

ACTUALITĂȚI ÎN CARDIOLOGIE

Predictori ai beneficiului clinic în terapia de resincronizare cardiacă – o nouă speranță

Terapia de resincronizare cardiacă (TRC) este asociată cu revers-remodelarea, proces caracterizat prin reducerea volumelor ventriculare stângi, având ca rezultat îmbunătățirea funcției sistolice și diastolice. Date recente sugerează că procesul de revers-remodelare poate fi folosit pentru a prezice răspunsul pacienților la terapia de resincronizare.

Premiza studiului de față a constat în folosirea evaluării combinate a factorilor asociați cu un răspuns favorabil de revers-remodelare după terapia de resincronizare asociată cu defibrilator implantabil (TRC-D) pentru a prezice răspunsul clinic la acest device.

Populația studiului a cuprins 1761 de pacienți (97%) înrolați în MADIT-CRT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy*), pentru care au fost disponibile informații complete la înrolare despre datele clinice, ecocardiografice și cele de laborator.

Ecocardiogramele au fost efectuate conform unui protocol specific studiului la înrolare, înainte de implantarea device-ului ($n = 1809$), și la un an. Ecocardiograme - pereche, de la înrolare și de la 12 luni, cu dispozitivul funcțional, au fost disponibile la 718 din 1089 de pacienți tratați cu CRT-D (66%).

Din punct de vedere al evaluării ecocardiografice, răspunsul la terapie a fost definit ca procent al reducerii volumului telediastolic al ventriculului stâng (VTDVS), evaluat la înrolare și după un an. Ca alternativă, răspunsul la terapie a mai fost evaluat ca procent al reducerii volumului telesistolic al ventriculului stâng (VTSVS) și prin dicotomizarea reducerii procentuale a volumelor cardiace (au fost prezise reduceri de 10% și de 15% ale VTDVS și respectiv VTSVS, bazate pe studii anterioare ce au evaluat răspunsul la TRC).

Endpoint-ul primar al studiului privind răspunsul clinic a fost definit ca un prim eveniment legat de insuficiența cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară pe perioada urmăririi. Endpoint-urile secundare au constat în prima apariție a insuficienței cardiace, deces de cauză cardiovasculară sau avansarea la o clasă NYHA > II. Modificarea testului de mers de 6 minute la 1 an după înrolare și decesul de orice cauză au fost evaluate de asemenea ca endpoint-uri secundare.

Studiul a fost elaborat în trei etape. Într-o primă etapă au fost identificați factorii asociați cu un răspuns ecocardiografic favorabil la TRC-D printre cei 718 pacienți cărora le-a fost alocat dispozitivul (66%), cu TRC-D activ timp de un an și cu ecocardiograme pereche disponibile atât de la înrolare, cât și de la un an după înrolare. Prin analiza de regresie a brațului cu TRC-D, au fost identificați 7 factori (din 31 de covariabile candidate) ca fiind strâns asociați cu un răspuns ecocardiografic favorabil: sexul feminin, etiologia nonischemică a cardiomiopatiei, durata QRS >150 ms, prezența blocului de ramură stângă pe ECG la înrolare, spitalizarea pentru insuficiență cardiacă (IC) la orice moment înainte de înrolare, VTDVS >125 mL/m² (deasupra primei quartile) și volumul atriului stâng <40 mL/m² (sub prima quartilă) la înrolare. După selectarea celor 7 covariabile, fiecareia i-a fost atribuită o valoare numerică, bazată pe efectul său relativ în modelul de regresie. Modelul de regresie a arătat că aportul cel mai mic a fost pentru spitalizarea anterioară pentru IC; contribuția a fost intermediară pentru sexul feminin, cardiomiopatia nonischemică, blocul de ramură stângă, QRS >150 ms și VTDVS; cea mai mare contribuție a fost pentru volumul atriului stâng.

În a doua etapă a fost constituit un scor al răspunsului la TRC-D, prin evaluarea combinată a contribuției relative a factorilor identificați ca fiind asociați cu un răspuns ecocardiografic favorabil la TRC-D.

