

Supplement
2015



ROMANIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

Revista Română de Cardiologie

Journal of the Romanian Society of Cardiology
Revista Societății Române de Cardiologie

THE ROMANIAN SOCIETY OF CARDIOLOGY BOARD

President:	Gabriel Tatu-Chițoiu
President elect:	Dragoș Vinereanu
Former president:	Ioan M. Coman
Vice-presidents:	Dan Dobreanu
	Bogdan A. Popescu
Secretary:	Antoniou Petriș
Treasurer:	Daniel Lighezan
Members:	Eduard Apetrei
	Daniela Bartoș
	Mircea Cintează
	Radu Ciudin
	Ovidiu Chioncel
	Ruxandra Christodorescu
	Dan Deleanu
	Alexandru Deutsch
	Gabriela Doroș
	Daniel Gherasim
	Carmen Ginghină
	Adriana Ilieșiu
	Ruxandra Jurcuț
	Adrian Mereuță
	Florin Mitu
	Ștefan Moț
	Mircea I. Popescu
	Diana Țînt

EDITORIAL STAFF

Editor-in chief

Eduard Apetrei

Deputy Editor

Carmen Ginghină

Editors

Radu Căpâlneanu

Cezar Macarie

Associate editors

Mihaela Rugină

Ruxandra Jurcuț

Bogdan A. Popescu

Costel Matei

Founding editor

Costin Carp

EDITORIAL BOARD

Șerban Bălănescu - *București*
Luigi Paolo Badano - *Italia*
Ion V. Bruckner - *București*
Alexandru Câmpeanu - *București*
Gheorghe Cerin - *Italia*
Mircea Cintează - *București*
Radu Ciudin - *București*
D. V. Cokkinos - *Grecia*
Ioan Mircea Coman - *București*
G. Andrei Dan - *București*
Dan Deleanu - *București*
Genevieve Derumeaux - *Franța*
Doina Dimulescu - *București*
Maria Dorobanțu - *București*
Ștefan Iosif Drăgulescu - *Timișoara*
Guy Fontaine - *Franța*
Alan Fraser - *Anglia*
Cătălina Arsenescu-Georgescu - *Iași*

Mihai Gheorghiade - *USA*
Leonida Gherasim - *București*
Aurel Grosu - *Chișinău, R. Moldova*
Assen R. Goudev - *Bulgaria*
Anthony Heagerty - *Marea Britanie*
Alexandru Ioan - *București*
Dan Dominic Ionescu - *Craiova*
Gabriel Kamensky - *Slovenia*
Andre Keren - *Israel*
Michel Komajda, *Franța*
Giuseppe Mancina - *Italia*
Ioan Manițiu - *Sibiu*
Athanasios Manolis - *Grecia*
Martin S. Martin - *SUA*
Gerald A. Maurer - *Austria*
Șerban Mihăileanu - *Franța*
Tiberiu Nanea, *București*

Gian Luigi Nicolosi - *Italia*
Peter Nilsson - *Suedia*
Nour Olinic - *Cluj-Napoca*
Fausto Pinto - *Portugalia*
Călin Pop - *Baia Mare*
Josep Redon - *Spania*
Willem J. Remme - *Olanda*
Michal Tendera - *Polonia*
Ion Țintoiu - *București*
Panagiotis Vardas - *Grecia*
Margus Viigimaa - *Estonia*
Dragoș Vinereanu - *București*
Marius Vintilă - *București*
Dumitru Zdrenghia - *Cluj-Napoca*

Secretary

Mihaela Sălăgean

TECHNICAL INFORMATION

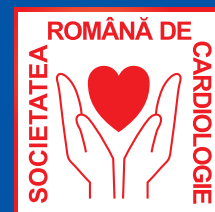
Responsibility for the contents of the published articles falls entirely on the authors. Opinions, ideas, results of studies published in the Romanian Journal of Cardiology are those of the authors and do not reflect the position and politics of the Romanian Society of Cardiology. No part of this publication can be reproduced, registered, transmitted under any form or means (electronic, mechanic, photocopied, recorded) without the previous written permission of the editor.

All rights reserved to the Romanian Society of Cardiology

Contact: Societatea Română de Cardiologie
Str. Avrig nr. 63, Sector 2, București
Tel./Fax: +40.21.250 01 00, +40.21.250 50 86, +40.21.250 50 87;
E-mail: office@cardioportal.ro

ROMANIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

Supplement 2015



Revista Română de Cardiologie

Cuprins / Content

GRUPUL DE LUCRU DE ARITMII, ELECTROFIZIOLOGIE ȘI DISPOZITIVE IMPLANTABILE

Sudden Cardiac Death: Epidemiological Burden	1
G.A. Dan	
Inherited Cardiac Arrhythmias: Update on the Diagnosis, Genetic Bases and Actual Therapeutic Measures	2
C. Siliște	
Evaluation of Asymptomatic Preexcitation	9
A. Deutsch	
Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmia in Structural Heart Disease	11
R. Vătășescu	

GRUPUL DE LUCRU DE ATEROSCLEROZĂ ȘI ATEROTROMBOZĂ

Atherothrombosis and Novel Oral Anticoagulants – a Therapeutic Challenge	17
F. Mitu, D.C. Cojocaru	
New Insights on Subclinical Atherosclerosis	21
V. Turi, M. Iurciuc, F. Mitu	

GRUPUL DE LUCRU DE CARDIOLOGIE PREVENTIVĂ ȘI RECUPERARE CARDIOVASCULARĂ

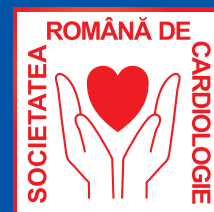
Prevenție și recuperare cardiovasculară - ce e nou?	27
D. Pop, D. Zdrenghea, M.I. Popescu	

GRUPUL DE LUCRU DE CARDIOLOGIE DE URGENȚĂ

Strategia farmacoinvazivă - o abordare rațională actuală în infarctul de miocard cu supradenivelare de segment ST	33
G. Tatu-Chițoiu, F. Van de Werf	
Noutăți în resuscitarea cardio-pulmonară la adult	38
D. Cimpoeșu, O. Popa, P. Nedelea, A. Petriș	
2015 - Noutăți în trombembolismul pulmonar: diagnostic	41
A. Petriș, D. Cimpoeșu, D. Ținț	
Noutăți în terapiile intensive cardiovasculare 2014-2015	45
C. Pop	
Rolul biomarkerilor în diagnosticul precoce al sindromului coronarian acut	48
D. Ținț, A. Petriș	

ROMANIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

Supplement 2015



Revista Română de Cardiologie

GRUPUL DE LUCRU DE CARDIOPATIE ISCHEMICĂ

Progrese în cardiopatia ischemică

52

C. Nicolae, A. Mereuță

GRUPUL DE LUCRU DE ECOCARDIOGRAFIE ȘI ALTE METODE IMAGISTICE

Invasive Cardiology: the Role of Echocardiography

59

C. Mornoș, S. Crișan, A. Ionac, D. Cozma

GRUPUL DE LUCRU DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

Update în hipertensiunea arterială

66

E. Bădilă, L. Leoveanu, E. Weiss, M. Stancu, M. Hostiuc, D. Bartoș, V. Aursulesei

GRUPUL DE LUCRU DE INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Concepte noi în insuficiența cardiacă acută

73

R. Christodorescu, D. Darabanțiu, D. Dobreanu, D. Deleanu, G. Tatu-Chițoiu, C. Macarie, D. Vinereanu, O. Chioncel



**SOCIETATEA ROMÂNĂ
DE CARDIOLOGIE**

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

www.cardioportal.ro

Cardiologia aplicată
Programul Societății Române de Cardiologie 2014-2017

**EDUCAȚIE
MEDICALĂ CONTINUĂ**

Cursurile Grupurilor de Lucru
Simpozioane naționale
Simpozioane internaționale



PUBLICAȚII



**AGENDA
CARDIOLOGULUI**

Calendarul evenimentelor medicale
de interes pentru medicii cardiologi.

www.agendacardiologului.ro



Programe de susținere a activității de cercetare a tinerilor cardiologi.

Campania „Totul pentru inima ta!” – Aplicații educative pentru publicul larg
(Autodiagnosticul hipertensiunii arteriale, Infarct – extremă urgență!)

ARITMII, ELECTROFIZIOLOGIE ȘI DISPOZITIVE IMPLANTABILE

Sudden Cardiac Death: Epidemiological Burden

G.A. Dan¹

Sudden Cardiac Death (SCD) refers to an expected rapid death or cardiac arrest from a cardiovascular cause in patients with or without known previous cardiac disease; the event occurs in hospital or outside of the hospital¹. SCD represents a huge health and social burden, accounting for one fifth of all death². The real estimation of annual incidence of SCD is difficult as it is derived from extrapolation from countries with different emergency protocols, recording systems and/or autopsy rates³. The most relevant figures are based on reports of the out-of-hospital cardiac arrest and the rates are higher in Europe (86.4 victims per 100,000 patients/year) compared with Asia, but lower than in United States, despite huge regional variations within different regions. Advances in neuro-cardio-pulmonary resuscitation techniques have resulted in significant survival improvement. However, the survival remains below 10% and is higher when ventricular fibrillation (VF) is the presenting arrhythmia and VF as the arrhythmia first found by emergency medical team has declined in the last years⁴. Coronary heart disease (CHD) is the leading cause of SCD, accounting for 75% of cases (less for women and blacks and less for Asia population). The next important cause is represented by cardiomyopathies (non-ischemic CMP, hypertrophic, ARVD);

this etiology for SCD is more important in Japan. Inherited arrhythmopathies represent less than 5% of causes, but again the rate is higher in Japan. Valvular heart disease (less than 5% of cases) and other causes account for the remaining percentage. CHD and valvular heart disease represent the main cause of SCD in elderly population, whereas inherited arrhythmia syndromes incline to be more prevalent before 35 years. Some other etiologies with or without genetic component (non-ischemic CMP, hypertrophic CMP, early repolarization syndromes, Brugada syndrome) may be incident before or after 35 years³.

Conflict of interests: none declared.

References

1. Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation* 2010; 122:2335-2348.
2. Myerburg RJ, Castellanos A. Sudden cardiac death. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside*. 5th edn. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009: 797-808.
3. M Hayashi, W Shimizu, CM Albert, The Spectrum of Epidemiology Underlying Sudden Cardiac Death; *Circ Res*. 2015; 116:1887-1906.
4. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *JAMA* 2002; 288:3008-3013.

¹ Department of Cardiology, Colentina Clinical Hospital, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

Contact address:

G.A. Dan

E-mail: andrei.dan@gadan.ro

ARITMII, ELECTROFIZIOLOGIE ȘI DISPOZITIVE IMPLANTABILE

Inherited Cardiac Arrhythmias: Update on the Diagnosis, Genetic Bases and Actual Therapeutic Measures

C. Siliște^{1,2}

EARLY REPOLARIZATION SYNDROME

Haissaguerre et al. and Tikkanen et al.^{1,2} first described a statistically significant association between early repolarization (ER) pattern on the 12 lead ECG and an increased risk of SCD precipitated by ventricular tachyarrhythmias. Nowadays, these earlier observations are confirmed by results derived from large cohorts analysis and it is believed that individuals with ER aspect have a relative risk of 1,7 for an arrhythmic death. While the association is clear, there are still controversies regarding the diagnosis criteria of the ER (in terms of quantitative measurement of elevation of J point/J wave and other morphological aspects), as well as criteria for risk stratification and consequently for ICD implant indications.

Based on present stage of understanding, early repolarization syndrome differs from other inherited channelopathies in several ways:

1. First, only a minority of patients who fulfill the ECG criteria for ER develop the ER syndrome (associated clinical arrhythmias). The incidence of the ER pattern in general population is very high, in the range of 1-13%, and is even higher in selected categories as young male athletes. This high prevalence of ER pattern suggests that both genetic and structurally factors can contribute to ER phenotypes. The presence of ER increases three times the risk of ventricular fibrillation (VF), but this is still of little (even negligible) clinical importance given its low absolute risk value, in the range of 11/10000³. There are several phenotypic characteristics that can aid in identifying the high risk asymptomatic subjects, but these are not powerful enough (in terms of predictive positive value) to be considered as diagnostic criteria for ER syndrome. These signs include (but are not limited to): the transient and marked augmentation of J wave amplitude and the shape of the ST segment (horizontal or down-sloping ST segment

after the J wave) – the latter being recognized as characteristic for distinguishing pathologic ER from benign ER pattern⁴.

2. Second, the pattern of inheritance, which is clearly not monogenic, is less well understood. At present, the genetic substrate is not clearly defined³. ER family studies suggest that the ER pattern might be inherited in the dominant autosomal mode with incomplete penetrance. This inheritance is less clear for the malignant form of the ER syndrome³. There are at least six genetic mutations identified in families with idiopathic VF and ER aspect: KCNJ8, which encodes components of the ATP-sensitive potassium channel, CACN1C, CACNB2B CACNA2D1, which encodes L-type calcium channels, SCN5A, which encodes the alpha-subunit of the voltage-gated cardiac sodium channel, and KCND3, which encodes the Ito channel.
3. Third, the recommendations for ICD implant in primary prevention are less well individualized, illustrating the current difficulties in risk stratification. Even the term “strong family history”, which lacks precision, illustrates these difficulties.

The last consensus document has established the following rules for the diagnosis of the ER syndrome and ER pattern (**Table 1**), as well as recommendation for ICD implant in these patients (**Table 2**).

CATECHOLAMINERGIC POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA

Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) is an inherited cardiac arrhythmic syndrome with a high degree of lethality. CPVT is characterized by the occurrence of severe ventricular tachyarrhythmia in young patients with structurally normal heart. The mechanism of arrhythmias is linked to impaired regulation of intracellular calcium. The disease typically begins early in childhood, although cases have

¹ Department of Cardiology, Emergency University Hospital, Bucharest, Romania

² „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

✉ **Contact address:**

C. Siliște

E-mail: calin_siliste@yahoo.com

Table 1. Proposed diagnostic criteria for the ER syndrome³

ER syndrome is diagnosed	J-point elevation ≥ 1 mm, ≥ 2 contiguous inferior and/or lateral leads of a standard 12-lead ECG in a patient resuscitated from otherwise unexplained VF/ polymorphic VT
ER syndrome can be diagnosed	A CD victim with a negative autopsy and medical chart review with a previous ECG demonstrating J-point elevation ≥ 1 mm, ≥ 2 contiguous inferior and/or lateral leads of a standard 12-lead ECG
ER pattern can be diagnosed	J-point elevation ≥ 1 mm, ≥ 2 contiguous inferior and/or lateral leads of a standard 12-lead ECG

Table 2. ICD implant recommendations in ER syndrome (adapted from Priori SG et al.³)

Class I: ICD recommended	Patients with a diagnosis of ER syndrome who have survived a cardiac arrest.
Class II b: ICD may be considered	Symptomatic family members of ER syndrome patients, with a history of syncope, in the presence of ST-segment elevation ≥ 1 mm in 2 or more inferior or lateral leads.
Class II b: ICD may be considered	Asymptomatic individuals who demonstrate a high-risk ER ECG pattern (high J-wave amplitude, horizontal/descending ST segment) in the presence of a strong family history of juvenile unexplained sudden death with or without a pathogenic mutation.
Class III: ICD not recommended	Asymptomatic patients with ER pattern

been reported with later initial presentation and may be present in a family context of disease or as a de novo mutation in individuals with no family history. The prevalence could be as high as 1/10000, but, at present, the real prevalence is in fact unknown due to the lack of diagnostic clues like structural heart disease or resting ECG changes.

The most frequent CPVT genetic mutations affect the ryanodine receptor 2 gene RyR2 which encodes a cardiac sarcoplasmic reticulum (SR) Ca^{2+} release channel. This is why RyR2 is called “the major gene” of CPVT. The related disease is transmitted in an autosomal dominant pattern (CPVT1 type, 65% of probands). At present, there are over 160 CPVT1-causative RyR2 mutations, the majority of which tend to localize to three specific clusters/regions of the RyR2 protein⁵. The vast majority of RyR2 mutations cause a gain of function of the RyR2 channels, by enhancing the sensitivity of the channels to activation by sarcoplasmic reticulum luminal Ca^{2+} , by causing inappropriate termination of SR Ca^{2+} release or by affecting the cytosolic Ca^{2+} regulation of the RyR2 channel⁶. These mutations lead to hyper-active or hyper-reactive RyR2 channels which generate Ca^{2+} overload, which constitutes a powerful stimulant for the hyperactive RyR2 channels to release Ca^{2+} on their own (that is, in the absence of ICa-L sti-

mulation). When this spontaneous Ca^{2+} release occurs during diastole, Ca^{2+} is rapidly extruded by the $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, generating an inward current (called early afterdepolarization) and potentially depolarizing the membrane.

Interestingly, recently it has been demonstrated that the same arrhythmias in CPVT can be related not only to hyper-active or hyper-reactive RyR2 channels, but also to a loss of their function. The mutant RyR2 channels decrease the peak of Ca^{2+} release during systole and thus impair L-type Ca^{2+} channel inactivation (faulty retroactive Ca^{2+} release $\rightarrow$ action potential feedback), gradually overloading the SR. The resultant SR overload then causes bursts of prolonged Ca^{2+} release, which activate electrogenic $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange activity during the plateau and descending phases of the AP, triggering early afterdepolarizations (EADs)⁷.

The second implicated gene in CPVT syndrome is the cardiac calsequestrin gene (CASQ2, in CPVT2 type), the defect being transmitted in autosomal recessive pattern. Calsequestrin is a low-affinity high-capacity Ca^{2+} binding protein, located in specialized areas of the sarcoplasmic reticulum, which plays an essential role in the regulation of Ca^{2+} storage and release and is also an important regulator of RyR2 channels through the interaction with triadin and junctin.

CPVT has also been associated with mutations in KCNJ2 (sometimes called CPVT3 type), triadin (TRDN), junctin (JCN) calmodulin (CALM1 and CALM2) and NKYRIN-B. Because the mutations in minor genes are identified in less than 5% of cases, the presence of other not yet identified loci is then postulated.

Specifically and in contrast to other cardiac channelopathies, the penetrance and expressivity of CPVT, particularly CPVT1, appears to be much higher, with an overall disease penetrance reported to be approximately 80% and a positive family history of SCD present in up to 60% of families demonstrating mutations in RyR2⁵. Genotyping has no role on the risk-stratification or selection of management strategies in patients with CPVT⁵, but according to the latest guideline, bears a role in establishing the diagnosis.

The first-line therapeutic option for patients with CPVT is administration of beta-blockers without sympathomimetic activity, nonselective and preferably long acting (like nadolol), combined with exercise restriction. However, a recent meta-analysis identified 8-year arrhythmic, near-fatal and fatal event rates of almost 40%, 15% and 6% (mean follow-up: 20 months to 8 years), despite beta-blocker treatment⁸.

An ICD should be considered in CPVT patients who do not respond to an optimal medical management (mainly beta-blockers) and when left cardiac sympathetic denervation is not possible³. Verapamil have been reported to be beneficial in some patients, but the long term effect is not known. In small studies, flecainide decreased the arrhythmia burden in a significant proportion and it is now considered to be the first choice to be added to beta-blocker, when the effect of this is not complete.

BRUGADA SYNDROME

The Brugada syndrome (BrS), first described in 1992, is an autosomal dominant inherited disorder of the electric cardiac activity. BrS is characterized by coved elevation of the ST segment in the right precordial leads, associated with a risk of sudden cardiac death, usually in young adults and less frequently in children. Along with long QT syndrome, BrS is considered to be one of the most frequent inherited channelopathies, but the true prevalence is difficult to estimate because the pattern is often concealed and is not permanent. The term “Brugada pattern” was used to describe patients with ECG characteristic aspect and no other clinical manifestation, but in the latest guidelines the clinical data are no longer included in the diagnostic criteria of BrS. According to the current guideline, BrS is diagnosed only on the base of type I ECG morphology (ST segment elevation >2 mm, >1 right precordial lead, either spontaneous or after a provocative test with class I antiarrhythmic drugs). At present, it is considered that in patients with a type I ECG pattern, the clinical diagnostic criteria established by HRS/EHRA/HRS Expert Consensus Statement have limited added value for diagnosis⁹.

Most patients are asymptomatic and only a small number present with palpitations, syncope or SCD. The cardiac event-rate/year is considered to be 0,5% in asymptomatic patients, 1,9% in patients with syncope and 7,7% in survivors of SCD¹⁰, which is less than the data from the first series reports¹¹. There is a relatively high percentage of atrial arrhythmias (in the range of 13 to 27%) in patients with vs. patients without an indication for an ICD implant¹².

While symptomatic patients with type I ECG aspect and a history of VT/VF, SCD, syncope or nocturnal agonic respiration have clearly a high risk for ventricular arrhythmic events, risk stratification indicators in the asymptomatic persons is still a subject of debate. There are some clinical variables that indicate an incre-

ased risk: presence of late potentials on signal averaged ECG (SAECG), early repolarization aspect in infero-lateral leads, fragmented QRS, T wave amplitude variability. Other new and promising noninvasive electrophysiologic parameters are described: decreased QT variability, early heart rate recovery after exercise test¹³, augmented ST-elevation in the recovery period¹⁴, high daily fluctuation of 12 lead ECG and SAECG parameters¹⁵.

Data from recent large registries indicate that the programmed ventricular stimulation (and inducibility of VT/VF) has no value in predicting the occurrence of the spontaneous event^{10,11}. The family history and the male gender have a limited value for predicting the event.

BrS is inherited in an autosomal dominant mode with variable penetrance and a strong predilection for male gender. To date, there are 19 genes responsible for different BrS phenotypes, causing either decrease in inward currents (sodium or calcium) or, on the contrary, increase in outward currents (potassium). The most prevalent genetic defect (and with the greatest number of variants, 300 described so far) is linked to the gene SCN5A, which encodes the alpha-subunit of the voltage-gated cardiac sodium channel. Other genes are illustrated in **Table 3**. There is a relationship between genotype (type of SCN5A mutation) and phenotype. Interestingly, a single mutation in SCN5A can lead to several phenotypes such as BrS, long-QT-syndrome type 3, sick sinus syndrome and a variable degree of conduction disturbance (first degree to complete AV block) known as overlap syndrome.

To date, the only proven effective therapeutic intervention for the prevention of SCD in BrS patients is the ICD, but the rate of appropriate shocks in some series is quite low (8-15% in 4 years) and the percentage of in-

Table 3. Other genes implicated in BrS

Gene	Defect
(CACNA1C, CACNB2b, CACNA2D1)	Calcium channel loss of function of L-type calcium current (ICa-L);
SCN1B, SCN3B	Sodium channel β -subunit genes/loss of function of INa;
glycerol-3 phosphate dehydrogenase 1-like enzyme (GPD1L) MOG	Affects trafficking of sodium channels/loss of function of INa;
KCNE3, KCND3, KCNE5	Transient outward current (Ito) Gain of function
Other implicated genes SCN10A HEY2 FGF12 PKP2 RANGFR SLMAP KCNJ8 ABCC9	Nav1.8

Table 4. ICD implant recommendation in BrS

Class I	Symptomatic with SCD or documented VT/VF
Class IIa	Symptomatic with syncope likely caused by VT/VF
Class IIb	Asymptomatic with VT/VF inducible at PES
Class III	Asymptomatic

appropriate shocks can be high, 20-36% at 2-4 years¹¹. The annual rate of events is 0,6-1,2%. The indications for ICD implant are summarized in **Table 4**.

The role of pacemaker therapy was suggested by the fact that most of the arrhythmic events can be bradycardic-dependent, but the actual data are provided only by case reports¹⁶. The role of catheter ablation is not well defined. There are some reports showing good results with the elimination of monomorphic ventricular premature beats^{17,18}. A new approach is intended to perform a substrate ablation in the region of the RVOT epicardial aspect. Ablation at sites with late potentials and fractionated electrograms showed good results in terms of eliminating the electrical gradient and recurrence of clinical arrhythmia¹⁹, but the cellular basis for that effect is a matter of debate, some having demonstrated that these late potentials are due to repolarization abnormality and not depolarization²⁰.

Pharmacologic therapy is used as an adjunctive therapy in patients with frequent recurrent arrhythmia. There are not yet available selective Ito inhibitors. The only actual drug with such blocking properties is quinidine, which is used as adjunctive therapy to ICD, or as alternative, when ICD implantation is not either feasible or accepted. There are no data on the value of quinidine treatment in asymptomatic patients, but there is a prospective registry of empiric quinidine administration for asymptomatic Brugada syndrome²¹. Beta blockers are ineffective, and Class Ic antiarrhythmic drugs are contraindicated.

SHORT QT SYNDROME

Short QT syndrome (SQTs) is one of the infrequent inherited channelopathies³. In addition to an abnormally short QT interval, the patients also have shortened

atrial and ventricular refractory periods with increased risk of atrial fibrillation and ventricular arrhythmias/sudden cardiac death. SQTs was first described by Gussack²² and today, 15 years later, the number of patients is still low (in the range of 100) because of the simple fact that the true incidence is really low.

SQTs is a genetically heterogeneous disease. Mutations in six different genes have been identified and termed SQT1 to SQT6, according to the chronology of their description (**Table 5**).

These defects act by accelerated cellular repolarization, with the result of either an enhanced outward repolarizing potassium current or a reduced inward depolarizing calcium current. Interestingly, the 3 potassium channel genes are involved also in the LQTS, LQTS2 and LQTS7 and the calcium channel mutations can produce a combined clinical aspect with Brugada syndrome.

As with other inherited channelopathies, it has been suggested that the degree of modification (in this case of shortening) of the action potential in SQTs is not homogenous, with preferential abbreviation of either epicardial or endocardial cells as compared with sub-endocardial M cells, then resulting in tall, positive T waves on the ECG and an increase in transmural dispersion of repolarization²³. This phenomenon serves as substrate for reentry, which is also facilitated by the shortness of the wavelength as a result of diminished refractory period.

Identifying a patient with abnormal short QT interval is difficult because there is an overlap between normal subjects with a short QT interval and affected subjects with a relatively long QT interval. Although the first reports refers to a drastically short value (QTc 300 ms), which is still now considered clearly pathological and diagnostic, since then, there have been described families with the clinical syndrome, but with a lesser degree of QT shortening, in the range of 300-360 ms. The value below which the QT interval could be considered arrhythmogenic, remains unclear. Mostly for that reason, the diagnostic of SQTs is still controver-

Table 5. Types of SQTs

Type	Gene (channel), effect	First description
SQT 1	KCNH2(IKr) gain of function	Brugada 2004
SQT 2	KCNQ1(IKs) gain of function	Bellocq 2004
SQT 3	KCNJ2(IK1) gain function	Priori 2005
SQT 4	CACNB2b (ICa) loss of function	Antzelevitch 2007
SQT 5	CACNA1C(ICa) loss of function	Antzelevitch 2007
SQT 6	CACNA2D1(ICa) loss of function	Templin 2011

Table 6. Proposed diagnostic criteria for SQTS³

1. SQTS is diagnosed in the presence of a QTc $\leq$ 330 ms.
2. SQTS can be diagnosed in the presence of a QTc $\leq$ 360 ms and one or more of the following:
• a pathogenic mutation
• family history of SQTS
• family history of sudden death at age $\leq$ 40 years
• survival of a VT/ VF episode in the absence of heart disease.

sial. There have been proposed quite sophisticated diagnostic criteria²⁴, still used by the investigators today, but in 2013 a consensus proposed a simplified score establishing the cutoff value of 330 ms QTc as being diagnostic (Table 6).

Of note, because of the well-known limits of the Bazett formula, some researchers use also more sophisticated methods, computer derived, like the Rautaharju formula: predicted QT interval (QTp) (msec) = $656 / (1 + 0.01 \times \text{HR})$, short QT values being these below two SAD (in this case 88% of QTp).

Because of the small number of cases studied to date, clear genotype–phenotype correlations are not available, although some preliminary data suggest that such correlations can be found, as is the case with the most frequent LQTS²⁵.

The clinical presentation of SQTS is diverse, with different degrees of penetrance (higher for SQTS1 SQTS2 and SQTS3) and a great variability of expression between different families and even among members of the same family. SQTS patient are often symptomatic and the cardiac arrest was the most frequently reported symptom (34%) in the most cited series²⁶. In 28% of patients cardiac arrest was the first clinical presentation feature²⁶.

The main therapeutic indications are summarized in Table 7.

CONGENITAL LONG QT SYNDROME

The term of congenital long QT syndrome (LQTS) is attributed to a group of genetically transmitted cardiac channelopathies affecting ventricular repolarization and characterized by a prolonged QT interval on the surface electrocardiogram and a propensity to ventricular arrhythmias linked to an increased risk of sudden cardiac death. The characteristic life-threatening cardiac arrhythmia is known as torsades de pointes. LQTS is one of the most frequent causes of sudden cardiac death in patients below 20 years old, with an estimated prevalence of 1:2000 live births. It is a disorder with a great impact of the genotype on clinic, prognosis and management, with very effective therapies, which has declined the mortality for properly treated patients to around 1% over a 15-year period²⁷.

At present, there are described three major and ten minor LQTS genes that account for nearly 80% of cases. In the vast majority, LQTS is inherited as an autosomal-dominant trait (Romano-Ward syndrome, purely cardiac phenotype) with a minority of cases inherited in a recessive mode (Jervell-Lange Nielsen syndrome, characterized by a severe cardiac prognosis and associated hearing loss). Any of the underlying known mutations as well as other yet unidentified mutations can be associated to Romano-Ward syndrome. Jervell Lange Nielsen syndrome has been described only in LQT1 and LQT5. Sporadic *de novo* germline mutations may account for 5% to 10% of all LQTS cases.

The three major LQTS genes are KCNQ1, KCNH2 and SCN5A, which encodes genes for IKs, IKr and INa,

Table 7.

VT/VF	Remarks
ICD	Secondary prevention: SCD/sustained VT in patients with SQTS Primary prevention: SQT in patients with strong family history of SCD in association with shortened QT in at least some of the victims
Pharmacologic	
SQT1	Quinidine Dysopiramide (experimental)
SQT2	Class III
SQT3	
SQT4	
SQT5	
SQT6	
AF	
Pharmacologic	Quinidine Propafenone

accounting for approximately 75% of the genotype-positive cases. For these variants, some relatively genotype-specific clinical and ECG patterns as well as therapeutic responses have been described.

Typical clinical genotype-phenotype associations are: occurrence of arrhythmic events while swimming or during exertion in patients with LQT1, in association with auditory triggers or during the postpartum period in patients with LQT2 and during periods of sleep/rest in patients with LQT3. Typical ECG features include: for LQT1 the broad-based and pronounced T wave or the late onset of a normal appearing T wave, for the LQT2 the low amplitude notched or bifid T wave and for LQT3 group the late appearing, narrow based, peaked and/or bifid T waves. Beta blockers are extremely efficient in LQT1 patients, but less protective in LQT2 patients (with sex differences, male more protected). In LQT3 patients, INas blockers (like mexiletine or flecainide) may represent theoretically gene-specific therapeutic options, but the response is mutation-specific and consequently not uniform.

The arrhythmic risk in LQTS has been described in relation to features such as degree of QT lengthening (> 500 is considered high risk), the presence of T wave macro-alternans, occurrence of events in early childhood or in fully treated patients³. Asymptomatic carriers are at low risk.

Medical treatment with beta blockers is indicated in all patients, including those genetically diagnosed and with normal QTc³. The preferred therapy is with long acting beta-blockers. ICD is recommended in secondary prevention for patients resuscitated from cardiac arrest and can be useful for patients with recurrent syncope while on beta-blockers. Additionally, implantation of an ICD should be considered for primary prevention in high risk subjects (symptomatic patients carrying two or more mutations).

