placebo, tromboliza intraarterială

nu este superioară celei administrate intravenos, tromboliza facilitată are o valoare. Cu toate acestea, există, de asemenea, diferențe substanțiale. Trombectomia directă în accidentul vascular cerebral ischemic acut este mai dificilă decât angioplastia primară în STEMI din mai multe motive: fereastra de timp pentru reperfuție mai scurtă, abordare multidisciplinară de la primul contact medical, vase tortuoase, fragilitate crescută, nu există dovezi cu privire la dozaj și tipul de medicamente antitrombotice periprocedurale, riscul de hemoragie intracraniană crescut, rolurile neclare ale trombolizei și ale reperfuției mecanice cerebrale, numărul mai mic de pacienți eligibili și astfel, curbele de învățare ale personalului mai lungi.

PetrWidimsky, Rita Coram, and Alex Abou-Chebl. *Reperfusion therapy of acute ischaemic stroke and acute myocardial infarction: similarities and differences. European Heart Journal* 2014; 35:147-155

Comparația directă între doi noi biomarkeri de fibroză miocardică în stratificarea pe termen lung a insuficienței cardiace

Insuficiența cardiacă (IC), o epidemie în țările occidentale, este caracterizată prin remodelare ventriculară și grade variabile de fibroză miocardică. Prognosticul pacienților cu IC în ciuda tratamentului actual rămâne nefavorabil. Diagnosticul IC pe baza semnelor și simptomelor alături de ecocardiografie este valoros, dar insuficient, noi biomarkeri fiind identificați pentru utilizarea de rutină în IC. Printre aceștia se numără peptidele natriuretice care sunt deja recunoscute de actualele ghiduri de IC. Noii biomarkeri care să reflecte alte căi fiziopatologice, cum ar fi remodelarea ventriculară și fibroza, sunt promițătoare, dar contribuția lor trebuie să meargă dincolo de informațiile disponibile de la evaluare convențională, care include deja peptidele natriuretice. Doi astfel de biomarkeri sunt disponibili și aprobați de *Food and Drug Administration* din SUA: ST2 solubilă și galectina-3 (Gal 3).

ST2 este un membru al familiei receptorilor interleukina -1 și există în două forme, un receptor transmembranar (ST2L), precum și un receptor solubil (ST2). Ligandul de ST2L este interleukina-33, care este implicat în reducerea fibrozei și a hipertrofiei în țesuturile tensionate mecanic. *In vitro* și modelele *in vivo*, ST2L transduce efectele interleukinei-33, în timp ce excesul de ST2 solubil conduce la fibroză cardiacă și disfuncție ventriculară.

Gal-3 este o glicoproteină solubilă beta-galactozidază eliberată de către macrofagele cardiace activate. Gal-3 eliberat în miocard, printr-un mecanism paracrin, stimulează proliferarea miofibroblastilor și depunerea procologenului 1. Atât ST2 cât și Gal-3 reflectă gradul de fibroză și remodelare cardiacă, elemente cheie în fiziopatologia IC.

ST2 și Gal-3 au fost comparate pentru stratificarea riscului pe termen lung la pacienții cu IC evaluați ambulatoriu cu factor de risc multipli.

Acest studiu de cohortă a inclus 876 de pacienți (vârsta medie 70 de ani, fracția de ejeție a ventriculului – medie 34%). Cei 2 biomarkeri au fost evaluați în raport cu evaluarea convențională (11 factori de risc) și a fost inclus în studiu și determinarea pro-NT- BNP. Obiectivele primare au fost mortalitatea de toate cauzele și cardiovasculară la 5 ani, și obiectivul combinat de deces/spitalizare.

Pe o perioadă medie de urmărire de 4,2 ani (5,9 la pacienți în viață), 392 de pacienți au decedat. În analiza bivariată, Gal-3 și ST2 au fost variabile independente pentru toate obiectivele. În analiza multivariată, numai ST2 a rămas independent asociat cu mortalitate cardiovasculară (risc relativ: 1,27, interval de încredere [CI] 95%: 1,05-1,53, $p = 0,014$). Prin comparație directă modelul ST2 a fost superior biomarkerului Gal-3.

Comparația directă a biomarkerilor de fibroză ST2 și Gal-3 în IC cronică a arătat superioritatea de ST2 comparativ cu Gal-3 în stratificarea riscului cardiac. Contribuția predictivă incrementală a Gal-3 ca factor de risc clinic a fost ne semnificativă.

Comparația celor doi markeri de fibroză miocardică din noua generație a arătat că ST2 este o completare importantă a factorilor de risc existenți, în timp ce valoarea aditivă a determinării Gal-3 a fost banală. Determinarea ST2 în practica clinică pentru predicția mortalității de toate cauzele ar trebui să fie avută în vedere pe viitor, în practica clinică. Studii suplimentare trebuie să confirme această superioritate a determinării markerului ST2 prezent în toate etapele de evoluție a insuficienței cardiace.

Antoni Bayes-Genis, Marta de Antonio, Joan Vila, Judith Peñafiel, Amparo Galán, Jaume Barallat, Elisabet Zamora, Agustin Urrutia, Josep Lupón, *Head-to-Head Comparison of 2 Myocardial Fibrosis Biomarkers for Long-Term Heart Failure Risk Stratification. J Am Coll Cardiol* 2014;63:158-66.

Rubrică efectuată de către Dr. Mihaela Sălăgean, sub coordonarea Dr. Mihaela Rugină.