În cea de-a treia etapă a fost evaluat beneficiul clinic al terapiei de resincronizare cardiacă asociată cu defibrilator implantabil versus terapia bazată doar pe cardiodefibrilator implantabil (CDI). Endpoint-ul primar a fost atins la 20% dintre pacienți, iar endpoint-ul secundar la 35% dintre pacienți. Analiza datelor a arătat că în cazul pacienților din quartila cu scorul de răspuns cel mai scăzut, TRC-D nu s-a asociat cu o reducere semnificativ statistică a riscului de IC sau deces, comparativ cu terapia bazată doar pe CDI (HR=0,87, $p=0,52$); printre pacienții aflați în quartilele a doua și a treia ale scorului de răspuns TRC-D s-a asociat cu reduceri ale riscului de 33% ($p=0,04$) și respectiv 36% ($p=0,03$); în cazul pacienților din quartila scorului de răspuns crescut, TRC-D a fost asociată cu o reducere de 69% ($p=0,001$) a riscului de IC sau deces. Un pattern similar, arătând o corelație directă semnificativă

între reducerea riscului asociată cu TRC-D și quartilele scorului de răspuns, a rezultat când a fost evaluat end-point-ul secundar ($p=0,002$).

Printre pacienții din quartila scorului de răspuns crescut, TRC-D a fost asociată cu o reducere semnificativă a riscului de deces de orice cauză, comparativ cu terapia bazată doar pe CDI ($HR=0,39$; 95% CI 0,16-0,98; $p=0,04$). Prin urmare, ratele de mortalitate la 3 ani în quartila scorului de răspuns crescut au fost semnificativ mai mari în grupul cu terapie bazată doar pe CDI (8%) comparativ cu grupul cu TRC-D (5%; log-rank $p=0,039$ pentru diferența de mortalitate în timpul urmăririi). În contrast, printre pacienții cu un scor de răspuns scăzut, TRC-D nu s-a asociat cu un beneficiu semnificativ de supraviețuire ($HR=1,07$; 95% CI 0,72-1,59; $p=0,05$).

Concluzia studiului este că factorii asociați cu un răspuns ecocardiografic favorabil la TRC-D pot fi utilizați pentru a identifica pacienții care vor obține un beneficiu clinic prin implantarea device-ului. Mai mult, studiul a arătat că gradul răspunsului clinic la TRC-D este direct legat de numărul de factori asociați cu răspunsul ecocardiografic prezenți la fiecare pacient. Dacă vor fi validate pe populații similare de recipienți ai TRC-D, aceste descoperiri pot fi folosite pentru o mai bună selecție a pacienților pentru terapia de resincronizare cardiacă.

Trebuie specificate și câteva limite ale studiului: pacienții înrolați în MADIT-CRT au fost urmăriți pentru o medie de 2,4 ani; prin urmare, sunt necesare studii suplimentare pentru a valida consistența acestor rezultate pe termen lung. Trebuie subliniat, de asemenea, că rezultatele obținute privind factorii asociați cu un răspuns ecocardiografic (și contribuția lor relativă la răspunsul clinic) la TRC-D sunt aplicabile doar populației înrolate în MADIT-CRT, deci pacienți cu simptomatologie cardiacă ușoară. (Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ et al. *Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy* (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;124:1527-1536) (LL)

Dispozitivele CRT/ICD în diagnosticul acutizărilor insuficienței cardiace

În plus față de capacitățile terapeutice deja dovedite, de scădere a morbidității și mortalității pacienților cu insuficiență cardiacă, dispozitivele de tipul CRT sau ICD ar putea avea un rol în diagnosticul precoce al acutizărilor insuficienței cardiace. Prezicerea decompensării cardiace ar putea permite intervenția terapeutică promptă, înainte de apariția semnelor obiective de in-

suficiență cardiacă și ar putea duce la scăderea spitalizărilor prin insuficiență cardiacă.

Ghidurile actuale recomandă monitorizarea greutății corporale ca marker al statusului volemic, dar creșterea în greutate s-ar putea să nu fie o metodă suficient de sensibilă pentru a detecta decompensarea simptomatice a insuficienței cardiace. De aceea a apărut conceptul de redistribuție a fluidelor mai degrabă decât retenția volemică globală. Dispozitivele de tip CRT și ICD ar putea detecta redistribuția fluidelor la nivel pulmonar prin monitorizarea impedanței intratoracice.

Principiul metodei este măsurarea zilnică a impedanței electrice între electrodul din ventriculul drept și dispozitivul implantat subcutan, acumularea intratoracică a fluidelor scăzând impedanța curentului electric la nivel pulmonar. Principiul măsurării impedanței intratoracice este mai vechi de 40 de ani, fiind inițial utilizat pentru măsurarea debitului cardiac, cu electrozi plasați extern, la nivel cutanat. O dată cu apariția noilor dispozitive implantabile, sunt în derulare studii care analizează aplicabilitatea clinică a metodei.