Conflict of interests: none declared.

References

- Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358: 2016–2023
- Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, Aro AL, Kerola T, Rissanen HA. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009; 361: 2529–37
- Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. HRS/EHRA/APHS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Heart Rhythm* 2013;10:1932-1963.
- Rosso R, Glikson E, Belhassen B. Distinguishing “benign” from “malignant early repolarization”: the value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm* 2012; 9: 225-229
- Giudicessi JR, Ackerman MJ. Genetic testing in heritable cardiac arrhythmia syndromes: differentiating pathogenic mutations from background genetic noise. *Curr Opin Cardiol*. 2013; 28:63-71
- Jiang D, Wang R, Xiao B, Kong H, Hunt DJ, Choi P, Zhang L, Chen SR. Enhanced store overload-induced Ca²⁺ release and channel sensitivity to luminal Ca²⁺ activation are common defects of RyR2 mutations linked to ventricular tachycardia and sudden death. *Circ Res*. 2005; 97: 1173-1181
- Zhao YT, Valdivia CR, Gurrola GB, Powers PP, Willis BC, Moss RL, Jalife J, Valdivia HH. Arrhythmogenic mechanisms in ryanodine receptor channelopathies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:E1669-1672
- van der Werf C, Zwinderman AH, Wilde AA. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: state of the art and future developments. *Europace*. 2012 14:175-83
- Sarkozy A, Paparella G, Boussy T, Casado-Arroyo R, Yazaki Y, Chierchia GB, de AC, Bayrak F, Namdar M, Richter S, Brugada J and Brugada P. The usefulness of the consensus clinical diagnostic criteria in Brugada syndrome. *Int J Cardiol*. 2013; 167:2700-2704
- Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Haissaguerre M, Mabo P, Le Marec H, Wolpert C and Wilde AAM. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010; 121: 635-643
- Priori SG, Gasparini M, Napolitano C. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (Programmed Electrical stimulation pre Dictive value) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:37-45
- Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, Cai X, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2004; 25:879-88
- Makimoto H, Takaki H, Doi A, Yokoyama T, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S and Shimizu W. Clinical significance of early heart rate recovery after exercising testing in patients with Brugada syndrome. *Circulation*. 2009; 120:S67
- Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kurita T, Kamakura S and Shimizu W. Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:1576-1584
- Tatsumi H, Takagi M, Nakagawa E, Yamashita H and Yoshiyama M. Risk stratification
- in patients with Brugada syndrome: analysis of daily fluctuations in 12-lead electrocardiogram (ECG) and signal-averaged electrocardiogram (SAECG). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17:705-711
- Lee KL, Lau C, Tse H, Wan S and Fan K. Prevention of ventricular fibrillation by pacing in a man with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000; 11:935-937
- Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jais P, Cabre JA, Farre G, Leenhardt A, Sanders P, Cave C, Hsu LF, Weerasooriya R, Shah DC, Frank R, Maury P, Delay M, Garrigue S and Clementy J. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation* 2003; 108:925-928
- Nakagawa E, Takagi M, Tatsumi H, Yoshiyama M. Successful radiofrequency catheter ablation for electrical storm of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. *Circ J*. 2008; 72: 1025-10
- Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaijanich A, Jirasirojanakorn K, Iktanasombat K, Bhuripanyo K and Ngarmukos T. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*. 2011; 123:1270-1279
- Szel T and Antzelevitch C. Abnormal repolarization as the basis for late potentials and fractionated electrograms recorded from epicardium in experimental models of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:2037-2045
- Viskin S, Wilde AA, Tan HL, Antzelevitch C, Shimizu W and Belhassen B. Empiric quinidine therapy for asymptomatic Brugada syndrome: time for a prospective registry. *Heart Rhythm*. 2009; 6:401-404

23. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, Bjerregaard P. Idiopathic Short QT Interval: A New Clinical Syndrome? *Cardiology* 2000; 94:99-102.
24. Patel C, Antzelevitch C. Cellular basis for arrhythmogenesis in an experimental model of the SQT1 form of the short QT syndrome. *Heart Rhythm* 2008; 5:585
25. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:802-12
26. Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takanashi M, Priori SG, Makita N. Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome. *International Journal of Cardiology* 2015; 190:393-402
27. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *European Heart Journal* 2006; 27:2440-2447
28. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circulation*. 2012; 5:868-77.

ARITMII, ELECTROFIZIOLOGIE ȘI DISPOZITIVE IMPLANTABILE

Evaluation of Asymptomatic Preexcitation

A. Deutsch¹

Wolf, Parkinson and White described in 1930 an ecg pattern manifested by bundle branch block with short PR interval associated with palpitation due to either atrial fibrillation or regular paroxysmal tachycardia¹. These manifestation are due to the presence of connections between atrial and ventricular myocardium named accessory pathways. The symptomatic patients can be treated pharmacological or cured by radio-frequency catheter ablation. Usually the intensity and frequency of the symptoms justifies the treatment. The asymptomatic patient should also be evaluated because it was found that patients with preexcitation can die suddenly. The mechanism of cardiac arrest is transformation of a rapidly conducted atrial fibrillation in ventricular fibrillation. Brembilla-Perrot et al. found that 9% of 645 patients with preexcitation can have atrial fibrillation with haemodynamic impairment or sudden cardiac death². Timmermans C et al. described 2.2% out of 690 patients having resuscitated cardiac arrest. Eight out of 15 patients had cardiac arrest as a first manifestation of the syndrome, underlying the importance of evaluating these patients³. The asymptomatic patients can become symptomatic in variable periods. Pappone et al. described 33 out of 212 asymptomatic patients becoming symptomatic. From these, 8 patients had symptomatic atrial fibrillation, two had resuscitated cardiac arrest and one died suddenly⁴. The shortest preexcited RR interval (SPERRI) during atrial fibrillation is one of the best known predictor of sudden cardiac death in these patients. Most of the studies show that SPERRI under 250 ms is associated with an increase risk of sudden death or atrial fibrillation with haemodynamic impairment^{5,6}. If the patient has demonstrated intermittent preexcitation then the risk is low. The patients with intermittent conduction over the accessory pathway have a longer refractory period and

SPERRI compared to those with permanent preexcitation. During atrial fibrillation only 15% have SPERRI less than 250 ms compared with 50% in those with permanent preexcitation⁷. The persistence of preexcitation during stress test is associated with the presence of risk factors for sudden death (SPERRI and APERP under 250 ms). Same authors found that the same is true for persistence of preexcitation after administration of propafenone or flecainide⁸. Invasive electrophysiological testing is useful for measurement of SPERRI and evaluation of inductibility of arrhythmias⁴.

In conclusion in asymptomatic patients with preexcitation a stress test is useful for demonstrating the clear loss of preexcitation (class IIa, level of evidence B/C) associated with a lower risk of sudden cardiac death⁹. If the clear loss of preexcitation cannot be demonstrated, then an invasive risk stratification can be performed for evaluation of SPERRI (class IIa, level of evidence B/C)⁹. In patients with SPERRI<250 ms RF ablation could be considered (class IIa)⁹. If at an invasive evaluation atrio-ventricular reentry tachycardia can be induced, the RF ablation could be considered too (class IIB)⁹.

Conflict of interests: none declared.

References

1. Louis Wolff., John Parkinson, and Paul. D. White. Bundle-Branch Block with Short P-R Interval in Healthy Young People Prone to Paroxysmal Tachycardia. A.N.E. October 2006; Vol. 11, No. 4. This article originally appeared in The American Heart Journal in volume 5, issue 6
2. Brembilla-Perrot, Tatar C, Suty-Selton C. Risk factors of adverse presentation as the first arrhythmia in Wolff-Parkinson-White syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 2010, Sep; 33(9): 1074-81
3. Timmermans C, Smeets JL, Rodriguez LM et al. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. Am J Cardiol. 1995, Sep 1; 76(7): 492-4
4. Pappone C, Santinelli V, Rosanio S et al. Usefulness of invasive electrophysiologic testing to stratify the risk of arrhythmic events in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern: results from a large prospective long-term follow-up study. J Am Coll Cardiol 2003, Jan 15; 41(2): 239-44

¹ Department of Cardiology, Colentina Clinical Hospital, Bucharest, Romania

Contact address:

A. Deutsch

E-mail: alexandru.deutsch@gmail.com

5. Santinelli V, Radinovic A, Manguso F, et al. The natural history of asymptomatic ventricular pre-excitation a long-term prospective follow-up study of 184 asymptomatic children. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 275–280
6. Bromberg BI, Lindsay BD, Cain ME, Cox JL. Impact of clinical history and electrophysiologic characterization of accessory pathways on management strategies to reduce sudden death among children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 690–695
7. Klein GJ, Gulamhusein SS. Intermittent preexcitation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol*. 1983, Aug; 52(3): 292-6
8. Gaita F, Giustetto C, Riccardi R et al. Stress and pharmacologic tests as methods to identify patients with Wolff-Parkinson-White syndrome at risk of sudden death. *American Journal of Cardiology*, Volume 64, Issue 8, Pages 487–490, September 1, 1989
9. Mitchell I. Cohen, John K. Friedman, Bryan C. Cannon, et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Management of the Asymptomatic Young Patient with a Wolff-Parkinson-White (WPW, Ventricular Preexcitation) Electrocardiographic Pattern. *Heart Rhythm*, Volume 9, Issue 6, 1006–1024.

ARITMII, ELECTROFIZIOLOGIE ȘI DISPOZITIVE IMPLANTABILE

Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmia in Structural Heart Disease

R. Vătășescu¹

Systemic pharmacological treatment of cardiac arrhythmia had currently proven to be of limited value, mainly due its reduced efficacy and prominent side effects (especially toxicity and pro-arrhythmia), especially in the context of structural heart disease. These limitations as well as the demonstration of a limited/localized areas involved in the genesis of the cardiac arrhythmia have produced a shift in the paradigm of cardiac arrhythmia treatment: from palliative systemic “poisons” (aiming at the best to control arrhythmias with localized mechanisms!) to locally (intra-cardiac) delivered non-pharmacological therapies that are able either to terminate ventricular arrhythmia (i.e. ICD) or to prevent them by modifying/elimination of the trigger/substrate (catheter ablation or in some instances surgical ablation). Although ICD is still the foundation of the malignant ventricular arrhythmia treatment (especially in the settings of structural heart disease and channelopathies) and catheter ablation is at the moment accepted as an adjunctive treatment, the potential curative effect of the latest make it extremely tempting, especially in the perspective of the fact that modern imaging techniques (invasive and non-invasive) are able to identify and to localize arrhythmia substrate with progressively increased precision¹.

Discovered by chance with the accidental lesion of the His bundle² and developed over the concept of antiarrhythmic surgery, percutaneous ablation (trans-catheter) has revolutionized the modern treatment of all tachyarrhythmia. Initial technology of high energy a direct shock (imprecise and difficult to handle without the risk of cardiac complications)³, has been replaced by the end of 80's by radiofrequency ablation (RF)^{4,5}, transforming catheter ablation in a curative solution with a class I indication in many cardiac arrhythmia. In the last 10 years RF delivery has been perfected to create deeper lesions and with reduced embolic risk (irrigated

catheters)⁶⁻⁸, there were developed alternative ablative energy sources (cryoenergy, laser)⁹ as well as alternative delivery methods (minimal invasive surgery, robotic and magnetic navigation)¹⁰. Concomitantly have been developed and became current practice in experienced centers 3D mapping systems¹¹ as well as alternative percutaneous techniques like trans-septal¹² or pericardial¹³.

Frequent ventricular premature contractions and non-sustained repetitive monomorphic ventricular tachycardia in structural heart disease

Ventricular premature contractions (VPCs) and non-sustained repetitive monomorphic ventricular tachycardia (RMVT) are frequent in structural heart disease (SHD). Although the presence, arrhythmic burden and complexity had been traditionally associated with a negative prognosis in post-MI patients¹⁴, data from the last 10 years showed that these arrhythmias have a negative impact on evolution and survival in other types of SHD (valve disease, hypertrophic and arrhythmogenic cardiomyopathy, channelopathies) or even on patients with initially normal heart¹⁵. The mechanism of this deleterious effect is the tachycardiomyopathy, induced or superimposed over pre-existing LV dysfunction. Arrhythmic burden that represents 20-30% of cardiac activity is associated with tachycardiomyopathy¹⁶, the effect being more easily expressed in patients with pre-existent SHD, in which a burden of 10-13% PVCs/24h can be significant¹⁷. In addition of other forms of tachycardiomyopathy there is an increase in the risk of sudden cardiac death (SCD) due to increased dispersion of action potential duration and/or configuration¹⁸, possibly secondary to cardiac remodeling induced by asynchronous cardiac activation with PVCs. Additionally, in patients with CRT frequent PVCs prevent effective delivery of pacing (below the minimum recommended of 95%)¹⁹.

¹ Clinic of Cardiology, Emergency Clinical Hospital, “Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

Contact address:

R. Vătășescu

E-mail: radu_vatasescu@yahoo.com

The aim of the treatment is arrhythmia elimination or at least significant arrhythmia burden reduction (<5000 PVCs/24h)¹⁶. The presence of SHD limits the options for pharmacological treatment to beta-blockers or class III antiarrhythmic drugs (to whom many of the patients are intolerant because of the concomitant remodeling of the sinus node). Moreover, pharmacological treatment is rarely efficient, recurrence is frequent even after an initial good response.

The strategy of PVCs/RMVT catheter ablation depends on arrhythmia mechanism. For focal arrhythmia (especially for those originating in the outflow tract, Purkinje network or papillary muscle) precise localization is attempted first (based on earliest intracardiac electrogram in respect to ectopic surface QRS or on activation mapping in 3D assisted procedures), followed by a focus elimination through a limited ablation. For arrhythmia produced by non-sustained reentry, mapping is dedicated to identification (preferably 3D-assisted) of "vulnerable isthmus" inside the scar (post-MI, cardiomyopathies) or inside the diseased Purkinje network, followed by an ablation that aims to transect the culprit area (obtaining bidirectional block). Success rate of catheter ablation is high, in structurally normal hearts being curative in over 90-95%. For patients with SHD/CHF, although there might be procedural difficulties due to congestion, cardiac dilatation, multiple scars, valvular regurgitation or frequent coexistence of implantable devices (CRT, ICD), success rate is still over 80-85%¹⁶⁻²².

Sustained ventricular tachycardia in structural heart disease

There are 3 clinical scenarios in which catheter ablation is recommended: reduction/elimination of appropriate ICD shocks, secondary prevention of slow monomorphic VT and in the treatment/prevention of electrical storm.

Prevention of appropriate ICD shocks. ICD's are able to reduce mortality in patients with LVD implanted for secondary as well as for primary prophylaxis (mainly due to significant reduction in arrhythmic mortality). However data from randomized trials showed that shocks (inappropriate as well as appropriate) are associated with increased morbidity (HF decompensations) and mortality (due to pump dysfunction), while ATP was not associated with harmful effects^{23,24}. These observations led to search for alternative methods to convert VTs avoiding shocks. OPTIC trial showed that amiodarone with a beta-blocker reduced the number of appropriate shocks (decelerating the fast VTs in the

slow VT zone and making them more responsive to ATP), an effect less expressed with sotalol²⁵. Moreover, more aggressive ICD programming, with prolonged detection (avoiding appropriate but unnecessary therapies for self-limited episodes), with ATP in the fast VT zone or even in the VF zone, has showed increased efficacy with similar safety (i.e. without delaying therapy) by comparison with standard programming²⁶. Despite these palliative strategies a significant number of ICD recipients still experience appropriate shocks.

Conceptually trans-catheter ablation could prevent malignant ventricular arrhythmia (and shocks) in SHD, eliminating / modifying the substrate (destroying all living myocytes inside the scar that could represent potential isthmuses for reentry or modifying them and making them unable to sustain reentry or simply disconnecting the arrhythmogenic area from the rest of the myocardium). Data from the last 2-3 years showed that this objectives are feasible both for secondary and primary prevention. Recent secondary prevention studies proved that patients who are ablated after first appropriate shock have a better survival and better QoL than those treated conservatively²⁷, and the benefit is larger if the ablation is done in the first 30 days after ICD therapy²⁸. Multicentric trial VTACH also demonstrated that percutaneous ablation before ICD implantation significantly reduced the number of appropriate therapies (especially shocks) in patients with history of systolic LVD and monomorphic VT, and this effect is associated with a trend of reduced mortality, which was significant in patients with LVEF $\geq 30\%$ ²⁹.

There are remarkable results of catheter ablation in primary prevention as well. Multicentric trial SMASH-VT showed that substrate ablation cu non-inducibility as an end-point significantly reduced the number of appropriate therapies in patients with ICD for primary prevention³⁰. Moreover, in patients with ICD implanted for primary prevention in whom the monomorphic VT induced during electrophysiologic study are successfully ablated there is an extremely low rate of appropriate shocks, with excellent survival and good QoL³¹.

VT recurrence after catheter ablation depends also on the potential for substrate progression (as suggested by the higher recurrence rate in patients with extremely depressed LVEF)³², suggesting that ablation might prevent ICD implantation in patient with less severe systolic LVD and monomorphic VT. Two very recent studies suggests that in patients with post-MI monomorphic VT and LVEF $\geq 30-35\%$ catheter ablation can prevent/delay ICD implantation provided that the patients are not inducible at the end of procedure^{33,34}.

Sustained and/or recurrent slow ventricular tachycardia can induce/worsen systolic LVD and CHF. In patients with ICD for primary prevention the incidence is low (<10%)³⁵, but in secondary prevention this arrhythmia is quite frequent³⁶ mainly due to concomitant use of amiodarone and beta-blockers²⁵. Although potentially more easily amendable to ATP, very frequent they are underdetected due to slow ventricular rate (usually < 130-140/'), below the standard programmed detection interval (>150/'). This arrhythmia additionally deteriorates LV function by multiple mechanisms (tachycardiomyopathy, asynchronous contraction, losing of CRT)³⁶. Antiarrhythmic drugs are often inefficient (most of the patients are already on amiodarone treatment!). Although ICD reprogramming with adequate adjustment of VT detection interval may be efficient for many patients, 10-15% of cases will still experience shocks or frequent and/or immediate recurrence of tachycardia, making that ATP, in spite of its 80 to 90% efficiency, to be clinically irrelevant.

Catheter ablation is highly efficient in eliminating the clinical arrhythmia (acute success rate up to 80-90%, the usual very good hemodynamic tolerability allowing detailed mapping), but non-inducibility of any malignant ventricular arrhythmia is rare (most of the patients having extended and/or lesser accessible substrate). The earlier ablation is performed the better the outcome, with spectacular results on systolic LV function (and possibly on survival) in patients that had experienced arrhythmia-induced HF decompensation prior to the procedure³⁷.

Electrical storm represents a situation of marked electrical instability, defined by multiple malignant ventricular arrhythmia recurrences (VT/VF), in a short period (<24 h). In patients without ICDs electrical storm is defined by one of the following: 2 or more episodes of sustained VT without hemodynamic compromise within 24 h; VT with immediate recurrence post-conversion (<5 minutes); sustained and non-sustained VT episodes that involve more than 50% of heart activity within 24 h³⁸. For ICD-recipients electrical storm definition is based upon 3 or more episodes of appropriate therapy (including shocks) delivered within 24h (some authors includes also the slow VTs with cycle length below the programmed detection interval, VTs not terminated by ICD therapies and not felt by the patients, or VT recurring in less than 5 minutes after an effective ICD therapy³⁹).

The incidence of electrical storm varies depending upon the studied population and the consid-

ered definition. Electrical storm in non ICD-recipients most frequently involves peri-MI patients (currently in <<1% of the patients, most of them with post-MI systolic LVD), 60% of cases within the following 7-10 days post-AMI, but the event may appear even after 6 months post-MI. More than 2/3 of cases involve extensive anterior MI. In ICD-recipients, electrical storm incidence is higher, reaching up to 25% in 3 years, affecting not only ischemic heart disease patients, but also structural disease (hypertrophic or arrhythmogenic cardiomyopathy) or channelopathies (LQT syndrome, Brugada, short-QT syndrome, catecholaminergic polymorphic VT)³⁹. Multiple factors can trigger electrical storm including drug toxicity (pro-arrhythmia), ionic imbalances (hypokalemia, hypomagnesaemia), HF decompensations, acute ischemia. Symptoms are diverse, from palpitations to syncope or cardiac arrest (in patients without ICD), to multiple shocks (preceded or not by palpitations / syncope) or decompensated HF (due to slow and/or frequently recurrent VTs)⁴⁰.

Electrical storm is associated with excessive morbidity and mortality⁴⁰, mainly by aggravating pump dysfunction⁴¹ and therefore the treatment should be aggressive and initiated as early as possible. It includes maneuvers generally applied in the treatment of malignant ventricular arrhythmia such as electrical conversion and Advanced Life Support for hemodynamically unstable arrhythmia or amiodarone and/or beta-blockers use (including i.v.) in hemodynamically stable situations. Correction of myocardial ischemia and electrolyte imbalances is mandatory, as is elimination of B-sympathomimetic drugs and optimization of CHF treatment. Refractory cases may require sedation (including general anesthesia aimed to reduce excessive sympathetic activity) and even temporary hemodynamic support (LVAD/IABP).

Ablation of incessant or frequently recurrent monomorphic VT associated with ES follows similar concepts as in any monomorphic VT (aiming the elimination of vulnerable arrhythmia "isthmus" within scar area (post-MI, cardiomyopathy) or within Purkinje network. Acute rate of success in eliminating clinical arrhythmia is over 90%, but in only 50% of cases complete non-inducibility for any arrhythmia is obtained⁴². Long-term recurrence of electrical storm with acute procedure success is low (<10%), but recurrence of ventricular arrhythmia that require ICD-related treatment is up to 50% (and only 20% for which non-inducibility of any sustained ventricular arrhythmia is obtained by means of ablation⁴³.

Ablation of polymorphic VT and VF conceptually seems much more difficult. One of the most important observations that changed the paradigm of polymorphic VT/VF ablation is that the arrhythmia initiation is related to relatively monomorphic PVC, with short coupling interval and R/T phenomena and narrow QRS, originating in the Purkinje network⁴⁴. Initial studies have proven that ablation limited to septal Purkinje network that eliminates the inducing PVC (and to an extent the local electrical anomaly that permits sustained reentry), may eliminate electrical storm in patients with no structural cardiac disease affected by idiopathic recurrent VF⁴⁵, or polymorphic VT/VF in channelopathies⁴⁶. Subsequently 2 small studies have proven that the same strategy of eliminating the inducing-PVC (originating in the border tissue between scarred myocardium and viable myocardium) is efficient in the treatment and elimination of AMI-related recurring episodes of VF, leading to mid-term and long-term prevention of arrhythmia recurrence^{47,48}.

The overall success rate in eliminating ES is 84% to 92%^{42,49-50}, between 50% to 66% of the patients being free of any arrhythmia on medium and long term⁴⁹⁻⁵¹, with over 80% of the patients surviving on long term⁴⁹⁻⁵¹. The patients with the most favorable outcome are those in whom complete non-inducibility is obtained at the end of the procedure (possible in 89% of the patients, of those more than 80% being free of any arrhythmia on long term follow-up⁵¹). Eliminating only the clinical arrhythmia has approximately the same long term efficacy in preventing ES^{42,49,51}, however the efficacy in preventing any sustained VT on long term is only 40%^{42,49,51}. Failure in eliminating clinical arrhythmia is associated with over 80% ES recurrence rate and with a high short-term mortality (over 40%!)^{42,49,51}. The most frequent causes for failure are: the lack of epicardial access (>50%), intramural circuits (40%), and rarely the impossibility to apply RF due to proximity of important structures (His bundle, phrenic nerve, coronary arteries)⁵². A conservative strategy without ablation is associated with almost 100% recurrence of ES and high mortality even in patients with preserved LVEF⁵⁰. Mortality and recurrences in ES depend not only on ablation outcome but also on patients characteristics, those with severely depressed LVEF (<25%), more extensive scar or more advanced HF having more frequently an adverse outcome even after an completely successful ablation (complete non-inducibility)^{32,49,54}. Additionally, acute and long-term success of ablation depends of the substrate type, with higher efficacy in ischemic vs. non-ischemic patients^{53,54}.

A special category of patients are those with CRT induced ES (possibly due to LV lead placement in the vicinity of the scar) in which frequent and drug resistant recurrences often determine to turn CRT off with further LV function deterioration⁵⁵. Recent data from small series showed that ablation can eliminate ES in 100% provided that it is done in experienced center⁵⁶.

Major complications of ventricular arrhythmia ablation in SHD are relatively rare in experienced centers, usually less than 8% and most frequently related to vascular access site and rarely thrombotic or embolic complications or pericardial effusion⁵⁷. Complication rates vary, depending upon experience, but are significantly higher in elderly (>70 years), with associated comorbidities or with severe systolic LV dysfunction, in which up to 10% experience acute peri-procedural hemodynamic compromise⁵⁸.

During ES there are evidences for increased sympathetic activity that is involved in arrhythmia recurrence⁵⁹. This has led to a search for alternative percutaneous or surgical methods to suppress adrenergic activity. Currently there are several reports in desperate cases in which stellate ganglionic plexi ablation⁵⁹ or renal denervation was done successfully⁶⁰.

Conflict of interests: none declared.

References

1. Fernández-Armenta J, Berrueto A, Ortiz-Pérez JT, Mont L, Andreu D, Herczku C, Boussy T, Brugada J. Improving safety of epicardial ventricular tachycardia ablation using the scar dechanneling technique and the integration of anatomy, scar components, and coronary arteries into the navigation system. *Circulation*. 2012;125(11):e466-8.
2. Vedel J, Frank R, Fontaine G, Fournial JF, Grosgeat Y. Permanent intra-hisian atrioventricular block induced during right intraventricular exploration. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1979;72(1):107-12.
3. Haissaguerre M, Warin JF, Lemetayer P, Saoudi N, Guillemin JP, Blanchot P. Closed-chest ablation of retrograde conduction in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *N Engl J Med*. 1989;320(7):426.
4. Jackman WM, Wang XZ, Friday KJ, Roman CA, Moulton KP, Beckman KJ, McClelland JH, Twidale N, Hazlitt HA, Prior MI. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N Engl J Med*. 1991;324(23):1605.
5. Kuck KH, Schlüter M, Geiger M, Siebels J, Dücke W. Radiofrequency current catheter ablation of accessory atrioventricular pathways. *Lancet*. 1991;337(8757):1557-61.
6. Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, Hocini M, Garrigue S, Le Metayer P, Clémenty J. Prospective randomized comparison of irrigated-tip versus conventional-tip catheters for ablation of common flutter. *Circulation*. 2000;101(7):772.
7. H, Epstein A, Packer D, Arria AM, Hummel J, Gilligan DM, Trusso J, Carlson M, Luceri R, Kopelman H, Wilber D, Wharton JM, Stevenson W. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: results of a prospective multicenter study. Cooled RF Multi Center Investigators Group. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(7):1905.
8. Soejima K, Delacretaz E, Suzuki M, Bruckhorst CB, Maisel WH, Friedman PL, Stevenson WG. Saline-cooled versus standard radio-

- frequency catheter ablation for infarct-related ventricular tachycardias. *Circulation*. 2001;103(14):1858.
9. Kurzidim K, Schneider HJ, Kuniss M, Sperzel J, Greiss H, Berkowitsch A, Pitschner HF. Cryocatheter ablation of right ventricular outflow tract tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(4):366-9.
10. Dinov B, Schönbauer R, Wojdyla-Hordynska A, Braunschweig F, Richter S, Altmann D, Sommer P, Gaspar T, Bollmann A, Wetzel U, Rolf S, Piorkowski C, Hindricks G, Arya A. Long-term efficacy of single procedure remote magnetic catheter navigation for ablation of ischemic ventricular tachycardia: a retrospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(5):499-505.
11. Tanner H, Hindricks G, Volkmer M, Furniss S, Kuhlkamp V, Lacroix D, de Chillou C, Almendral J, Caponi D, Kuck KH, Kottkamp H. Catheter ablation of recurrent scar-related ventricular tachycardia using electroanatomical mapping and irrigated ablation technology: results of the prospective multicenter Euro-VT-study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:47-53.
12. Schwartzman D, Callans DJ, Gottlieb CD, Marchlinski FE. Catheter ablation of ventricular tachycardia associated with remote myocardial infarction: utility of the atrial transseptal approach. *J Interv Card Electrophysiol*. 1997;1(1):67-71.
13. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Oliveira F, Ramires JA. Nonsurgical transthoracic epicardial catheter ablation to treat recurrent ventricular tachycardia occurring late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1442-9.
14. Scirica BM, Braunwald E, Belardinelli L, Hedgepeth CM, Spinar J, Wang W, Qin J, Karwatowska-Prokopczuk E, Verheugt FW, Morrow DA. Relationship between nonsustained ventricular tachycardia after non-ST-elevation acute coronary syndrome and sudden cardiac death: observations from the metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation*. 2010 Aug 3;122(5):455-62.
15. Katritsis DG, Zareba W, Camm AJ. Nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 13;60(20):1993-2004.
16. Takemoto M1, Yoshimura H, Ohba Y, Matsumoto Y, Yamamoto U, Mohri M, Yamamoto H, Origuchi H. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr 19;45(8):1259-65.
17. Penela DI, Van Huls Van Taxis C, Aguinaga L, Fernández-Armenta J, Mont L, Castel MA, Heras M, Tolosana JM, Sitges M, Ordóñez A, Brugada J, Zeppenfeld K, Berrueto A. Neurohormonal, structural, and functional recovery pattern after premature ventricular complex ablation is independent of structural heart disease status in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 24;62(13):1195-202.
18. Wang Y, Eltit JM, Kaszala K, Tan A, Jiang M, Zhang M, Tseng GN, Huizar JF. Cellular mechanism of premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014 Nov;11(11):2064-72.
19. Lakkireddy D, Di Biase L, Ryschon K, Biria M, Swarup V, Reddy YM, Verma A, Bommana S, Burkhardt D, Dendi R, Dello Russo A, Casella M, Carbucicchio C, Tondo C, Dawn B, Natale A. Radiofrequency ablation of premature ventricular ectopy improves the efficacy of cardiac resynchronization therapy in nonresponders. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 16;60(16):1531-9.
20. Sarrazin JF, Labounty T, Kuhne M, Crawford T, Armstrong WF, Desjardins B, Good E, Jongnarangsin K, Chugh A, Oral H, Pelosi F, Morady F, Bogun F. Impact of radiofrequency ablation of frequent post-infarction premature ventricular complexes on left ventricular ejection fraction. *Heart Rhythm*. 2009 Nov;6(11):1543-9.
21. Zhong L, Lee YH, Huang XM, Asirvatham SJ, Shen WK, Friedman PA, Hodge DO, Slusser JP, Song ZY, Packer DL, Cha YM. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: a single-center retrospective study. *Heart Rhythm*. 2014 Feb;11(2):187-93.
22. Ling Z1, Liu Z, Su L, Zipunnikov V, Wu J, Du H, Woo K, Chen S, Zhong B, Lan X, Fan J, Xu Y, Chen W, Yin Y, Nazarian S, Zrenner B. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Apr;7(2):237-43.
23. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK, Marchlinski FE, Yee R, Guarnieri T, Talajic M, Wilber DJ, Fishbein DP, Packer DL, Mark DB, Lee KL, Bardy GH. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008 Sep 4;359(10):1009-17.
24. Sweeney MO, Sherfese L, DeGroot PJ, Wathen MS, Wilkoff BL. Differences in effects of electrical therapy type for ventricular arrhythmias on mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Heart Rhythm*. 2010 Mar;7(3):353-60.
25. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Coutu B, Gronefeld GC, Hohnloser SH; Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 2006 Jan 11;295(2):165-71.
26. Tan VH, Wilton SB, Kuriachan V, Sumner GL, Exner DV. Impact of programming strategies aimed at reducing nonessential implantable cardioverter defibrillator therapies on mortality: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Feb;7(1):164-70.
27. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, Day JD, May HT, Bair TL, Osborn JS, Mallender C, Fischer A, Brunner KJ, Mahapatra S. Patients treated with catheter ablation for ventricular tachycardia after an ICD shock have lower long-term rates of death and heart failure hospitalization than do patients treated with medical management only. *Heart Rhythm*. 2014 Apr;11(4):533-40.
28. Dinov B, Arya A, Bertagnolli L, Schirripa V, Schoene K, Sommer P, Bollmann A, Rolf S, Hindricks G. Early Referral for Ablation of Scar-Related Ventricular Tachycardia Is Associated with Improved Acute and Long Term Outcomes: Results from the Heart Center of Leipzig Ventricular Tachycardia Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Sep 27. [Epub ahead of print]
29. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacretaz E, Pitschner HF, Kautzner J, Schumacher B, Hansen PS; VTACH study group. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Jan 2;375(9708):31-40.
30. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, Kralovec S, Sediva L, Ruskin JN, Josephson ME. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27;357(26):2657-65.
31. Hayashi T, Fukamizu S, Hojo R, Komiyama K, Tanabe Y, Tejima T, Soejima K, Nishizaki M, Hiraoka M, Ako J, Momomura S, Sakurada H. Prophylactic catheter ablation for induced monomorphic ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter defibrillators as primary prevention. *Europace*. 2013 Oct;15(10):1507-15.
32. Arenal Á, Hernández J, Calvo D, Ceballos C, Atéa L, Datino T, Atienza F, González-Torrecilla E, Eidelman G, Miracle Á, Avila P, Bermejo J, Fernández-Avilés F. Safety, long-term results, and predictors of recurrence after complete endocardial ventricular tachycardia substrate ablation in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013 Feb 15;111(4):499-505.
33. Pauriah M, Cismaru G, Magnin-Poull I, Andronache M, Sella JM, Schwartz J, Brembilla-Perrot B, Sadoul N, Aliot E, de Chillou C. A stepwise approach to the management of postinfarct ventricular tachycardia using catheter ablation as the first-line treatment: a single-center experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Apr;6(2):351-6.
34. Maury P, Baratto F, Zeppenfeld K, Klein G, Delacretaz E, Sacher F, Pruvot E, Brigadeau F, Rollin A, Andronache M, Maccabelli G, Gawrysiak M, Brenner R, Forclaz A, Schlaepfer J, Lacroix D, Duparc A, Mondoly P, Bouisset F, Delay M, Hocini M, Derval N, Sadoul N, Magnin-Poull I, Klug D, Haïssaguerre M, Jaïs P, Della Bella P, De

