

## UPDATES IN CARDIOLOGY

### Progrese în valvulopatii în 2012

Spre deosebire de alte patologii cardiovasculare, bolile valvulare nu au fost studiate pe larg în numeroase studii clinice. În 2012 Societatea Europeană de Cardiologie în colaborare cu Asociația Europeană de Chirurgie Cardioracică a elaborat un ghid ce vizează bolile valvulare în care au fost incluse noile progrese făcute în managementul medical, intervențional și chirurgical.

#### *Terapia medicală*

Puținele studii clinice efectuate legate de terapia medicamentoasă la pacienții cu valvulopatii au avut rezultate negative, astfel încât managementul pacienților asimptomatici rămâne dificil. Noile metode imagistice au arătat importanța calcificărilor și inflamației în geneza valvulopatiilor, oferind unele direcții pentru dezvoltarea de noi terapii.

Noul ghid atrage atenția la nevoia de o mai bună caracterizare a pacienților cu stenoză aortică (SA) severă asimptomatică în funcție de aria valvulară, gradientul transvalvular și diverși biomarkeri, în vederea unei intervenții mai precoce. În ceea ce privește insuficiența mitrală (IM) severă, s-a arătat într-un studiu randomizat, placebo controlat, că tratamentul cu metoprolol ar determina o modestă prezervare a fracției de ejeție și o tendință către reducerea necesității de intervenție chirurgicală la 2 ani, dar fără un beneficiu notabil pe remodelare.

#### *Terapia intervențională*

Implantarea percutană de valvă aortică (TAVI) a fost introdusă ca terapie pentru pacienții cu SA severă inoperabili în ghidul din 2012 în urma publicării rezultatelor trialului PARTNER. TAVI a determinat o reducere a mortalității la 2 ani cu 25%, o îmbunătățire a simptomatologiei și calității vieții, o scădere a spitalizărilor spre deosebire de terapia medicală optimă asociată sau nu cu valvuloplastie cu balon. Nu a existat o diferență în mortalitatea la 2 ani și în incidența accidentelor vasculare cerebrale între TAVI și operația de înlocuire valvulară la pacienții cu risc chirurgical crescut. Totuși, la pacienții cu TAVI s-a înregistrat mai des apariția regurgitărilor paravalvulare. Recomandarea este ca TAVI să se realizeze în centre înalt specializate ce dispun de chirurgie cardiovasculară, cazurile să fie discutate de Heart Team și să nu fie realizată la pacienții cu risc operator scăzut sau intermediar.

Valvulotomia mitrală percutană pentru stenoză mitrală este o terapie care și-a dovedit eficiența de-a lungul timpului. Ce aduce nou ghidul sunt criteriile de selecție a pacienților pentru valvulotomie mitrală percutană, care ar putea justifica o intervenție la pacienții mai tineri, cu simptomatologie minimă dar cu morfologie valvulară favorabilă.

În ceea ce privește IM severă, terapia percutană este o intervenție considerată dificilă datorită anatomiei complexe a valvei mitrale. Actual este recomandată doar valvuloplastia mitrală cu MitraClip, cu toate că trailul EVEREST II nu a arătat beneficii convingătoare a acesteia față de valvuloplastia chirurgicală. Astfel, această procedură este indicată în cazul pacienților cu IM severă inoperabili care rămân simptomatici în ciuda terapiei medicale maxime.

#### *Terapia chirurgicală*

Severitatea insuficienței mitrale ischemice afectează supraviețuirea după revascularizarea chirurgicală sau percutană. O subanaliză a trialului STICH a investigat dacă repararea IM ischemice la pacienții cu fracție de ejeție scăzută în momentul efectuării bypass-ului aortocoronarian are un impact asupra supraviețuirii. S-a observat că atât mortalitatea intraspitalicească cât și mortalitatea pe termen lung a fost mai mică la cei la care s-a practicat reparare valvulară pentru IM moderată sau severă, dar fără semnificație statistică.