Unul dintre studiile recente (prospectiv, multicentric) care a analizat sensibilitatea și valoarea predictivă pozitivă a monitorizării impedanței intratoracice în prezicerea spitalizării pentru insuficiență cardiacă este SENSE-HF. Autorii acestui studiu au determinat durata și magnitudinea scăderii impedanței intratoracice la 501 de pacienți cu CRT-D sau ICD implantate de novo, majoritatea aflați în clasă funcțională NYHA II și III, cu FEVS sever redusă ($26\pm 8\%$) și $QRS \geq 120$ ms. Studiul s-a desfășurat în 3 etape: etapa inițială, în primele 6 luni, protocol dublu-orb; în a doua etapă, open-label, o alertă sonoră indică pacientului schimbarea în statusul volemic, respectiv scăderea impedanței intratoracice; în etapa a treia se poate interveni asupra tratamentului în funcție de datele obținute în urma monitorizării impedanței intratoracice.

La nivelul tuturor etapelor studiului, sensibilitatea impedanței intratoracice de detectare a spitalizărilor determinate de insuficiență cardiacă nu a depășit 42,1%, iar valoarea predictivă pozitivă a fost mai mică de 37,9%. Încă nu sunt publicate rezultatele etapei a treia, referitoare la impactul ajustării terapeutice ghidate de monitorizarea impedanței intratoracice asupra spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă.

Alte studii care au analizat impedanța intratoracică au arătat o corelație bună între impedanța intratoracică și presiunea medie în capilarul pulmonar (MIDHeFT) sau o corelație moderată cu debitul cardiac și nicio corelație cu presiunile de umplere ventriculare stângi (ESCAPE).

Este posibil ca integrarea mai multor parametri care pot fi înregistrați de dispozitivele implantabile, incluzând variabilitatea frecvenței cardiace, activitatea pacientului, alături de înregistrarea variației impedanței intratoracice să ofere o metodă mai sensibilă de depistare a agravării insuficienței cardiace. În momentul de față însă dovezile nu susțin în mod cert utilizarea impedanței intratoracice pentru monitorizarea statusului volemic și diagnosticul decompensării insuficienței cardiace (Conraads VM, Tavazzi L, Santini M et al. *Sensitivity and positive predictive value of implantable intrathoracic impedance monitoring as a predictor of heart failure hospitalizations: the SENSE-HF trial. European Heart Journal* 2011; 32, 2266–2273) (MSA)

Reversibilitatea efectului anticoagulant al rivaroxabanului și al dabigatranului

În ultima jumătate de secol, antivitaminalele K au constituit tratamentul de bază al afecțiunilor tromboembolice. Deși eficiența lor este dovedită, există dificultăți importante în administrarea lor fără riscuri. În acest context, introducerea în practica clinică - încă limitată - a unor noi anticoagulante cu administrare orală constituie un mare pas înainte. La acest moment vorbim în primul rând despre dabigatran (inhibitor direct al trombinei) și rivaroxaban (inhibitor direct al factorului X activat) - ambele aprobate pentru prevenția trombozelor venoase profunde în chirurgia ortopedică elective, iar primul fiind de asemenea înregistrat în SUA și Canada pentru prevenția accidentului vascular cerebral în fibrilația atrială. Deși avantajele lor sunt certe - timp de înjumătățire mai scurt, un profil farmacodinamic previzibil, absența unui antidot reprezintă un minus.

În acest sens, studiul (transversal, randomizat, controlat placebo) al autorilor din Amsterdam, publicat în luna octombrie în revista *Circulation*, și-a propus să evalueze posibilitatea de a utiliza concentrat de complexe de protrombină (CCP) pentru a neutraliza efectul anticoagulant al acestor agenți.

Au fost incluși 12 bărbați sănătoși care au primit timp de 2 zile și jumătate, dabigatran sau rivaroxaban. În a 3-a zi, au fost internați în spital, unde li s-a administrat fie CCP, fie un volum similar de soluție salină și s-au recoltat probe de sânge în intervalul următor de 24 de ore. După 11 zile, au primit celălalt anticoagulant sub același protocol.

S-au utilizat dabigatran în doze de 150 mg de 2 ori/zi, rivaroxaban - tablete de 20 mg administrate de 2 ori/zi și CCP (concentrat de factori procoagulanți II, VII, IX, X, proteinele C și S) în doze de 50 U/kgc - în doze similare celor administrate în studii anterioare (pe mo-

dele animale). Se menționează că nu s-au înregistrat complicații hemoragice majore.