- Chillou C. Radio-frequency ablation as primary management of well-tolerated sustained monomorphic ventricular tachycardia in patients with structural heart disease and left ventricular ejection fraction over 30%. *Eur Heart J*. 2014 Jun 7;35(22):1479-85.
35. Lüsebrink U1, Duncker D, Hess M, Heinrichs I, Gardiwal A, Oswald H, König T, Klein G. Clinical relevance of slow ventricular tachycardia in heart failure patients with primary prophylactic implantable cardioverter defibrillator indication. *Europace*. 2013 Jun;15(6):820-6.
36. Kutiyafa V, Klein HU, Wang PJ, McNitt S, Polonsky B, Zima E, Merkely B, Moss AJ, Zareba W. Clinical significance of ventricular tachyarrhythmias in patients treated with CRT-D. *Heart Rhythm*. 2013 Jul;10(7):943-50.
37. Hayashi M, Miyauchi Y, Murata H, Takahashi K, Tsuboi I, Uetake S, Hayashi H, Horie T, Yodogawa K, Iwasaki YK, Mizuno K. Urgent catheter ablation for sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with acute heart failure decompensation. *Europace*. 2014 Jan; 16(1):92-100.
38. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, et al, ACC/AHA/Task Force, ESC Committee for Practice Guidelines, EHRA, HRS. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(10):e385.
39. Israel CW, Barold SS. Electrical storm in patients with an implanted defibrillator: a matter of definition. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2007;12(4):375.
40. Guerra F, Flori M, Bonelli P, Patani F, Capucci A. Electrical storm and heart failure worsening in implantable cardiac defibrillator patients. *Europace*. 2014 Oct 26. pii: euu298. [Epub ahead of print]
41. Guerra F, Shkora M, Scappini L, Flori M, Capucci A. Role of electrical storm as a mortality and morbidity risk factor and its clinical predictors: a meta-analysis. *Europace*. 2014 Mar;16(3):347-53.
42. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldo F, Fassini G, Riva S, Moltrasio M, Cireddu M, Veglia F, Della Bella P. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):462-9.
43. Deneke T, Lemke B, Mügge A, Shin DI, Grewe PH, Horlitz M, Balta O, Bösch L, Lawo T. Catheter ablation of electrical storm. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011 Aug;9(8):1051-8.
44. Haissaguerre M1, Shah DC, Jaïs P, Shoda M, Kautzner J, Arentz T, Kalushe D, Kadish A, Griffith M, Gaita F, Yamane T, Garrigue S, Hocini M, Clémenty J. Role of Purkinje conducting system in triggering of idiopathic ventricular fibrillation. *Lancet*. 2002 Feb 23;359(9307):677-8.
45. Haissaguerre M, Shoda M, Jaïs P, Nogami A, Shah DC, Kautzner J, Arentz T, Kalushe D, Lamaison D, Griffith M, Cruz F, de Paola A, Gaita F, Hocini M, Garrigue S, Macle L, Weerasooriya R, Clémenty J. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):962-7.
46. Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jaïs P, Cabrera JA, Farré J, Leenhardt A, Sanders P, Scavée C, Hsu LF, Weerasooriya R, Shah DC, Frank R, Maury P, Delay M, Garrigue S, Clémenty J. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation*. 2003 Aug 26;108(8):925-8.
47. Bänsch D, Oyang F, Antz M, Arentz T, Weber R, Val-Mejias JE, Ernst S, Kuck KH. Successful catheter ablation of electrical storm after myocardial infarction. *Circulation*. 2003 Dec 16;108(24):3011-6.
48. Szumowski L1, Sanders P, Walczak F, Hocini M, Jaïs P, Kepski R, Szufladowicz E, Urbanek P, Derejko P, Bodalski R, Haissaguerre M. Mapping and ablation of polymorphic ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Oct 19;44(8):1700-6.
49. Kozeluhova M1, Peichl P, Cihak R, Wichterle D, Vancura V, Bytesnik J, Kautzner J. Catheter ablation of electrical storm in patients with structural heart disease. *Europace*. 2011 Jan;13(1):109-13.
50. Izquierdo M, Ruiz-Granell R, Ferrero A, Martínez A, Sánchez-Gómez J, Bonanad C, Mascarell B, Morell S, García-Civera R. Ablation or conservative management of electrical storm due to monomorphic ventricular tachycardia: differences in outcome. *Europace*. 2012 Dec;14(12):1734-9.
51. Nayyar S, Ganesan AN, Brooks AG, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. Venturing into ventricular arrhythmia storm: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2013 Feb;34(8):560-71.
52. Tokuda M, Kojodjojo P, Tung S, Tedrow UB, Nof E, Inada K, Koplan BA, Michaud GF, John RM, Epstein LM, Stevenson WG. Acute failure of catheter ablation for ventricular tachycardia due to structural heart disease: causes and significance. *J Am Heart Assoc*. 2013 May 31;2(3):e000072.
53. Nagashima K, Choi EK, Tedrow UB, Koplan BA, Michaud GF, John RM, Epstein LM, Tokuda M, Inada K, Kumar S, Lin KY, Barbhaiya CR, Chinitz JS, Enriquez AD, Helmbold AF, Stevenson WG. Correlates and prognosis of early recurrence after catheter ablation for ventricular tachycardia due to structural heart disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Oct;7(5):883-8.
54. Dinov B, Fiedler L, Schönbauer R, Bollmann A, Rolf S, Piorkowski C, Hindricks G, Arya A. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study. *Circulation*. 2014 Feb 18;129(7):728-36.
55. Nayak HM, Verdino RJ, Russo AM, Gerstenfeld EP, Hsia HH, Lin D, Dixit S, Cooper JM, Callans DJ, Marchlinski FE. Ventricular tachycardia storm after initiation of biventricular pacing: incidence, clinical characteristics, management, and outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Jul;19(7):708-15.
56. Roque C, Trevisi N, Silberbauer J, Oloriz T, Mizuno H, Baratto F, Bisceglia C, Sora N, Marzi A, Radinovic A, Guarracini F, Vergara P, Sala S, Paglino G, Gulletta S, Mazzone P, Cireddu M, Maccabelli G, Della Bella P. Electrical Storm Induced by Cardiac Resynchronization Therapy Is Determined by Pacing on Epicardial Scar and Can be Successfully Managed by Catheter Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Sep 14. [Epub ahead of print]
57. Peichl P, Wichterle D, Pavlu L, Cihak R, Aldhoon B, Kautzner J. Complications of catheter ablation of ventricular tachycardia: a single-center experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Aug;7(4):684-90.
58. Santangeli P, Muser D, Zado ES, Magnani S, Khetpal S, Hutchinson MD, Supple G, Frankel DS, Garcia FC, Bala R, Riley MP, Lin D, Rame JE, Schaller R, Dixit S, Marchlinski FE, Callans DJ. Acute Hemodynamic Decompensation during Catheter Ablation of Scar-Related VT: Incidence, Predictors and Impact on Mortality. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Dec 9. [Epub ahead of print]
59. Hayase J, Patel J, Narayan SM, Krummen DE. Percutaneous stellate ganglion block suppressing VT and VF in a patient refractory to VT ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Aug;24(8):926-8.
60. Remo BF, Preminger M, Bradfield J, Mittal S, Boyle N, Gupta A, Shivkumar K, Steinberg JS, Dickfeld T. Safety and efficacy of renal denervation as a novel treatment of ventricular tachycardia storm in patients with cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014 Apr;11(4):541-6.



**SOCIETATEA ROMÂNĂ
DE CARDIOLOGIE**



AL-54-LEA CONGRES NAȚIONAL DE CARDIOLOGIE

17-19 septembrie 2015

Sinaia - ROMÂNIA

congrescardiologie.ro



**SOCIETATEA ROMÂNĂ
DE CARDIOLOGIE**

Pentru informații:

Secretariatul Societății Române de Cardiologie
Tel/Fax: 021 250 01 00
E-mail: office@cardiportal.ro

www.cardiportal.ro / www.cardioinfo.ro

Management Congres:



www.mediamed.ro



GHIDURILE ESC

2015



MEDICINĂ CARDIOVASCULARĂ



ATEROSCLEROZĂ ȘI ATEROTROMBOZĂ

Atherothrombosis and Novel Oral Anticoagulants – a Therapeutic Challenge

F. Mitu¹, D.C. Cojocaru²

INTRODUCTION

Atherosclerosis and the subsequent atherothrombosis leading to myocardial infarction and stroke are the leading cause of death worldwide¹. Patients with this extensive burden have often coexisting coronary artery disease, peripheral arterial disease, or cerebrovascular disease.

There is a common acceptance that atherosclerosis is a chronic inflammatory disease, endothelial dysfunction, activation of platelets as well as coagulation cascade being key-points in the development of thrombosis. While the major role of platelets and anti-platelet therapy has become evident from many previous trials, the significance and contribution of hypercoagulability related to coronary arteries atherosclerosis and atherothrombosis are less clear, and so is the role of novel oral anticoagulants (NOACs) in this respect².

- Rationale for involvement of the coagulation factors in atherothrombosis

There is growing evidence of the presence of coagulation factors in atherosclerotic lesions and several circulating markers of active thrombin generation involved in cardiovascular disease were characterized in the last years (**Table 1**).

Contribution of the coagulation system to atherothrombosis has as core event active thrombin generation, more extensive coronary atherosclerosis being associated with accelerated thrombin generation in human subjects⁶. In addition, modeling this process in vitro could help to identify individuals at heightened risk, as described by Brummel-Ziedens et colab.⁹, since atherogenic pro-inflammatory and pro-thrombotic influences of thrombin in blood and vessel wall may be clinically relevant on the long run¹⁰.

Table 1. Circulating markers of active thrombin generation and their involvement in atherothrombosis and cardiovascular disease

Coagulation markers	Involvement in atherothrombosis
Fibrinogen	Accumulation in the vessel wall, from early stage of atherosclerosis; increased level contributes to denser fibrin fibers, tighter fibrin network, and increased thrombin generation ²⁻³
Tissue factor (TF)	Physiologic trigger of coagulation (extrinsic pathway), present in atherosclerotic lesions (macrophages, smooth muscle cells, foam cells, TF + microvesicles, adjacent to cholesterol-rich areas and within necrotic core); key role in the formation of occlusive thrombi after plaque rupture ⁴
Thrombomodulin	Anticoagulant protein, expressed by intimal smooth muscle cells, besides endothelial and foam cells; modulates cellular proliferation, adhesion and inflammation ⁵
Thrombin-antithrombin (TAT) complexes	Subsequently inactivation of thrombin; increased plasma level independently associates with the presence and severity of atherosclerotic plaques ⁶
Prothrombin Fragment 1+2 (F1+2)	Split product fragment accompanying the formation of thrombin; correlated with presence and severity of atherosclerotic lesions (carotid, cerebral, and coronary arteries) ^{2,6}
D-dimers	Marker of fibrinolysis; together with TAT and F1+2 is a marker of ongoing thrombin generation ²
Activation peptides FIX	Elevated levels indicate activated coagulation; associated with acute myocardial infarction ²
Inhibitory complexes FXIa	Elevated levels also indicate activated coagulation ²
Circulating FXIa	Can arise from the positive feedback thrombin activation of FXI; circulating factor worsen prognosis of ischemic cerebrovascular events ⁷
Factor XIIIa	Elevated in patients with cardiovascular disease, FXII being detected in atherosclerotic lesions; possible local effects ⁸

¹ Department of Medical Specialties (I), Clinical Rehabilitation Hospital, Clinic of Cardiovascular Rehabilitation, „Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania

² Department of Medical Specialties (I), Clinical Rehabilitation Hospital, Clinic of Respiratory Rehabilitation, „Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania

✉ Contact address:

F. Mitu

E-mail: mitu.florin@yahoo.com

Animal studies also supported the role of coagulation in the progression of atherosclerosis, a number of animal models with hypercoagulable genotype being crossed on an apolipoprotein E knockout (Apo E^{-/-}) background, in order to study the development and progression of atherosclerotic lesions². Thus, murine models with FV Leiden mutation or thrombomodulin Pro/Pro (TM^{Pro/Pro}) mutation leading to increased thrombin generation displayed an increase of atherosclerotic process when applied on Apo E^{-/-} background¹⁰⁻¹¹.

- Novel oral anticoagulants and atherothrombosis – evidence and controversy

Thrombogenesis and NOACs - summary

Thrombogenesis is a complex process involving the following steps: vascular injury, platelet adherence and activation, thrombin generation and fibrin formation, followed by plasmin generation and fibrinolysis. Each step could be favorable influenced by several behavioral and pharmacological interventions. Thus, controlling major risk factors such as smoking, diabetes, dyslipidemia or hypertension, vascular injury is diminished; platelet inhibitors, in their turn, prevent platelet aggregation and activation, while fibrinolytics help clot dissolution. Novel oral anticoagulants (NOACs) also have a very important role, targeting thrombin (Factor II) – as dabigatran, ximelagatran or activated Factor X of coagulation (FXa) – like rivaroxaban, apixaban, bexiraban or edoxaban do (Figure 1). While Factor X activated is known only for promotion of inflammation and coagulation, thrombin has a more complex activity, activating protein C with anticoagulant role, and promoting cell proliferation¹².

Regarding the atherogenetic process, dabigatran expressed a considerable inhibitory activity in murine

models with Apo E^{-/-} phenotype and hyperlipidemia, in relation with its anti-inflammatory activity^{8,10}. Like thrombin-inhibitor dabigatran, rivaroxaban also appears to downregulate inflammatory mechanisms in Apo E^{-/-} mice and attenuate atherosclerosis development^{10,13}.

Targeting arterial thrombotic events – acute coronary syndrome

Dabigatran, rivaroxaban, and apixaban are the three representatives having the most extensive clinical studies and evidence to date and they already have had several distinct approved therapeutic uses: thromboprophylaxis in major elective orthopedic surgery (knee and hip arthroplasty), prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation and one or more risk factors, treatment of deep vein thrombosis, pulmonary embolism and their secondary prevention¹⁴. Recently, arterial thrombotic events and primarily the myocardial infarction, and secondary prevention of ischemic events were subject to research due to unmet need for more effective therapy.

The simplified mechanisms underlying acute coronary syndromes are the disruption of atherosclerotic plaque, followed by platelets adherence to the exposed subendothelial proteins, aggregation, and the release of tissue factor which initiates coagulation, and thrombin generation. Thrombin further contributes to thrombus growth, phenomenon which drives thrombin generation in a vicious cycle, accompanied in addition by systemic persistent increased of the thrombin level¹⁵.

As a result, patients who have suffered a myocardial infarction have an ongoing elevated risk for atherothrombotic events, like premature death, stroke, and further acute coronary syndromes, requiring long-term aggressive antiplatelet therapy. In order to decrease this considerable residual risk, it was recently proposed the addition of NOACs to antiplatelet therapy, namely aspirin alone or in combination with clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, or ticlopidine (dual-antiplatelet therapy), in order to manage the incidence of secondary thromboembolic events in these patients. This dual-pathway approach was studied in several phase II and phase III trials, with variable results for direct thrombin inhibitor versus direct and specific inhibition of factor Xa (Table 2).

On the basis of these results, only rivaroxaban in the lower dose of 2.5 mg BID received regulatory approved in European Union for secondary prevention of atherothrombotic events, such as cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke after an acute coro-

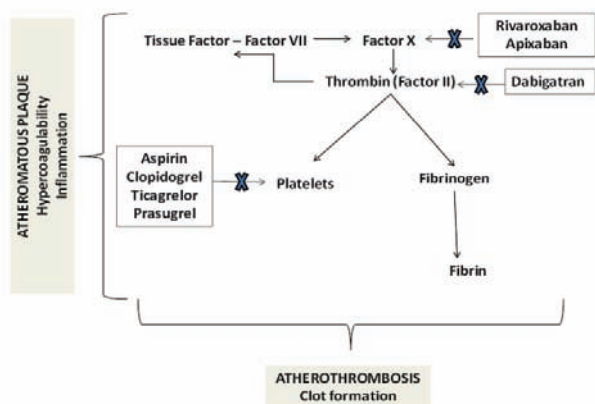


Figure 1. Dual pathway of atherothrombosis and antithrombotic drugs (after Jacomella et al., 2013)¹².

Table 2. Clinical trials targeting secondary prevention with NOACs and antiplatelet therapy after acute coronary syndrome

Trials	Outcome	Cohort	Dose	NOAC	Placebo	Significance	Comments
APPRaise-1 (phase II)	CV death, MI, ischemic stroke, severe recurrent ischemia	1715 pts.	Apixaban 2.5 mg bid 10 mg qd	-	-	HR 0.73 P = 0.21 HR 0.61 P = 0.07	Dose-related increase in bleeding events; trend towards a reduction in ischemic events
APPRaise-2 (phase III)	CV death, MI, ischemic stroke	~7000 pts.	Apixaban 5 mg bid	7.5%	7.9%	HR 0.95 P = 0.51	Terminated early for excess of major bleeding events
ATLAS ACS TIMI 46 (phase II)	death, MI, stroke, severe recurrent ischemia requiring revascularization		Rivaroxaban (all doses pooled)	5.6%	7.0%	HR 0.79 P=0.10	Trend towards a reduction in ischemic events has been noted
ATLAS ACS 2-TIMI 51 (phase III)	Death from CV causes, MI, stroke	15526 pts.	Rivaroxaban 2.5 mg bid 5 mg bid	9.1% 8.8%	 10.7%	HR 0.84 P= 0.02 HR 0.85 P= 0.03	Reduction in the risk was consistent, except for patients with prior stroke
ESTEEM (phase II)	All-cause death, MI, severe recurrent ischemia	1883 pts.	Ximelagatran	12.7%	16.3%	HR 0.76 P=0.036	CV events significantly reduced; withdrawn for liver toxicity
RE-DEEM (phase II)	CV death, MI, ischemic stroke	1861 pts.	Dabigatran 50 mg bid 75 mg bid 110 mg bid 150 mg bid	4.6% 4.9% 3% 3.5%	 3.8%	 P = NS	Failure to demonstrate reduction of events despite significant reduction in coagulation activity (D-dimers)

APPRaise-1, APPRAISE-2 – Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events-1,-2¹⁶⁻¹⁸

ATLAS ACS 2-TIMI 46 - Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction-46¹⁹

ATLAS ACS 2-TIMI 51 - Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction-51²⁰⁻²¹

ESTEEM - Efficacy and Safety of the oral direct Thrombin inhibitor ximelagatran in patients with recent Myocardial damage²²

RE-DEEM - Randomised Dabigatran Etxelate Dose Finding Study In Patients With Acute Coronary Syndromes Post Index Event With Additional Risk Factors For Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin And Clopidogrel¹⁶

MI – myocardial infarction; CV – cardiovascular; bid – twice daily; qd – once daily

nary syndrome in patients with elevated cardiac biomarkers, when antiplatelet therapy, namely aspirin or clopidogrel, but not prasugrel or ticagrelor, is co-administered^{20-21,23}. Compared to placebo, rivaroxaban increased the rate of major bleeding (from 0.6% to 2.1%; $P < 0.001$) but not fatal bleeding (0.2% to 0.3%; $P = 0.66$), bringing in return a decreased rate of cardiovascular death from 4.1% to 2.7% ($P = 0.002$)¹⁴. Further results are expected from the ongoing 3-arms COMPASS trial (*Rivaroxaban for the prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease*) regarding the potential reduction of recurrent ischemic events in a broad population with atherosclerosis¹⁴.

Controversy

Dabigatran failed to demonstrate reduction of ischemic events despite significant reduction in coagulation ac-

tivity, reflected by significantly decreased D-dimers¹⁶, while apixaban demonstrated excessive bleeding events, dose-related¹⁷⁻¹⁸. In addition, this direct thrombin inhibitor registered unexpected side effects, increasing incidence of myocardial infarction, possibly related to effects on atherosclerotic plaque stability²⁴, underlying the necessity for better defining the patients group who will benefit the most from this new therapy. A recent meta-analysis analyzing randomized controlled trials of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban against control (placebo, heparin or vitamin K antagonist) concluded there are significant differences between NOACs regarding acute coronary adverse events. Thus, in adjusted indirect comparison, both apixaban (OR 0.61, 95% CI 0.44, 0.85) and rivaroxaban (OR 0.54; 95% CI 0.39, 0.76) were associated with lower coronary risk than dabigatran, same findings resulting when using a

vitamin K antagonist as common control for indirect comparison²⁵. Another meta-analysis²⁶ has strengthened the conclusion that dabigatran is associated with a significantly higher risk of myocardial infarction, questioning the utility of this NOAC in secondary prevention of atherothrombosis.

CONCLUSIONS

Patients who suffered an acute coronary event have increased atherosclerosis burden and considerable risk for further events. The complete understanding of the consequences of the coagulation processes and factors on atherosclerosis requires extensive phenotypic analysis of the lesions, new and sensitive markers for active ongoing coagulation, high-resolution plaque imaging techniques. In order to manage the complex mechanisms of ongoing hypercoagulability, platelet aggregation and activation, closely related to atherosclerosis and atherothrombosis, there is a need for “emerging therapeutic strategy”, including specific inhibition of factor Xa, besides antiplatelet therapy, after careful reviewing of individual risk-benefit profile.

Conflict of interests: none declared.

References

1. AS Go, D Mozaffarian, VL Roger, et al. - American Heart Association Statistics C and Stroke Statistics S: Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: e28-e292
2. R Loeffen, HMH Spronk, H ten Cate - The impact of blood coagulability on atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1207-1216
3. G Lowe - Can haemostatic factors predict atherothrombosis? *Intern Emerg Med* 2011; 6: 497-501
4. K Tatsumi, N Mackman - Tissue Factor and Atherothrombosis. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: [Epub ahead of print]
5. YH Li, GY Shi, HL Wu - Thrombomodulin in the treatment of atherothrombotic diseases. *Front Biosci* 2009; 1: 33-38
6. JI Borisoff, IA Joosen, MO Versteilen, HMH Spronk, H ten Cate, L Hofstra - Accelerated in vivo thrombin formation independently predicts the presence and severity of CT-angiographic coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 12: 1201-1210
7. A Undas, A Slowik, M Gisel, KG Mann, S Butenas - Circulating activated factor XI and active tissue factor as predictors of worse prognosis in patients following ischemic cerebrovascular events. *Thromb Res* 2011; 128: e62-66
8. JI Borisoff, S Heeneman, E Kilinc et al. - Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state. *Circulation* 2010; 122: 821-830
9. KE Brummel-Ziedins, SJ Everse, KG Mann, T Orfeo - Modeling thrombin generation: plasma composition based approach. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 37(1): 32-44
10. J Kalz, H ten Cate, HM Spronk - Thrombin generation and atherosclerosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2014; 37(1): 45-55
11. S Seehaus, K Shahzad, M Kashif, et al. - Hypercoagulability inhibits monocyte transendothelial migration through protease-activated-receptor-1, phospholipase-Cbeta, phosphoinositide 3-kinase and nitric oxide-dependent signaling in monocytes and promotes plaque stability. *Circulation* 2009; 120: 774-784
12. V Jacomella, N Corti, N Husmann - Novel anticoagulants in the therapy of peripheral arterial and coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 294-300
13. Q Zhou, F Bea, M Preusch, et al. - Evaluation of plaque stability of advanced atherosclerotic lesions in apo E-deficient mice after treatment with oral factor Xa inhibitor rivaroxaban. *Mediators Inflamm* 2011; doi: 10.1155/2011/432080
14. CH Yeh, K Hogg, JI Weitz - Overview of the New Oral Anticoagulants: Opportunities and Challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35: 1056-1065
15. D Ata, C Bode, A Stuerzenbecher, FWA Verheugte - Anticoagulants for secondary prevention after acute myocardial infarction: lessons from the past decade. *Fundam Clin Pharmacol* 2014; 28(4): 353-363
16. J Oldgren, A Budaj, CB Granger, et al. - Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2781-2789
17. APPRAISE Steering Committee and, RC Becker, JH Alexander, Investigators - Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for prevention of acute ischemic and safety events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009; 119: 2877-2885
18. JH Alexander, RD Lopes, S James, et al. - Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl Med J* 2011; 365: 699-708
19. JL Mega, E Braunwald, S Mohanavelu, et al. - Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29-38
20. JL Mega, E Braunwald, SD Wiviott, et al. - Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9-19
21. CM Gibson, JL Mega, P Burton, et al. - on behalf of the ATLAS ACS 2 TIMI 51 Investigators. Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome - thrombolysis in myocardial infarction 51 trial. *Am Heart J* 2011; 161(5): 815-821
22. L Wallentin, RG Wilcox, WD Weaver, et al. - Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 789-797.
23. CG Santos-Gallego, L Badimon, JJ Badimo - Direct and specific inhibition of factor Xa: an emerging therapeutic strategy for atherothrombotic disease. *Eur Heart J Suppl* 2014; 16 Suppl A: A56-A60.
24. K Ukino, AV Hernandez - Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397-402.
25. YK Loke, Pradhan S, JK Yeong, CS Kwok - Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78(4): 707-717.
26. J Douchfils, F Buckinx, F Mullier, et al. - Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(3): e000515.

ATEROSCLEROZĂ ȘI ATEROTROMBOZĂ

New Insights on Subclinical Atherosclerosis

V. Turi¹, M. Iurciuc¹, F. Mitu²

Atherosclerosis is a chronic, dynamic, provocative malady with a prolonged asymptomatic stage. In time, it can progress and acute cardiovascular events such as unstable angina, myocardial infarction or even sudden cardiac death occur. Nowadays, technology allows us to identify it from early stages (asymptomatic) by using different methods such as laboratory tests (including enzyme-linked immunosorbent assay for measuring serum levels of interleukin-5, interleukin-6, tumour necrosis factor – alpha, nitric oxide, superoxide dismutase), imaging methods - intravascular ultrasonography, coronary angiography, B-mode ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging and easily performed bedside tests, for instance – the ankle-brachial index. It is important to discover the disease in early stages because proper therapy, for example statins, influences prognosis of atherosclerosis by slowing, stopping or even reversing the process, depending on the used dosages, tolerability and individual particularities. Subclinical atherosclerosis can be detected using imaging methods, laboratory analyses and genetic tests. Traditional methods such as ankle-brachial index, ultrasound measuring carotid intima-media thickness, computed tomography determining the coronary artery calcium score, manual, automatically or MRI semi-automatically measurements of aortic compliance, distensibility and pulse wave velocity are being completed by emerging molecular imaging techniques useful for biochemical and biological processes visualisation. Novel methods comprise the use of ultrasound molecular imaging, single-photon emission computed tomography, positron emission tomography, computed tomography, magnetic resonance imaging, fluorescence-mediated tomography (optical technique) and catheter-based sensors.

Endothelial injury is the first stage of atherosclerosis. There are different risk factors causing endothelial injury: genetics (family history), diabetes mellitus, obe-

sity, smoking, dyslipidaemia, physical inactivity, hypertension, age and systemic inflammatory states. When endothelial dysfunctions occurs, the elasticity of the arteries diminishes and the intima becomes thickened. When clinical signs of the atherosclerotic ailment are present, it is already in an advanced stage. Prevention can be accomplished by early detection and treatment of the endothelial dysfunction, which is a standout and the most significant change that can be done in the early subclinical phase. Endothelial dysfunction can be discovered by using the gold standard: angiography with acetylcholine injections, but due to its invasive status, it remains just for research purposes. One considerable aspect of the early discovery is the use of simple, low cost and non-invasive methods, such as flow-mediated dilation method and reactive hyperaemia index¹.

The next stage of the disease is early atherosclerosis with modifications of the vessel's walls that are interfering with the blood flow and elasticity which is furthermore reduced and it is comprising of the tunica media thickening, tissue scarring and the onset of plaque formation. In the advanced stage, the plaque invades tunica media, reduces the lumen of the vessel, leading to a serious reduction of the arterial elasticity with additional restriction of the blood flow and target organ damage. A fearful complication of atherosclerosis is plaque rupture, which in many cases can be clinically quiet, due to the healing process, being discovered only post-mortem². But the vulnerability of the plaque can be quantified and specific actions can be taken to prevent rupture. The risk of the rupture, followed by a subsequent thrombosis of the thin-cap fibroatheromas leading to myocardial infarction, can be predicted through the Young's modulus reconstruction method. Using an intravascular ultrasound catheter, the strain elastography of the plaque is measured and a Young's modulus image is recreated³. One simple test that can be performed in any medical office is the ankle-brachi-

¹ „Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy, Timișoara, Romania

² „Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania

▼ Contact address:

F. Mitu

E-mail: mitu.florin@yahoo.com

al index, that has been proved to be an independent predictor of mortality and also reflects the burden of atherosclerosis⁴.

In terms of composition of the atherosclerotic plaque, computed tomography is the only non-invasive method with a widespread clinical use for the living patients. But the idea to perform this test to all the patients who have a high-risk for coronary artery disease is still debatable for international forums. There are two main techniques – electron beam computed tomography and multidetector computed tomography. Both are complex X-ray imaging systems. The second one is the most available in clinical practice. The advantages are: exposure time (fifteen minutes) and no need for special preparation. The amount of calcium is represented by Agatston Score, based on the density and area of the calcified plaques⁵.