#### *Endocardita infecțioasă*

În ceea ce privește endocardita infecțioasă se reîntărește faptul că profilaxia ar trebui instituită doar la pacienții cu risc crescut și că intervenția chirurgicală ar trebui efectuată precoce la pacienții cu distrucții valvulare severe sau/și la risc crescut de embolii sistemice (în special la cei cu vegetații >10 mm). În urma abordării acestor noi recomandări legate de profilaxia endocarditei s-a observat că incidența globală a endocarditei, precum și cea determinată de streptococ s-a menținut la fel, pe când endocardita asociată cu stafilococul auriu a înregistrat o creștere a incidenței. Astfel, se atrage atenția asupra importanței prevenirii bacteriemiei cu stafilococ, mai presus decât profilaxia antibiotică la pacienții fără indicație clară.

(Prendergast BD. *The Year in Cardiology 2012: valvular heart disease. Eur Heart J.* 2013 Feb;34(6):427-31) (LP)

## Progrese în insuficiența cardiacă în 2012

În anul 2012 s-au înregistrat câteva progrese în ceea ce privește insuficiența cardiacă (IC). Aceste progrese au fost prezentate în noul ghid de insuficiență cardiacă cronică și acută al Societății Europene de Cardiologie elaborat sub conducerea lui John McMurray, și au fost dezbătute pe larg la Congresul European de Cardiologie de la Munich și Sesiunea Științifică a American Heart Association de la Los Angeles.

Noul ghid european de insuficiență cardiacă clarifică pentru fiecare medicament utilizat legătura dintre clasa de recomandare și nivelul de evidență și indicația clinică a acestuia (de ex. Inhibitorii de enzimă de conversie (IEC) sunt indicați la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție (FE) scăzută pentru a reduce spitalizările și mortalitatea). Alte modificări majore sunt reprezentate de:

- Antagoniștilor receptorului pentru mineralocorticoizi (MRA) (spironolactona și eplerenona) li se acordă o atenție mai mare și sunt indicați la pacienții care rămân în clasă funcțională NYHA II-IV și au FE  $\leq 35\%$  în ciuda tratamentului cu IEC și betablocant pentru reducerea spitalizărilor și mortalității (I-A).
- Conform dovezilor din trialul SHIFT, ivabradina se poate administra pentru scăderea spitalizărilor pacienților în ritm sinusal, cu FE  $\leq 35\%$ , frecvență cardiacă  $\geq 70$ /minut și clasă funcțională II-IV NYHA în ciuda tratamentului cu beta blocant, IEC și MRA (IIa-B)
- Trialurile RAFT și MADIT-CRT au adus dovezi pentru recomandarea terapiei de resincronizare cardiacă (TRC) la pacienții cu IC în clasă II NYHA, care sunt în ritm sinusal, au o durată a complexului QRS  $\geq 130$  ms, cu o morfologie de bloc de ramură stângă, FE  $\leq 30\%$  și o speranță de viață  $> 1$  an, cu scopul de a reduce spitalizările și mortalitatea. De remarcat este că pacienții care au o morfologie a complexului QRS alta decât blocul de ramură stângă, TRC se poate indica doar dacă durată complexului QRS  $\geq 150$  ms (IIa-A). Ghidul atrage atenția asupra lipsei de dovezi în ceea ce privește două situații frecvente în practica curentă: pacienții în fibrilație atrială și pacienții cu FE scăzută care necesită implantarea unui stimulator cardiac dar care nu au criteriile necesare pentru TRC.
- La pacienții în stadiul terminal al IC în ciuda terapiei maxime se pot utiliza în centre înalt specializate aparate de asistare ventriculară ca o terapie temporară până la un transplant cardiac.