Pentru evaluarea efectului anticoagulant și, respectiv, a efectului de neutralizare a CCP s-au utilizat teste de laborator standard. Astfel, rivaroxabanul a prelungit semnificativ timpul de protrombină de la $12,3 \pm 0,7$ sec la $15,8 \pm 1,3$ sec ($p=0,001$). CCP a inversat imediat această modificare la $12,8 \pm 1$ sec (semnificativ statistic). Efecte similare au fost obținute și când s-a utilizat potențialul trombinic endogen. În cazul dabigatranului, totuși nu s-a observat o neutralizare cu rată similară, indiferent dacă s-a utilizat timpul parțial de activare a tromboplastinei (APTT), potențialul trombinic endogen (ETP) sau timpul de coagulare la ecarina (ECT), sugerând că fie CCP nu este eficient în a determina reversibilitatea efectului anticoagulant, fie dozele nu sunt adecvate.

Concluzia autorilor a fost că efectul anticoagulant al rivaroxabanului a fost neutralizat de către CCP (și anume în mod specific de Cofact - denumirea comercială a produsului utilizat în studiu), fără însă ca în cazul dabigatranului să se înregistreze un astfel de efect. Rezultatul acestui studiu - primul de acest fel la oameni - are implicații potențiale în practica clinică, dar sub rezerva că sunt necesare studii suplimentare care să confirme efectul CCP (în diferite forme disponibile) la pacienții cu hemoragii.

În același număr al revistei, Elisabeth Battinelli publică un editorial privitor la articolul menționat, ridicând câteva întrebări - pe de o parte legate de studiu - printre alte elemente aduce în discuție faptul că tipul și dozele de CCP, cu proprietățile specifice ale fiecărui compus disponibil pe piață pot influența efectul de neutralizare (există formule de 3 vs 4 factori activați sau inactivați). Pe de altă parte discută mijloacele disponibile la oră actuală pentru a inversa rapid efectul anticoagulant în situații clinice de urgență, cu hemoragii importante. Măsurile suportive constituie prima linie (întreruperea medicamentului, compresia mecanică, intervenții de hemostază chirurgicală, suport transfuzional, sau inclusiv administrarea de cărbune). Deși cu rezultate neconcludente până în prezent, se citează utilizarea de factor VII activat recombinat, și că ultima opțiune dializa. Când toate aceste măsuri eșuează, CPP își pot găsi utilitatea, cel puțin în cazul rivaroxabanului, cu mențiunea că administrarea lor nu e fără risc (și editorialul se referă la riscul protrombotic asociat, de avut în vedere la pacienții care necesită anticoagulare). În plus, se consideră că foarte puțini pacienți dintre cei care utilizează medicamentele în discuție, ar putea necesita un antidot

pentru neutralizarea efectului anticoagulant. La bază afirmației stau studiile *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy* (RE-LY), *Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients With Persistent Atrial Fibrillation* (PETRO), *Regulation of Coagulation in Orthopedic Surgery to Prevent Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism* (RECORD) - care arată rate mici de sângerare, cu un raport risc-beneficiu favorabil. În acest context, autoarea concluzionează că deși balanța risc trombotic-risc hemoragic continuă să aibă un impact puternic asupra gândirii clinicienilor, prezența antidoturilor care ar permite un control rapid al sângerărilor nu poate avea un efect decât favorabil în a înclina balanța în favoarea acestor medicamente de nouă generație. (Erneberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. *Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects*. *Circulation* 2011;124:1573-1579) (LA)

Rivaroxabanul rescrie istoria prevenției secundare a sindromului coronarian acut

Mult așteptatele rezultate ale trialului clinic ATLAS ACS 2-TIMI51 (*Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 51*) au fost recent publicate în "*The New England Journal of Medicine*". Rivaroxabanul, mediatizat inhibitor selectiv și direct al factorului Xa, a reușit să suprindă prin rezultatele spectaculoase obținute în prevenția secundară a sindromului coronarian acut. Adăugarea la tratamentul standard a unei doze reduse de Rivaroxaban, ar putea reprezenta o nouă strategie de tratament la acești pacienți.

Experiența clinică a arătat existența unui risc crescut de recurență al evenimentelor acute coronariene sub tratament medicamentos standard corect administrat. Întrucât medicația anticoagulantă a redus acest risc rezidual, incriminat a fost excesul de trombină ce persistă după un accident ischemic coronarian. De-a lungul ultimelor două decenii s-a dorit descoperirea unui prototip: un anticoagulant ușor de administrat și monitorizat, care asociat la tratamentul antiagregant standard recomandat după un sindrom coronarian acut, să reducă riscul rezidual de deces, infarct miocardic și accident vascular cerebral. A fost studiată administrarea concomitentă a antiagregantelor plachetare cu warfarina, heparina cu greutate moleculară mică (dalteparină) și ulterior cu inhibitorii direcți ai trombinei (ximelagatran), fără însă a fi atinsă ținta de beneficiu clinic, biodisponibilitate și profil acceptabil de siguranță. Având

în spate rezultatele favorabile obținute de către inhibitorii de factor Xa cu administrare orală în prevenția trombozei venoase profunde și a tromboembolismului s-a încercat utilizarea acestora și în scopul reducerii riscului cardiovascular la pacienții cu sindrom coronarian acut recent. Studiul cu Apixaban a fost întrerupt prematur în anul 2010, datorită riscului crescut de hemoragie majoră, în absența unei reduceri semnificative a evenimentelor ischemice.

