

UPDATES IN CARDIOLOGY

Noi arme terapeutice pe frontul tratamentului dislipidemiilor

FDA a aprobat recent combinația atorvastatin+ezetimib destinată scăderii valorilor LDL-colesterol la pacienții cu hiperlipidemie primară sau mixtă ca adjuvant la dietă, precum și pentru reducerea nivelului de colesterol la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Combinația este disponibilă în comprimate ce conțin 10mg ezetimib și 10, 20, 40, sau 80 mg de atorvastatin, ce se administrează o dată pe zi.

Această combinație se adaugă în arsenalul terapeutic destinat tratamentului hiperlipidemiilor, alăturându-se combinației simvastatin+ezetimib, deja existentă pe piață. Deși ideea combinării unei statine cu ezetimib a fost de multă vreme studiată, datele clinice nu au fost foarte clare în privința beneficiilor suplimentare față de tratamentul cu statină. În studiul ENHANCE, o populație de pacienți cu hipercolesterolemie familială tratată cu combinația simvastatină+ezetimibe nu a avut beneficii suplimentare față de monoterapia cu simvastatin pe mai multe end-pointuri surogat imagistice.

În ianuarie 2012, FDA a actualizat informațiile de prescriere pentru combinația ezetimib/simvastatină pentru a include datele rezultate din studiul SHARP. În acest studiu, asocierea s-a dovedit a scădea mai eficient nivelurile LDL-colesterol la pacienții cu boală renală cronică și a avea mai puține evenimente vasculare majore în comparație cu placebo. Cu toate acestea, o indicația de tratament pentru pacienții cu boală renală cronică nu a fost aprobată deoarece nu au fost evaluate contribuțiile independente ale ezetimib și simvastatinei.

Se așteaptă prezentarea în cursul acestui an a rezultatelor studiului IMPROVE-IT de evaluare a efectelor tratamentului cu simvastatin 40 mg vs. combinația simvastatin 40 mg+ezetimibe 10 mg la pacienții cu sindrom coronarian acut recent (18.000 pacienți incluși).

Efectele metoprololului vs carvedilol asupra evoluției pacienților din MADIT-CRT

Conform unei analize a datelor pacienților din studiul „Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT)” recent publicat, tratamentul cu carvedilol a fost asociat cu o reducere semnificativă de 30% a riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă (IC) sau deces în comparație cu pacienții tratați cu metoprolol. În analiza multivariată, reducerea end-pointului primar a fost determinată în principal de reducerea spitalizărilor determinate de IC. Între cele două brațe de tratament

a fost observată doar o tendință spre reducerea riscului de tahicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară, sugerând că diferența de mortalitate nu este semnificativă între cele două beta-blocante.

Beneficiul carvedilolului a fost mai pronunțat în subgrupul de pacienți cu o resincronizare cardiacă asociată cu implantarea de defibrilator (CRT-D), unde carvedilolul a fost asociat cu o reducere semnificativă de 39% a riscului de spitalizare pentru IC sau deces, precum și la cei cu bloc de ramură stângă (BRS) și CRT-D, la care tratamentul cu carvedilol a fost asociat cu o reducere de 49% a riscului în comparație cu metoprololul (Tabelul 1).

Mai mult, autorii analizei afirmă existența unei relații de dependență de doză între end-point-uri și doza de carvedilol, care nu a fost observată la pacienții tratați cu metoprolol.

Studiul MADIT-CRT a fost prezentat și publicat în 2009 și a inclus pacienți asimptomatici cu IC clasa NYHA I-II, disfuncție sistolică VS (FEVS <30%), desincronizare ventriculară (durata QRS >130 ms), arătând că adăugarea de CRT-D a redus riscul de evenimente legate de IC cu aproximativ o treime după o perioadă de urmărire de 2,5 ani.

Atât metoprololul cât și carvedilolul au o indicație de clasă IA pentru tratamentul pacienților cu IC, alegerea unuia sau a altuia dintre droguri fiind lăsată la latitudinea medicului curant. Studiul COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) desfășurat anterior a arătat un beneficiu de supraviețuire de 5,7% sub tratament cu carvedilol față de tratamentul cu metoprolol.

