

UPDATES IN CARDIOLOGY

Utilizarea pe termen lung a Ticagrelor la pacienții cu infarct miocardic în antecedente

Potențialul beneficiu al dublei terapii antiagregante la peste 1 an de la infarctul miocardic nu a fost încă stabilit. Studiul PEGASUS-TIMI 54 a investigat eficacitatea și siguranța administrării ticagrelor, un antagonist de receptor P2Y₁₂, după un sindrom coronarian acut. În acest studiu dublu-orb 1:1:1 au fost randomizați 21.162 de pacienți care au suferit infarct miocardic cu 1-3 ani înainte de a primi ticagrelor în doze de 90 mg de două ori pe zi, ticagrelor 60 mg de două ori pe zi sau placebo. Toți pacienții au primit aspirină în doză mică și au fost urmăriți pe o durată medie de 33 de luni. Obiectivul primar de eficacitate a fost moartea de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral; obiective adiționale ale studiului au fost revascularizarea coronariană de urgență, spitalizarea pentru angină instabilă și accidentul ischemic tranzitor. Obiectivul primar de siguranță a fost hemoragia majoră *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI); alte endpoint-uri de siguranță sunt hemoragia intracraniană și hemoragiile fatale. Hemoragiile majore TIMI includ: orice hemoragie intracraniană (cu excepția celor <10 mm vizualizabile doar IRM), semne clinice evidente de hemoragie asociate cu scăderea hemoglobinei cu ≥ 5 g/dL, hemoragii fatale (care duc la moarte în mai puțin de 7 zile). Caracteristicile populației înrolate au fost: antecedentele de infarct miocardic cu 1-3 ani înaintea înrolării, vârsta minimă 50 de ani și cel puțin unul din următoarele criterii: vârsta ≥ 65 de ani, diabet zaharat în tratament, un al doilea infarct miocardic spontan, boală coronariană multivasculară, boală cronică de rinichi (CICr < 60 ml/min). Au fost excluși pacienții care primeau tratament cu antagoniști de receptor P2Y₁₂, dipiridamol, cilostazol, terapie anticoagulantă, sindrom hemoragipare, istoric de accident vascular cerebral ischemic, hemoragie intracerebrală, tumori ale sistemului nervos central, malformații vasculare cerebrale, hemoragie gastrointestinală în ultimele 6 luni sau intervenție chirurgicală majoră în ultimele 30 de zile.

Rezultatul studiului a fost că fiecare dintre cele două doze de ticagrelor, comparativ cu placebo, au redus rata endpoint-ului primar de eficacitate, cu o rată Kaplan-Meier la 3 ani de 7,85% în grupul care a primit ticagrelor 90 mg de două ori pe zi, 7,77% la cei cu ticagrelor 60 mg de două ori pe zi și 9,04% în grupul placebo (hazard ratio pentru 90 mg ticagrelor vs.

placebo, 0,85%; 95% interval de încredere [CI], 0,75-0,96%; $P=0,008$; hazard ratio pentru 60 mg ticagrelor vs. placebo, 0,84; 95% CI, 0,74-0,95; $P=0,004$). Rata hemoragiilor majore TIMI a fost mai crescută în brațul pacienților cu ticagrelor (2,60% la 90 mg și 2,30% la 60 mg) decât la cei cu placebo (1,06%) ($P<0,001$ pentru fiecare doză vs. placebo); rata hemoragiilor intracraniene sau a hemoragiilor fatale a fost în cele trei grupuri respectiv: 0,63%, 0,71% și 0,60%. Ticagrelorul crește semnificativ riscul de sângerare, incluzând hemoragiile majore TIMI, hemoragii care necesită transfuzii sau care necesită întreruperea administrării medicamentului. Rata de sângerare (pentru hemoragiile fatale sau hemoragiile intracraniene non-fatale) a fost sub 1% pe o perioadă de 3 ani în toate cele 3 grupuri studiate.