Eficiența Rivaroxabanului în diminuarea riscului rezidual asociat sindroamelor coronariene acute a fost demonstrată inițial într-un studiu de faza II (ATLAS ACS-TIMI46). Întrucât dozele mari (5-20 mg) testate au fost asociate cu un risc hemoragic crescut, a fost conceput un trial de faza III, ATLAS ACS 2-TIMI51, care a urmărit efectul clinic al Rivaroxabanului administrat în doze mici, de două ori pe zi: 2,5 mg respectiv 5 mg versus placebo. În intervalul noiembrie 2008-septembrie 2011 au fost înrolați 15 526 pacienți cu sindrom coronarian acut (angină instabilă și infarct cu și fără supradenivelare de segment ST) care la scurt timp de la eveniment (în medie 4,7 zile) au primit Rivaroxaban, asociat medicației standard. De-a lungul perioadei de administrare a inhibitorului selectiv de factor Xa (în medie 13,1 luni) s-a înregistrat o reducere semnificativă a ratei evenimentelor cardiovasculare la pacienții care au primit Rivaroxaban (8,9%) versus lotul placebo (10,7%).

Beneficiul în termeni de supraviețuire, cu reducerea semnificativă a deceselor de cauză cardiovasculară (2,7% vs. 4,1% placebo, $P = 0,002$) și a mortalității de orice cauză (2,9% vs. 4,5% placebo, $P = 0,002$) a fost obținut doar pentru administrarea de Rivaroxaban în doză mică (2,5 mg/zi). Efecte favorabile au fost raportate în toate tipurile de sindroame coronariene acute, iar tromboza intrastent a fost semnificativ redusă în comparație cu lotul control.

După cum era de așteptat, în lotul tratat cu Rivaroxaban au fost înregistrate mai frecvent hemoragii majore (2,1% pentru rivaroxaban vs. 0,6%, $p < 0,001$) și hemoragii intracraniene (0,6% pentru rivaroxaban vs. 0,2%, $p = 0,009$) în comparație cu placebo. Rivaroxabanul este în opinia autorilor studiului o opțiune atractivă de tratament, care are ca principal efect advers un risc mai înalt de sângerare decât placebo, dar similar warfarinei sau enoxaparinei, fără însă a fi asociat cu o creștere semnificativă a hemoragiilor fatale (0,3% vs. 0,2% placebo, $p = 0,66$).

Se impune definirea termenului de tratament standard al sindromului coronarian acut. La momentul realizării studiului acesta consta în doză mică de aspirină

și o tienopiridină (clopidogrel sau ticlopidină). Astfel, administrarea de Rivaroxaban poate fi în prezent acceptată doar în această asocieră. Fără studii suplimentare, rezultatele nu pot fi extrapolate la asocierea cu antiagregantele cu eficiență crescută (Prasugrel, Ticagrelor), care ar putea fi însoțită de hemoragii semnificative. Se impune studierea profilului de siguranță și eficacitate pentru utilizarea concomitentă de Rivaroxaban cu aceste antiagregante recomandate de ghidurile actuale de tratament al sindroamelor coronariene acute.

Matthew Row și Magnus Ohman, experți în domeniul anticoagulării și antiagregării plachetare, își exprimă în paginile unui editorial (*New England Journal of Medicine* noiembrie 2011) atât entuziasmul în fața rezultatelor studiului ATLAS ACS 2-TIMI51, cât și rezervele legate de administrarea Rivaroxabanului la anumite subgrupuri de pacienți. Aceștia subliniază numărul redus de pacienți vârstnici (9% peste 75 de ani) și ai celor de sex feminin (25%) incluși în studiul ATLAS ACS 2-TIMI51. Se face apel și la criteriile de excludere ale studiului: trombocitopenia ($<90\,000/\text{mm}^3$), anemia ($\text{Hb} <10\text{g/dl}$), insuficiența renală cu clearance al creatininei $<30\text{ ml/min}$, hemoragia gastrointestinală semnificativă din ultimele 12 luni, antecedentele de hemoragie intracerebrală, pacientul cu accidental vascular cerebral aflat în tratament antiagregant dual. Experții consideră că rezultatele obținute nu ar trebui, în prezent, extrapolate la pacienții vârstnici cu comorbidități asociate, subgroup care a înregistrat în cadrul studiului rate crescute de sângerare. Este necesară o mai bună înțelegere a rolului Rivaroxabanului la pacienții cu risc înalt, frecvent întâlniți în practica clinică, pentru a putea atinge beneficiul clinic cu un risc hemoragic acceptabil. Experții sunt de părere că, deocamdată, rezultatele acestui studiu reprezintă un progres pentru pacienții cu sindrom coronarian acut "relativ tineri și sănătoși".