A better understating of the morphology and characteristics of atherosclerosis showed the role of cells involved in inflammation and the oxidative stress implication in the onset and progression of the disease. Inflammation is responsible for different stages of the disease, starting with the onset and ending with the vulnerability and rupture of the plaque. Latest discoveries in the mechanisms that underlies the atherosclerotic process emphasized the double role of cytokines: pro-inflammatory – they initiate the onset and progression of the disease and anti-inflammatory – with anti-atherogenic effect⁶.

Coronary calcifications are an indicator for coronary atherosclerosis, but the problem is that not every coronary atherosclerosis shows calcifications. Coronary calcium score correlates to the burden degree, but it does not prove the vulnerability of the plaque. Scientific data for the evaluation of the presence and extent of coronary calcifications are based on Agatston score, but recently it has been suggested that it should be replaced with other variables, for example: calcium density (mg/mm³), calcium volume (mm³) or calcium mass (mg), but further studies are necessary to prove their superiority⁷. In Rotterdam study, it has been shown that the upper percentile range signifies a 12-fold increased risk of myocardial infarction independent of the classical risk factors⁸. Although it is extensively used, it is mainly for patients with moderate risk. Carotid ultrasound is used to assess the risk by measuring the intima-media thickness, the presence of the plaques and their characteristics. The plaques could be described in terms of regularity, number, size or echodensity. Calcified plaques have a lower risk of cerebrovascular events compared

to the echolucent ones. The extent of the carotid intima-media thickness is an independent predictor of cerebral and coronary, especially for women. Arterial stiffness is related to arterial wall damage⁹. Before clinical manifestations, subclinical arterial damage can be visualized by B-mode ultrasonography. It is a non-invasive, simple, available method with a better resolution for imaging arterial wall than other techniques.

Ankle-brachial index is an easy and reproducible test for detecting asymptomatic atherosclerosis patients. A value <0.9 indicates a stenosis ≥50% between aorta and distal leg arteries and it is a reliable marker for peripheral artery disease. Ratios of less than or equal to 0.4 are quoted in severe disease, presenting clinically as critical ischemia. Having a low ratio is an independent risk factor for cardiovascular disease, including fatal and nonfatal complications. In addition, the lower the ankle-brachial index value, the higher the risk of all-cause and cardiac mortality in patients with peripheral vascular disease¹⁰. Inclusion of the ankle-brachial index could improve the predictive capacity of the Framingham REGICOR risk function for risk stratification and support current guidelines recommendations¹¹.

Modern techniques in carotid ultrasonography comprise grey-scale median, radiofrequency, echo tracking, elastography, three dimensional, contrast echography, intravascular ultrasonography. Grey-scale median is used for the measurement of the plaque echogenicity and it correlates inversely with the risk factor for cardiovascular disease¹². The distension waveform of peripheral arteries can be measured noninvasively via ultrasonic echo tracking, M-mode imaging and B-mode imaging¹³. Because arterial stiffness and carotid intima-media thickness are considered independent predictors of cardiovascular events, automatic assessment from ultrasound image sequences to radio frequency echo-tracking systems were developed for the use of image processing from standard ultrasound scans. Emerging parameters in carotid ultrasonography such as beta index (carotid artery stiffness index), juxtaluminal black area of the plaque, ecographic risk index for stroke, intima-media thickness assessed through echo-tracking, carotid extra-media thickness, Young elastic modulus and plaque volume (three-dimensional) increase the ability to measure, characterize, and monitor carotid atherosclerosis and also can predict a cardiovascular disease. It allows a more accurate and early diagnosis of subclinical atherosclerosis and offers the possibility to delay or even reverse the process. Beta index in carotid and femoral arteries determined by ultrasonic

phase-locked echo-tracking system was associated with insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus, increasing the cardiovascular risk furthermore¹⁴. Juxtaluminal black area was defined as an area of pixels with a greyscale value <25 adjacent to the lumen and without a visible echogenic cap after image normalization. It has been shown that the size of it is linearly related to the risk of stroke and can be used in stratification models¹⁵. There is an increasing prove that arterial adventitia is damaged in the process of arterial injury and thickening is one of the consequences. For the moment, there is no consensus regarding a non-invasive technique for measuring arterial adventitia thickness in humans. Cextra-media thickness can be assessed through ultrasonography and it offers further information and, along with intima-media thickness, it provides a more comprehensive view regarding cardiovascular risk factors¹⁶. It has been suggested in some studies that extra-media thickness could be a new non-invasive index of perivascular adipose tissue and an extra increase of the cardiovascular risk. One problem of carotid atherosclerosis measurements is the high variability both intraobserver and interscan. It has been shown that the highest reproducibility intraobserver and interscan was for B-mode ultrasound-derived intima-media thickness¹⁷. Increased intima-media-thickness of the common carotid artery indicates atherosclerotic wall alterations and is a strong predictor for future cardiovascular events. The carotid distensibility coefficient is the parameter for the assessment of carotid stiffness and can be calculated considering maximum diameter change over the cardiac cycle and central blood pressure. The combination of the two of them allows a more comprehensive analysis of the individual atherosclerotic burden and improves the prediction of aortic atherosclerosis. Both parameters are easily obtained by ultrasound. Due to the limitations such as observer-dependency, two-dimensional nature of data, and only rough plaque characterization, magnetic resonance imaging is increasingly used for detailed analysis of early and advanced stages of carotid atherosclerosis. The possibility to measure plaque burden allowed by using intravascular ultrasound-based surrogate endpoints allowed experiencing the efficacy of new therapeutic agents and the opportunity of speedy drug testing in sample sizes smaller than would be needed for trials using hard endpoints¹⁸. Furthermore, development of methods to turn radiofrequency data into quantitative information with the help of virtual histology and integrated backscatter gained popularity

for characterization of plaque composition. The large multicentre PROSPECT (*Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree*) study demonstrated a significant association between nonculprit intravascular ultrasound-defined plaque characteristics and future coronary events¹⁹, and that necrotic cores abutting lumen on virtual histology were representative of thin-cap fibroatheroma. Even though both studies have showed the value of necrotic cores abutting lumen, intravascular ultrasound resolution of 100 to 150 μm is far from adequate for the evaluation of plaque characteristics. Indeed, a recent histopathological study in porcine coronary arteries did not find a correlation between necrotic core size determined by real and virtual histology, questioning the role of intravascular ultrasound in thin-cap fibroatheroma detection²⁰.

Grayscale intravascular imaging is limited in the analysis of plaque composition. Both calcified and dense fibrotic tissues, such as those found in plaques, have strong echo reflections with lateral shadowing and are, therefore, not easy to differentiate. As a consequence, the extent of calcification is often overestimated. Areas with low echo reflections comprise foam cells or necrotic core, fibrotic tissue, intraplaque haemorrhage and fresh or 'still-organizing' intraluminal thrombus. Currently, virtual histology can distinguish better between areas with low echo reflections than can grayscale intravascular ultrasound.

A more detailed analysis of plaque composition is achieved by virtual histology – intravascular ultrasound. This technique is based on advanced radiofrequency analysis of reflected ultrasound signals in a frequency domain analysis, and displays a reconstructed color-coded tissue map of plaque composition superimposed on cross-sectional images of the coronary artery obtained by grayscale intravascular ultrasounds. Recent imaging technology allows the reconstruction of images in a longitudinal view, enabling a more comprehensive analysis of the total length of the plaque, its spatial orientation and relation to the rest of the coronary tree²¹.

Virtual histology intravascular ultrasound classifications comprises four types: thin-cap fibroatheroma, calcified thin-cap fibroatheroma, fibrocalcific, pathological intima thickening and calcified fibroatheroma²².

Detection of subclinical atherosclerosis improves risk predictions and reclassification compared to conventional risk factors, with comparable results for either modality²³. Particularly, easily accessible localization of

the brachial artery is ideal for the evaluation of endothelial dysfunction. Flow-mediated dilation method which can be carried out noninvasively with ultrasonography on the brachial artery is a frequently used method for the endothelial dysfunction assessment. The treatment effect on endothelial dysfunction can be monitored with this method. Pulse pressure, pulse wave velocity (as gold standard for arterial stiffness), and surrogate measures of arterial stiffness indicate that this vascular stiffness increases with age; and in certain disease associated with increased cardiovascular risk, including hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia and end-stage renal failure²⁴. Basically, arterial stiffness is the rigidity of the arterial walls. Significant indices include compliance, elasticity (or elastic modulus), distensibility and vascular impedance, but their interpretation can be difficult, because many are blood pressure dependent; the most common methods of measure are pressure waveform and ultrasounds. Indices of arterial stiffness comprise the following, and the first five also require pressure measurements:

- elastic modulus, which is defined as the pressure change required for theoretical 100% stretch from resting diameter, determined by ultrasound or magnetic resonance imaging;
- young's modulus – elastic modulus per unit area – ultrasound or magnetic resonance imaging;
- arterial distensibility – relative change in diameter (or area) for a given pressure change; inverse of elastic modulus – ultrasound or magnetic resonance imaging;
- arterial compliance – Absolute diameter (or area) change for a given pressure step – ultrasound or magnetic resonance imaging;
- stiffness index (β) – ultrasound;
- pulse wave velocity represents the velocity of travel of the pulse along a length of artery – pressure waveform, volume waveform, ultrasound or magnetic resonance imaging;
- augmentation index – the difference between the second and first systolic peaks as a percentage of pulse pressure – pressure waveform;
- capacitive compliance – relationship between pressure change and volume change in the arteries during the exponential component of diastolic pressure decay – pressure waveform;
- oscillatory compliance – relationship between oscillating pressure change and oscillating volume change around the exponential pressure decay during diastole – pressure waveform.

In this matter, the stiffness index (β) may be more useful because it is less dependent on blood pressure²⁵. Another endothelial dysfunction trigger is represented by the shear stress. Mechanosensors from the endothelial cells detect shear stress and transduce it into biochemical signals to trigger vascular adaptive responses. Among the various shear-induced signalling molecules, reactive oxygen species and nitric oxide have been implicated in vascular homeostasis and diseases.

Mechanisms responsible for arterial aging are complex and involve cell migration towards intima, the increase of collagen and decrease of elastin, the elastin fatigue phenomenon (elastin gradually fails and its load bearing function is presumably taken over by collagen), polymorphism in metalloproteinase gene promoters²⁶, homocysteine, reduced nitric oxide availability, oxidative stress, inflammation, genetic programming – telomeres (*they shorten each time a cell divides*). Such impairment could be attributable to senescence of cardiovascular tissues at the cellular level as a result of telomere shortening, deoxyribonucleic acid damage, and genomic instability. In fact, the replicative ability of cardiovascular cells, particularly stem cells and/or progenitor cells, has been shown to decline with age. Recently, considerable progress has been made in understanding the pathogenesis of human progeroid syndromes that feature cardiovascular aging. Most of the genes responsible have a role in deoxyribonucleic acid metabolism, and mutated forms of these genes result in alterations of the response to deoxyribonucleic acid damage and in decreased cell proliferation, which might be common features of a phenotype of aging²⁷.

Subclinical atherosclerosis in hypertensive patients should take into consideration some parameters such as: blood pressure profile (day/night characteristics – dipper, non-dipper, extreme dipper, reversed dipper, sustained/isolated nocturnal/isolated diurnal), morning blood pressure surge, ambulatory arterial stiffness index, smoothness index, tensional variability, tensional entropy, tensional loading. Morning blood pressure surge is defined as the difference between the mean systolic blood pressure during the 2 hours after waking and the mean systolic blood pressure during the hour that included the lowest blood pressure during sleep and it is a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensive²⁸. Ambulatory arterial stiffness index is a predictor of cardiovascular mortality and it is related to organ damage such as left ventricular hypertrophy²⁹. Smoothness index is the ratio between the average of the blood pressure

changes computed for each hour of the recording and its standard deviation, with evident advantages over trough-to-peak ratio in the prediction of the regression of left ventricular hypertrophy. It has been proved that smoothness index and not the trough-to-peak ratio is the predictor of modifications in the carotid artery wall thickness and the information provided by it is independent from the basal blood pressure values³⁰. In studies it has been demonstrated that there is a correlation between the coronary artery calcification and arterial stiffness index in patients over 50 years old and it shows that the arterial stiffness index can be used to investigate atherosclerotic risk³¹.

Blood pressure is characterized by marked short-term fluctuations within the 24 h (including those occurring in an apparently random fashion over seconds or minutes and those following the circadian rhythm of activity). Significant blood pressure variations have also been shown to occur over more prolonged periods of time (i.e. between days, weeks, months, and seasons and even years). Blood pressure variability is the result of complex interactions between extrinsic environmental and behavioural factors with intrinsic cardiovascular regulatory mechanisms (humoral and neural central or reflex influences) not yet completely understood. Measures of blood pressure variability can be obtained through different methods. Depending on the method and time interval considered for its assessment, the clinical significance and prognostic implications of a given measure of blood pressure variability may indeed substantially differ. Blood pressure variability can be classified into four categories: very short term (beat to beat), short term (>24 hours), long term (day-by-day) and very long term (visit-to-visit)³².

From the recently published studies on atherosclerosis, IMPROVE study confirmed that in populations with considerable medication use, an increased carotid intima-media thickness is related to increased cardiovascular risk and that common measures are as good as more elaborate measures. IMPROVE found that for risk classification, the more elaborate carotid intima-media thickness measures are preferred over common measures. Another novelty from 2015 is the link between interleukin-5 and atherosclerosis. It has been shown that it has a protective effect in atherosclerosis, especially in women and it is a potential molecular target for coronary artery disease³³. But the most important question remains: is the plaque regression possible? Radical changes in lifestyle and aggressive therapy for lowering cholesterol, such as statins or proprotein

convertase subtilisin kexin 9 inhibitors improve prognosis. Studies such as REVERSAL or ASTEROID proved that it is possible for the atherosclerotic plaque to reduce with 6-7% after aggressive therapy and only for plaques with large diameters³⁴. Recent advances have emphasized new pathological aspects of atherosclerosis and novel methods of discovering it in early stages, increasing the chances for an immediate treatment and a firm reduction of the complications.

Conflict of interests: none declared.

References

1. H Korkmaz H, O Onalan - Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation. *Endothelium* 2008; 15(4): 157-63
2. Toth PP - Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *International Journal of Clinical Practice*. 2008; 62(8): 1246-1254
3. Baldewising, Radj A. et al. - Young's modulus reconstruction of vulnerable atherosclerotic plaque components using deformable curves. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2006; 32(2): 201 - 210
4. Feringa HH, Bax JJ, van Waninck VH, et al. - The Long-term Prognostic Value of the Resting and Postexercise Ankle-Brachial Index. *Arch Intern Med*. 2006; 166(5): 529-535
5. Udo Hoffmann, MD; Thomas J. Brady, MD; James Muller, MD - Use of New Imaging Techniques to Screen for Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2003; 108: 50-53
6. Hafid Ait-Oufella, Soraya Taleb, Ziad Mallat, Alain Tedgui - Recent Advances on the Role of Cytokines in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2011; 31: 969-979
7. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P - Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998; 208: 807-814
8. Vliegenhart R, Oudkerk M, Song B, van de Kuip DA, Hofman A, Witteman JC - Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary calcification Study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1596-1603
9. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure and cardiovascular disease - is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis* 2011; 218: 263-271
10. Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, Kaddoura S. Ankle Brachial Pressure Index (ABPI): An update for practitioners. *Vascular Health and Risk Management*. 2009; 5: 833-841
11. A. Vesciu, A. Clara, J. Peñafiel, R. Ramos, R. Marti, M. Grau, I.R. Dégano, J. Marrugat, R. Elosua - Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events. The REGICOR Study. *Atherosclerosis* 2015; In Press Accepted Manuscript
12. Kyoko Ariyoshi, Shigeru Okuya - Ultrasound analysis of gray-scale median value of carotid plaques is a useful reference index for cerebro-cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*. 2015; 6(1): pages 91-97
13. Stadler RW, Taylor JA, Lees RS - Comparison of B-mode, M-mode and echo-tracking methods for measurement of the arterial distension waveform. *Ultrasound Med Biol*. 1997; 23(6): 879-87
14. Emoto M, Nishizawa Y - Stiffness indexes beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care* 1998 Jul; 21(7): 1178-1182
15. Kakkos SK, Griffin MB - The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J Vasc Surg*. 2013; 57(3): 609-618
16. Skilton MR, Sérusclat A - Noninvasive measurement of carotid extra-media thickness: associations with cardiovascular risk factors and intima-media thickness. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2(2): 176-182

17. Egger M, Krasinski A - Comparison of B-mode ultrasound, 3-dimensional ultrasound, and magnetic resonance imaging measurements of carotid atherosclerosis. *J Ultrasound Med.* 2008 Sep; 27(9): 1321-1334
18. Finn AV, Chandrasekhar Y, Narula J. Seeking alternatives to hard end points: is imaging the best APPROACH? *Circulation* 2010; 121: 1165-1168
19. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. for PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226-235
20. Thim T, Hagensen MK, WallaceBradley D, et al. Unreliable assessment of necrotic core by virtual histology intravascular ultrasound in porcine coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 384-391
21. Nair A et al. (2006) Coronary plaque classification with intravascular radiofrequency data analysis. *Circulation* 106: 2200-2206
22. Diethrich EB, Pauliina Margolis M - Virtual histology intravascular ultrasound assessment of carotid artery disease: the Carotid Artery Plaque Virtual Histology Evaluation (CAPITAL) study. *J Endovasc Ther.* 2007 Oct; 14(5): 676-686
23. Usman Baber, Roxana Mehran - Prevalence, Impact, and Predictive Value of Detecting Subclinical Coronary and Carotid Atherosclerosis in Asymptomatic Adults. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(11): 1065-1074
24. Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, Finkelstein SM, Bank AJ, Morgan DJ, Cohn JN - Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *Am J Hypertens* 1997; 10: 1175-89
25. Michael O'Rourke - Mechanical Principles in Arterial Disease. *Hypertension* 1995; 26: 2-9
26. Ye S - Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases. *Matrix Biol.* 2000; 19(7): 623-629
27. Karavassilis ME, Faragher R. A relationship exists between replicative senescence and cardiovascular health. *Longevity & Healthspan.* 2013; 2: 3
28. Kario K, Pickering TG - Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. *Circulation* 2003; 107: 1401-1406
29. Dolan EI, Thijs L - Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension.* 2006; 47 (3): 365-370
30. Rizzoni D1, Muiesan ML - The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio predicts changes in carotid artery wall thickness during antihypertensive treatment. *J Hypertens.* 2001; 19(4): 703-711
31. Altunkan S1, Oztas K, Seref B - Arterial stiffness index as a screening test for cardiovascular risk: a comparative study between coronary artery calcification determined by electron beam tomography and arterial stiffness index determined by a VitalVision device in asymptomatic subjects. *Eur J Intern Med.* 2005; 16(8): 580-4
32. Gianfranco Parati, MD, FESC1, Juan Eugenio Ochoa - Prognostic Value of Blood Pressure Variability and Average Blood Pressure Levels in Patients With Hypertension and Diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36 (2): 312-324
33. Angela Silveiraa, Olga McLeod - Plasma IL-5 concentration and sub-clinical carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis Volume* 239, Issue 1, March 2015, Pages 125-130
34. Michiel L. Bots, Hester M. den Ruijter - Should We Indeed Measure Carotid Intima-Media Thickness for Improving Prediction of Cardiovascular Events After IMPROVE? *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(16): 1500-1502.

CARDIOLOGIE PREVENTIVĂ ȘI RECUPERARE CARDIOVASCULARĂ

Prevenție și recuperare cardiovasculară - ce e nou?

D. Pop¹, D. Zdrengea¹, M.I. Popescu²

Ghidurile de prevenție cardiovasculară europene și americane – există diferențe?

În ciuda numeroaselor discuții și controverse care au avut loc anul trecut, s-a ajuns la concluzia că există numeroase similarități între ghidurile de prevenție cardiovasculară elaborate în Europa¹⁻⁴ și cele din USA⁵⁻⁹. Astfel, fără îndoială prevenția cardiovasculară reprezintă o realitate a cărei necesitate a fost pe deplin demonstrată. La baza acestui proces important stau în primul rând măsurile de schimbare a stilului de viață incluzând renunțarea la fumat, exercițiile fizice regulate și o alimentație sănătoasă¹⁰. În contextul în care bolile cardiovasculare au o etiologie multifactorială, alte ținte importante care trebuie atinse în cadrul prevenției lor sunt reprezentate de factorii de risc cardiovascular modificabili: hipertensiunea arterială, LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol, diabetul zaharat, obezitatea¹⁰.

The Joint British Society consensus recommendation for the prevention of CVD-JBS3

În anul 2014 se publică al treilea consens al societăților britanice pentru prevenirea bolilor cardiovasculare (JBS3). Dacă până nu demult strategiile actuale de prevenție se concentrau asupra pacienților aflați la risc pe termen scurt (zece ani), JBS3 se adresează aprecierii riscului pe durata întregii vieți, pentru a include în programele de prevenție și populația cu risc cardiovascular scăzut la zece ani, dar cu risc crescut pe durata întregii vieți (de exemplu, pacienții mai tineri și femeile)¹¹. Prin utilizarea riscului pe toată durata vieții, indivizii aparent sănătoși își pot calcula „vârsta cardiovasculară” în funcție de vârsta lor cronologică, ceea ce ar trebui să încurajeze adoptarea unui mod de viață mai sănătos. JBS3 a introdus un nou calculator al riscului, (QRISK) care estimează atât riscul cardiovascular la zece ani, cât și riscul cardiovascular pe toată durata vieții. Acest calculator al riscului poate fi accesat online la adresa www.jbs3risk.com¹¹. Indivizii cu risc cardiovascular crescut,

precum și la cei cu boli cardiovasculare diagnosticate, sunt sfătuiți să urmeze, însă, cu strictețe recomandările medicale, iar calcularea acestui risc se va face cu precauție¹¹. Pentru calculul său se iau în considerare următorii parametri: vârsta, sexul, statul de fumător, etnia, valoarea colesterolului total, HDL-colesterolului, tensiunea arterială sistolică, antecedentele heredocolaterale de boală cardiovasculară (apărută înainte de 60 de ani), prezența în antecedente a hipertensiunii (tratată sau nu), poliartritei reumatoide, fibrilației atriale, diabetului zaharat de tip 2, bolilor cronice renale¹¹. Se subliniază că non-HDL-colesterolul (colesterolul total minus HDL-colesterol) va înlocui LDL-colesterolul în practica medicală¹¹.

Estimarea riscului cardiovascular în practica medicală

Este binecunoscut faptul că *European Heart Society* recomandă aprecierea riscului cardiovascular utilizând grila de risc SCORE. Grila SCORE necesită evaluarea mai multor factori de risc cardiovascular, obținându-se un punctaj pe baza căruia se apreciază riscul de apariție în următorii 10 ani a unei boli cardiovasculare fatale. (probabilitatea de deces printr-o boală cardiovasculară). Există 2 grile, una care se adresează țărilor din Europa cu risc cardiovascular scăzut și alta țărilor cu risc cardiovascular crescut. Există grile separate pentru femeile și bărbații cu vârste peste 40-50 de ani. Grilele iau în considerare valoarea tensiunii arteriale sistolice, valoarea colesterolului și statutul de fumător sau nefumător. În prezent, există grile SCORE în care se poate introduce și valoarea HDL-Colesterol și grile speciale pentru subiecții tineri. Aprecierea riscului este doar absolută, cu excepția grilei pentru tineri (sub 40 ani) care arată indiferent de sex, pe baza parametrilor amintiți mai sus de câte ori crește riscul de a dezvolta o boală cardiovasculară, față de persoanele din același grup populațional și de aceeași vârstă la care acești factori

¹ Secția Cardiologie, Spitalul Clinic de Recuperare, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

² Spitalul Clinic Județean de Urgență, Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea Oradea, România

Contact address:

D. Pop

E-mail: pop67dana@gmail.com

sunt absenți. Într-un studiu publicat anul trecut, Vikhrev și colaboratorii au încercat să realizeze o estimare a modului în care grila SCORE a evaluat riscul cardiovascular în mai multe țări din Europa: Cehia, Polonia, Lituania și Federația Rusă. Este vorba de fapt despre rezultatele studiilor MONICA (1980) și HAPIEE (anii 2000)¹². Astfel, utilizând grila SCORE, în studiul MONICA riscul cardiovascular a fost subestimat în Federația Rusă, iar în studiul HAPIEE a fost supraevaluat în Cehia și Polonia¹². De asemenea, s-a constatat că nivelul scăzut de educație și statusul de celibatar s-au asociat cu riscul de mortalitate cardiovasculară. Aceiași autori au demonstrat că și poziția socio-economică, incluzând nivelul de educație, accesul la unele categorii de alimente și condițiile de viață influențează mortalitatea generală de orice cauză¹⁴. Așadar, se poate observa o supraestimare a grilei SCORE în țările în care mortalitatea cardiovasculară este în scădere și o subestimare a sa acolo unde se înregistrează în continuare o creștere a acestei mortalități.

Desigur că în aceste condiții se pune întrebarea cum se poate îmbunătăți aprecierea riscului cardiovascular prin utilizarea grilei europene SCORE. Probabil că adăugarea unor noi factori de risc în grilă (de exemplu homocysteine) ar putea contribui la o apreciere mai exactă a SCORE-ului¹⁵.

Desigur că se poate recurge și la calculul riscului cardiovascular și prin alte metode. Așa cum arătat mai sus, în UK se utilizează QRISK. În New Zealand the PRE-DICT web-based decision support system oferă informații atât asupra riscului individual cât și asupra unui tratament personalizat¹⁶.

„Noii” factori de risc cardiovascular care ar putea fi implicați în prevenția cardiovasculară

Chiar dacă în prezent se discută tot mai mult și despre identificarea altor factori de risc care ar putea fi utili în îmbunătățirea stratificării riscului cardiovascular, nu trebuie să uităm importanța estimării riscului cardiovascular total¹⁷. Importanța acestui risc rezultă din mai multe considerente: bolile cardiovasculare sunt multifactoriale, factorii de risc acționează sinergic, clinicienii tratează pacienții nu factori de risc în mod izolat, iar măsurile de prevenție cardiovasculară se adresează riscului cardiovascular total¹⁷. În continuare, vom sumari principalii factori de risc care ar putea fi mai mult sau mai puțin luați în considerare pentru ameliorarea aprecierii riscului cardiovascular.

- Adăugarea HDL-C as an independent variable duce la modificarea valorii riscului SCORE la ambele sexe indiferent de vârstă, însă contribuția

sa în acest sens este modestă. Poate fi util, însă, la subgrupurile cu risc intermediar¹⁷.

- Rolul trigliceridelor ca predictor ai riscului cardiovascular fost mult studiat, însă dovezile cu privire la „utilitatea” lor nu sunt convingătoare¹⁷.
- Adăugarea indicelui de masă corporală la scorul Framingham nu a dus la o îmbunătățire în ceea ce privește predicția evenimentelor cardiovasculare¹⁷.
- La fel, includerea proteinei C reactive în cadrul grilei Framingham sau ASSIGN a contribuit doar modest la aprecierea riscului¹⁷. Ea poate fi utilă la reclasificarea indivizilor cu risc intermediar.
- Includerea fibrinogenului în scorurile de risc nu aduce contribuții importante la evaluarea riscului cardiovascular¹⁷.
- NT-pro-BNP și troponina I, pot reprezenta markeri ai evenimentelor cardiovasculare¹⁷.
- Asocierea mai multora dintre factorii de risc de mai sus, dar și a altora (raportul albumină/creatinină determinate din urină, factorul VIIIC, interleukina-6, Lp(a), Hgb, solubilă ST2, factorul growth differentiation -15, HbA_{1c}, „insulin-like growth factor-1”) la factorii de risc „tradiționali” poate contribui la evaluarea riscului cardiovascular.
- La subiecții asimptomatici există în schimb o serie de examinări paraclinice care pot decela ateroscleroza subclinică: indicele gleznă-braț, dilatația mediata de flux, unda de puls, ecografia carotidiană, tomografia computerizată).

Screening-ul factorilor de risc cardiovascular și tratamentul în diabetul tip I

În anul 2014 se publică AHA/ADA consensul: „Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease”¹⁸. Aici se fac următoarele recomandări pentru screeningul factorilor de risc cardiovascular și pentru tratamentul din diabetul de tip 1:

- HbA_{1c} va fi evaluată la 6 luni, iar valorile țintă sunt: adulți: ≤7,0%; tineri: vârstă: 13-19 ani: <7,5%; vârstă: 6-12 ani: <8,0%; vârstă <6 ani: <8,5%.
- Raportul albuminurie/creatinurie, rata filtrării glomerulare, vor fi determinate anual. Se va institui tratament cu ACE inhibitor-țintă tensională fiind <130/80 mm Hg (adulți) sau <90 percentile (copii).
- Profilul lipidic va fi evaluat astfel:
 - La adulți la doi ani. Țintele sunt-LDL <100 mg/dL; non-HDL-C, <130 mg/dL;

- La copii între 10-21 ani, odată la 3-5 ani. Țintele sunt - LDL <100 mg/dL;
- Non-HDL-C <130 mg/dL. Pentru atingerea țintei -LDL <100-130 mg/dL se vor administra la nevoie statine.
- La adulții fără risc cardiovascular, ținta pentru LDL este <100 mg/dL. Pentru atingerea acestei valori se recomandă tratament cu statine.
- La adulții fără risc cardiovascular, ținta pentru LDL este <70 mg/dL. Se recomandă tratament cu statine.
- Valorile tensionale vor fi măsurate la fiecare control. Țintele sunt: pentru adulți <130/80 mmHg; pentru copii: >percentila 95 sau >130/80 mmHg. În acest sens se recomandă atât măsuri de schimbare a stilului de viață, cât și tratament medicamentos dacă tensiunea arterială este >140/80 mmHg cu inhibitori ai enzimei de conversie și sartani.
- Stadiul de pre-hipertensiune necesită monitorizarea tensiunii arteriale cu ocazia fiecărui control. Țintele sunt pentru adulți: 120-130/80-89 mmHg; copii: <percentila 90-95. În acest sens, se recomandă aplicarea măsurilor de schimbare a stilului de viață.
- Prevenția cu aspirină se recomandă doar la vârste de peste 21 de ani și doar în prezența unei boli cardiovasculare.

Factorii psihosociali

Legătura dintre factorii psihosociali, în special depresia și anxietatea, și patologia cardiovasculară este mult dezbătută în prezent. De altfel, în anul 2014, se publică AHA scientific statement: „*Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome*”¹⁹. Aici se face o analiză complexă a 53 de studii individuale (în 32 urmărindu-se toate cauzele de mortalitate, în 12 mortalitatea cardiacă și în 22 mortalitatea+evenimentele cardiovasculare non-fatale) și 4 meta-analize referitoare la depresie și riscul cardiovascular¹⁹. Se concluzionează că prezența depresiei se asociază în mod semnificativ statistic cu mortalitatea de toate cauzele, mortalitatea cardiacă și cu evenimentele cardiovasculare non-fatale¹⁹.

În Europa, în *Nord-Trøndelag Health Study* (HUNT2), unde au fost urmăriți 57 953 de pacienți norvegieni timp de 11.4 ani, fără boli cardiovasculare, existența depresiei și anxietății, mai ales dacă au fost repetitive, s-au asociat creșterea moderată a riscului de infarct miocardic²⁰. Totodată, prezența depresiei la pacienții cu boli cardiovasculare contribuie la deteriorarea calității vieții²¹.