- La pacienții inoperabili cu stenoză aortică severă sau insuficiență mitrală severă se poate utiliza implantarea percutană de valvă aortică și repararea percutană a valvei mitrale cu MitraClip.
- Bazându-se pe rezultatele trailului WARCEF (care nu a evidențiat nicio diferență între aspirină și warfarină în endpointul primar compozit de mortalitate, accident vascular cerebral ischemic și hemoragie intracraniană) terapia anticoagulantă nu se recomandă de rutină la pacienții cu IC.
- Nu există dovezi robuste în ceea ce privește restricția sării în IC.

La congresul european de cardiologie au fost prezentate două trialuri care vizează pacienții cu IC cu FE păstrată: PARADIGM-HF și ALDO-HF.

În trailul PARADIGM-HF a fost comparat inhibitorul de receptor de angiotensină neprilysin (LCZ696) cu valsartanul la pacienții cu FE  $\geq 45\%$  și NT-pro-BNP  $\geq 400$  pg/ml. S-a arătat că LCZ696 reduce concentrația NT-pro-BNP, îmbunătățește clasa NYHA și parametrii de remodelare ai atriului stâng spre deosebire de valsartan. Sunt rezultate promițătoare la o categorie de pacienți la care IEC și sartanii nu și-au dovedit eficiența.

ALDO-HF a studiat spironolactona 25 mg/zi față de placebo la pacienții în clasă II NYHA, cu FE  $\geq 50\%$  și disfuncție diastolică de ventricul stâng. Spironolactona a determinat îmbunătățirea parametrilor de remodelare a ventriculului stâng (îmbunătățește raportul E/E', scade masa ventriculului stâng, concentrația NT-pro-BNP), dar fără a avea un impact pe simptomatologie, spitalizare, mortalitate și peak VO<sub>2</sub>. Sunt așteptate rezultatele unui trial mai mare (TOPCAT) la sfârșitul anului 2013 pentru elucidarea acestei discrepanțe.

La sesiunea AHA din 2012 au fost prezentate rezultatele altor două studii importante: RELAX-HF și CARRESS-HF.

RELAX-HF a studiat un hormon de sarcină (relaxina-seralaxina) versus placebo la 1160 pacienți cu IC acută care au tensiunea arterială sistolică  $> 125$  mmHg. Seralaxina a fost administrată în perfuzie timp de 48 ore în primele 16 ore de la prezentare. Aceasta a determinat scăderea cu 19% a dispneei, dar nu s-a înregistrat un efect pe mortalitate și spitalizare la 60 zile. De asemenea, seralaxina a scăzut concentrația NT-pro-BNP, creatininei, troponinei și a scăzut durată spitalizării. Totuși, la 6 luni s-a înregistrat o scădere cu 37% a mortalității cardiovasculare și mortalității de orice cauză.

În CARRESS-HF s-au randomizat 188 pacienți cu IC acută decompensată și disfuncție renală fie către tratament medicamentos, fie către ultrafiltrare. Nu s-au

înregistrat diferențe în scăderea în greutate, nivelul creatininei, spitalizări dar ultrafiltrarea a determinat o deteriorare semnificativă a funcției renale și reacții adverse mai importante. Astfel se consideră că ultrafiltrarea rămâne o metodă de utilizat mai degrabă la pacienții neresponsivi la tratamentul diuretic.

(McDonagh TA, *The Year in Cardiology 2012: heart failure*, *Eur Heart J*. 2013 Feb;34(7):499-502) (LP)

### Managementul hemoragiilor acute la pacienții aflați în tratament cu anticoagulante orale noi

Anticoagulante orale noi care inhibă direct trombina (dabigatran) sau factorul Xa (rivaroxaban, apixaban) sunt disponibile în prezent pentru prevenirea tromboembolismului venos (TEV), după intervenții chirurgicale ortopedice, tratamentul TEV acut, și în prevenția tromboembolismului arterial în fibrilația atrială non-valvulară. Acești agenți oferă avantaje față de antivitaminile K, inclusiv debut rapid, timp mai scurt de înjumătățire, interacțiuni mai puține cu medicamente sau alimente, precum și lipsa monitorizării de rutină. Cu toate acestea, în prezent nu există vreun antidot al noilor anticoagulante orale. Abordarea managementului pacienților cu complicații hemoragice este diferită și cuprinde mai multe strategii. Pacienții cu sângerare activă trebuie să fie supuși unei evaluări rapide cu urmărirea atentă a stabilității / instabilității hemodinamice, trebuie identificată cât mai rapid sursa de sângerare urmată de stratificarea riscului. Timpul scurs de la ultima doză și funcția renală (în special pentru dabigatran), ar trebui să fie stabilite căci acestea pot influența conduita ulterioară.