Deși sunt necesare noi studii care să poată furniza informații legate de selecția, tipul, numărul și durarea tratamentului antitrombotic, rezultatele acestui trial deschid o nouă eră a prevenției secundare în sindromul coronarian acut. (Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. *Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome* *N Engl J Med* 2011. [Epub ahead of print]) (DB)

Managementul actual al pacienților cu hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică

În numărul din octombrie al revistei *Circulation*, Pepke-Zaba et al au prezentat rezultatele unui registru prospectiv internațional în care au fost colectate date legate de diagnosticul și managementul terapeutic actual

al pacienților cu hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică (HTPTC). Premiza principală a creării acestui registru internațional a constatat în necesitatea colectării de informații legate de incidența, istoricul și urmărirea pacienților cu această formă potențial curabilă de hipertensiune pulmonară, acest registru fiind de altfel prima inițiativă de colectare prospectivă a datelor pacienților cu HTPTC.

Datele colectate au provenit din 26 centre din întreaga Europa și un centru din Canada. Diagnosticul HTPTC a fost stabilit conform actualelor indicații ale Ghidului European pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare, utilizând la cateterismul cardiac o valoare a presiunii medii în artera pulmonară peste 25 mmHg cu o presiune capilară blocată sub 15 mmHg. Confirmarea HTPTC a fost stabilită prin existența anomaliei la nivelul testului de ventilație/perfuzie, tomografiei computerizate sau angiografiei pulmonare.

În perioada februarie 2007 – ianuarie 2009, 679 pacienți au fost diagnosticați cu HTPTC și înrolați în registru. Pe baza evaluării efectuate de un chirurg specializat, 427 (63,3%) pacienți au fost declarați operabili și 247 non-operabili (36,6%), 5 pacienți fiind pierduți la urmărire. La momentul analizei datelor – 10 luni de la includerea în registru – dintre pacienții declarați operabili, 386 au beneficiat de intervenția chirurgicală, 37 au refuzat intervenția și 7 pacienți au decedat înaintea efectuării intervenției chirurgicale.

Datele epidemiologice și de istoric au relevat o vârstă medie la stabilirea diagnosticului de 63 de ani, fără existența unei repartiții preferențiale pe sexe (50,1% bărbați). În medie, diagnosticul de HTPTC a fost stabilit la aproximativ 14 luni de la declanșarea simptomelor, principalul simptom fiind dispneea (99,1%). La momentul diagnosticului, majoritatea pacienților se aflau în clasa funcțională NYHA III sau IV. Nu au existat diferențe între pacienții declarați operabili și cei non-operabili în ceea ce privește simptomele, clasa funcțională, parametrii hematologici, biochimici și testele funcționale pulmonare. Totuși, pacienții operabili au prezentat rezultate mai bune în ceea ce privește testul de mers de 6 minute, rezultate ce pot fi totuși interpretate în contextul unei vârste mai tinere a acestor pacienți comparativ cu grupul non-operabil.

Un element important notat de autori a constatat în existența unor antecedente embolice pulmonare confirmate la 74,8% dintre pacienții diagnosticați cu HTPTC, pacienții declarați operabili prezentând în antecedente mai frecvent evenimente embolice pulmonare comparativ cu cei non-operabili (77,5% vs 70%). Acest procent

este superior datelor anterioare din literatură care notau existența unor asemenea antecedente la 40-60% dintre pacienți. În plus, un procent mai mare dintre pacienții operabili au beneficiat în antecedente de tromboliză față de cei non-operabili (18,5% vs 6,6%). Analiza datelor epidemiologice a relevat de asemenea existența unei frecvențe mai mari a trombofiliilor și a antecedentelor familiale de tromboză venoasă profundă la pacienții operabili, cel mai frecvent defect procoagulant fiind existența anticoagulantului lupic/anticorpi antifosfolipidici (10,1%).