În concluzie, riscul de moarte de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral a fost semnificativ redus la pacienții cu istoric de infarct miocardic de peste 1 an și care au primit ticagrelor, dar a crescut riscul de hemoragii majore.

Ghidurile actuale de practică recomandă terapia cu antagoniști de receptor P2Y₁₂ timp de 1 an după infarctul miocardic acut. Analize de referință post-hoc din alte studii au sugerat beneficiul unei terapii antiagregante mai intense și de mai lungă durată. Rezultatele prezentului studiu oferă dovezi definite prospective care afirmă ipoteza că inhibarea trombocitelor pe termen lung cu ticagrelor scade riscul evenimentelor ischemice la pacienții cu antecedente de infarct miocardic.

Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. *Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction*. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1791-800 (DG)

Supraviețuirea la 2 ani la pacienții cu stenoză aortică tratați prin înlocuire valvulară transcater (TAVR) sau chirurgie cardiacă

Stenoza aortică degenerativă este boala valvulară cea mai des întâlnită în țările dezvoltate. Chirurgia cardiovasculară rămâne standardul terapeutic în cazul majorității pacienților cu stenoză aortică. Totuși, un număr

important de pacienți prezintă contraindicație pentru chirurgie din cauza comorbidităților. Acești pacienți au un prognostic extrem de rezervat, mortalitatea la 1 an fiind de 50%. Înlocuirea valvulară aortică transcater (TAVR) a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii și simptomatologiei comparativ cu terapia conservatoare medicală. O altă categorie de luat în considerare sunt pacienții fără contraindicație, însă cu risc operator ridicat. Pentru acești pacienți TAVR ar putea fi o alternativă fiabilă la chirurgia clasică.

Studiul de față a investigat supraviețuirea la 2 ani a pacienților cu stenoză aortică tratați prin TAVR comparativ cu chirurgia cardiovasculară clasică. Astfel, au fost înrolați 797 pacienți din 45 de centre din Statele Unite ale Americii și împărțiți aleator în brațul TAVR sau cel chirurgical. Criteriul de includere a fost prezența unei stenoze aortice strânse, definită astfel: aria valvei aortice (AVA) $\leq 0,8 \text{ cm}^2$ sau $0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ și un gradient mediu $>40 \text{ mmHg}$ sau viteza maximă $>4 \text{ m/s}$. De asemenea, pacienții trebuiau să fie la risc, adică mortalitatea estimată la 30 de zile să fie între 15 și 50%. Pentru procedura transcater s-a folosit o valvă auto-expandabilă CoreValve de la Medtronic.

Vârsta medie a pacienților a fost 83 de ani, majoritatea fiind bărbați. Pacienții erau simptomatici, 86,1% dintre ei găsindu-se în clasa de insuficiență cardiacă III sau IV NYHA. Mortalitatea de orice cauză la 2 ani a fost semnificativ mai mică în grupul cu TAVR (22,2%) comparativ cu grupul chirurgical (28,6%, $p < 0,05$). Reducerea riscului absolut a fost de 6,5%. Chiar și rata accidentelor vasculare cerebrale (AVC) a fost mai mică în grupul intervențional ($p = 0,05$). Nu s-au observat alte corelații semnificative între rezultate și vârstă, sex, fracție de ejeție VS, hipertensiune sau diabet. De asemenea, nu au existat diferențe semnificative în ameliorarea simptomatologiei între cele două grupuri. În ceea ce privește parametrii ecocardiografici de hemodinamică (gradientul mediu și aria valvulară), aceștia au fost îmbunătățiți semnificativ în brațul cu TAVR comparativ cu cel chirurgical. Însă rata de regurgitare paravalvulară a fost net mai mare în grupul TAVR (6,1% vs. 0,6%, $p < 0,001$). Mai mare a fost și rata de complicații vasculare și necesitatea de implantare a unui stimulator, însă aceste complicații nu s-au reflectat într-o mortalitate crescută.