Sângerări minore (de exemplu epistaxis, echimoze, menoree) ar trebui gestionate prin măsuri locale hemostatice. O perioadă scurtă de întrerupere a anticoagulantului oral poate fi considerată, dar trebuie să fie pusă în balanță cu riscul tromboembolic individual și urmată de re-inițierea anticoagulantului.

În caz de sângerare moderată (de exemplu, hemoragie gastro-intestinală superioară sau inferioară), anticoagulantele orale trebuie întrerupte. O perioadă lungă de întrerupere poate fi necesară în funcție de fezabilitatea hemostazei locale sau mecanice. Pacienții ar trebui să fie monitorizați pentru evaluarea hemodinamică și propuși pentru intervenții definitive hemostatice. Adăugarea unui anticoagulant parenteral în doze mici poate fi luată în considerare la pacienții cu risc înalt de evenimente tromboembolice.

Hemoragia severă /amenințătoare de viață impune terapii suportive (de exemplu, înlocuirea volum, vasopresoare, ventilație mecanică), după cum este necesar.

În urgență ar trebui făcută hemostaza procedurală sau chirurgicală.

Nu există date cu privire la utilizarea plasmei proaspete congelate (FFP) la pacienții cu hemoragii asociate anticoagulantelor orale noi. La șoarecii care primesc doze mari de dabigatran, FFP a redus hemoragia intracerebrală, dar nu a avut niciun efect asupra mortalității. FFP prezintă riscuri de supraîncărcare volemică și, rar, reacții alergice, și infecție. Concentratul de complex protrombinic (activat) (PCC) conține doze mari de factori de coagulare dependenți de vitamina K și cantități variabile de proteine C și S. Transfuzii de trombocite pot fi administrate la pacienții care au primit tratament antiagregant plachetar concomitent. Se recomandă concentratul de complex protrombinic -complex de 4 factori în doză de 50 UI / kg sau concentratul de complex protrombinic activat (aPCC) (80 U / kg) pentru rivaroxaban sau apixaban. Pentru dabigatran, aPCC (80 U / kg) este preferat de peste 4-PCC (50 UI / kg). Există însă o lipsă de date privind utilizarea acestor agenți și se recomandă luarea în considerare a riscului de tromboză crescut înainte de administrare. Terapii adjuvante, cum ar fi desmopresina sau agenți antifibrinolitici pot fi adăugați. Hemodializa poate fi luată în considerare în cazul hemoragiilor sub dabigatran, dacă este posibil.

Utilizarea de cărbune activat poate fi eficientă în reducerea absorbției dabigatranului după ingestia recentă. Nu există date cu privire la utilizarea de cărbune activat pe cale orală, în cazul sângerării sub rivaroxaban sau apixaban.

Anticorpi monoclonali îndreptați împotriva dabigatranului sunt în prezent în curs de dezvoltare. Aceștia inhibă puternic și în mod special activitatea anticoagulantă a dabigatranului în plasma umană *in vitro* și *in vivo* la șobolani. Derivate din plasmă umană și Factorul Xa recombinant care nu dispun de activitate catalitică și de legare membranară sunt investigate ca antidot pentru inhibitorii de Factor Xa. Studiile preliminare au arătat că atât derivatele din plasmă umană cât și Factorul Xa recombinant sunt capabile să neutralizeze coagularea anormală indusă de rivaroxaban și apixaban *in vitro* și pe modele animale.