(Ruwald MH, Ruwald ACH, Jons C, et al. *Effect of Metoprolol Versus Carvedilol on Outcomes in MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation*

Tabelul 1. Riscul de spitalizare pentru IC / deces (carvedilol vs. metoprolol).

Grupul studiat	Hazard ratio (95% CI)	P
MADIT-CRT	0,70 (0,57-0,87)	0,001
CRT-D	0,61 (0,46-0,82)	0,001
ICD	0,81 (0,59-1,11)	0,191
CRT-D și BRS	0,51 (0,35-0,76)	< 0,001
CRT-D și fără BRS	0,79 (0,51-1,23)	0,290
ICD și BRS	0,96 (0,66-1,39)	0,830
ICD și fără BRS	0,55 (0,30-1,00)	0,048
BRS	0,73 (0,56-0,95)	0,021
Fără BRS	0,64 (0,45-0,91)	0,012

CI = interval de încredere; CRT-D = terapie de resincronizare cardiacă + defibrilator implantabil; ICD = defibrilator implantabil; BRS = bloc de ramură stângă

Trial With Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1518-26.)

Ghidul „practic” european de utilizare a noilor anticoagulante orale

Un nou „ghid practic”, elaborat recent de *European Heart Rhythm Association* (EHRA) și publicat online în *European Heart Journal* și *Europace*, se adaugă Ghidului european de tratament cu anticoagulante orale la pacienții cu fibrilație atrială și face un pas înainte în domeniu prin identificarea diferențelor dintre cele patru noi agenți anticoagulanți și a precauțiilor de utilizare ale acestora în diferite situații clinice.

Noul document se referă la cele patru noi anticoagulante orale: inhibitorul direct de trombină dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim) și inhibitorii factorului Xa rivaroxaban (Xarelto, Bayer/Johnson&Johnson), apixaban (Eliquis, Bristol-Myers Squibb/Pfizer), și edoxaban (Lixiana, Daiichi Sankyo), ultimul dintre ele în curs de aprobare la EMA și FDA

Ghidul prezintă 15 „scenarii clinice concrete”, fiecare dintre ele reunind învățăminte din experiența triajurilor clinice, precum și „informațiile disponibile” cu privire la utilizarea fiecărui medicament. Pentru fiecare subiect, ghidul face recomandări practice privind modul de utilizare a celor patru agenți (atât separat cât și combinat) pentru a obține cele mai bune rezultate.

Subiectul despre interpretarea testelor de evaluare a tratamentului anticoagulant notează că „este extrem de important să se știe exact momentul administrării medicamentului față de momentul prelevării probelor de sânge”, aspect care nu este de obicei relevant în ceea ce privește administrarea de antagoniști de vitamina K. Aceeași secțiune a ghidului arată că, în special pentru pacienții tratați cu dabigatran, o valoare a timpului de tromboplastină parțial activat (apTT) mai mare de 2 ori față de limita superioară a normalului sugerează risc crescut de sângerare. Același parametru, apTT, nu este adecvat pentru a fi utilizat la pacienții ce primesc tratament cu apixaban sau rivaroxaban.

Multe dintre subiecte sunt punctate cu tabele care oferă o privire rapidă de ansamblu a considerațiilor legate de fiecare agent. De exemplu, interacțiunile medicamentoase sunt reprezentate într-un tabel de asociere pentru fiecare dintre cele patru anticoagulante orale cu digoxin, verapamil, ketoconazol, și alte medicamente, tabel care scoate ușor în evidență interacțiunile potențiale.

Alte subiecte abordate de acest ghid practic se referă la inițierea tratamentului, trecerea de la un regim de anticoagulare la altul (mai ales de la un antagonist al vitaminei K la un anticoagulant oral de generație nouă), managementul complicațiilor hemoragice sau al pa-

cienților ce se prezintă cu accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic, utilizarea înainte de tentativa de cardioversie programată, sfaturi privind managementul înaintea unei proceduri chirurgicale, de ablație sau în caz de intervenție chirurgicală de urgență, sau utilizarea la pacienți cu boală cardiacă ischemică.

(Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. *EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary*. *Eur Heart J* 2013; DOI:10.1093/eurheartj/eh134 (publicat online în avans, disponibil on-line la: <http://eurheartj.oxfordjournals.org>)

MitraClip împlinește patru ani !

Rezultatele la 4 ani ale pacienților urmăriți în trialul Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study II (EVEREST II), publicat online în JACC nu au arătat diferențe semnificative în privința end-point-ului primar între intervenția chirurgicală clasică și procedura intervențională ce utilizează MitraClip. Mai mult, s-au înregistrat semnificativ mai multe re-intervenții chirurgicale pentru regurgitare mitrală reziduală (RMR) în grupul de pacienți tratați intervențional.

La 4 ani, la unu din patru pacienți tratați cu MitraClip a fost nevoie de re-intervenție chirurgicală pentru corectarea disfuncției mitrale (majoritatea – unu din cinci pacienți – în primul an), comparativ cu doar 5,5% dintre pacienții care au fost tratați inițial chirurgical. Rata de obținere a end-point-ului primar de eficacitate (end-point compozit ce include absența decesului, a re-intervenției chirurgicale sau RMR mai mare de grad 3) a fost de 39,8% în brațul de intervenție percutană și de 53,4% în grupul chirurgical, diferență nesemnificativă statistic ($p = 0.070$).

Studiul publicat recent este important și prin faptul că oferă informații utile privind durabilitatea pe termen lung a dispozitivului MitraClip, acesta dovedindu-se a avea, în rândul celor cu un rezultat inițial bun, o durabilitate comparabilă cu rezultatele chirurgiei. Chiar și pentru cei cu RMR mai importantă s-a constatat că dimensiunile ventriculului stâng au rămas stabile.

Comentând rezultatele, Dr. Steven Bolling, chirurg cardiac la University of Michigan, arată că rezultatele la patru ani sunt de așteptat, având în vedere rezultatele publicate anterior, și confirmă faptul că abordarea percutană nu este încă la fel de bună ca intervenția chirurgicală la pacienții eligibili pentru tratament chirurgical. De asemenea, design-ul trialului este criticabil, menționând că EVEREST II a permis intervenționistului să încheie procedura chiar dacă RMR a fost redusă la grad 2, comparativ cu chirurgia în care procedura a fost considerată cu succes în cazul în care nu exista RMR. Este de așteptat ca pacienții cu RMR grad 2 să evolueze prost și

să necesite oricum reintervenție în următorii patru ani.

În ciuda criticilor sale, Bolling a numit EVEREST II, un „studiu de explorare”, unul în care categoriile de pacienți care ar beneficia mai bine de MitraClip erau incerte, și ca urmare, a inclus pacienți atât cu regurgitare mitrală degenerativă cât și funcțională. Studiile COAPT (*Clinical Outcomes Assessment of the MitraClip Therapy Percutaneous Therapy for High Surgical Risk Patients*) și RESHAPE-HF (*A Randomized Study of the MitraClip Device in Heart Failure Patients With Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation*), în curs de desfășurare, sunt dedicate studierii MitraClip la pacienții cu regurgitare mitrală funcțională cu risc crescut chirurgical.

Dispozitivul MitraClip este înregistrat în Europa, dar nu este încă aprobat în SUA, FDA declarând amânarea introducerii acestuia până când vor exista date că eficiența dispozitivului depășește riscurile. Indicația actuală pentru MitraClip este prezența regurgitării simptomatice > grad 3 la pacienți considerați a avea risc prea mare pentru chirurgie mitrală pe cord deschis și la care comorbiditățile existente nu afectează beneficiul așteptat de la corecția regurgitării mitrale.

(Mauri L, Foster E, Glower DD, et al. *Four-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation*. *J Am Coll Cardiol* 2013. Disponibil on-line la: <http://content.onlinejacc.org>)

Consens privind tratamentul disecției de aortă tip B

Datele a 63 de studii publicate în literatură între 2006-2012 privind tratamentul disecției de aortă de tip B au fost revizuite recent de un grup de experți (cardiologi, chirurghi cardiaci, chirurghi vasculari, intervenționiști) pentru a actualiza algoritmul de tratament al acestei afecțiuni.