În concluzie, autorii afirmă că îmbunătățirea semnificativă a supraviețuirii susține folosirea TAVR ca standard terapeutic la pacienții simptomatici cu stenoză aortică strânsă și risc operator crescut.

Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. *2-Year Outcomes in Patients*

Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(2):113–21. (CM)

Prognostic excelent la 15 ani al indivizilor asimptomatici fără calcificări coronariene.

Studiu prospectiv pe 9.715 subiecți

În studiile populaționale, Scorul de Calciu evaluat prin tomografie computerizată stratifică cu acuratețe riscul cardiovascular la indivizii asimptomatici. Prezența, extensia și progresia Scorului de Calciu a fost asociată, însă, cu evenimente cardiovasculare adverse majore și deces, independent de factorii de risc convenționali. Din contră, în absența calcificărilor coronariene, prognosticul este favorabil.

Obiectivul prezentului studiu a fost evaluarea prognosticul pe termen lung la indivizii asimptomatici cu un Scor de Calciu de 0. Dovezile obținute susțin Scorul de Calciu 0 ca fiind un factor de prognostic favorabil pe termen scurt și mediu. În studiu au fost înrolați 9.715 indivizi cărora li s-a calculat Scorul de Calciu și care au fost stratificați după vârstă, scorul de risc Framingham (FRS) și *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III); aceștia au fost urmăriți pe o perioadă medie de 14,6 ani (cu limite între 12,9 și 16,8 ani). Mortalitatea de toate cauzele, deosebirea și reclasificarea Scorului de Calciu de 0 comparativ cu FRS și NCEP ATP III au fost evaluate prin regresia Cox și prin aria de sub curbă.

Vârsta vasculară a fost estimată prin regresie liniară. Rezultatul a fost că la 229 dintre cei 4.864 indivizi (vârsta medie, 52,1-10,8 ani; 57,9% bărbați) cu scor de calciu 0, a survenit decesul. Perioada de garanție a Scorului de Calciu de 0 a fost de 15 ani la indivizii cu risc scăzut și intermediar, fără diferențe semnificative în funcție de vârstă sau sex. Un Scor de Calciu de 0 a fost asociat cu vârsta vasculară cu 1, 10, 20 și respectiv 30 de ani mai mică decât vârsta cronologică a indivizilor între 50-59 de ani, 60-69, 70-79 și peste 80 de ani respectiv.

Scor de Calciu de 0 a fost cel mai puternic predictor de deces (hazard ratio: 2,67, 95% interval de încredere: 2,29-3,11) care a permis deosebirea și reclasificarea consecventă peste FRS (aria de sub curbă: 0,71 vs. 0,64, $p < 0,001$) și NCEP ATP III (aria de sub curbă: 0,72 vs. 0,64, $p < 0,001$).

În concluzie, un Scor de Calciu de 0 conferă o garanție de 15 ani împotriva mortalității la indivizii cu risc scăzut sau mediu, nefiind influențată de vârstă sau sex. În plus, la pacienții considerați cu risc înalt, un scor de calciu de 0 conferă o supraviețuire mai bună decât

la aceia cu risc scăzut sau intermediar, dar cu scor de calciu >0.

Scorul de Calciu	Prezența BCI
0	Fără semne de BCI
1-10	Semne minime de BCI
11-100	Semne ușoare de BCI
101-400	Semne moderate de BCI
Peste 400	Semne extinse de BCI

Valentina Valenti, MD, Bríain ó Hartaigh, PHD, Ran Heo, MD, Iksung Cho, MD, Joshua Schulman-Marcus, MD, Heidi Gransar, MS, Quynh A. Truong, MD, MPH, Leslee J. Shaw, PHD, Joseph Knapper, MD, Anita A. Kelkar, MD, Pratik Sandesara, MD, Fay Y. Lin, MD, Sebastiano Sciarretta, MD, Hyuk-Jae Chang, MD, PHD, Tracy Q. Callister, MD, James K. Min, MD. *A 15-Year Warranty Period for Asymptomatic Individuals Without Coronary Artery Calcium. A Prospective Follow-Up of 9,715 Individuals. JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 8, no. 8, 2015. (DG)

Studiul TOTAL: Angioplastie primară cu sau fără tromboaspirație de rutină?