(Deborah M. Siegal and Mark A. Crowther. *Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants*. *European Heart Journal* (2013) 34, 489–500) (MS)

### Patternurile hemodinamice ale diverselor tipuri de prezentări clinice ale stenozei aortice severe

Principalele simptome ale stenozei aortice severe sunt reprezentate de sincopă, durere toracică și dispnee. S-a

demonstrat că supraviețuirea este net redusă la acești pacienți odată cu apariția simptomelor și supraviețuirea este influențată de tipul simptomului prezent, dispneea având cel mai mare impact asupra supraviețuirii.

Plecând de la aceste date, studiul discutat a evaluat dacă există vreo corelație între tipul simptomului predominant al pacienților cu stenoză aortică severă și parametrii de hemodinamică intracardiacă. Studiul a fost unul prospectiv, și a inclus 498 pacienți cu stenoză aortică severă (aria valvei aortice  $<1\text{cm}^2$ ) și fracție de ejeție  $>50\%$ . Au fost excluși pacienții cu înlocuire valvulară aortică, altă valvulopatie moderată sau severă concomitentă, boală cardiacă ischemică ( $>50\%$  stenoză pe o arteră coronară), istoric de infarct miocardic, sindrom coronarian acut și boală renală cronică stadiul V. Pacienții au fost împărțiți în 4 grupuri în funcție de simptomul dominant: asimptomatici (68.5%), sincopă (3%), angină (6.4%) și dispnee (22.1%).

În populația studiată aria valvulară medie a fost de  $0.74\pm 0.19$ , iar fracția de ejeție medie de  $64.6\pm 0.6$ . S-a observat că pacienții simptomatici au fost mai vârstnici decât cei asimptomatici și că au avut valori ale funcției diastolice (E, E') mai mari, dar fără a exista o diferență în severitatea stenozei valvulare între cele două grupuri.

Nu s-a înregistrat nicio diferență între cele 4 grupuri ale studiului în ceea ce privește diametrul telesistolic al ventriculului stâng (VS), grosimea pereților VS, masa VS, fracția de ejeție și severitatea stenozei aortice. Pacienții cu sincopă au avut diametre telediastolice VS, volume bataie, debite cardiace și volume de atriu stâng indexate semnificativ mai mici decât celelalte grupuri. În grupul cu dispnee viteza unde E a fost mai mare și viteza unde E' mai mică decât în celelalte grupuri.

Principala concluzie a acestui studiu este că există un pattern al profilului hemodinamic intracardiac diferit pentru fiecare simptom dominant la prezentarea pacienților cu stenoză aortică severă în ciuda ariei valvulare aortice și gradientilor transvalvulari similari. Pacienții cu dispnee au prezentat o funcție diastolică sever alterată și presiuni de umplere ventriculară crescute, pe când pacienții cu sincopă au avut un volum bataie redus și o funcție diastolică mai puțin alterată. Acest lucru este important având în vedere faptul că presiunile de umplere crescute la pacienții cu stenoză aortică severă au fost asociate cu o creștere a mortalității. Apariția anginei, sincopei sau dispneei s-au corelat cu un timp mediu de supraviețuire de 5, 3 și, respectiv, 2 ani. Având în vedere prognosticul negativ atribuit de apariția dispneei și decelarea presiunilor de umplere crescu-

te, se consideră utilă investigarea ipotezei că înlocuirea valvulară aortică determină o îmbunătățire simptomatică și a supraviețuirii la pacienții cu dispnee și stenoză aortică mai puțin severă.

În final, colectivul studiului întărește recomandarea de evaluare de rutină a funcției diastolice și a volumului bataie la toți pacienții cu stenoză aortică având în vedere asocierea acestora cu evenimentele cardiace ulterioare.