Reunind datele existente, se afirmă pentru disecția acută de aortă tip B (primele 2 săptămâni) rata mortalității precoce a fost de 6,4% la cei tratați medical, de 10,2% la cei cu tratament intervențional (*Thoracic Endovascular Aortic Repair* – TEVAR) și de 17,5% după intervenție chirurgicală, utilizată mai ales pentru cazurile complicate. Date limitate există privind tratarea disecției aortice de tip B subacute (2 până la 6 săptămâni), rata de mortalitate precoce fiind de 2,8% cu TEVAR. În disecția aortică cronică de tip B (după 6 săptămâni), supraviețuirea la 5 ani a fost de 60% la 80% cu tratament medical. Rata globală a mortalității precoce, la această categorie de disecție, în cazul tratamentului intervențional a fost de 6,6%, iar pentru intervenția chirurgicală de 8,0%.

Instabilitatea hemodinamică, hipoperfuzia de organ, creșterea dimensiunilor unui hematoma periaortic,

pleurezia hemoragică identifică pacienții cu disecție aortică acută de tip B complicată, ce necesită reparare aortică urgentă. Recurența simptomelor, dilatarea anevrismală aortică (>55 mm), sau o creștere anuală de >4 mm după faza acută sunt predictorii de evoluție negativă, acești pacienți având de asemenea nevoie de reparare aortică. De asemenea, pacientul cu disecție cronică de tip B trebuie monitorizat imagistic în evoluție se mai arată în documentul de consens.

Pentru o mai bună definire a categoriilor de disecție documentul de consens încearcă o uniformizare a definițiilor anterioare (**Tabelul 2**).

Strategiile propuse de experți în acest consens sugerează că managementul medical cu urmărire imagistică este cea mai bună strategie în cazurile de disecție aortică de tip B cu prezentare acută, subacută sau cronică necomplicate, în timp ce TEVAR ar trebui să fie utilizată în cazurile complicate și cu anatomie adecvată, pentru a reduce riscul de mortalitate legat de intervenția chirurgicală.

Cu toate acestea, corectitudinea propunerilor prevăzute de acest consens este limitată, în special pentru disecția aortică subacută, datorită heterogenității mari între diferitele studii analizate și a lipsei de date indubitabile, cele mai multe rezultate provenind din studiile necontrolate, nerandomized, retrospective sau din registre.

(Fattori R, Cao P, De Rango P, et al. *Interdisciplinary Expert Consensus Document on Management of Type B Aortic Dissection* *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1661–78)

Rubrică realizată de către Dr. Costel Matei.

Tabelul 2. Sugestii pentru definiția complicațiilor disecției de tip B

Sugestii pentru definiția complicațiilor disecției acute tip B	Sugestii pentru definiția complicațiilor disecției cronice tip B
- Hipoperfuzia este indicativă pentru insuficiența de organ iminentă și trebuie să fie recunoscută precoce. Diagnosticul de hipoperfuzie de organ se face prin coroborarea markerilor de laborator (bilirubină, amilaze, enzime, creatinina) cu datele imagistice. - Hipertensiunea este considerată complicație în disecția de aortă tip B acută numai atunci când este asociată cu hipoperfuzie sau cu valori ridicate necontrolate persistente în ciuda tratamentului medical complet. - Creșterea dimensiunilor hematomului periaortic și a pleureziei hemoragice la 2 examene CT consecutive în cursul urmăririi medicale după disecția de aortă tip B acută sunt sugestive pentru ruperea iminentă.	La pacienții sub control medical, după faza acută, recurența simptomelor, dilatarea anevrismală (>55 mm), sau o creștere a dimensiunilor aortei anuale de >4 mm sunt orientative de prognostic nefavorabil în lipsa tratamentului suplimentar adresat (disecției aortice de tip B cronice complicate).