Poluarea și bolile cardiovasculare

Deși s-a constatat de ani de zile că expunerea la factorii poluanți poate agrava bolile cardiovasculare, acestor probleme i s-a acordat atenție doar în ultimii ani. Astfel, rezultatele recente din *Nurses' Health Study*, dar și din alte studii, dintre care unul desfășurat în Germania, confirmă faptul că diverși agenți poluanți pot contribui la creșterea riscului de moarte subită cardiacă, a numărului de evenimente coronariene fatale, dar și la apariția aterosclerozei subclinice²¹⁻²³.

Prevenția cardiovasculară la pacienții revascularizați

Tot anul trecut se publică ESC/ EACTS Guidelines on myocardial revascularization²⁵. Aici se fac următoarele recomandări referitoare la prevenția secundară a pacienților supuși procedurilor de revascularizare²⁵:

- Toți pacienții trebuie să urmeze măsuri de modificare a stilului de viață și programe de recuperare cardiovasculară.
- Toți bolnavii vor urma pe termen lung, dacă nu există contraindicații tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie, sau sartani, beta-blocate, statine și aspirină (clopidogrel). Dubla terapie antiagregant cu aspirină și clopidogrel sau prasugrel sau ticagrelor se va desfășura pe parcursul unui an de la debutul evenimentului coronarian.
- Antialdosteronele vor fi prescrise tuturor pacienților cu insuficiență cardiacă clasa funcțională NYHA II-IV și fracție de ejeție <35%, care urmează deja terapie cu inhibitori ai enzimei de conversie sau sartani și beta-blocate.
- Ivabradina este indicată pentru reducerea spitalizărilor tuturor pacienților cu insuficiență cardiacă cu simptomatologie persistentă, clasa funcțională NYHA II-IV și fracție de ejeție <35%, aflați în ritm sinus și care au o frecvență cardiacă >70 bătăi/minut, în ciuda terapiei maxime cu inhibitori ai enzimei de conversie sau sartani, antialdosterone și beta-blocate.

Trialuri de prevenție publicate în anul 2014

Schimbarea stilului de viață a fost studiat în the *Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study*²⁶. Aplicarea la adulții tineri a măsurilor reprezentate de renunțarea la fumat, dietă și exerciții fizice a dus la scăderea riscului de apariție a calcifierilor coronariene și a raportului intimă/medie carotidian.

La pacienții cu **diabet zaharat tip II**, activitatea fizică scăzută se asociază cu creșterea cu 25-70% a riscului de apariție a bolilor cardiovasculare și a mortalității cu o perioadă de mai bine de 5 ani²⁷.

Rolul și consecințele **țigării electronice** sunt dezbătute într-un mare studiu european cuprinzând 27 de țări din Europa care a inclus persoane cu vârste de peste 15 ani²⁸. Autorii studiului arată necesitatea evaluării efectelor pe care țigările electronice le au asupra sănătății, pe termen lung, în special la populația foarte tânără. Totodată, în SUA există preocupări în acest sens. În anul 2014, AHA elaborează un alt statement - „*Electronic cigarettes: a policy statement from the American Heart Association*”, în care se sublinează importanța determinării impactului țigării electronice asupra stării de sănătate în general și asupra riscului de apariție a accidentului vascular cerebral și al bolilor cardiace în special, în rândul adulților tineri și adolescenților²⁹.

Studiul INVEST publicat în USA urmărește beneficiile scăderii tensiunii arteriale în conformitate cu recomandările JNC 8 la bolnavii cu **hipertensiune arterială** de peste 60 de ani, analizând mai multe trialuri efectuate în acest domeniu³⁰. Dacă la pacienții foarte vârstnici, de peste 80 de ani, ținta tensională de <150/80 mm Hg aduce beneficii în ceea ce privește reducerea evenimentelor cardiovasculare și îmbunătățirea calității vieții, nu același lucru se poate afirma despre pacienții de peste 60 de ani. La aceștia, mai ales dacă prezintă și cardiopatie ischemică, atingerea pentru tensiunea arterială sistolică a unei ținte cuprinse între 140-150 mmHg, aduce mult mai puține beneficii cardiovasculare decât „vechea” țintă <140 mmHg recomandată de JNC 7 și de ghidurile europene³⁰.

Studii cu hipolipemiente

Studiul IBIS- 4 demonstrează că administrarea de rosuvastatin în doză mare-40 mg/zi la pacienți cu infarct miocardic acut, contribuie la regresia plăcii de aterom cuantificată ultrasonografic³¹.

Există o serie de meta-analize, puneri la punct și puncte de vedere cum ar fi „*Statin Muscle Safety Task Force*”³²⁻³⁴, care atrag atenția asupra fenomenului de intoleranță la statine, atunci când aceste medicamente sunt utilizate pe termen lung și în doze crescute.

Într-un review publicat în *Lancet* - „*Triglycerides and cardiovascular disease*”, se arată că nivelele crescute de trigliceride reprezintă factor de risc cardiovascular³⁵. În acest sens, apariția unor noi medicamente cu efecte pe scăderea acestor fracțiuni lipidice poate fi luată în discuție numai după ce efectul lor benefic va fi dovedit în trialuri mai largi, urmând să se demonstreze dacă există sau nu o scădere reală a riscului cardiovascular³⁵.

Există și o serie de studii în desfășurare care pun în discuție beneficiul cardiovascular adus de o serie de hipolipeminate noi: Varespladib (VISTA trial)³⁶, Dara-

pladib (trialurile SOLID și STABILITY)^{37,38}, Aligitar (trialul ALECARDIO)³⁹, Evolocumab și Alirocumab (trialurile ODYSSEY Outcomes, FOURIER și SPIRE)⁴⁰⁻⁴¹.

Sudiul EUROASPIRE IV

Studiile EUROASPIRE (I-IV) au vizat modul în care se realizează controlul factorilor de risc cardiovascular și utilizarea medicației cardioprotectoare la pacienți cu cardiopatie ischemică din Europa. Au fost incluse peste 100 de centre din 25 de țări europene, printre care și România. Studiile EUROASPIRE I, II și III, au dovedit în succesiune că populația acceptă administrarea medicației cardioprotectoare, în „defavoarea” schimbării stilului de viață⁴². Astfel, s-au înregistrat creșteri ale procentelor de utilizare a acestor terapii, în timp ce prevalența fumatului, obezității și sedentarismului au rămas aceleași⁴². În studiul EUROASPIRE IV se constată creșterea în continuare a prevalenței obezității, dar și a diabetului zaharat de tip 2, față de EUROASPIRE III, sugerând faptul că totuși măsurile de schimbare a stilului de viață trebuie mai bine cunoscute de către pacienți, aplicate mai intens și la o scară mai largă de către personalul medical⁴³. Totodată, 75% dintre pacienții cu cardiopatie ischemică nu au atins țintele pentru LDL-colesterol (<70 mg/dl), iar 45% au avut valori ale tensiunii arteriale de peste 140/90 mmHg, respectiv peste 140/90 mmHg în cazul diabeticilor⁴⁴. Astfel prevalența obezității a fost de 38% (36% la bărbați și 44% la femei), a obezității centrale de 58% (53% la bărbați și 75% la femei), iar a diabetului de 40%⁴³. Prevalența obezității de tip central (circumferința abdominală ≥102 cm pentru bărbați și ≥88 cm pentru femei) a fost și ea foarte mare 58% (53% la bărbați și 75% la femei)⁴³. Prevalența obezității a variat între 25 și 30 % în centrele din Bosnia-Herțegovina, Olanda, Serbia și Suedia și valori de peste 45% în centrele din România, Federația Rusă și Slovenia⁴³. Dintre pacienții diagnosticați cu obezitate 38% nu sunt conștienți că trebuie să slăbească, în 20% dintre subiecții obezi nu au fost informați niciodată asupra consecințelor pe care le implică această patologie⁴³. 75% au beneficiat de recomandări asupra importanței reducerii alimentației calorigene, 64% asupra dietei pe care trebuie să o urmeze și 63% asupra modului de aplicare a activității fizice⁴³. 69% au recurs într-adevăr la eliminarea alimentelor calorigene, 54% la măsurile de schimbare a stilului de viață prin dietă și doar 47% au urmat programe de antrenament fizic⁴³. Concluzia studiului în ceea ce privește obezitatea este că prevalența acesteia, a supragreutății, sunt alarmant de crescute în Europa și că personalul medical trebuie să abordeze

într-un mod mai complex măsurile care se impun pentru ameliorarea acestor patologii. 27% dintre pacienți cu cardiopatie ischemică știau că suferă de diabet zaharat, iar 13% au fost nou diagnosticați pe baza valorii $HbA_{1c} > 7$ mmol/L⁴³. Dintre diabeticii cunoscuți cu această boală, doar 53% au avut valori controlate ale HbA_{1c} de sub 7 mmol/L, cu procente mai crescute în centrele din Bulgaria, Croația, Franța, Turcia și Anglia și cele mai scăzute în Belgia și Finlanda⁴³.

În ceea ce privește fumatul, dacă se iau în considerare pacienții cu cardiopatie ischemică cu vârste sub 50 de ani prevalența acestuia este de 34% (33% la bărbați și 36% la femei)⁴³. La pacienții între 50-59 de ani este de 25% (27% la bărbați și 19% la femei), între 60-69 de ani 15% (16% la bărbați și 12% la femei), iar la cei de peste 70 de ani (6 % la bărbați și 4% la femei)⁴³. Din păcate, 24,2% dintre pacienții cu cardiopatie ischemică luați în evidență în studiul EUROASPIRE III sunt supuși după externare fumatului pasiv⁴⁵.

Doar la 51% dintre pacienții cu cardiopatie ischemică li s-au indicat programe de recuperare și prevenție cardiovasculară, cu un număr mai redus în cazul femeilor⁴³. Dintre aceștia doar 41% au urmat efectiv aceste programe (43% bărbați și 37% femei)⁴³. 10% din pacienții cu cardiopatie ischemică din Europa (10% bărbați și 8% femei) nu efectuează niciun fel de activitate fizică ci doar 20% (22% la bărbați și 13% la femei) urmează un program de activitate fizică intensă de mai mult de 20 de minute, de trei ori pe săptămână⁴³.

87% dintre pacienții cu cardiopatie ischemică au avut indicație de terapii hipolipemiante (majoritatea cu statină)⁴³. Terapia antihipertensivă a fost utilizată în proporție de 78%, însă doar la 58% dintre hipertensivi s-au decelat valori ale tensiunii arteriale recomandate de ghiduri⁴³. 94% dintre pacienții cu cardiopatie ischemică au beneficiat de terapie antiagregantă plachetar⁴³. 83% dintre pacienții cu cardiopatie ischemică au urmat terapie cu betablocante⁴³.

Per ansamblu, în ceea ce privește controlul factorilor de risc în general, acesta a fost mult mai scăzut în rândul femeilor, diabeticilor și a pacienților cărora li s-a indicat ca procedură de revascularizare by-pass-ul aorto-coronarian⁴³.

Datele referitoare la România sunt prezentate în cele ce urmează⁴³. Prevalența obezității în general a fost de 46%, iar a obezității de tip central de 72%. Fumatul a fost prezent într-un procent de 11%, iar a persistent smoking de 30%. Hipertensiunea arterială a fost prezentă la 48% dintre pacienți, cu un control al valorilor tensiunii arteriale ($< 138/80$ mmHg) de 52%. 38% din-

tre români au avut valori ale LDL-C $> 2,5$ mmol/l și 80% $> 1,8$ mmol/l. Sub medicație acesta a scăzut $< 2,5$ mmol/l la 66% și 22% sub 1,8 mmol/l. Prevalența diabetului a fost de 39%, cu un control al valorilor glicemice doar la 19% dintre aceștia. 39% au avut valori ale $HbA_{1c} < 6,5\%$. 92% dintre românii cu cardiopatie ischemică au beneficiat de terapie cu aspirină, 88% cu beta-blockers, 72% cu ACE or ARB's, 87% cu statine.

Dintre românii cu cardiopatie ischemică, 65% desfășoară activitate fizică cu nivel scăzut, 19% participă la activități fizice de intensitate moderată, iar doar 24,5 % prestează o activitate fizică intensă⁴³.

Se poate concluziona că, de fapt, toate studiile EUROASPIRE efectuate în succesiune I, II, III și IV, au demonstrat faptul că în timp a crescut proporția pacienților care beneficiază de medicație cardioprotectoare⁴³, cu creșterea, însă, alarmantă a prevalenței fumatului în rândul bolnavilor tineri, a obezității, supra-grutății și diabetului zaharat în general.

Conflict de interese: nedeclarat.

Bibliografie

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32:1769-1818.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
3. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34:3035-3087.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon JD. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task force for the management of arterial hypertension of the ESH and of the ESC. *Eur Heart J* 2013;34:2159-2219.
5. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S1-S45. 7.
6. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, Miller, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129: S76-S99.
7. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S49-S73.
8. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014;129:S102-S138.
9. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311:507-520.

10. De Backer G, Kastelein JJ, Landmesser U. The year in cardiology 2014: prevention. *Eur Heart J*. 2015;36(4):214-8.
11. Deanfield J, Sattar N, Simpson I, et al. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*. 2014;100 Suppl 2:ii1-ii67.
12. Vikhoreva O, Pajak A, Broda G, et al. SCOREperformance in Central and Eastern Europe and former Soviet Union: MONICA and HAPIEE results. *Eur Heart J* 2014;35:571-577.
13. Vikhoreva O, Broda G, Kubinova R, et al. Does inclusion of education and marital status improve SCORE performance in central and eastern europe and former soviet union? findings from MONICA and HAPIEE cohorts. *PLoS One*. 2014;9(4):e94344.
14. Vandenheede H, Vikhoreva O, Pikhart H, et al. Socioeconomic inequalities in all-cause mortality in the Czech Republic, Russia, Poland and Lithuania in the 2000s: findings from the HAPIEE Study. *J Epidemiol Community Health*. 2014;68(4):297-303.
15. Graham IM, Cooney MT. Risks in estimating risk. *Eur Heart J*. 2014;35(9):537-9.
16. Kerr AJ, Broad J, Wells S, Riddell T, Jackson R. Should the first priority in cardiovascular risk management be those with prior cardiovascular disease? *Heart* 2009;95:125-129.
17. De Backer GG. New risk markers for cardiovascular prevention. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(8):427.
18. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2014;130(13):1110-3.
19. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129(12):1350-69.
20. Gustad LT, Laugsand LE, Janszky I, et al. Symptoms of anxiety and depression and risk of acute myocardial infarction: the HUNT 2 study. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1394-403.
21. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1365-72.
22. Hart JE, Chiuve SE, Laden F, Albert CM. Roadway proximity and risk of sudden cardiac death in women. *Circulation*. 2014;130(17):1474-82.
23. Munzel T, Gori T, Babich W, Basner M. Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *Eur Heart J* 2014;35:829-836.
24. Kalsch H, Hennig F, Moebus S, et al, on behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Are air pollution and traffic noise independently associated with atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Eur Heart J* 2014;35:853-860.
25. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
26. Spring B, Moller AC, Colangelo LA, et al. Healthy lifestyle change and subclinical atherosclerosis in young adults. *Circulation* 2014;130:10-17.
27. Zethelius B, Gudbjörnsdottir S, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, Cederholm J. Level of physical activity associated with risk of cardiovascular diseases and mortality in patients with type-2 diabetes: report from the Swedish National Diabetes Register. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:244-251.
28. Vardavas C, Filippidis FT, Agaku IT. Determinants and prevalence of e-cigarette use throughout the European Union: a secondary analysis of 26 566 youth and adults from 27 Countries. *Tob Control* 2014; doi: 10.1136/tobaccocontrol-2013-051394.
29. Bhatnagar A, Whitsel LP, Ribisl KM, et al. Electronic cigarettes: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;130:1418-1436.
30. Bangalore S, Gong Y, Cooper DeHoff RM, et al. 2014 Eight Joint National Committee panel recommendation for blood pressure targets revisited: results from the INVEST Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:784-793.
31. Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J* 2014; doi: 10.1093/eurheartj/ehu373.
32. Rosenson RS, Baler SK, Jacobson TA, et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8:558-571.
33. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J* 2014; doi:10.1016/j.ahj.2014.03.019.
34. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:464-474.
35. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626-635.
36. Nicholls SJ, Kastelein JJP, Schwartz GG, et al. for the VISTA-16 Investigators. Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome. The VISTA-16 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014;311:252-262.
37. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of Darapladib on Major Coronary Events After an Acute Coronary Syndrome. The SOLID-TIMI 52 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014;312:1006-1015.
38. The STABILITY Investigators. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;370:1702-1717.
39. Lincoff AM, Tardif JC, Schwartz GG, et al. Effect of aleglitazar on cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. The AleCardio Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014;311:1515-1525.
40. Bays H, Ginsberg HN, Kereiakes DJ, Robinson JG. -Clinical sciences: special reports. Results from ODYSSEY. In: AHA Scientific Sessions 2014, 19 November 2014, Chicago, USA.
41. Langset G, Emery M, Wasserman SM. Evolocumab (AMG 145) for primary hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015; 13(5):477-88.
42. Wood DA. Clinical reality of coronary prevention in Europe: A comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys. *Cardiovascular Disease and Prevention-Risk Assessment and Management. ESC Congress*, Vienna, 2007.
43. EUROASPIRE IV. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/eorp/prevention-registries/Pages/euroaspire-iv.aspx>
44. Gielen S, Landmesser U. The Year in Cardiology 2013: cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2014 ;35(5):307-12.
45. Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, et al. EUROASPIRE Study Group. Passive smoking and smoking cessation among patients with coronary heart disease across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur Heart J*. 2014;35(9):590-8.

CARDIOLOGIE DE URGENȚĂ

Strategia farmacoinvazivă - o abordare rațională actuală în infarctul de miocard cu supradenivelare de segment ST

G. Tatu-Chițoiu¹, F. Van de Werf²

Reperfuzia miocardică este cea mai importantă achiziție a tratamentului infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI). Tehnicile de reperfuzie au evoluat rapid de la tromboliza intracoronariană^{1,2} la tromboliza intravenoasă³⁻⁵ și, ulterior, la angioplastia primară (PPCI) cu stentare⁶. Acumularea de date în studiile randomizate și rezultatele metaanalizelor au condus către actualele recomandări⁶⁻⁸, potrivit cărora PPCI trebuie considerată drept strategie de reperfuzie, de preferat în comparație cu tromboliza, dacă poate fi efectuată în primele 12 ore de la debutul STEMI și în primele 2 ore de la primul contact medical (PCM) de o echipă antrenată^{9,10}. Conform aceluiași recomandări, tromboliza devine o primă opțiune în situația în care se estimează că timpul care se scurge de la PCM și până la laboratorul de cateterism depășește 2 ore⁹.

În cadrul acestei standardizări a tratamentului pacienților cu STEMI nu trebuie uitată însă diferențele importante între o reperfuzie miocardică precoce (primele 6 ore de la debutul STEMI) sau tardivă (6-12 ore)¹. Aria de infarct poate fi limitată doar la pacienții la care reperfuzia coronariană este efectuată în primele 4-6 ore de la debutul STEMI. Ulterior acestui interval de timp necroza miocardică este completă pe întreaga arie ischemiată¹¹. 2. Rata de succes a reperfuziei prin tromboliză este maximă în primele 3 ore de la debutul STEMI. După acest interval de timp, trombusul intracoronarian devine mult mai dificil de dizolvat, iar șansa de reperfuzie trombolitică se reduce net¹². 3. Deși rata de succes a dezobstrucției coronariene intervenționale este foarte mare (peste 90%) chiar la pacienții care ajung târziu la laboratorul de cateterism, deschiderea tardivă a arterei coronariene nu înseamnă în mod automat și realizarea unei reperfuzii miocardice eficiente. Dimpotrivă, cu cât timpul scurs de la debutul STEMI și până la dezobstrucția coronariană se prelungește, cu atât

incidența sindromului de ischemie-reperfuzie, a fenomenului de „no-reflow” miocardic și a riscului de rup-tură de cord cresc¹³⁻¹⁷. În felul acesta, potențialul efect benefic al dezobstrucției coronariene este compromis, fapt oglindit și de creșterea progresivă a mortalității tardive, în ciuda succesului inițial al PPCI¹⁸⁻²¹.

În viața reală, efectuarea PPCI în primele 2 ore de la PCM este posibilă doar la un număr relativ redus de pacienți (sub 20-50%)²² datorită limitărilor legate de infrastructură. Aceste limite există chiar și în marile metropole sufocate de problemele de trafic și de supra-aglomerare a spitalelor. În aceste condiții, transferul unui pacient către centrele de PCI, cu subestimarea sau ignorarea unui timp prelungit de transfer, poate anula, pe de o parte, efectul benefic al unei trombolize precoce și poate compromite, pe de altă parte, reperfuzia miocardică intervențională tardivă. Mai mult, timpul scurs de la intrarea pacientului pe poarta centrului de PCI și până la efectuarea angioplastiei este, în viața reală, mult mai lung decât cel recomandat de ghiduri. Spre exemplu, date din „US National Cardiovascular Data Registry” raportate la nivelul anului 2014 indicau faptul că, în Statele Unite, numai 51,3% dintre pacienții transferați direct pentru PPCI au un „door-to-balloon time” de 120 de minute. Pentru pacienții la care timpul de transport a depășit 60 de minute, doar 29,6% au beneficiat de PPCI într-un interval de 120 de minute și numai 52,7% au primit trombolitice²³. Întârzierea PPCI dincolo de 2 ore de la PCM îi anulează practic superioritatea asupra unei trombolize efectuate în acest interval de timp²⁴. Drept urmare, ignorarea importanței realizării precoce a reperfuziei miocardice (în primele 6 ore de la debutul STEMI) și orientare strictă către tratarea intervențională a pacienților cu STEMI pot conduce, în viața reală, la timpi prelungiți de la debutul STEMI și/sau de la PCM și până la procedură, cu rata-

¹ Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, București, România

² Department of Cardiovascular Sciences, University of Leuven, Belgium

▼ Contact address:

G. Tatu-Chițoiu

E-mail: ro_stemi2007@yahoo.com

rea beneficiului pe care o reperfuzie farmacologică l-ar fi putut aduce în acest interval de timp.

Reperfuzia coronariană precoce continuă să fie ținta principală a tratamentului pacienților cu STEMI¹⁰. Pentru atingerea acestui scop abordarea hibridă, farmacoinvazivă apare ca fiind modalitatea corectă. Această strategie se bazează pe abordarea intervențională a pacienților, precedată însă de trei componente: 1. Dublă antiagregare plachetară și administrare de anticoagulante (heparină nefracționată sau enoxaparină) imediat după diagnosticarea STEMI și înainte de transferul către laboratorul de cateterism. Această atitudine poate conduce la dezobstrucție coronariană. Astfel, în PRA-GUE-2, aproape o treime dintre pacienții randomizați pentru transfer către PCI (în locul trombolizei locale) aveau flux TIMI 2 sau 3 în momentul efectuării coronarografiei. Toți pacienții fuseseră însă încărcăți cu aspirină și clopidogrel și primiseră un bolus de 200 u.i. de heparină nefracționată înainte de transfer⁷; 2. Efectuarea trombolizei înainte de transfer (și în absența contraindicațiilor) la pacienții pentru care timpul estimat de transfer depășește 2 ore de la PCM. În cazul în care acest timp este mai mic de 2 ore, pacientul este trimis către centrul de PCI fără tromboliză prealabilă; 3. Abordarea intervențională diferențiată a pacientului în funcție de prezența/absența criteriilor electrocardiografice (ECG) de reperfuzie (reducerea supradenivelării segmentului ST cu peste 50% din valoarea inițială pe electrocardiograma înregistrată la primirea pacientului în centrul de PCI). Practic, în absența criteriilor ECG de reperfuzie se practică imediat angioplastie de salvare („rescue PCI”). Dacă sunt îndeplinite criteriile ECG, coronarografia și instrumentarea pacientului sunt amânate pentru intervalul 3-17 ore după tromboliză.

Beneficiile unei astfel de strategii farmacoinvazive au fost semnalate de mai mult timp în primul rând de registre, care oglindesc cel mai bine realitatea zilnică. Astfel, registrul FAST-MI a raportat o mortalitate intraspitalicească de 3,3% pentru pacienții cu tromboliză prespitalicească urmată de o abordare intervențională, comparativ cu 6,7% la pacienții tratați strict prin PPCI în spital²⁵. O strategie farmacoinvazivă foarte apropiată de cea menționată mai sus a fost adoptată și în rețeaua regională din jurul Vienei²⁶. Este de reținut că la pacienții cu semne de reperfuzie trombolitică, abordarea intervențională a fost amânată între 1 și 5 zile de la debutul STEMI²⁶. O astfel de strategie a condus la creșterea numărului de pacienți tratați prin PPCI de la 16% la 60% și la reducerea mortalității intraspitalicești de la 16% la 9,5%²⁶. De reținut că mortalitatea intraspi-

talicească la pacienții trombolizați în intervalul 2-3 ore de la debutul STEMI a fost similară cu cea a pacienților tratați prin PPCI, iar mortalitatea intraspitalicească a pacienților trombolizați în primele 2 ore a fost chiar mai redusă decât cea înregistrată la pacienții tratați prin PPCI²⁶. Aceeași tendință a fost raportată în trialul randomizat CAPTIM (3,8% după tromboliza prespital, comparativ cu 4,8% cu PPCI)²⁷ și în trialul canadian WEST²⁸. Într-o analiză combinată a celor două trialuri, mortalitatea la 1 an a fost de 4,6% la pacienții cu fibrinoliză²⁹.

Recent a fost publicat studiul STREAM (*Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction*), deocamdată singurul trial randomizat care a comparat PPCI cu o strategie farmacoinvazivă³⁰. Acest trial a inclus 1.892 de pacienți diagnosticați cu STEMI în primele 3 ore de la debut și la care angioplastia era imposibil de efectuat în decursul primei ore de la PCM. Pacienții au primit doze de încărcare cu clopidogrel (300 mg) - cu excepția celor a căror vârstă depășise 75 de ani - și doze de încărcare de aspirină (150-325 mg), precum și enoxaparină (1 mg/kg-corp la pacienții sub 75 de ani și 0,75 mg/kg-corp la pacienții peste această vârstă), după care au fost randomizați fie pentru tromboliză pretransfer cu tenecteplază (944 de pacienți), fie pentru transfer direct pentru PPCI. Important, după randomizarea a 21% dintre pacienții tratați trombolitic, doza de tenecteplază a fost redusă cu 50% la pacienții peste 75 de ani ca urmare a înregistrării unei tendințe de creștere a incidenței hemoragiilor cerebrale (este primul trial în care doza de trombolitic este ajustată în funcție de vârsta pacienților!). La sosirea în centrul de PCI, atitudinea față de pacienții randomizați pentru tromboliză pretransfer a fost dictată de existența/inexistența semnelor ECG de reperfuzie („rescue PCI”, respectiv angioplastie amânată pentru intervalul 3-24 de ore după tromboliză). Rezultatul a fost o rată practic similară de deces sau șoc cardiogen, reinfarctizare sau insuficiență cardiacă la 30 de zile între cele două atitudini (14,3% în brațul cu PPCI, 12,4% în cel cu tratament farmacoinvaziv). La 64% dintre pacienți, angioplastia a fost amânată, dată fiind existența semnelor ECG de reperfuzie la internarea în centrul de PCI. Concluzia centrală a studiului a fost că o abordare farmacoinvazivă precoce conduce la rezultate similare cu cele care se pot obține prin PPCI. O subanaliză ulterioară a datelor, publicată în 2014, a indicat o tendință spre creștere a numărului de infarcte „avortate” la pacienții cu strategie farmacoinvazivă³¹. O altă subanaliză a fost publicată în mai 2015³² și s-a axat pe impactul alungirii timpului scurs până la PCI în cele

două brațe ale studiului. Ratele de deces/insuficiență cardiacă/șoc cardiogen/infarct înregistrate la 30 de zile la pacienții tratați farmacoinvaziv sau prin PPCI au fost de 10,8% vs 10,3% ($p=0,910$) la pacienții la care timpul de întârziere a fost de sub 55 de minute, 13,9% vs 17,9% la pacienții cu timp de întârziere între 55-97 de minute ($p=0,148$) și de 13,5% vs 16,2% la pacienții cu timp de întârziere de peste 97 de minute ($p=0,470$). În concluzie, pe măsura creșterii timpului până la PCI, abordarea farmacoinvazivă tinde să devină superioară în special la pacienții la care acest interval de timp depășește timpii recomandați de ghiduri. Practic acest beneficiu crește cu fiecare 10 minute de alungire a timpului de întârziere (Figura 1).

Pentru România, implementarea unei strategii farmacoinvazive la nivel național a fost impusă de numărul redus de laboratoare de cateterism și de infrastructura modestă care conduce la timpi prelungiți de transport al pacienților. La deschiderea Programului Național de Tratament Intervențional în STEMI în august 2010, România – a noua țară ca suprafață din Europa și a șaptea ca populație – dispunea doar de 10 laboratoare de cateterism capabile să efectueze PPCI în regim 7/24, de un număr foarte redus de cardiologi experimentați în cardiologie intervențională și de un

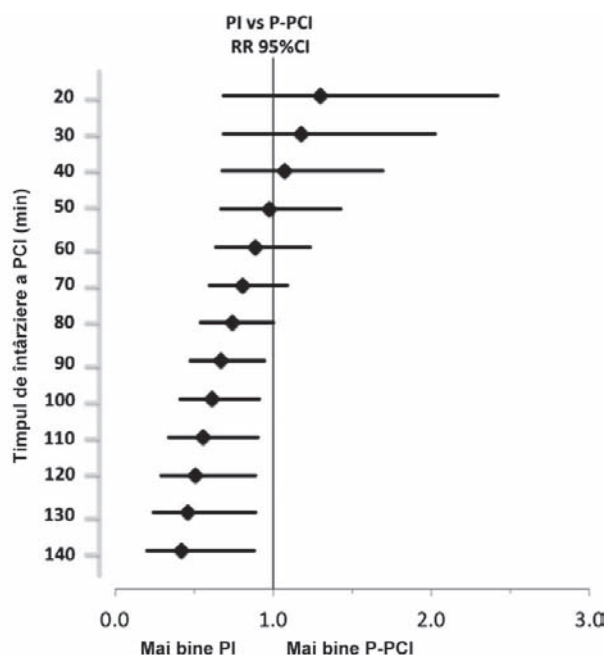


Figura 1. Asocierii relative dintre timpul de întârziere al intervenției coronariene percutanate (PCI) în minute și tratamentul utilizat în studiu cu mortalitatea la 30 de zile/insuficiența cardiacă congestivă/șocul cardiogen/infarctizare în studiul STREAM (32). Imagine reprodusă din Gershlick, AH et al, Impact of a pharmacoinvasive strategy when delays to primary PCI are prolonged. Heart. 2015 May;101(9):692-8. cu permisiunea BMJ Publishing Group Ltd. PI=farmacoinvaziv; P-PCI=angioplastie primară.

public cu slabă educație în recunoașterea STEMI și asupra importanței alertării rapide a sistemului medical de urgență. În aceste condiții, efectuarea trombolizei înainte de transferul pacienților către centrele de PCI situate la distanță mare de primul spital care a diagnosticat STEMI a devenit aproape regulă, în special începând cu anul 2012. Creșterea progresivă a numărului de pacienți trimiși către centrele de PCI incluse în program (al căror număr a crescut până la 16 în 2015) a condus însă și la aglomerarea centrelor de PCI. Aceasta a impus din ce în ce mai mult efectuarea unui triaj al pacienților la internare în funcție de existența sau nu a criteriilor clinice și electrocardiografice de reperfuzie și gruparea lor în pacienți cu PPCI, “rescue PCI” sau PCI amânată. O astfel de strategie, impusă mult de condițiile specifice, a condus la o creștere spectaculoasă a numărului de pacienți care au fost abordați intervențional (de la 25% în 2010 la 63,35% în 2013) și la o reducere la fel de spectaculoasă a mortalității intraspitalicești naționale, de la 13,5% în 2009 la 8,2-8,4% în 2012 și 2013, conform Registrului român pentru infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (RO-STEMI) (comunicare din cadrul *Congresului Societății Române de Cardiologie*, Sinaia, septembrie 2014). Extrem de sugestive apar datele de mortalitate înregistrate pe cei 17.493 de pacienți înrolați în RO-STEMI în anii 2012 și 2013 (Figura 2). Astfel, cea mai redusă mortalitate intraspitalicească (3,48%) a fost înregistrată la cei 1.478 de pacienți la care angioplastia a fost amânată ca urmare a faptului că aceștia aveau deja semne de reperfuzie la sosirea la centrul de PCI. Această mortalitate a apărut semnificativ mai redusă decât cea a celor 7.994 de

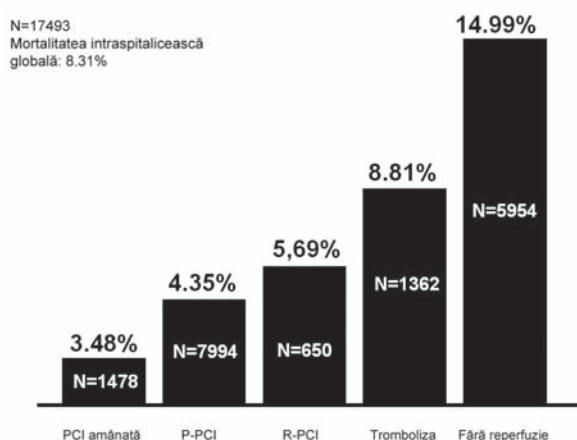


Figura 2. Mortalitatea intraspitalicească la 17493 de pacienți înrolați în intervalul 1.01.2012 – 31.12.2013 în Registrul Român pentru infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST în funcție de tipul de tratament (PCI = angioplastie; P-PCI=angioplastie primară; R-PCI = angioplastie “de salvare”).

pacienți tratați prin PPCI (4,35%, $p < 0,001$). Cum era de așteptat, mortalitățile intraspitalicești au fost progresiv mai mari la pacienții cu angioplastie de salvare (5,69%), la pacienții tratați strict prin tromboliză (8,81%) și la pacienții fără proceduri de reperfuzie (14,99%) (date în curs de publicare).