Datele diagnostice au relevat o medie a presiunii medii în artera pulmonară de 47 mmHg cu rezistența pulmonară mediană de 736 dyn*s*cm-5. Testul de ventilație perfuzie a prezentat anomalii la 98,7% dintre pacienți, angiografia pulmonară demonstrând leziuni proximale la nivelul arterelor pulmonare la 63% dintre pacienți. 66,7% dintre pacienți au prezentat disfuncție de ventricul drept la examenul ecocardiografic.

Elementele legate de managementul terapeutic al acestor pacienți au evidențiat o frecvență mai mare a terapiei vasodilatatoare specifice la pacienții declarați non-operabili comparativ cu cei operabili (53,8% vs 28,3%). În grupul pacienților operabili, intervenția chirurgicală a rezultat într-o îmbunătățire semnificativă a parametrilor hemodinamici, îmbunătățire menținută până la un an postoperator (reducere a rezistenței vasculare pulmonare la 248 dyn*s*cm-5 imediat postoperator, valoarea mediană înregistrată la 1 an postoperator fiind de 235 dyn*s*cm-5). Complicații postoperatorii au fost înregistrate la 49,2% dintre pacienți.

Registruul notează diferențe marcante între centre în ceea ce privește definiția non-operabilității, cu variații cuprinse între 12% și 60,9%, centrele cu un volum mai redus de tromboendarterectomii pulmonare (maxim 10 pe an) având un procent mai mare de pacienți declarați non-operabili. La momentul analizei datelor, 1 pacient fusese transplantat și 62 pacienți decedaseră. Principalele cauze ale decesului au fost complicațiile postoperatorii și insuficiența cardiacă dreaptă.

Autorii comentează că principala informație oferită de datele analizate constă în existența unor diferențe în ceea ce privește condițiile medicale asociate între pacienții declarați operabili și cei non-operabili, sugerând că aceste două grupuri ar reprezenta două subpopulații distincte. Pacienții cu HTPTC incluși în registru au prezentat numeroase comorbidități, boala pulmonară obstructivă cronică fiind cea mai frecventă dintre acestea. În plus splenectomia și patologia neoplazică a fost mai frecventă întâlnită la acești pacienți comparativ cu

alte subgrupuri de hipertensiune pulmonară, autorii accentuând asocierea acestei forme de hipertensiune pulmonară cu un status procoagulant. De asemenea, este accentuată gravitatea afecțiunii, 62 dintre pacienți decedând în timpul perioadei de observație. Totuși, în conformitate cu datele oferite de diversele centre operatorii unde se efectuează endarterectomia pulmonară, se notează o îmbunătățire a mortalității postoperatorii, aceasta atingând în acest registru 4,7%. În cele din urmă, se comentează o creștere a procentului de pacienți cu HTPTC ce beneficiază de tratament vasodilatator pulmonar specific. Totuși, așa cum autorii notează, existența acestor terapii medicamentoase nu ar trebui să întârzie intervenția chirurgicală având în vedere că studiile nu au evidențiat o îmbunătățire a parametrilor hemodinamici preoperator și un beneficiu în ceea ce privește evoluția postoperatorie.

Drept limite ale studiului sunt notate practic limitele inerente ale oricărui registru: existența unor evaluări neprotocolizate și a unui bias în ceea ce privește datele de operabilitate, având în vedere că majoritatea locațiilor participante la registru sunt centre de referință în ceea ce privește HTPTC și endarterectomia pulmonară.

Autorii concluzionează că în practica clinică trebuie să se țină cont de diferențele de comorbiditate în ceea ce privește pacienții declarați operabili și non-operabili. În plus existența unei variații foarte mari în procentul de pacienți declarați non-operabili între diversele centre face necesară o definire clară și universal acceptată a criteriilor de operabilitate. În cele din urmă, datele colectate în acest registru vor permite o analiză la 3 ani a impactului managementului contemporan a HTPTC asupra supraviețuirii. (Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Results From an International Prospective Registry, Circulation* 2011; 124:1973-1981) (SG)

Efectele pleiotrope ale Eplerenonei – rezultatele unui substudiu din EPHEUS

Ghidurile actuale ale Societăților de Cardiologie Europene și Americane recomandă utilizarea antagoniștilor de aldosteron în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă (IC) clasă III sau IV NYHA în prezența unei FEVS <35%. Indicația este de clasă IB, dovezile provenind din două trialuri clinice mari: RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) și EPHEUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*). RALES a dovedit că Spironolactona adăugată tratamentului standard al IC scade morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară (NEJM 1999). EPHEUS a arătat că adăugarea Eplere-

nonei la tratamentul medical optim reduce morbiditatea și mortalitatea pacienților cu infarct miocardic acut complicat cu disfuncție sistolică de ventricul stâng și IC (NEJM 2003).