O limitare majoră a angioplastiei o reprezintă posibilitatea embolizării distale și astfel insuccesul restaurării fluxului sanguin la nivel microvascular. Îndepărtarea trombului prin tromboaspirație înainte de implantarea stentului are drept scop corectarea acestui neajuns. După ce ghidurile de practică au adoptat ca recomandare tromboaspirația de rutină, au fost publicate mai multe metaanalize care sugerau că trombectomia ar putea crește riscul de accident vascular cerebral (AVC).

Trialul TOTAL (*A Randomized Trial of Routine Aspiration Thrombectomy With PCI Versus PCI Alone in Patients With STEMI Undergoing Primary PCI*) a avut ca scop evaluarea diferențelor dintre angioplastia fără tromboaspirație și cea cu efectuarea acesteia privind incidența evenimentelor adverse cardiovasculare în primele 180 de zile. S-a efectuat un studiu multicentric, randomizat, pe un număr de 10732 de pacienți cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI) care au fost supuși uneia din cele 2 conduite (5372 – trombectomie urmată de PCI, 5360 – PCI izolat), cu posibilitatea efectuării trombectomiei în caz de insucces al angioplastiei izolate.

End-pointul primar a fost un compozit al decesului de cauză cardiovasculară, infarctului miocardic recurent, șocului cardiogenic sau insuficienței cardiace clasă IV NYHA în primele 180 de zile. S-a observat că rata end-pointului primar a fost similar în cadrul celor două grupuri (6,9% în grupul celor la care s-a realizat trombectomia, respectiv 7% în grupul celor cu PCI izo-

lat (risc relativ [HR] pentru grupul celor cu trombectomie: 0,99; interval de încredere 95% [CI]: 0,85-1,15; p=0,86).

End-pointul secundar a fost reprezentat de o combinație a end-point-ului primar și tromboza de stent sau revascularizarea vasului țintă în primele 180 de zile. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele 2 grupuri nici din perspectiva acestui eveniment (rată de 9,9% în grupul pacienților cu trombectomie prealabilă față de 9,8% în grupul pacienților la care s-a efectuat doar angioplastie).

Mortalitatea de cauză cardiovasculară a fost similară atât în primele 30 de zile (2,3% în grupul celor cu tromboaspirație față de 2,8% în grupul celor cu PCI izolat; HR: 0,83; 95% CI: 0,65-1,06; p=0,13) cât și la 180 de zile (3,1%, respectiv 3,5%; HR: 0,9; 95% CI: 0,73-1,12; p=0,34).

În schimb, în primele 30 de zile, 0,7% dintre pacienții care au beneficiat de tromboaspirație au suferit un AVC, față de doar 0,3% dintre pacienții din cel de-al doilea grup (HR: 2,06; 95% CI: 1,13-3,75; p=0,02). La 180 de zile, procentul a crescut la 1% în grupul celor cu tromboaspirație față de 0,5% în grupul celor cu PCI izolat (HR: 2,08; 95% CI: 1,29-3,35; p=0,002).

În concluzie, deși nu se poate explica rata mai mare de accidente vasculare cerebrale la distanță de procedura intervențională (30-180 de zile) în cazul celor la care se efectuează tromboaspirație înainte de angioplastie față de cei la care se realizează doar angioplastia, studiul de față atrage atenția asupra acestui aspect, neexistând diferențe semnificative între cele două atitudini în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic recurent, șocul cardiogenic sau incidența insuficienței cardiace clasă IV NYHA în primele 180 de zile.

Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, Kedev S, Thabane L, Stankovic G, Moreno R, Gershlick A, Chowdhary S, Lavi S, Niemelä K, Steg PG, Bernat I, Xu Y, Cantor WJ, Overgaard CB, Naber CK, Cheema AN, Welsh RC, Bertrand OF, Avezum A, Bhandi R, Pancholy S, Rao SV, Natarajan MK, ten Berg JM, Shestakovska O, Gao P, Widimsky P, Džavik V; TOTAL Investigators. *Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. N Engl J Med*. 2015 Apr 9;372(15):1389-98. (SB)

Extrasistolia ventriculară ca predictor al insuficienței cardiace și al decesului

Studiile recente au demonstrat ameliorarea disfuncției sistolice până la normalizare după ablația focarului aritmogen în ectopia ventriculară cu frecvență crescută (în

general >10%). Aceste studii, însă, au fost limitate de aplicarea la pacienții deja diagnosticați cu insuficiență cardiacă.

Studiul de față a analizat rolul frecvenței extrasistolelor ventriculare (ESV) – reieșită în urma monitorizării tip Holter ECG pe 24 de ore – ca predictor al scăderii fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), al apariției insuficienței cardiace și al mortalității.

Din cei 1429 de participanți care au beneficiat de monitorizarea prin Holter ECG la vizita de înrolare au fost selectați 1139 fără istoric de insuficiență cardiacă și FEVS normală în urma evaluării ecocardiografice. Au fost înregistrate în medie 0,011% ESV, cu un procent maxim de 17,7% din numărul total de băți.

842 dintre subiecți (74%) au fost reevaluați ecocardiografic 5 ani mai târziu. A existat o asociere semnificativă din punct de vedere statistic între frecvența ESV și scăderea FEVS la 5 ani, atât în analiza neajustată cât și în cea ajustată, cei situați în quartila 4 (0,123-17,7% ESV din numărul total de băți) fiind mai expuși față de cei din quartila 1 (odds ratio [OR]:3,1; interval de încredere 95% [CI]:1,42-6,77; $p=0,005$) la acest eveniment.

În analiza neajustată, cât și după ajustarea prin analiză multivariabilă, procentul crescut de ESV s-a asociat cu risc crescut de insuficiență cardiacă cu disfuncție sistolică (neajustat: risc relativ [HR]:1,10; 95%CI: 1,03-1,17; $p=0,003$; după ajustare: HR:1,08; 95%CI: 1,01-1,15; $p=0,02$) și de deces (HR:1,31; 95%CI: 1,06-1,63; $p=0,01$), însă nu s-a putut demonstra o asociere cu incidența insuficienței cardiace cu funcție sistolică preservată. Mecanismul prin care extrasistolele ventriculare frecvente ar putea determina disfuncție sistolică rămâne necunoscut, dovezile actuale sugerând mai degrabă o remodelare ventriculară datorată asincronismului și o disfuncție a transportului de calciu decât o cardiomiopatie tahiaritmică.

Astfel, riscul de insuficiență cardiacă atribuibil ecotopiei ventriculare a fost de 8,1% comparativ cu o populație de referință cu un procent al ESV similar quartilei inferioare din lot, risc similar cu cel ce poate fi asociat indicelui de masă corporală, hipertensiunii arteriale, vârstei și bolii cardiace ischemice.

În concluzie, acest studiu aduce în atenția noastră extrasistolia ventriculară ca factor de risc pentru insuficiența cardiacă, factor de risc modificabil în mai mare măsură față de alții (prin tratament medicamentos sau ablație). Este nevoie de studii suplimentare pentru a arăta posibilele beneficii aduse de această conduită. Autorii iau în discuție ca o parte din participanții la studiu să prezinte ESV ca prim semn (sau ca un epife-

nomen) al unei cardiomiopatii care să determine la un moment dat insuficiență cardiacă. Astfel că studiile viitoare vor trebui să elucideze alte covariante cu ajutorul cărora să poată fi selectați candidații ideali pentru tratamentul profilactic propus.

Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, Heckbert SR, Siscovick DS, Stein PK, Psaty BM, Sotodehnia N, Gottdiener JS, Marcus GM - *Ventricular Ectopy as a Predictor of Heart Failure and Death, Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 66, No 2, 2015, ISSN 0735-1097 (SB)

Evoluția în prezentarea, diagnosticul și managementul disecției acute de aortă în ultimii 17 ani (date din Registrul Internațional de Disecție Aortică Acută)

Disecția acută de aortă (AAD) este o urgență medico-chirurgicală cauzată de ruptura intimei cu acumulare consecutivă de sânge la nivelul mediei. Mortalitatea în AAD rămâne ridicată din cauza dificultăților de diagnostic și tratament. Cel mai des întâlnit motiv de prezentare este durerea toracică de intensitate mare, descrisă de multe ori ca cea mai severă durere din viață. Alte acute includ dispneea, sincopa sau ischemia de membru. Diagnosticul se bazează în primul rând pe metodele imagistice ce evidențiază prezența faldului de disecție și a lumenului fals. Tratamentul disecției de tip A este reprezentat de chirurgia cardiovasculară de urgență, iar în cazul disecției de tip B, se poate opta pentru chirurgia clasică, pentru endoprotezare intervențională sau pentru tratamentul medicamentos conservator.

Studiul observațional de față a analizat datele a 4.428 de pacienți înrolați în 28 de centre din America de Nord, Europa și Asia, între decembrie 1995 și februarie 2013. Au fost colectate informații legate de prezentare, diagnostic, tratament și evoluție din Registrul Internațional de Disecție Aortică Acută. Vârsta medie a fost 62 de ani, două treimi dintre pacienți fiind bărbați. Majoritatea cazurilor, 2.953, au prezentat disecție tip A, iar 1.476 au prezentat tipul B. Ca factori de risc, hipertensiunea a fost cea mai prevalentă, urmată de boala aterosclerotică, iar sindromul Marfan a fost identificat la ~4% dintre pacienți. Motivul de prezentare principal a fost durerea severă, indiferent de tipul de disecție A sau B. Datele demografice și de prezentare nu au indicat modificări semnificative de-a lungul perioadei analizate.

Examinarea CT a fost folosită ca primă metodă diagnostică într-un trend ascendent în cazul AAD tipul A (de la 46% la 73%, $p < 0,001$), dar nu și în cazul tipului B.

Updates in cardiology

De cealaltă parte, ecografia transesofagiană a fost aleasă ca primă investigație în cazul unui procent mai mic de pacienți cu AAD tip A (de la 50% la 23%). Din punct de vedere al managementului, s-a observat creșterea numărului de pacienți cu AAD tipul A care au beneficiat de cură chirurgicală (79% la 90%, $p < 0,001$). Mortalitatea intraspitalicească la tipul A a scăzut semnificativ din punct de vedere statistic (31% la 22%) în special pe fondul accesului superior la chirurgia cardiovasculară, dar și al ratei în scădere a mortalității intraoperatorii. În rândul pacienților cu AAD tipul B, tratamentul medicamentos conservator a fost cel mai prevalent, însă într-un procent descrescător, iar procedurile endovasculare au prezentat o creștere semnificativă în utilizare, de la 7% la 31%, $p < 0,001$. Mortalitatea intraspitali-

cească în cazul AAD tipul B nu a prezentat modificări semnificative în timp.

În concluzie, modificările cele mai importante de-a lungul perioadei analizate au fost creșterea frecvenței de utilizare a examinării CT ca primă metodă diagnostică și scăderea mortalității la pacienții cu AAD tipul A.

Pape LA, Awais M, Woznicki EM, Suzuki T, Trimarchi S, Evangelista A, et al. *Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends From the International Registry of Acute Aortic Dissection*. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 28;66(4):350-8. (CM)

Rubrică efectuată de către: Diana Grigore (DG), Cristian Militaru (CM), Simona Botezatu (SB), sub coordonarea Bogdan A. Popescu.