În concluzie, reperfuzia miocardică precoce a fost, este și va fi obiectivul major al tratamentului pacienților cu STEMI. În acest context, după mai bine de 35 de ani de la debutul erei reperfuziei și după îndelungi căutări ale căii optime de reperfuzie, adoptarea actuală a strategiei farmacoinvazive este nu numai rațională, ci și impusă la acești pacienți de condițiile vieții reale și de rezultatele raportate în literatură.

Conflict de interese: nedeclarat.

Bibliografie

1. Rentrop KP. Development and pathophysiological basis of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: Part I. 1912-1977 the controversy over the pathogenetic role of thrombus in acute myocardial infarction, in *Thrombolytic therapy*, edited by Timmis GC, Futura Publishing Company Inc., Armonk, NY, 1999: 1-12.
2. Chazov EL, Mateeva LS, Mazev AV, et al. Intracoronary administration of fibrinolytic in acute myocardial infarction. *Ter Arkh* 1976; 48: 8-19.
3. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 871-874.
4. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
5. The GUSTO Investigators. An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
6. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
7. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicenter trial—PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 94-104.
8. Sejersten, M, Valeur N, Grande P, Nielsen TT, Clemmensen P, for the DANAMI-2 Investigators. Long-term prognostic value of ST-segment resolution in patients treated with fibrinolysis or primary percutaneous coronary intervention results from the DANAMI-2 (DANish Trial in Acute Myocardial Infarction-2) *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 1763-9.
9. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2012) 33, 2569-2619.
10. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. Vol. 61, No. 4, 2013.
11. Reimer KA, Jennings RB. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 1979; 40: 633-44.
12. Boersma EI, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996 Sep 21; 348 (9030): 771-5.
13. Lincoff AM, Topol EJ. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993; 88:1361-1374.
14. Matetzky S, Freemark D, Chouraiqui P, et al. The distinction between coronary and myocardial reperfusion after thrombolytic therapy by clinical markers of reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 1326-30.
15. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002; 105: 656.
16. Iwakura K, Ito H, Kawano S, et al. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 472.
17. Honan MB1, Harrell FE Jr, Reimer KA, Califf RM, Mark DB, Pryor DB, Hlatky MA. Cardiac rupture, mortality and the timing of thrombolytic therapy: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Aug; 16 (2): 359-67.
18. Williams DO. Treatment delayed is treatment denied. *Circulation* 2004; 109: 1806-1808.
19. Thuesen L, Lassen JF. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010; 304: 763-771.
20. Grines CL, Schreiber T. Primary percutaneous coronary intervention: the deception of delay. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 1696-1697.
21. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, Curtis JP, Messenger JC, Rumsfeld JS, Gurm HS. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med* 2013; 369: 901-909.
22. Solla DJ, Paiva Filho I de M, Delisle JE, Braga AA, Moura JB, Moraes XDJ, Filgueiras NM, Carvalho ME, Martins MS, Manganotti Neto O, Roberto Filho P, Roriz P de S. Integrated regional networks for ST-segment-elevation myocardial infarction care in developing countries: the experience of Salvador, Bahia, Brazil. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 9-17.
23. Vora AN, Holmes DN, Rokos I, et al. Fibrinolysis use among patients requiring interhospital transfer for ST-segment elevation myocardial infarction care: a report from the US National Cardiovascular Data Registry. *JAMA Intern Med*. 2014; Epub ahead of print.
24. Nallamothu BK1, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol*. 2003 Oct 1; 92 (7): 824-6.
25. Danchin N, Coste P, Ferrie' res J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, Belle L, Ritz B, Kirkorian G, Angioi M, Sans P, Charbonnier B, Elchaninoff H, Guefret P, Khalife K, Asseman P, Puel J, Goldstein P, Cambou JP, Simon T; for the FAST-MI Investigators. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the French registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008; 118: 268-276.
26. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, Schreiber W, Unger G, Glogar H, Kaff A, Laggner A, Maurer G, Mlczech J, Slany J, Weber H, Huber K; for the Vienna STEMI Registry Group. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006; 113: 2398-2405.
27. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009; 30: 1598-606.
28. Armstrong PW, WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1530-8.
29. Westerhout CM, Bonnefoy E, Welsh RC, et al. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *Am Heart J* 2011; 161: 283-9.
30. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenbergh K, Bogaerts K, Van de Werf F, STREAM investigative team fibrinolysis or primary PCI in ST-seg-

- ment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013; 368 (15): 1379-1387.
31. Dianati Maleki N, Van de Werf F, Goldstein P, Adgey JA, Lambert Y, Sulimov V, Rosell-Ortiz F, Gershlick AH, Zheng Y, Westerhout CM, Armstrong PW. Aborted myocardial infarction in ST-elevation myocardial infarction: insights from the STRategic Reperfusion Early After Myocardial infarction trial. *Heart*. 2014 Oct; 100 (19): 1543-9.
32. Anthony H Gershlick, 1 Cynthia M Westerhout, 2 Paul W Armstrong, 2 Kurt Huber, 3 Sigrun Halvorsen, 4 Philippe Gabriel Steg, 5 Miodrag Ostojic, Patrick Goldstein, 6, 7 Antonio C Carvalho, 8 Frans Van de Werf, 9 Robert G Wilcox, 10 Impact of a pharmacoinvasive strategy when delays to primary PCI are prolonged. *Heart*. 2015 May; 101(9): 692-8.
33. Tatu-Chițoiu G, Arafat R, Deleanu D, Vinereanu D, UdROIU C, Petriș A. Impact of the Romanian national programme for interventional therapy in ST-elevation myocardial infarction *EuroIntervention* 2012, vol. 8; (suppl P): P126.

CARDIOLOGIE DE URGENȚĂ

Noutăți în resuscitarea cardio-pulmonară la adult

D. Cimpoeșu¹, O. Popa¹, P. Nedelea¹, A. Petriș²

Abstract: In the medical practice, the cardiopulmonary arrest is the most serious emergency, for which, in October 2015, the *Cardio-Pulmonary Resuscitation Guidelines of the European Resuscitation Council* (ERC) will be issued, as a result of the improved recommendations released in October 2010 and which are currently in practice. We present some new elements that have been studied in the past few years and that could change the current resuscitation protocol: 1. the importance of the high-quality cardiopulmonary resuscitation; 2. the use of portable electronic communication devices to identify the unassisted cardiac arrests in pre-hospital; 3. the diminishing of the emphasis on post resuscitation mild therapeutic hypothermia; 4. the inconsistent evidence for the use of adrenaline as vasopressor to treat the out-of-hospital cardio-respiratory arrest; 5. the analysis of the survival benefit of the amiodarone/lidocaine administered in VF/VT refractory to defibrillation; 6. the extracorporeal oxygenation techniques used in resuscitation; 7. reaffirming the importance of the tracheal intubation in advanced CPR (*Advanced Life Support*).

Stopul cardio-respirator reprezintă cea mai gravă urgență în practica medicală, dar și cel mai dramatic eveniment care se poate produce în afara spitalului. Marea Britanie raportează cea mai crescută incidență în afara spitalului pentru stopul cardiac, 123 de cazuri la 100.000 locuitori/an, urmată de Germania cu 115 cazuri/100.000 locuitori/an. În nordul Europei, în Norvegia și Finlanda, incidența este semnificativ mai scăzută, respectiv 51 și 80 cazuri/100.000 locuitori/an¹. Rata de supraviețuire este încă redusă, statisticile la nivelul Europei consemnând valori sub 20% la pacienții cu fibrilație ventriculară (FV) în afara spitalului și sub 10% dacă se iau în considerare toate ritmurile de stop. Un procent mai mare de supraviețuitori există atunci când stopul cardiac se instalează la pacienții spitalizați, rata de supraviețuire la externare fiind de 36% pentru cei cu FV/TV (tahicardie ventriculară) și 11% în cazul ritmurilor neșocabile de stop: activitate electrică fără puls/asistolă¹. Creșterea ratei de supraviețuire în stopul cardio-respirator este posibilă doar prin aplicarea constantă a ghidurilor de resuscitare în practica medicală și îmbunătățirea continuă a calității resuscitării, bazată pe rezultatele studiilor realizate în acest domeniu, cel mai dificil și pentru cercetarea științifică².

În octombrie 2015 vor apărea în versiunea electronică *Ghidurile de resuscitare cardio-pulmonară ale Consi-*

liului European de Resuscitare (ERC), rezultat al îmbunătățirii recomandărilor apărute în octombrie 2010 și aflate în practică până în prezent, dar pentru care s-a desfășurat un proces de evaluare și revizuire denumit *Scientific Evidence Evaluation and Review System* (SEERS), derulat în perioada 2010-2015.

Care sunt elementele de noutate analizate în studiile ultimilor ani și care ar putea modifica actualul protocol de resuscitare?

1. Sublinierea importanței resuscitării cardio-pulmonare de calitate ridicată

Rata compresiunilor toracice a fost stabilită la 100-120/min. în ghidurile ERC din 2010³, iar studiile din ultimii ani au arătat că o rată mai redusă a compresiilor poate limita perfuzia la nivelul miocardului, iar frecvența mai rapidă înseamnă o eficiență mai redusă a compresiunilor toracice, dând posibilitatea apariției unor greșeli în resuscitare, cum ar fi adâncimea insuficientă a compresiilor⁸ sau lipsa de recul - revenire a cutiei toracice la dimensiunea fiziologică. Se susține și în 2015 importanța resuscitării cardio-pulmonare de calitate cu compresiuni toracice neîntrerupte, cu adâncime de 5-6 cm și frecvență de 100-120/min.^{9,10}.

¹ Medicină de Urgență, Departamentul Medicale II, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România

² Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România

► Contact address:

D. Cimpoeșu

E-mail: dcimpoesu@yahoo.com

2. Sublinierea necesității de identificare a stopurilor cardiace neasistate (fără martori) în prespital

S-a discutat foarte mult despre pacienții care dezvoltă o tulburare malignă de ritm cardiac sau o oprire cardiacă neasistată, în care nu poate interveni nimeni pentru că nu există martori. Pentru persoanele cu risc, diverse companii de tehnologie modernă au dezvoltat așa-numitele dispozitive portabile de comunicare, echipamente electronice de mici dimensiuni încorporate într-o serie de obiecte electronice personale, care au rolul de a monitoriza și a sesiza schimbarea majoră în starea pacientului. Aceste dispozitive, conectate la un sistem central de monitorizare, alertează cele mai apropiate persoane instruite pentru a efectua resuscitarea cardio-pulmonară și defibrilare semi-automată și oferă șansa intervenției precoce pentru resuscitare în prespital.

3. Reducerea accentului pus pe hipotermia moderată terapeutică postresuscitare

Recomandările actuale pentru instituirea hipotermiei moderate la pacienții comatoși postresuscitare^{1,5} sunt amenințate de dovezi lansate în timpul unui studiu publicat în *New England Journal of Medicine* în 2013⁴. Rezultatele acestui studiu susțin că nu există nicio diferență în rata de supraviețuire la externare atunci când temperatura corpului, la pacienții la care s-a obținut reîntoarcerea circulației spontane (ROSC), a fost redusă la 33°C, comparativ cu cei cu temperatura centrală de 36°C. Concluziile studiului sunt importante, deoarece hipotermia este dificil de obținut tehnic și costisitoare, iar acest studiu, contrazicând evidențele anterioare care generau recomandările de instituire a hipotermiei controlate în cazul pacienților comatoși după obținerea ROSC^{6,7}, va putea schimba abordarea terapeutică în terapia post-resuscitare, prin recomandarea evitării hipertermiei și menținerea temperaturii centrale post-resuscitare la 34-36°C.

4. Adrenalina nu s-a dovedit a fi sigură și eficientă în tratamentul stopului cardio-respirator în afara spitalului

Adrenalina este primul medicament folosit în resuscitarea cardio-pulmonară încă din 1960 pentru efectele alfa-adrenergice, cu vasoconstricție sistemică, centralizare a circulației și creștere a perfuziei coronariene și cerebrale. Este utilizat în toate ritmurile de stop cardiac, în doza de 1 mg administrată repetat la 3-5 min., dar dovezile care stau la baza includerii sale în protocolul de resuscitare nu sunt foarte consistente³.

O trecere în revistă sistematică și o meta-analiză a studiilor controlate, randomizate, au comparat eficien-

ța adrenalinei (în doză de 1 mg) cu placebo cu adrenalina în doză mai mare de 1 mg, cu combinația adrenalină și vasopresină sau doar cu vasopresină, fiecare administrat pe cale intravenoasă sau intra-osoasă, în prespital¹¹. Obiectivele urmărite au fost: rata de supraviețuire la externare, rata de reîntoarcere a circulației spontane, supraviețuirea până la internare și performanța neurologică la externare, utilizând Categoria de Performanță Cerebrală 1 sau 2. Analiza a inclus 14 trialuri clinice și 12.246 de pacienți din nouă țări. Rezultatele arată că nu există nicio diferență privind rata de supraviețuire la externare și starea neurologică între pacienții tratați cu adrenalină în doză standard 1 mg comparativ cu: placebo, cu cei cu adrenalină în doză mare, cu combinația adrenalină și vasopresină sau doar cu vasopresină. Există diferențe în ceea ce privește rata de reîntoarcere a circulației spontane și rata de supraviețuire până la internarea în spital în cazul dozelor mari de adrenalină față de doza standard și în cazul administrării dozei standard față de placebo¹¹. Un studiu observațional prospectiv desfășurat în prespital în Japonia susține și el o rată crescută a pacienților cu ROSC în cazul în care s-a administrat adrenalină comparativ cu placebo, dar cu o scădere a supraviețuirii la o lună la acest grup de pacienți¹².

5. Amiodarona/xilina administrată în VF/VT refractară la defibrilare aduce beneficii suplimentare la pacienții în stop cardio-respirator?

Amiodarona ca antiaritmice cu efect de stabilizare a membranei celulare, ceea ce conduce la creșterea duratei potențialului de acțiune și perioadei refractare a miocardului atrial și ventricular, este prezentă în protocolul de resuscitare a FV/TV fără puls³ ca recomandare de clasă IIB și se administrează în doză de 300 mg i.v. după al treilea șoc electric asincron, cu posibila repetare a unei doze de 150 mg. Dacă amiodarona nu este disponibilă, lidocaina (xilina) va fi administrată, dar ca o recomandare de clasă nedeterminată.

Analiza Registrului de stop cardiac din America de Nord (*The Resuscitation Outcomes Consortium Registry-Cardiac Arrest*), incluzând datele de la 16.221 de pacienți cu oprire cardiacă în afara spitalului din 11 regiuni ale Statelor Unite ale Americii și Canadei, concluzionează că nu există evidențe despre îmbunătățirea ratei de supraviețuire la externare nici în cazul amiodaronei, nici în cazul xilinei¹³. Fără a exista dovezi privind beneficiul clar în obținerea ROSC sau scăderea mortalității, cele două antiaritmice rămân prezente în protocoalele de resuscitare pentru FV/TV fără puls refractare la 3

defibrilări și resuscitare de calitate, fără întreruperi, dar niciodată nu sunt recomandate amândouă, în primul rând datorită cumulării efectului inotrop negativ³.

Menționăm alte câteva elemente de noutate analizate în studiile din ultimii ani în domeniul resuscitării cardio-pulmonare, dar care nu sunt încă prezente în mod evident în protocoalele actuale de resuscitare atât formal, cât și în practica medicală de zi cu zi:

- Resuscitarea folosind tehnici extracorporeale (extracorporeal life support) - membrane de oxigenare extracorporeală (ECMO), utilizate chiar și în prespital. Această tehnică reușește să mențină o oxigenare adecvată la nivel cardiac și cerebral în cursul resuscitării și câștigă timp până la o intervenție pentru o cauză reversibilă de stop, rezultatele primelor studii, deși efectuate pe un număr încă mic de pacienți, arătând o creștere semnificativă a ratei de supraviețuire^{14,15}.
- Managementul căii aeriene se dovedește a fi un element de creștere a ratei de supraviețuire în cazul în care se utilizează intubația orotraheală comparativ cu dispozitivele supraglotice: tubul laringian, Combitubul și masca laringiană. Concluziile provin din Registrul nord-american și se bazează pe creșterea ratei de supraviețuire la externare (OR 1,40; 95% CI 1,04, 1,89), a ratei de ROSC (OR 1,78; 95% CI 1,54, 2,04) și a ratei de supraviețuire la 24 h (OR 1,74; 95% CI 1,49, 2,04), ceea ce poate face să se revină în practică la necesitatea instruirii pentru realizarea intubației oro-traheale la pacientul în stop cardio-respirator¹⁶.
- Defibrilarea indicată cât mai precoce, atunci când defibrilatorul este disponibil, a fost studiată ca element de evoluție favorabilă comparativ cu protocolul care indică 2 minute de resuscitare înaintea aplicării primului șoc în cazul FV/TV fără puls. Rezultatele din studii și registre nu arată o diferență semnificativă în ceea ce privește rata de supraviețuire la 24 de ore și la externare la pacienții cu stop cardiac la care analiza ritmului de stop s-a efectuat precoce sau după cel puțin 2 minute de compresii toracice și ventilații¹⁷.

Eforturile de a cerceta mijloace de intervenție eficientă în stopul cardio-respirator sunt permanente și ele au ca scop obținerea unor formule care să asigure su-

praviețuirea și recuperarea neurologică a unui număr cât mai mare de pacienți, victime ale opririi cardiace în prespital sau în spital.

Conflict de interese: nedeclarat.

Bibliografie

1. www.bestpractice.bmj.com/best.epidemiology/html
2. Petriș A, Cimpoeșu D, Ungureanu D. What's new in ethics of cardio-pulmonary resuscitation research: too little time and too many rules? *Intensive Care Med* 2014; 41: 120-122.
3. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. *Resuscitation* 2010; S1.
4. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2013; 369: 2197-206.
5. American Heart Association in collaboration with International Liaison Committee on Resuscitation Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardio-vascular Care: International Consensus on Science. Part 6. Advanced Cardiovascular Life Support. *Circulation* 2000; 102 (Suppl. 1): 1129-35.
6. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346: 557-63.
7. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549-56.
8. Monsieurs KG, De Regge M, Vansteelandt K, et al. Excessive chest compression rate is associated with insufficient compression depth in prehospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2012; 83: 1319-23.
9. Haig S. Push hard and fast (but not too fast). *Resuscitation* 2012; 83: 1307-8.
10. Koster RW, Sayre MR, Botha M, et al. Part 5: Adult basic life support: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2010; 81(Suppl. 1): e48-70.
11. Lin S, Callaway CW, Shah PS, et al. Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Resuscitation* 2014; 85: 732-740.
12. Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, et al. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2012; 307: 1161-8.
13. Glover MB, Siobhan PB, Morrison L et al. Wide variability in drug use in out-of-hospital cardiac arrest: A report from the resuscitation outcomes consortium *Resuscitation* 2012; 83: 1324-1330.
14. Sakamoto T, Morimura N, Nagao K, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: A prospective observational study. *Resuscitation* 2014; 85(6): 762-768.
15. Avalli L, Maggioni E, Formica F, et al. Favourable survival of in-hospital compared to out-of-hospital refractory cardiac arrest patients treated with extracorporeal membrane oxygenation: an Italian tertiary care centre experience. *Resuscitation* 2012; 83: 579-83.
16. Wang HE, Szydlo D, Stouffer JA, et al. Endotracheal intubation versus supraglottic airway insertion in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2012; 83: 1061-6.
17. Stiell IG, Nichol G, Leroux BG, et al. Early versus later rhythm analysis in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2011; 365: 787-97.

CARDIOLOGIE DE URGENȚĂ

2015 - Noutăți în trombembolismul pulmonar: diagnostic

A. Petriș¹, D. Cimpoeșu², D. Țîntîș³

Abstract: Regarding the thromboembolism, the year 2014 was marked by the launch of the latest version of the *European Society of Cardiology Guidelines*, conducted by a classic of this field, Prof. Stavros Konstantinides, who was one of the promoters of the PEITHO study, the broadest study to date (n=1.006 patients) of the thrombolytic treatment in pulmonary embolism (PE). Overall, in 2014 PubMed recorded a total of 1.898 papers related to pulmonary embolism and until May 2015 - 917 papers, which demonstrates the interest that continues to receive this area of pathology. We present some studies that have recently examined various aspects of the PE diagnosis.

În privința trombembolismului pulmonar, anul 2014 a fost marcat de lansarea ultimei versiuni a ghidului *Societății Europene de Cardiologie*¹, sub bagheta unui clasic al acestui domeniu, Prof. Stavros Konstantinides, care a fost și unul dintre promotorii studiului PEITHO, cel mai larg studiu până în prezent (n=1.006 pacienți) dedicat tratamentului trombolitic în embolia pulmonară (EP)². În total, PubMed consemnează în 2014 un număr de 1.898 de lucrări referitoare la embolia pulmonară, iar până în mai 2015 - 917 de articole, ceea ce demonstrează interesul de care continuă să se bucure acest domeniu al patologiei. Prezentăm o serie de rezultate ale unor studii care au analizat diverse aspecte legate de diagnosticul EP.

EPIDEMIOLOGIE

În cadrul unei evaluări la nivel național s-a constatat o creștere semnificativă a numărului prezentărilor în Departamentele de Urgență din Statele Unite ale Americii (perioada analizată: 2001-2010) pentru diagnosticul de EP, amplificare atribuită în mare măsură creșterii disponibilității pentru examinarea computer-tomografică (CT)³. O mare parte dintre acești pacienți erau hemodinamic stabili (75,1%), iar 86% dintre ei au fost internați în spital, cu o mortalitate intraspitalicească redusă (sub 3%).

O meta-analiză (n=1.219.025 de internări) a trei studii a evidențiat faptul că rata mortalității intraspitalicești a pacienților internați pentru EP în weekend

(3,68-6,72%) vs în zilele lucrătoare (3,31-5,70%) este cu 15% mai crescută în primul caz⁴.

Dintre cei 25.339 de pacienți evaluați pentru EP în Departamentul de Urgență, 2.636 prezentau EP (13%), iar 506 erau femei însărcinate (2%), date care sugerează faptul că sarcina nu crește incidența TEV⁵.

Într-un studiu efectuat în cazul a 999 de primitori ai unor transplantate de organe solide (661 renale și 338 hepatice), incidența EP a fost de 1,2%, primitorii transplantului renal fiind la un risc mult mai crescut de a dezvolta EP față de primitorii transplantului hepatic⁶.

RECURENȚĂ

O meta-analiză referitoare la recurența trombembolismului venos (rTEV) a constatat faptul că majoritatea recurențelor (n=13.640, 413 rTEV) au fost de același tip ca și evenimentul index (inițial), tromboza venoasă profundă (TVP) ca eveniment index asociindu-se cu o mai mare rată de recurență a TEV față de EP index, recurențele de tip EP fiind asociate însă cu o mortalitate crescută (41%; 95% CI, 33-48% vs 25%; 95% CI, 18-33%; p=0,007)⁷.

EVALUARE CLINICĂ

Utilizarea în Departamentul de Urgență a „indicelui de șoc ajustat în funcție de vârstă” pentru clasificarea riscului (*age-based shock index* – SIA) s-a dovedit a avea o acuratețe sporită față de indicii de șoc (SI = frecvența cardiacă/tensiunea arterială sistolică) sau PESI (*pulmo-*

¹ Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România

² Unitatea Primiri Urgențe, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon”, Medicină de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România

³ Clinicile ICCO, Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania”, Brașov, România

▼ Contact address:

A. Petriș

E-mail: antoniupetris@yahoo.ro

nary embolism severity index score) în predicția mortalității prin EP⁸.

Pacienții cu grup sanguin non-O sunt mai predispuși la apariția TEV, precum și la recurența TEV (HR 0,5, 95%CI 0,2-1,1, $p=0,09$). Grupul sanguin B (III) este asociat cu recurența TEV (de 2,7 ori mai frecvent), pentru acești pacienți, dacă sunt încadrați în grupa cu risc înalt, fiind propusă continuarea tratamentului anticoagulant pe termen lung după un prim episod de TEV⁹. Femeile cu grup sanguin O (I) au un risc de 5 ori mai redus de recurență a TEV (HR 0,2, 95% CI 0,1-0,8, $p=0,01$).

În 14 din cele 15 studii identificate pe Medline și Scopus (8 caz-control, 4 retrospective observaționale, 2 prospective caz-control și 1 prospectiv observațional), sindromul de apnee de somn a fost asociat ca factor de risc independent pentru apariția TEV, manifestat fie ca TVP, fie ca EP, cele două studii prospective caz-control demonstrând un risc de 2-3 ori mai înalt pentru TEV în cazul acestor pacienți¹⁰.

Cercetarea ipotezei că ar fi o relație între consumul de carne roșie sau carne procesată și apariția trombozei venoase (7 articole, dintre care 6 studii prospective și un studiu caz-control) a evidențiat o asociere slabă între aceste elemente etiologice și patologia trombotică¹¹. O analiză similară, referitoare la consumul de pește și riscul de TEV (6 studii, 5 prospective și un studiu caz-control), nu a putut demonstra o atare ipoteză¹².

ELECTROCARDIOGRAMA

Un scor ECG simplu (TwIST), incluzând negativarea undei T în derivațiile V_1 - V_3 , prezența undei S în DI și a tahicardiei se asociază cu prezența right heart strain (RHS) pe ecocardiogramă. Scorul poate identifica cu o sensibilitate/specificitate >80% pacienții care au RHS și poate contribui la identificarea pacienților cu EP acută și risc de evenimente clinice adverse¹³.

Valoarea prognostică a electrocardiografei (ECG) în cazul pacienților cu EP a fost estimată utilizând un scor ECG cu 21 de puncte rezultat din analiza a 36 de articole publicate pe această temă¹⁴.

EVALUAREA COAGULĂRII

Asocierea a doi indici plachetari (platelet distribution width – PDW- și mean platelet volume – MPV) la determinarea D-dimerilor crește valoarea diagnostică a acestora din urmă (apreciată prin creșterea ariei de sub curbă la 0,799; 95% CI, 0,724-0,874; $p<0,001$), în cazul pacienților cu EP¹⁵.

Raportul trombocite/leucocite (platelet-to-lymphocyte ratio) prezice severitatea și mortalitatea intraspi-

talicească în cazul pacienților cu EP evaluați prin indicele sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index)¹⁶.

Studiul potențialului hemostatic global (overall haemostatic potential OHP), care evaluează potențialul global de coagulare (overall coagulation potential - OCP), adică timpul de la formarea la degradarea fibrinei măsurat prin spectrofotometrie, precum și potențialul fibrinolitic global (OFP), susține ipoteza că, pe termen lung, la supraviețuitorii unei EP, coagularea globală este crescută, iar potențialul fibrinolitic este redus¹⁷.

BIOMARKERI

La pacienții normotensivi cu EP confirmată, valorile reduse ale BNP și NTProBNP indică un risc redus de complicații, pacienții care pot fi, încă din Departamentul de Urgență, în condițiile unui PESI redus, destinați unui tratament ambulator¹⁸. Aceleași concluzii s-au desprins în cadrul unui studiu în care biomarkerii au fost troponinele¹⁹. Pe de altă parte, valorile crescute ale troponinelor s-au asociat semnificativ cu o creștere a mortalității pe termen scurt (odds ratio 4,80; 95% CI, 3,25-7,08, $I^2 = 54\%$), mortalitatea asociată EP (OR, 3,80; 95% CI, 2,74-5,27, $I^2 = 0\%$) și evenimente adverse severe (OR, 3,65; 95% CI, 2,41-5,53, $I^2 = 47\%$)²⁰.

Într-un studiu efectuat în Japonia ($n=441$, 191 bărbați, cu vârsta medie $65,8 \pm 16,0$ ani, tratați în cadrul Tokyo CCU Network Institutions între 2009 și 2011), nivelele troponinei, ale BNP și ale glicemiei s-au dovedit a fi markeri prognostici utili²¹.

Valori ale D-dimerilor $>1,32$ mg/l sunt indicatori ai unei EP submasive și ai unui indice de șoc $\geq 0,7$, dar cu o valoare predictivă redusă către moderată²². Pentru medicii generaliști sunt utile atât testele cantitative, cât și cele calitative point-of-care (POC) ale D-dimerilor combinate cu scorul Wells pentru excluderea diagnosticului de EP (sensibilitatea și specificitatea scorului Wells combinat cu un test POC erau 94,5% și 51,0% iar, combinat cu un test cantitativ, 98,6% și, respectiv, 47,2%)²³.

În cazul diagnosticului EP la pacienții vârstnici, valoarea diagnostică a scorului Wells este mai mare decât cea a scorului Geneva revizuit, iar combinarea oricăruia dintre acestea cu valori normale ale D-dimerilor ar reprezenta o strategie sigură de excludere a EP²⁴. Valoarea predictivă negativă a D-dimerilor, a scorului Wells combinat cu creșterea D-dimerilor și a scorului Geneva revizuit combinat cu creșterea D-dimerilor erau 93,7%, 100% și, respectiv, 100%.

ECOCARDIOGRAFIE

Semnul ecocardiografic McConnell (hipokinezia peretelui liber al ventriculului drept cu normokinezie apicală) este controversat în privința specificității sale pentru diagnosticul EP cu argumente pro și contra^{25,26}.