Scopul substudiului din EPHESUS a fost să determine dacă beneficiul Eplerenonei asupra supraviețuirii este dependent de efectul diuretic și cel de cruțare al potasiului.

În cadrul substudiului au fost analizați peste 6000 de pacienți cu IC secundară unui infarct miocardic acut complicat cu disfuncție sistolică de VS, înrolați la maxim 2 săptămâni de la evenimentul acut și urmăriți la 1 și 3 luni. Pacienții au fost randomizați pentru Eplerenonă 25 mg/zi sau placebo pentru prima lună și Eplerenonă 50 mg/zi sau placebo până la 3 luni. Eplerenona a fost adăugată tratamentului medical optim constând în IECA sau blocați ai receptorilor de angiotensină, betablocant, diuretic, antiagregant și statină. Nu au fost înregistrate diferențe semnificative între grupul cu Eplerenona și cel placebo în ceea ce privește vârsta, simptomatologia IC, FEVS (33%), numărul procedurilor de revascularizare percutană, nivelul de bază al potasiului seric, funcția renală și medicația cardiovasculară.

Efectul diuretic a fost definit *post-hoc*, folosind ca valoare cut-off mediana efectului diuretic observat în grupul control. În ambele grupuri, efectul diuretic a fost estimat prin scăderea în greutate, reducerea volumului plasmatic și determinarea proteinemiei. Volumul plasmatic a fost calculat în baza unei formule care utilizează valorile hemoglobinei și hematocritului înainte și după tratamentul diuretic.

Efectul de cruțare al potasiului a fost definit ca variația față de nivelul de bază al K în grupul Eplerenonă raportat la mediana variației în grupul placebo.

Outcome-urile utilizate au fost decesul de toate cauzele, decesul de cauză cardiovasculară, spitalizările de cauză cardiovasculară și moartea subită. Următorii factori au fost testați ca potențial asociați cu outcome-ul: medicația de studiu, efectul diuretic, efectul de cruțare al K, vârsta, rata filtrării glomerulare (calculată prin MDRD), valoarea tensiunii arteriale.

Efectul diuretic și de cruțare al K a fost observat după prima lună atât în grupul Eplerenonă cât și în grupul placebo, însă magnitudinea sa a fost semnificativ mai mare în grupul Eplerenonă. În a treia lună aceste diferențe s-au menținut semnificative statistic doar pentru efectul de cruțare al K, nu și pentru cel diuretic.

În ceea ce privește outcome-ul, reducerea volumului plasmatic (nu și scăderea în greutate) și efectul de cruțare al K au fost asociate cu o îmbunătățire de la 11% la 19%, respectiv de la 12% la 34% a majorității outcome-urilor testate, independent de utilizarea Eplerenonei și fără interacțiuni semnificative.

Analiza multivariată a principalilor determinanți ai outcome-ului cardiovascular a arătat că efectul Eplerenonei este independent de efectele diuretice și de cruțare a potasiului, fără interacțiuni semnificative.

Limitările substudiului sunt legate în principal de utilizarea unor definiții nestandardizate, *post-hoc*, ale efectului diuretic și de cruțare al K, raportate la valorile din grupul placebo, dar și de urmărirea acestor efecte pe o perioadă limitată de timp, rezultatele neputând fi extrapolate pe termen lung.

Investigatorii concluzionează că deși Eplerenona are efect diuretic și de cruțare a K, și fiecare din aceste efecte este asociat cu îmbunătățirea outcome-ului cardiovascular, într-un model multivariat beneficiul Eplerenonei este independent de aceste efecte. Astfel beneficiul Eplerenonei asupra outcome-ului cardiovascular poate fi explicat prin posibilele sale efecte pleiotrope, protectoare cardiovasculare, care pot implica remodelarea ventriculară și vasculară, incluzând sinteza colagenului și efecte asupra funcției endoteliale și imune. (Rossignol P, Menard J, Fay R, *Eplerenone Survival Benefits in Heart Failure Patients Post-Myocardial Infarction Are Independent From its Diuretic and Potassium-Sparing Effects Insights From an EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) Substudy* J Am Coll Cardiol 2011;58:1958–66)(MSA)

Rubrică realizată de **Diana Botezatu (DB)**, **Laura Antoși (LA)**, **Luiza Lupașcu (LL)**, **Mihaela Silvia Amzulescu (MSA)**, **Sorin Giușcă (SG)**.