(Park S.J et al, *Hemodynamic Patterns for Symptomatic Presentations of Severe Aortic Stenosis*, JACC: Cardiovascular Imaging, VOL. 6, NO. 2, 2013)(LP)

### **Implicarea prognostică a prezenței sau absenței anginei la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și boală cardiacă ischemică**

Pacienții cu diabet zaharat tip 2 și boală coronariană pot prezenta angină tipică, echivalente anginoase precum dispneea sau pot fi asimptomatici (ischemie silențioasă). Acest lucru a ridicat întrebarea dacă tipul simptomului are implicații prognostice la acești pacienți, având în vedere că pacienții simptomatici sunt diagnosticați și tratați mai devreme, pe când cei cu ischemie silențioasă sunt mai rar diagnosticați corespunzător.

Dovezi legate de această situație au venit din o sub-analiză a trialului BARI 2D. Acest trial a fost elaborat pentru a evidenția dacă există o diferență între revascularizarea coronariană precoce asociată terapiei medicale optime și terapia medicală optimă inițială urmată de revascularizare dacă aceasta nu e suficientă. Au fost incluși 2368 pacienți cu diabet zaharat tip 2, boală coronariană (stenoză  $>50\%$  a unei artere coronare epicardice, exceptând trunchiul arterei coronare stângi) și ischemie miocardică evidențiată pe electrocardiogramă, scintigramă miocardică sau ecocardiografie de stres. Durata de urmărire a fost de 5,3 ani. Pacienții au fost împărțiți în 3 grupuri: cei cu angină tipică, cei cu echivalente anginoase și cei asimptomatici.

Dintre cei 2364 pacienți înrolați, 1434 (61%) aveau angină, 506 (21%) aveau echivalente anginoase și 424 (18%) erau asimptomatici. Dintre cei 1434 pacienți cu angină 1005 erau în clasa canadiană I-II și 429 în clasa III-IV. S-a observat că pacienții cu angină erau mai tineri, erau mai frecvent femei, erau mai frecvent pe tratament beta blocant și cu nitrați și aveau o fracție de ejeție ușor mai mare comparativ cu celelalte grupuri. În grupul pacienților asimptomatici s-a înregistrat o pondere mai mare a bărbaților, o frecvență mai mică a hipertensiunii și o cantitate de miocard la risc mai mare.

În primii 3 ani de urmărire s-a observat o frecvență mai mică a intervențiilor percutane coronariene în grupul pacienților asimptomatici, lucru nevalabil pentru bypass-ul aortocoronarian. Rata mortalității la 5 ani a fost de 12% în grupul cu angină, 14% la cei cu echivalente anginoase și 10% la cei asimptomatici, dar fără semnificație statistică. Nu au existat diferențe semnificativ statistice între grupuri în ceea ce privește mortalitatea de orice cauză, mortalitatea cardiovasculară, infarctul miocardic nonfatal și accidentul vascular cerebral nonfatal. Aceste rezultate au fost similare când au fost studiate cele două ramuri ale trialului, ramura cu terapie medicală optimă și ramura cu revascularizare precoce. Important în interpretarea rezultatelor este că se menționează faptul că aceste metode de prezentare a pacienților cu diabet nu sunt explicate de diferențe în severitatea angiografică a bolii coronariene sau diferențe în funcția ventriculului stâng.

În concluzie, pacienții asimptomatici cu diabet zaharat tip 2, boală coronariană stabilă și ischemie miocardică documentată se află la risc crescut de mortalitate și alte evenimente cardiovasculare majore, dar acest risc este similar cu cel al pacienților simptomatici, fie cu angină pectorală tipică, fie echivalente anginoase. Astfel, acești pacienți ar trebui abordați similar în ceea ce privește stratificarea riscului și terapiile de prevenție.

(Dagenais GR, *Prognostic Impact of the Presence and Absence of Angina on Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Stable Coronary Artery Disease: Results from the BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) Trial*, *J Am Coll Cardiol*. 2013 Feb 19;61(7):702-11)(LP)

Rubrică realizată de către **dr. Lucian Predescu, dr. Mihaela Sălăgean** sub coordonarea **dr. Mihaela Rugina**.