COMPUTER-TOMOGRAFIE

Utilizarea unui indice computer-tomografic (PACTO-IR), calculat prin combinarea gradului de stenoză determinată de către materialul trombotic și numărul de artere segmentare situate distal de ocluzia trombotică, permite, în cazul pacienților cu EP, identificarea pacienților cu sau fără disfuncție a ventriculului drept (41 ± 17 vs $20 \pm 12\%$, $p < 0,001$)²⁷. În analiza ROC, sensibilitatea și specificitatea PACTOIR au fost 67,3%, respectiv 93,7 % (AUC 0,839, 95 % CI 0,752-0,905).

Studiul prin CT a obstrucției tromboembolice reziduale post-tratament a unei EP evidențiază rezoluția completă a EP la 84,1% din cazuri, doar 16 pacienți (10,2 %) dezvoltând TEV recurent. Prezența obstrucției reziduale nu s-a asociat cu recurența TEV, ceea ce contraindică utilizarea de rutină a imagisticii în cazul acestor pacienți tratați pentru o EP acută²⁸.

Un sistem complet automat *Computer Aided Detection* (CAD) pentru calcularea raportului dintre diametrele axiale VS/VD pe imaginile de angio CT s-a dovedit a avea o acuratețe înaltă față de determinările manuale și o semnificație prognostică similară²⁹.

Prezența revărsatului pleural a fost demonstrată prin examen CT în 19,9% din cazurile cu EP într-o populație de pacienți chinezi, iar acest revărsat este uzual, în cantitate mică, situat unilateral și nu implică efectuarea vreunei toracenteze³⁰.

Conflict de interese: nedeclarat.

Bibliografie

1. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014; 35: 3033-3073.
2. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. N Engl J Med 2014; 370: 1402-11.
3. Schissler AJ, Rozenshtein A, Schluger NW, Einstein AJ. National trends in emergency room diagnosis of pulmonary embolism, 2001-2010: a cross-sectional study. Respir Res 2015; 16(1): 44. doi: 10.1186/s12931-015-0203-9.
4. Coleman CI, Brunault RD, Saulsberry WJ. Association between weekend admission and in-hospital mortality for pulmonary embolism: An observational study and meta-analysis. Int J Cardiol 2015 19; 194: 72-74. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.098.
5. Howard C, Howard PK. Does the incidence of pulmonary embolism increase during pregnancy? Adv Emerg Nurs J 2015; 37(2): 74-8. doi: 10.1097/TME.0000000000000055.
6. Küpeli E, Ulubay G, Doğrul I, et al. Long-term risk of pulmonary embolism in solid-organ transplant recipients. Exp Clin Transplant 2015; 13 Suppl 1: 223-7.
7. Mearns ES, Coleman CI, Patel D, et al. Index clinical manifestation of venous thromboembolism predicts early recurrence type and frequency: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Thromb Haemost 2015; 13(6): 1043-52. doi: 10.1111/jth.12914.
8. Kara H, Degirmenci S, Bayir A, Ak A. Pulmonary embolism severity index, age-based markers and evaluation in the emergency department. Acta Clin Belg 2015 30: 2295333715Y0000000008.
9. Baudouy D, Moceris P, Chiche O, et al. B blood group: A strong risk factor for venous thromboembolism recurrence. Thromb Res 2015 pii: S0049-3848(15)00227-3. doi: 10.1016/j.thromres.2015.05.002.
10. Lippi G, Mattiuzzi C, Franchini M. Sleep apnea and venous thromboembolism. A systematic review. Thromb Haemost 2015 May 21; 114(4).
11. Lippi G, Cervellin G, Mattiuzzi C. Red meat, processed meat and the risk of venous thromboembolism: Friend or foe? Thromb Res 2015 pii: S0049-3848(15)00199-1. doi: 10.1016/j.thromres.2015.04.027.
12. Mattiuzzi C, Cervellin G, Franchini M, Lippi G. Fish Intake and Venous Thromboembolism: A Systematic Literature Review. Clin Appl Thromb Hemost 2015 pii: 1076029615585992.
13. Hariharan P, Dudzinski DM, Okechukwu I, et al. Association between electrocardiographic findings, right heart strain, and short-term adverse clinical events in patients with acute pulmonary embolism. Clin Cardiol 2015; 38(4): 236-42. doi: 10.1002/clc.22383.
14. Digby GC, Kukla P, Zhan ZQ, et al. The value of electrocardiographic abnormalities in the prognosis of pulmonary embolism: a consensus paper. Ann Noninvasive Electrocardiol 2015; 20(3): 207-23. doi: 10.1111/anec.12278.
15. Huang J, Chen Y, Cai Z, Chen P. Diagnostic value of platelet indexes for pulmonary embolism. Am J Emerg Med 2015; 33(6): 760-763. doi: 10.1016/j.ajem.2015.02.043.
16. Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, et al. The relation between platelet-to-lymphocyte ratio and Pulmonary Embolism Severity Index in acute pulmonary embolism. Heart Lung 2015 pii: S0147-9563(15)00115-6. doi: 10.1016/j.hrtlng.2015.04.007.
17. Chow V, Reddel C, Pennings G, et al. Persistent global hypercoagulability in long-term survivors of acute pulmonary embolism. Blood Coagul Fibrinolysis 2015 Mar 24. 5; 184:600-608. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.069.
18. Ferguson C, Horner D. BET 2: negative B natriuretic peptide testing confirms low risk stratification for patients with a definite pulmonary embolus. Emerg Med J 2015; 32(6): 495-7. doi: 10.1136/emmermed-2015-204865.2.
19. Ozsu S, Bektas H, Abul Y, et al. Value of Cardiac Troponin and sPESI in Treatment of Pulmonary Thromboembolism at Outpatient Setting. Lung 2015 Apr 4.
20. Tanabe Y, Obayashi T, Yamamoto T, et al. Predictive value of biomarkers for the prognosis of acute pulmonary embolism in Japanese patients: Results of the Tokyo CCU Network registry. J Cardiol 2015 pii: S0914-5087(15)00072-6. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.03.002.
21. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, et al. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. Heart Lung 2015 pii: S0147-9563(15)00102-8. doi: 10.1016/j.hrtlng.2015.03.007.
22. Keller K, Beule J, Schulz A, et al. D-dimer for risk stratification in haemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. Adv Med Sci 2015; 60(2): 204-210. doi: 10.1016/j.advms.2015.02.005.
23. Lucassen WA, Erkens PM, Geersing GJ, et al. Qualitative point-of-care D-dimer testing compared with quantitative D-dimer testing in excluding pulmonary embolism in primary care. J Thromb Haemost 2015; 13(6): 1004-9. doi: 10.1111/jth.12951.
24. Guo DJ, Zhao C, Zou YD, et al. Values of the Wells and Revised Geneva Scores combined with D-dimer in diagnosing elderly pulmonary embolism patients. Chin Med J (Engl) 2015; 128(8): 1052-1057. doi: 10.4103/0366-6999.155085.
25. Walsh BM, Moore CL. McConnell's Sign Is Not Specific for Pulmonary Embolism: Case Report and Review of the Literature. J Emerg Med pii: S0736-4679(15)00138-9. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.12.089.

26. Brenes-Salazar JA. McConnell's echocardiographic sign in acute pulmonary embolism: still a useful pearl. *Heart Lung Vessel* 2015; 7(1): 86-8.
27. Varol K, Gumus C, Yucel H, et al. Correlation of right ventricular dysfunction on acute pulmonary embolism with pulmonary artery computed tomography obstruction index ratio (PACTOIR) and comparison with echocardiography. *Jpn J Radiol* 2015 Apr 18.
28. den Exter PL, van Es J, Kroft LJ, et al; Prometheus Follow-Up Investigators. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2015 28; 114(1).
29. González G, Jiménez-Carretero D, Rodríguez-López S, et al. Automated axial right ventricle to left ventricle diameter ratio computation in computed tomography pulmonary angiography. *PLoS One* 2015; 10(5): e0127797. doi: 10.1371/journal.pone.0127797. eCollection 2015.
30. Liu M, Cui A, Zhai ZG, et al. Incidence of Pleural Effusion in Patients with Pulmonary Embolism. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128(8): 1032-1036. doi: 10.4103/0366-6999.155073.

CARDIOLOGIE DE URGENȚĂ

Noutăți în terapiile intensive cardiovasculare 2014-2015

C. Pop¹

Abstract: The complexity of patients with cardiovascular disease who require specialized medical care has made many European countries, and since 2012 Romania too (Ministry of Health Order Nr. 1.322/20 December 2012), to change the name of their coronary units (often equipped only with an ECG monitoring device) in „intensive care” or „critical cardiac patients advanced care”, to mark the differences that have emerged in the last decade in the clinical profile of patients and in required technological advance for their proper care. Developments in the field of theoretical and practical, conceptual and organizational associated changes were done in parallel, but somewhat separately from the medical cardiology, breaking the argument that any cardiologist can give an adequate care for such patients.

Complexitatea pacienților cu afecțiuni cardiovasculare care necesită îngrijire în servicii medicale specializate a făcut ca în multe țări europene, iar din 2012 și în România (Ordinul ministrului sănătății nr. 1.322/20 decembrie 2012), unitățile pentru coronarieni (dotate frecvent doar cu monitorizare ECG) să fie numite de „îngrijire intensivă” sau de „îngrijire avansată a pacienților cardiaci critici” (în cazul nostru), tocmai pentru a marca diferențele ce au apărut în ultimul deceniu în profilul clinic al pacienților, precum și avansul tehnologic necesar îngrijirii adecvate a acestora. Evoluțiile din domeniul pregătirii teoretice și practice, asociate modificărilor conceptuale și organizatorice, s-au făcut în paralel, dar oarecum separat celor din domeniul cardiologiei medicale și fragilizează argumentul că orice cardiolog poate îngriji asemenea pacienți.

TERAPIA NEFARMACOLOGICĂ

1. ECMO (*extracorporeal membrane oxygenators*) este o tehnică de suport respirator și circulator care câștigă tot mai mult teren la pacienții cu cardiomiopatii avansate, la cei cu șoc cardiogen sau la cei care nu răspund la mijloacele convenționale de terapie intensivă¹. ECMO, care poate fi utilizată 3 până la 10 zile, asigură atât oxigenarea, cât și circulația sanguină, permițând astfel inimii și plămânilor un timp mai lung de recuperare. Succesul ECMO depinde, ca și în cazul altor tehnici, de selecția adecvată a pacienților și de experiența echipei de implementare.

2. În luna mai 2014, FDA a aprobat utilizarea în practica curentă a primului dispozitiv implantabil, de monitorizare hemodinamică permanentă, cu tehnică wireless de transmitere a datelor (CardioMEMS HF System) la pacienții cu ICC clasa funcțională NYHA III și istoric de decompensare și spitalizare în ultimul an. Senzorii plasați distal în arterele pulmonare permit decelarea precoce a modificărilor presiunii arteriale pulmonare și capilare, permițând intervenția medicală rapidă înaintea apariției semnelor congestive, precum și reducerea incidenței episoadelor acute și a spitalizărilor². Aprobarea dispozitivului CardioMEMS HF are la bază rezultatele studiului CHAMPION (*CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients*), în care monitorizarea pacienților a condus la reducerea cu 30% a spitalizărilor³.

3. Terapia intensivă cardiologică este prin excelență multidisciplinară și unul din cele mai bune exemple îl reprezintă alternativa pe care tehnica TAVI o oferă pacienților valvulari severi, considerați inoperabili. Aceștia beneficiază în ultimii ani de o nouă șansă la viață, reconfirmată în martie 2015 prin rezultatele unui studiu randomizat realizat pe pacienți cu stenoză aortică severă, considerați cu risc chirurgical înalt. Studiul arată, la 2 ani de urmărire, reducerea semnificativă a mortalității totale cu 6,5% prin TAVI, comparativ cu chirurgia valvulară și un procentaj asemănător de evenimente și complicații embolice⁴.

¹ Spitalul Județean de Urgență Baia Mare, Facultatea de Medicină, Universitatea de Vest „Vasile Goldiș”, Arad, România

▼ Contact address:

C. Pop - Secția de Cardiologie, Spitalul Județean de Urgență Baia Mare, str. George Coșbuc, nr. 31, Baia Mare, România.
E-mail: medicbm@yahoo.com

4. Ultrasonografia cu aplicații cardiace și pulmonare (ecocardiografia încetând astfel să fie apanajul cardiologiei medicale) devine în ultimii ani unul din mijloacele de diagnostic și urmărire indispensabile în secțiile de terapie intensivă cardiologică. În acest an, noi standarde și algoritmi de diagnostic au fost propuși pentru a completa ecocardiografia convențională cu evaluarea ultrasonografică a plămânilor, cu aplicații practice imediate la pacienții cu insuficiență cardiacă acută⁵. Notăm și apariția în cursul anului 2014 a primului set de recomandări pentru utilizarea ecocardiografiei la pacienții internați în unități de terapie intensivă cardiologică, document elaborat de *European Association of Cardiovascular Imaging și de Acute Cardiovascular Care Association*⁶.

5. Managementul șocului cardiogen la pacienții cu infarct miocardic acut este abordat multidisciplinar într-un excelent articol de sinteză a datelor și studiilor de care dispunem în 2015. Reținem importanța revascularizării precoce ca element principal de tratament, asociată unui suport circulator și respirator cât mai adecvat. Utilizarea terapiei inotrope pozitive și a agenților vasopresori este controversată, deoarece favorizează creșterea consumului de oxigen miocardic și extinderea ischemiei⁷.

TERAPIA FARMACOLOGICĂ

1. Managementul fluidelor administrate intravenos (IV) este esențial în terapia intensivă cardiacă, contribuind la ameliorarea homeostaziei celulare și a prognosticului. Administrarea neadecvată poate însă conduce la prelungirea spitalizării și creșterea în exces a morbidității și mortalității. Evaluarea multiparametrică trebuie utilizată pentru estimarea corectă a statusului volemic în vederea individualizării pentru fiecare pacient a necesarului de fluide. Toate elementele indispensabile de judecată într-o asemenea situație (radiografia pulmonară, măsurarea invazivă a presiunilor de umplere a ventriculului drept și stâng, peptidele natriuretice, antigenul carbohidrat 125, bioimpedanță vectorială etc.) au fost sintetizate într-o manieră extrem de didactică, la sfârșitul anului 2014, într-un articol sugestiv intitulat de Hoste și colab: When and how to administer fluids for resuscitation⁸.

2. Dezvoltarea de noi droguri vasoactive (de exemplu Serelaxina, 2013) a fost centrată în ultimii ani spre cardioprotecția organelor-țintă a căror disfuncție agravează prognosticul pacienților din stadiile medii și avansate de insuficiență cardiacă cronică și acută. Într-un studiu din 2014 (85 de pacienți cu edem pulmonar acut pe fond hipertensiv), administrarea intravenoasă

de clevidipine - CLEVIPREX®, un nou inhibitor calcic, a redus semnificativ mai rapid dispneea și hipertensiunea arterială (2 ore versus 8-10 ore), comparativ cu medicația vasodilatatoare convențională⁹. Dintr-un studiu din martie 2015 aflăm și că administrarea de Levosimendan, medicament complex vasodilatator și inotrop pozitiv, nu necesită infuzia unor doze de încărcare, deoarece beneficiul terapeutic este asemănător cu dozele standard¹⁰.

3. Administrarea de epinefrină în cursul stopului cardiorespirator (SCR) de etiologie cardiacă la fiecare 3-5 minute pentru recuperarea unei circulații spontane este susținută de ghidurile internaționale. Conform unui studiu publicat de Dumas și colab. în 2014, realizat însă retrospectiv pe 1.556 de pacienți care au fost resuscitați cu succes, supraviețuirea după faza inițială de resuscitare este mai redusă la cei care au primit epinefrină comparativ cu cei la care nu s-a administrat: odds ratio pentru supraviețuire la distanță 0,48 (95% CI: 0,27-0,84) la doza de 1 mg epinefrină, 0,30 (95% CI: 0,20-0,47) pentru dozele de 2-5 mg și 0,23 (95% CI: 0,14-0,37) pentru o doză >5 mg epinefrină. Asocierea se menține și după înlăturarea posibilor factori de confuzie și sugerează necesitatea realizării de noi studii pentru a determina dacă administrarea de epinefrină influențează favorabil supraviețuirea la distanță după SCR¹¹.

Această scurtă trecere în revistă nu acoperă totalitatea progreselor înregistrate în domeniul terapiei intensive cardiovasculare, care devin în mod evident o subspecialitate a cardiologiei medicale. Întârzierea unei recunoașteri administrative nu trebuie să oprească dorința rezidenților și a tinerilor specialiști cardiologi de a dobândi pregătirea multidisciplinară necesară îngrijirii competente a pacienților cardiaci cu nevoi de terapie intensivă.

Conflict de interese: nedeclarat.

Bibliografie

1. Dalmau MJ, Fernandez AB, Kellber H, Bingold T, Moritz A, Stock U. Initiation of an Inter-Hospital ECMO Transfer Program for Patients Suffering From Severe Acute Heart and/or Pulmonary Failure. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67: 329-30.
2. O'Riordan M. FDA approves first implantable device for remotely monitoring HF patients. *Heartwire* [serial online]. 2014 May 28; Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/825805>
3. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9766): 658-66.
4. Reardon M, et al. A Randomized Comparison of Self-Expanding Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Stenosis Deemed at Increased Risk for Surgery 2-Year Outcomes. Presented at ACC March 2015. San Diego, CA.

5. Ricci F, Aquilani R, Radico F, Bianco F, Dipace GG, Miniero E, De Caterina R, Gallina S. Role and importance of ultrasound lung comets in acute cardiac care. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2015; 4 (1): 103-12.
6. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2014; 1: 1-33.
7. Van Herck JL, Claeys MJ, De Paep R, Van Herck PL, Vrints CJ, Jorens PG. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2015; 4 (3): 278-97.
8. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, et al. When and how to administer fluids for resuscitation. *Br J Anaesth* 2014; 113: 735-7.
9. Busko M. Clevidipine Shows Promise for Acute HF with High BP. *Medscape Medical News*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/820377>.
10. Palmerini E, Söderberg S, Mondillo S, Favilli R, Lunghetti S. Effects of levosimendan on heart failure in normotensive patients: Does loading dose matter? *Acute Cardiac Care* 2015; 17(1): 14-19.
11. Dumas F, Bougouin W, Geri G, Lamhaut L, Bougle A, Daviaud A, Morichau-Beauchant T, Rosencher J, Marijon E, Carli P, Jouven X, D. Rea T, Cariou A. Is Epinephrine During Cardiac Arrest Associated With Worse Outcomes in Resuscitated Patients? *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(22): 2360-67.

CARDIOLOGIE DE URGENȚĂ

Rolul biomarkerilor în diagnosticul precoce al sindromului coronarian acut

D. Ținț¹, A. Petriș²

Abstract: Non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and acute coronary syndromes (ACS) continue to represent a high proportion of pathology in patients arriving to emergency room with non-traumatic chest pain. Rapid and accurate diagnosis has a critical role in order to provide prompt and adequate therapy. In this setting, cardiac troponins represent the most used biomarkers, however, their delayed release into the bloodstream is associated with a low sensitivity within the first hours of myocardial injury.

There is a growing interest in alternative biomarkers that might be more sensitive to early myocardial injury and copeptin is one of these, since it peaks very early in 0 to 4 hours after symptoms appear.

Starting with 2009, several studies tried to demonstrate the superiority of adding co-peptin determination to the cardiac troponins in emergency diagnosis protocol of NSTEMI/ACS syndromes. The results are conflicting and, even the combination proved the superiority as compared with solely determination of cardiac troponins, further studies are required in order to find the appropriate cut-off values and parameters allowing a safe and early rule-out of such syndromes.

INTRODUCERE

Pacienții care se prezintă la camera de gardă asociind durere toracică acută și electrocardiogramă (ECG) non-diagnostică pentru sindrom coronarian acut (SCA) trebuie evaluați prompt în vederea diagnosticării corecte și a inițierii precoce a terapiei adecvate.

În aceste situații, biomarkerii (BM) cardiaci dețin un rol important în clarificarea diagnosticului, unii dintre ei oferind și informații prognostice și fiind utili mai apoi în ghidarea terapiei.

Biomarkerul (BM) reprezintă în principal o moleculă dintr-un produs biologic, ce poate fi măsurată cu acuratețe, într-un mod obiectiv și sistematic, și care, în mod ideal, ar trebui să permită:

- stabilirea unui diagnostic precoce (uneori chiar înaintea apariției semnelor și simptomelor caracteristice);
- cuantificarea severității bolii și/sau stratificarea riscului;
- monitorizarea răspunsului la tratament și evoluția procesului patologic¹.

Inițial, dezvoltarea BM cardiaci a vizat facilitarea diagnosticului precoce al evenimentelor cardiace, în special al infarctului miocardic acut (IMA). De la primul BM folosit în acest sens, creatin-kinaza MB (CK-MB), s-a ajuns la descoperirea și dezvoltarea unor BM cu specificitate miocardică înaltă, cum sunt troponinele, mioglobina și, mai nou, troponina cu sensibilitate înaltă (Hs Tn) și co-peptina².

Decelarea nivelelor crescute de troponină T la pacienții cu suspiciune de SCA reprezintă, la ora actuală, standardul de aur în diagnosticul acestei patologii. Cu toate acestea, o valoare normală a troponinelor la prezentarea în unitatea de primiri urgențe (UPU) nu permite excluderea unui SCA la pacientul cu durere toracică debutată la mai puțin de 6 ore de la prezentare³.

Ghidul de management al SCA fără supradenivelare de segment ST, elaborat de către Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), recomandă, cu indicație de clasă I, recoltarea promptă a probelor de sânge pentru determinarea Troponinei T sau I, cu obligativitatea obținerii rezultatului în maximum 60 de minute. Repetarea de-

¹ Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania” Brașov, Clinicile ICCO, Brașov, România

² Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România

▼ Contact address:

Diana Ținț, Universitatea „Transilvania”, str. Nicolae Bălcescu, nr. 56, 500019 Brașov, România.
E-mail: dianatint@gmail.com

terminării după 6-9 ore se indică în situația în care primul rezultat a fost neconcludent.

Același ghid recomandă însă și aplicarea în UPU a protocolului rapid de 3 ore pentru excluderea pacienților cu SCA sau infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI). Conform acestui protocol, dacă la pacienții care se prezintă la camera de gardă cu simptome sugestive pentru SCA și la care prima determinare de troponină este negativă, o determinare consecutivă efectuată la interval de 3 ore este, de asemenea, negativă, SCA poate fi exclus⁴.

DIAGNOSTICUL PRECOCE AL SCA

În ultimii ani, atenția s-a îndreptat asupra unui nou BM - co-peptina C, care ar putea aduce un plus de valoare în diagnosticul precoce al SCA/NSTEMI.

Co-peptina C reprezintă porțiunea terminală a arginin vasopresinei (AVP) și este foarte des utilizată în ultima vreme ca surogat al eliberării acesteia, datorită stabilității plasmatice crescute și a metodelor facile de măsurare.

Spre deosebire de troponine și mioglobină, care sunt markeri înalt specifici ai necrozei miocardice, co-peptina este un marker nespecific al necrozei miocardice, dar care prezintă avantajul unei creșteri foarte precoce a titrului plasmatic după un eveniment acut, cel mai probabil ca urmare a scăderii debitului cardiac și/sau tensiunii arteriale sistemice.

Datorită acestor proprietăți, acest nou BM a fost evaluat deja în numeroase studii împreună cu troponinele, în scopul ameliorării strategiei de evaluare precoce a SCA/NSTEMI.

Începând cu anul 2009, când Reichlin a publicat primul articol referitor la valoarea aditivă a co-peptinei

C în diagnosticul NSTEMI, numeroase alte studii au confirmat această ipoteză, așa cum reiese din **Tabelul 1**.

Există însă și studii care infirmă beneficiul suplimentar al determinării co-peptinei în excluderea cu acuratețe a diagnosticului de NSTEMI și, implicit, a reducerii timpului de ședere în UPU.

Un astfel de exemplu este studiul multicentric CO-PED - MIRRO, publicat în 2014, care a inclus 1.018 pacienți cu durere toracică sugestivă pentru SCA, dar cu ECG non-diagnostică și titru negativ pentru troponina T la prezentare. Valorile cut-off pentru troponină au fost: 0,01 ng/ml pentru TnT, 0,013 ng/ml pentru Hs-cTnT și 0,03 ng/ml pentru TnI, iar valoarea cut-off pentru co-peptină a fost 14 pmol/l.

Deoarece toți pacienții incluși în studiu au avut troponina negativă la înrolare, nu a fost posibilă calcularea VPN și a curbelor ROC pentru combinația co-peptină și troponină, dar în cadrul studiului au fost calculate VPN și capacitatea discriminativă a co-peptinei. Concluzia studiului a fost că determinarea suplimentară a titrului co-peptinei la pacienții cu durere toracică și troponină negativă la prezentare nu a permis infirmarea precoce și în siguranță a NSTEMI¹⁰.

Tot în 2014, însă, Möckel și colab. au finalizat un studiu randomizat pe 902 pacienți, în care au evaluat siguranța externării precoce după infirmarea IMA prin efectuarea unui singur test combinat de troponină și co-peptină în momentul prezentării la UPU, comparativ cu procesul standard de măsurare seriată a titrului troponinei la pacienții cu probabilitate scăzută și intermediară de SCA.

Obiectivul primar a fost reprezentat de rata evenimentelor cardiace majore la 30 de zile de la externare (mortalitatea de toate cauzele, supraviețuirea după

Tabelul 1. Valoarea predictivă negativă a combinației co-peptină - troponină în excluderea SCA/ NSTEMI

Studiu	Nr. de pacienți	Troponina Cut-off	Co-peptina Cut-off	VPN	Pentru infirmare
Reichlin T. 2009 ⁵	407	TnT ≤0,01 μg/l	<14 pmol/l	99,7%	IMA
Keller T. 2010 ⁶	1386	TnI >0,04ng/l	9,8pmol/l	99,0%	IMA
			13 pmol/l	98,3%	IMA
			18,9 pmol/l	98,4%	IMA
			9,8 pmol/l	84,6%	SCA
			13 pmol/l	84,4%	SCA
Charpentier S. 2012 ⁷	641	TnI ≤0,01 μg/l	18,9 pmol/l	83,8%	SCA
			12 pmol/l	97,6%	NSTEMI
			14 pmol/l	97,1%	NSTEMI
Maisel A. 2013 ⁸	1967	TnI >0,04ng/l	25 pmol/l	96,3%	NSTEMI
Duchenne J. 2014 ⁹	102	hsTnT >0,045 μg/l	<14 pmol/l	99,2%	IMA
			12 pmol/l	90,9%	NSTEMI

VPN = valoare predictivă negativă, IMA = infarct miocardic acut, NSTEMI = infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST, TnT = troponina T, TnI = troponina I, hsTnT = troponina T cu sensibilitate înaltă.

moarte subită, IMA, respitalizare pentru SCA, intervenție de revascularizare acută, neprogramată, aritmii amenințătoare de viață). Valorile cut-off ale BM au fost: TnT>30 ng/L, HsTnT>14 ng/L, TnI >45 ng/L și Co-peptina>10 pmol/L. Proporția evenimentelor majore la 30 de zile a fost egală între cele două grupuri (cu test combinat și cu evaluare standard), studiul oferind dovada că titrul negativ al troponinei și co-peptinei la prezentarea în UPU este util pentru identificarea pacienților cu durere toracică ce pot fi externați precoce și în siguranță¹¹.

Dintr-o meta-analiză publicată anul trecut reiese că determinarea suplimentară a Co-peptinei ameliorează semnificativ sensibilitatea troponinei (de la 0,87 la 0,96), dar cu prețul scăderii specificității (de la 0,84 la 0,56). Conform acestei meta-analize, care a inclus 15 studii ce au totalizat împreună 8.740 de pacienți, evaluarea combinată a celor doi biomarkeri pare a fi insuficientă pentru a putea exclude în siguranță NSTEMI în practica de zi cu zi.

De asemenea, co-peptina pare a avea doar o modestă sensibilitate și specificitate și nu poate fi utilizată ca test unic pentru infirmarea IMA¹².

În încercarea de a găsi combinația perfectă de BM care să ne permită scurtarea timpului de diagnostic pentru NSTEMI și/sau SCA, cercetările se îndreaptă spre noi combinații multiple de BM: adăugarea la co-peptină și troponină I a unui BM al ischemiei miocardice: high fatty acid binding protein (H-FABP). Această triplă combinație a atins o VPN de 95,8% (92,8-97,8) pentru excluderea IMA la pacienții cu durere toracică și debut mai recent de 3 ore de la prezentarea în UPU, în comparație cu VPN de 84,6% (79,4-88,9) obținută prin utilizarea singulară a troponinei I. Validarea acestei combinații necesită însă evaluarea în studii mai ample pe cohorte mai largi de pacienți¹³.

ROLUL PROGNOSTIC

Utilitatea co-peptinei determinată la prezentarea în UPU ca marker de evaluare a prognosticului pe termen scurt a fost evaluată într-un studiu multicentric randomizat, ale cărui rezultate au fost publicate, de asemenea, anul trecut¹⁴. Cut-off point-ul utilizat pentru co-peptină a fost 25,9 pmol/l. Pacienții au fost urmăriți 2 luni pentru a identifica efectele adverse la 30 de zile. La pacienții cu NSTEMI, titrul crescut al co-peptinei la prezentare s-a asociat cu risc crescut de deces la o lună, dar asocierea dispare după efectuarea ajustărilor statistice pentru ceilalți factori de risc și pentru titrul troponinei. Astfel, conform acestui studiu, determinarea co-peptinei la prezentarea în UPU nu aduce nicio

informație suplimentară față de determinarea troponinei la pacienții cu durere toracică.

CONCLUZII

Identificarea precoce a infarctului miocardic NSTEMI în rândul pacienților cu durere toracică este esențială în instituirea precoce a tratamentului specific.

Eliberarea întârziată în circulația sanguină a markerilor de necroză miocardică explică performanța diagnostică slabă a determinărilor convenționale ale titrului troponinei la această categorie de pacienți cu debut recent al durerii toracice.

Co-peptina pare a constitui o alternativă atractivă, mai ales datorită eliberării precoce, stabilității plasmatice și a dezvoltării tehnicilor necesare unei dozări precise și reproductibile.

Numeroase studii evidențiază o înaltă putere predictivă negativă a măsurătorii combinate a troponinelor și co-peptinei în infirmarea diagnosticului de NSTEMI la pacienții cu durere toracică care se prezintă la UPU.

Această strategie pare, însă, a nu întruni criteriile de sensibilitate și specificitate necesare pentru infirmarea rapidă și în siguranță a NSTEMI, dar și limitare a staționării la camera de gardă în așteptarea celei de-a doua determinări a titrului troponinei.

Conflict de interese: nedeclarat.

Bibliografie

1. Kossaiy A, Garcia A, Succar S, et al. STAR-P Consortium. Perspectives on the Value of Biomarkers in Acute Cardiac Care and Implications for Strategic Management. *Biomarker Insights* 2013; 8: 115–26.
2. McLean AS, Huang SJ. Cardiac biomarkers in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2012; 2: 8–11.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2551–67.
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2999–3054.
5. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 60–8.
6. Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(19): 2096–106.
7. Maisel A, Mueller C, Neath SX, et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(2): 150–60.
8. Charpentier S, Maupas-Schwalm F, Cournot M, et al. Combination of copeptin and troponin assays to rapidly rule out non-ST elevation myocardial infarction in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2012; 19(5): 517–24.
9. Duchenne J, Mestres S, Dublanquet N, et al. Diagnostic accuracy of copeptin sensitivity and specificity in patients with suspected non-ST-

- elevation myocardial infarction with troponin I below the 99th centile at presentation. *BMJ Open* 2014; 4(3): e004449.
10. Llorens P, Sánchez M, Herrero P, et al. COPED study investigators. The utility of copeptin in the emergency department for non-ST-elevation myocardial infarction rapid rule out: COPED-MIRRO study. *Eur J Emerg Med* 2014; 21(3): 220-9.
 11. Möckel M, Searle J, Hamm C, et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2015 7; 36(6): 369-76.
 12. Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO, et al. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014; 3(1): 18-27.
 13. Jacobs LH, van Borren M, Gemen E, et al. Rapidly rule out acute myocardial infarction by combining copeptin and heart-type fatty acid-binding protein with cardiac troponin. *Ann Clin Biochem* 2015 Mar 2 pii: 0004563215578189
 14. Sánchez M, Llorens P, Herrero P, et al, COPED- PAO study investigators. The utility of copeptin in the emergency department as a predictor of adverse outcomes in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the COPED-PAO study. *Emerg Med J* 2014; 31(4): 286-91.

CARDIOPATIE ISCHEMICĂ

Progrese în cardiopatia ischemică

C. Nicolae¹, A. Mereuță²

DATE EPIDEMIOLOGICE

Bolile cardiovasculare reprezintă, se arată într-un document publicat în noiembrie 2014, principala cauză de deces în Europa, fiind responsabile de peste 4 milioane de evenimente anual. Dintre acestea, 1,48 milioane apar înaintea vârstei de 75 de ani, cu un procent mai mare pentru femei – 51%, față de bărbați – 42% (Figura 1)¹. În același document, se precizează că mortalitatea prin bolile cardiovasculare variază în țările din Europa, după cum se observă în Figura 2.

Pentru țările din zona estică, decesele cauzate de boala cardiacă ischemică (BCI) la bărbații din grupa de vârstă 55-60 de ani sunt mai numeroase decât la băr-

bații din Franța, cu 20 de ani mai vârstnici. În privința BCI, numărul anual de decese este de 1,8 milioane, cu o rată a mortalității similară la bărbați și femei, de 21%, respectiv 20% (Figura 2).

Un alt studiu epidemiologic, publicat în iunie 2015, care analizează prevalența și mortalitatea prin BCI pe glob, arată că, după 1990, există o corelație pozitivă între mortalitatea prin BCI și venitul mediu, pentru ca, după anul 2010, să se înregistreze o scădere semnificativă a mortalității prin aceleași afecțiuni, în țările cu venit ridicat și o menținere constantă față de anii '90, a numărului de decese favorizate de aceleași cauze în țările cu venit mediu sau scăzut (Figura 3)².

GHIDURI DE PRACTICĂ MEDICALĂ

Documentele științifice publicate în ultimul an, 2014-2015, având ca temă cardiopatia ischemică sunt nu-

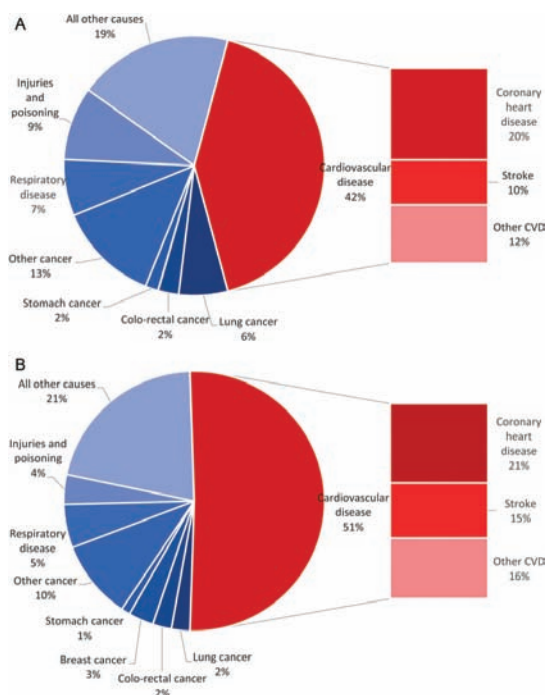


Figura 1. Proportia cauzelor majore de deces Europa, la bărbați (A) și femei (B), la nivelul ultimului an cu date disponibile. Sursa: Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Reprodus după (1).

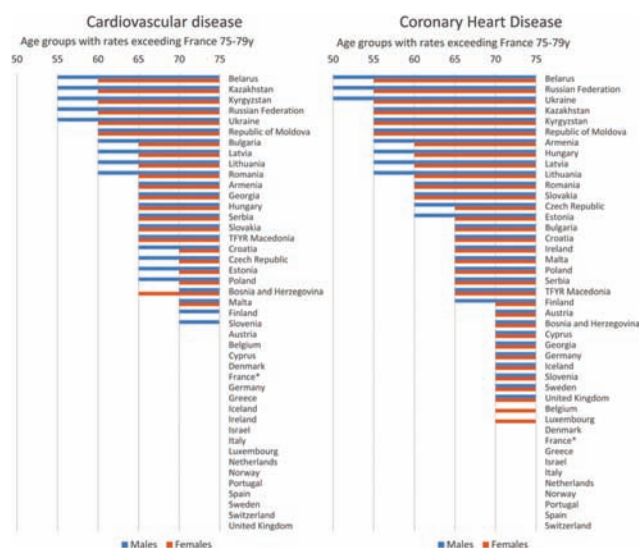


Figura 2. Inegalitățile în rata decesului prematur: grupe de vârstă pentru care ratele de boli cardiovasculare și cardiopatie ischemică din fiecare țară sunt similare sau mai mari față de grupa 75-79 de ani din Franța. Reprodus după (1).

¹ Spitalul „Prof. Th. Burghele”, București, România

² Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare “Prof. C.C. Iliescu”, București, România

✉ Contact address:

C. Nicolae

E-mail: dr_camelia_nicolae@yahoo.com

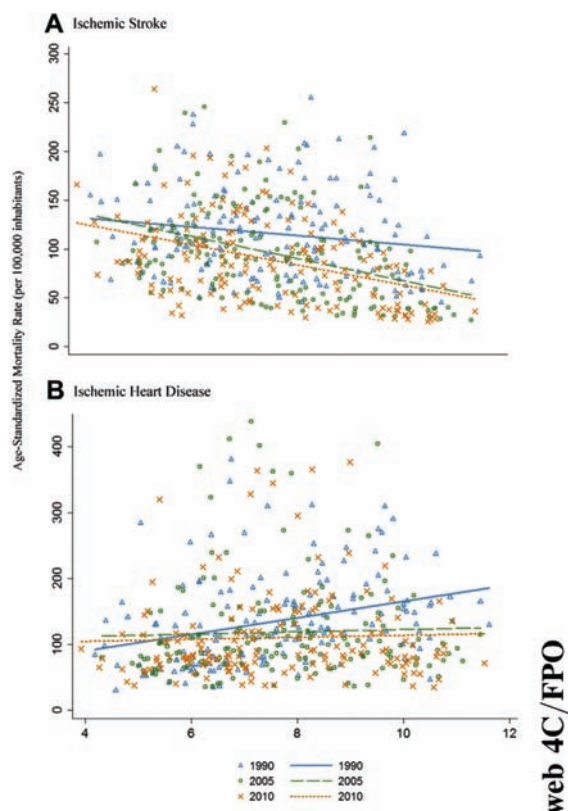


Figura 3. Mortalitatea la 100.000 de locuitori standardizată cu vârsta pentru cardiopatie ischemică (CI) și accident vascular cerebral (AVC) în funcție de Produsul Intern Brut (PIB) în 1990, 2005 și 2010. Corelația este liniară în 2005 și 2010 pentru AVC și în 1990 pentru CI, însă este semnificativ diferită între 1990 și 2005 pentru AVC și între 1990 și 2005 și între 1990 și 2010 pentru CI. Reprodus după (2).

meroare; o atenție sporită merită acordată ghidurilor clinice de practică medicală. Dintre acestea, un rol important revine Ghidului de Revascularizare Miocardică, publicat sub egida *Societății Europene de Cardiologie*. Documentul a fost elaborat consecutiv publicării unor studii și trialuri clinice intervenționale și chirurgicale care au impus unele modificări față de ghidul din 2010³. Astfel, durata tratamentului dublu antiplachetar postintervențional, la bolnavii coronarieni stabili, a fost modificată în funcție de tipul de implant coronarian: 6 luni pentru stenturile active farmacologic și cel puțin o lună pentru stenturile metalice simple. Pentru stenturile farmacologic active din noua generație, durata terapiei antiplachetare duble a fost stabilită la maxim 6 luni pentru bolnavii cu risc mare de sângerare. De asemenea, în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, inhibitorii IIb/IIIa sunt plasați în clasa de recomandare III, - practic contraindicați - pentru administrarea înainte de procedură; de asemenea, aceeași recomandare, clasa III, pentru prasugrel utilizat ca pre-tratament în NSTEMI.

În sindroamele coronariene cu supradenivelare de segment ST - STEMI - principala modificare o reprezintă bivaluridina care trece de la clasa I la clasa IIa (trialurile HEATPPCI și EUROMAX), iar heparina nefracționată a primit nivel de indicație I cu doza de 70-100 U/kg ca monoterapie și 50-70 U/kg la pacienții care primesc și tratament cu blocanți IIb/IIIa. De asemenea, prasugrel și ticagrelor sunt preferați la clasa de inhibitori P2Y₁₂; clopidogrel devine eligibil doar în condițiile în care medicamentele menționate nu sunt disponibile.

În privința tipului de revascularizare ales, ghidul repară nedreptatea din 2010, recomandând angioplastia coronariană pentru boala uni-, bi- sau triconariană și pentru stenozele de trunchi comun, atunci când scorul SYNTAX arată risc scăzut sau mediu. Scorul SYNTAX utilizează pentru calcul: segmentul coronarian afectat, tipul de dominanță coronariană, leziunile de trifurcație, bifurcație și ostiale, tortuozitatea și lungimea leziunii coronariene, calcificarea, prezența trombului și a leziunilor difuze distal de obstrucție.

O recomandare importantă o reprezintă, în cazul bolnavilor diabetici, alegerea revascularizației chirurgicale pentru leziunile multivasculare în boala stabilă și cu risc chirurgical acceptabil. Documentul publicat nu recomandă, în cazul sindromului coronarian acut cu insuficiență cardiacă, utilizarea de rutină a balonului de contrapulsatie aortică cu excepția suportului circulator pe termen scurt.

Un alt document științific important publicat în cursul anului 2015 îl reprezintă *Recomandările de tratament ale bolii coronariene în funcție de rezerva de flux coronarian*⁴.

Se definește astfel rezerva de flux coronarian ca pe un test diagnostic bazat pe evidențe care evaluează semnificația fiziologică a stenozei coronariene. Rezerva de flux coronarian este un indice de presiune și reprezintă fluxul coronarian maxim în prezența leziunii coronariene, raportat la fluxul coronarian maxim pe acel segment în absența stenozei. Recomandarea de revascularizație se formulează în prezența unui raport mai mic de 0,80; la o valoare mai mare de 0,80, se recomandă tratament medicamentos. Pentru a induce vasodilatație și, în consecință, flux coronarian crescut se recomandă utilizarea adenozei; rezultatele obținute reprezintă valori similare indiferent de calea de administrare a adenozei, periferică sau venoasă centrală. Validitatea testului nu este confirmată în sindroamele coronariene acute, posibil datorită răspunsului farmacologic redus cauzat de obstrucția microvasculară în

artera stenozată și valori fals negative ale rezervei de flux. De asemenea, în sindroamele coronariene acute STEMI, testul nu poate fi utilizat pentru vasul obstruat, însă poate fi util pentru vasele noninfarctate în intenția de revascularizație tardivă la distanță de procedura de urgență.

Rezerva de flux coronarian cuprinsă între 0,81 și 0,85 asociază un risc mai mare de evenimente cardiace adverse pe termen lung față de valorile apropiate de normal 0,91-1. Documentul mai precizează că valoarea limită de 0,80 reprezintă o zonă de tranziție către fluxul coronarian patologic și că parametrii clinici specifici fiecărui pacient influențează valoarea sa.

Documentul subliniază importanța unui trial în sindroamele coronariene NSTEMI care să impună ghidarea tratamentului în funcție de rezerva de flux coronarian.

Tot în cursul anului 2015, se publică un document al experților Societății și Colegiului American de Cardiologie și al Societății de Hipertensiune Arterială privind tratamentul hipertensiunii arteriale la bolnavii cu boală coronariană ischemică.

Principalii factori genetici și de mediu acceptați în lumina actualului document implicați în patogenia hipertensiunii arteriale sunt reprezentați de: tonusul simpatic, sistemul renină-angiotensină-aldosteron, peptizii natriuretici, factorii vasodilatatori și de creștere, citokinele inflamatorii, rigiditatea vasculară, disfuncția endotelială. Statisticile evocate de către experți arată că o scădere de 10 mmHg a tensiunii arteriale sistolice asociază o scădere cu 50-60% a riscului de mortalitate prin accident vascular și cu 40-50% a riscului de deces prin boală coronariană. Experții recomandă, în general, pentru bolnavii coronarieni, care asociază hipertensiune arterială, o țintă terapeutică a tensiunii arteriale <140/90 mmHg; pentru bolnavii cu infarct miocardic și/sau accident vascular în antecedente, ateromatoză carotidiană, boală periferică aterosclerotică și anevrism abdominal, o tensiune mai mică de 130/80 mmHg. La bolnavii peste 80 de ani cu hipertensiune arterială și boală coronariană se recomandă o țintă terapeutică a tensiunii arteriale mai mică de 150/90 mmHg. Pentru bolnavii cu sindrom coronarian acut și hipertensiune arterială, se recomandă prescrierea unui betablocant în 24 ore de la prezentare; pentru formele stabile de boală coronariană, se recomandă betablocant și adăugarea unui inhibitor al enzimei de conversie, dacă asociază infarct miocardic în antecedente, insuficiență ventriculară stângă, diabet zaharat sau insuficiență renală cronică.

TRIALURI REPREZENTATIVE

În contextul lucrărilor științifice publicate recent, merită menționate câteva trialuri clinice importante. Astfel, trialul PROMISE - *Prospective Multicenter Imaging Study for Chest Pain Evaluation* - a avut ca obiectiv supravegherea evoluției bolnavilor cu durere toracică și care au fost inițial investigați anatomic sau funcțional⁵. Studiul pornește de la constatarea performanței angiotomografiei computerizate coronariene (CTA) în decelarea leziunilor coronariene nonobstructive, reducând astfel numărul de investigații invazive. Ipoteza de lucru a fost reprezentată de estimarea că bolnavii testați anatomic ar avea o evoluție superioară bolnavilor testați funcțional. Studiul s-a desfășurat în America de Nord și a cuprins la înrolare 193 de centre. Criteriile de includere au fost prezența simptomelor sugestive bolii coronariene la subiecți nediagnosticați anterior, subiecți cu durere toracică cu vârstă peste 56 de ani la bărbați și 64 de ani la femei, vârstă între 45-54 de ani la bărbați sau 50-64 de ani la femei; subiecții incluși în studiu prezentau cel puțin un factor de risc cardiovascular. Au fost excluși bolnavii instabili hemodinamic, sindroamele coronariene acute, investigațiile pentru depistarea ischemiei coronariene efectuate recent sau alte comorbidități care să afecteze randomizarea riguroasă. După includerea în studiu, bolnavii au fost randomizați pentru evaluare anatomică CTA sau funcțională; evaluările funcționale au constat în test de efort electrocardiografic, teste de stres fizic sau farmacologic, nucleare sau ecocardiografice. Vizitele de follow-up au fost la 2 luni la centru de recrutare și, ulterior, la fiecare 6 luni-minim 1 an prin telefon/mail. Includerea bolnavilor a început în 2010 și a fost completată în 2013. End point-ul primar a fost compozit pentru mortalitate de orice cauză, evenimente cardiovasculare majore, infarct miocardic, spitalizare pentru angina instabilă și complicațiile majore pentru testele diagnostic: accident vascular, sângerări majore, insuficiență renală, șoc anafilactic apărute în primele 72 de ore de la testare. A mai fost cuantificată doza totală de expunere la radiații și care a fost definită ca doză totală de expunere la toate investigațiile efectuate. Leziunile coronariene neobstructive au fost definite ca absența unei stenoze mai mari de 50% în orice vas epicardic inclusiv ramuri colaterale mai mari de 2 mm.

Pentru analiza statistică, board-ul studiului a estimat că înrolarea unui număr de minim 10.000 de pacienți va conferi studiului o putere statistică de 90% de a detecta o reducere cu 20% a end point-ul primar în grupul testat anatomic în comparație cu grupul testat

funcțional. Rezultatele trialului arată o perioadă medie de supraveghere de 25 de luni care a cuprins 10.003 pacienți; perioada maximă de supraveghere a fost de 50 de luni. Lotul de bolnavi analizat a avut o vârstă medie de $60,8 \pm 8,3$ ani și 52,7% a fost constituit din femei; din numărul total de pacienți 22,6% au aparținut unui grup etnic minoritar. Includerea în lotul de studiu respectând criteriul vârstei a fost întâlnit la 2,6% din pacienți, iar restul au asociat cel puțin un factor de risc cardiovascular, astfel că 67,6% au prezentat un scor de risc cardiovascular de 7,5% sau mai mare la 10 ani. Toți bolnavii au fost simptomatici: durere toracică 72,7%, dispnee 14,9%, iar procentul rezidual 12,5% a fost reprezentat de oboseală, durere în membrul superior sau umăr, palpitații, amețeli, cefalee, durere în gât sau mandibulă. Probabilitatea pretest de boală coronariană a fost de $53,3 \pm 21,4\%$. Pentru investigația anatomică au fost randomizați 4.996 de pacienți dintre care 93,8% au efectuat evaluarea CTA inițial ca prim test și 6,2% ca testare ulterioară. Pentru testarea funcțională au fost randomizați 5.007 pacienți dintre care 93,7% au fost testați inițial și 6,3% ca testare ulterioară. Rezultatele investigațiilor au fost pozitive pentru boală coronariană la 10,7% din bolnavii testați anatomic și la 11,7% din bolnavii testați funcțional. Rata evenimentelor end-point primar a fost 3,3 % pentru cei testați anatomic și 3,5% pentru cei testați funcțional. End-point-ul secundar pentru evoluția pacienților care nu au prezentat leziuni obstructive a fost de 6,6% în grupul CTA și 7,1 % în cel testat funcțional. La 12 luni, riscul de deces sau infarct miocardic nonfatal a fost mai scăzut în grupul testat anatomic.

Analizând rezultatele, autorii studiului arată în concluzie că, în ciuda prezenței unui risc intermediar mediu, rata de evenimente a fost mai scăzută decât cea estimată. Acest lucru ar părea că se datorează ratei crescute de utilizare a medicației, în special statine dar și probabil măsurilor luate în ultimul deceniu pentru ameliorarea supravegherii bolilor cardiovasculare. Concluzia principală a studiului a fost aceea că, în grupul testat anatomic rata de revascularizare a fost de 6,2% față de 3,2% pentru grupul testat funcțional. Bolnavii simptomatici testați angiotomografic ca strategie inițială nu au asociat o evoluție clinică mai bună la 2 ani.

Un alt studiu, IMPROVE-IT, publicat în iunie 2015, este un trial randomizat dublu orb, condus de un board internațional din care fac parte și membri ai grupului TIMI, și a constatat în comparația dintre administrarea unei combinații formate din simvastatin 40 mg și ezetimib 10 mg, față de simvastatin 40 mg plus placebo,

la pacienții cu sindrom coronarian acut⁶. Obiectivul primar a fost compozit și a constatat în decesul cardiovascular, infarctul miocardic nonfatal, angina instabilă necesitând spitalizare, revascularizație coronariană și accident vascular. Rezultatele studiului au constatat în includerea a 18.144 de pacienți în perioada 2005-2010, repartizați la 1147 de centre din 39 de țări. Bolnavii au fost randomizați pentru monoterapie cu simvastatin sau dublă asociație ezetimib+simvastatin, în proporție egală. Componenta trialului a fost 24% femei, iar vârsta medie a subiecților din studiu 64 de ani. De menționat că la înrolare pacienții au prezentat valori ale LDL colesterol în limitele recomandate de ghid, cu sau fără tratament hipocolesterolemiant.

Din punct de vedere al nivelului plasmatic al colesterolului total, trigliceride, HDL-colesterol, apolipoproteina B și proteina C înalt reactivă, s-au înregistrat valori semnificativ statistic mai scăzute la bolnavii cu terapie asociată. Din punct de vedere al obiectivului primar, rata de deces prin boli cardiovasculare și de orice cauză, au prezentat valori similare. Riscul pentru orice tip de infarct miocardic a fost mai scăzut în grupul cu dublă medicație, de asemenea riscul de accident vascular.

A fost înregistrat un risc nesemnificativ mai crescut de accident hemoragic în grupul ezetimib+simvastatin față de grupul simvastatin. Rata compozită de deces prin cauză cardiovasculară, infarct miocardic și accident vascular a fost mai scăzută cu 1,8 procente în grupul cu dublă medicație; de asemenea, rata de evenimente cardiovasculare a fost semnificativ mai redusă în același grup. Beneficiile apar mai exprimate la bolnavii cu diabet și la pacienții peste 75 de ani. Întreruperea medicației s-a produs în procent egal la ambele grupe 10,1% monoterapie și 10,6% grupul cu dublă terapie.

Concluzia autorilor studiului este că adăugarea ezetimib unei statine – simvastatin la pacienții stabili, cu sindrom coronarian acut recent și care au prezentat valori ale LDL colesterol în limitele recomandate de ghid, beneficiază de reducerea riscului de evenimente cardiovasculare. Aceasta pledează pentru teoria care consideră că riscul cardiovascular scade odată cu nivelului colesterolului și nu neapărat prin efectele pleiotrope ale statinelor.

Trialul PEGASUS a fost comunicat în martie 2015, cu prilejul întâlnirii anuale *American College of Cardiology* din San Diego California⁷. Ipoteza de lucru a fost reprezentată de scăderea incidenței evenimentelor cardiovasculare majore pe termen lung la bolnavii cu infarct miocardic, după adăugarea ticagrelor la terapia

standard, inclusiv aspirină. Designul studiului a cuprins bolnavi stabili cu infarct în antecedente și cel puțin un factor de risc cardiovascular, care au fost randomizați pentru 3 grupe: ticagrelor 90 mg x2/zi, ticagrelor 60 mg x2/zi și placebo. Bolnavii au primit și aspirină 75-150 mg/zi asociată terapiei standard. Vizitele de follow-up au fost la 4 luni, 1 an și 6 luni.

Criteriile de includere au fost vârsta peste 50 de ani asociind cel puțin unul din următoarele: diabet zaharat, infarct în antecedente cu cel puțin un an înainte de includere, toleranță la aspirină, boală coronariană multivasculară. End-pointul primar a fost decesul cardiovascular, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral iar end-point-ul secundar mortalitatea generală. Obiectivele de siguranță au fost sângerările majore, hemoragii intracraniene, sângerări fatale, alte efecte adverse. Numărul mare de bolnavi randomizați reprezintă unul din meritele studiului, faptul în sine conferind o putere statistică crescută trialului; au fost randomizați 21.162 de pacienți din 31 de țări, pe mai multe continente, care au cuprins 1.162 de centre de înrolare.

Bolnavii au fost monitorizați minim 16 luni și maxim 6 ani; de la debutul infarctului și până la sfârșitul perioadei de follow-up 90% dintre subiecți au fost monitorizați între 3 și 6 ani, restul de 10% cuprinzând bolnavii care nu au atins minim 3 ani de supraveghere, fie au depășit 6 ani. În privința distribuției infarctului miocardic, acesta a fost în proporție de 53% STEMI și 41% NSTEMI; la 6% dintre pacienți nu a fost posibilă precizarea tipului de infarct. La 40% dintre pacienți, infarctul miocardic a fost prezent între 4 și 5 ani anterior înrolării în trial. Din punct de vedere al medicației, 99,9% din bolnavi au urmat tratament cu statină, 93% betablocante, 82% și 80% inhibitori ai enzimei de conversie, respectiv, de receptor de angiotensină. Pentru brațele din trial la care pacienții au primit ticagrelor, indiferent de doză, mortalitatea cardiovasculară, din perspectiva end-point-ului primar, a fost similară: 7,8%, semnificativ statistic mai redusă comparativ cu mortalitatea grupului placebo 9%. Decesul coronarian la cele 3 grupuri ticagrelor 90 mg, ticagrelor 60 mg și placebo a fost 5,6%, 5,8%, respectiv 6,7%, iar decesul de orice cauză 5,2%, 4,7%, respectiv 5,2%. Au mai fost raportate și alte adverse, bradiaritmii și gută, însă diferențele față de grupul placebo nu au prezentat semnificație statistică.

Sângerările majore au fost 2,6%, 2,3%, respectiv 1,1%, sângerările minore 1,3%, 1,2% și 0,4%, iar sângerările fatale 0,1%, 0,3% și în grupul placebo 0,3%. Ca efecte adverse, autorii studiului au raportat dispnee cu

frecvență de 18,9%, 15,8% și placebo 6,4%. În concluzie, trialul PEGASUS a arătat 1 – reducerea riscului de mortalitate cardiovasculară, infarct miocardic și accident vascular prin adăugarea ticagrelor la tratamentul standard, inclusiv aspirina, 2 – eficiența ticagrelor a fost dovedită pentru ambele componente fatale și nefatale ale obiectivului primar, 3 – ticagrelor crește riscul de sângerări majore dar nu fatale sau intracraniene, 4 – ambele doze au eficiență similară, însă sângerarea și celelalte efecte secundare tind să fie mai puțin frecvente la doza de 60 mg x2/zi, ceea ce pune discuție dacă doza standard de ticagrelor nu ar trebui să fie cea de 60 mg.

Un alt studiu, publicat în decembrie 2014, a vizat asociația dintre angina pectorală și evoluția bolnavilor cu insuficiență cardiacă; este vorba despre un substudiu desprins din trialul CORONA - *Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure*⁸. Analiza este retrospectivă și cuprinde 4878 de pacienți separați în 3 brațe: grupul A - 1240 de pacienți fără angină pectorală și fără istoric de angină pectorală la baseline, grupul B - 1353 de pacienți cu istoric de angină pectorală, dar fără durere toracică la baseline și grupul C - 2285 de pacienți cu durere toracică și istoric de angină. Analizele statistice utilizate au arătat că grupele A și C au prezentat un risc crescut pentru infarct miocardic nonfatal, angină instabilă și revascularizare miocardică. Nu au fost înregistrate diferențe între grupuri în ce privește mortalitatea cardiovasculară și generală la baseline.

Tot din trialul CORONA, a fost publicat un alt substudiu, care analizează asociația dintre polimorfismul situsurilor nucleotidice cromozomiale asociate cu riscul de boală coronariană și severitatea și prognosticul insuficienței cardiace de etiologie ischemică⁹. Pornind de la această ipoteză de lucru, autorii cercetării analizează polimorfismul genomic al unui nucleotid cu 7 situsuri cromozomiale asociate cu riscul de boală coronariană ischemică. Metodologia lucrării a constatat în analiza a 3320 de pacienți participanți în CORONA având ca obiectiv primar compozit timpul până la primul eveniment fatal cardiovascular, infarctul miocardic nonfatal și accidentul vascular nonfatal și ca obiectiv secundar mortalitatea și spitalizarea prin insuficiență cardiacă. Autorii raportează în concluzia substudiului că niciuna din variantele genetice asociate cu riscul de boală coronariană nu se asociază cu severitatea și evoluția insuficienței cardiace. A fost izolată o asocierie între situsul p1333 și mortalitatea de cauză generală, însă observația trebuie confirmată și de alte studii.

ALTE STUDII

Programul european de prevenție a bolilor cardiovasculare – EUROASPIRE – a publicat în februarie 2015 un raport – EUROASPIRE 4 – privitor la screeningul diabetului zaharat la bolnavii cu boala coronariană ischemică¹⁰. Studiul a cuprins 24 de țări europene și s-a desfășurat în 79 de centre între mai 2012 și aprilie 2013. Au fost incluși pacienți cu vârste mai mari de 18 ani și mai mici de 80, cu boală coronariană diagnosticată și cu procedură de revascularizație intervențională sau chirurgicală, infarct miocardic acut sau ischemie acută. Bolnavii au efectuat glicemie a jeun, test de încărcare cu glucoză cu recoltare la 2 ore de la administrare și hemoglobină glicozilată. Au fost evaluați 7.395 de pacienți dintre care 5.395 nu au prezentat antecedente de diabet, la 74% dintre aceștia fiind disponibile informații legate de glicemia a jeun, testul de încărcare cu glucoză și hemoglobina glicozilată. Din acest număr, 1.184 au prezentat diabet zaharat, nedetectat anterior. Respectând criteriile ambelor autorități de diagnostic, 29% din bolnavii studiați au prezentat diabet recent diagnosticat. Riscul de diabet a fost diferit diagnosticat: conform criteriilor ADA 60% din pacienți au prezentat un risc crescut, în timp ce recomandările OMS au diagnosticat un procent de 46% de pacienți cu risc înalt pentru afecțiune.

Studiul atrage atenția că cel mai mare număr de bolnavi coronarieni cu diabet zaharat a fost detectat utilizând testul de încărcare cu glucoză și se observă o supraestimare a anomaliilor plasmatică ale glucozei conform recomandărilor ADA.

Printre studiile și lucrările științifice publicate recent referitoare la prezența bolii coronariene ischemice la femei, se regăsește un studiu care monitorizează evoluția la un an a femeilor cu manifestări de ischemie coronariană și fără leziuni obstructive. Este vorba despre studiul „Evaluarea Sindromului de Ischemie la Femei” și care urmărește evoluția la un an de la efectuarea rezonanței magnetice (RM) cu captare tardivă¹¹. Captarea tardivă de Gadolinium a fost considerată ischemică, dacă distribuția captării a fost subendocardică și nonischemică, dacă deficitul de captare a fost transmural. Au fost analizate imaginile RM la un grup de 173 de pacienți care au repetat la un an investigația dintre care 8% au prezentat captare tardivă la ambele evaluări; 1,7% dintre acestea având captări tardive recent apărute.

Concluzia studiului a fost că pacientele care prezentau captări tardive de Gadolinium nu au acuzat semne clinice de infarct ceea ce ar putea sugera că leziunea miocardică este subdiagnosticată la aceste paciente.

În privința sindroamelor coronariene acute la femei, o metanaliză publicată recent propune o retrospectivă a trialurilor din ultimii 17 ani, care au avut ca obiectiv sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST¹².

Scopul principal al studiului constă în evaluarea tendințelor și stratificări după sex a înrolării, caracteristicilor, tratamentului și evoluției pacientelor incluse în trialuri. Metodologia a constatat în utilizarea unor modele statistice complexe pentru analiza pacienților incluși în trialuri de fază 3, publicate în perioada 1994-2010. Rezultatele studiului relevă un număr total impresionant de pacienți analizați – 76.148 de subiecți cu sindrom coronarian acut NSTEMI. Dintre aceștia 33,3% au fost femei cu o vârstă în medie cu 4-5 ani mai mare decât a bărbaților incluși: 68, respectiv 64 de ani. Femeile au prezentat mai frecvent diabet zaharat, hipertensiune și insuficiență cardiacă. Bărbații au prezentat mai frecvent infarct miocardic în antecedente și proceduri de revascularizație. Scorul GRACE a crescut pe parcursul perioadelor de includere pentru ambele sexe cu o prezență mai frecventă în studii a pacienților mai în vârstă care asociau mai multe comorbidități. Utilizarea angioplastiei coronariene și a terapiei medicamentoase la externare cu inhibitori ai enzimei de conversie, blocanți de receptor de angiotensină, betablocanți și statine, au crescut pe parcursul timpului pentru ambele sexe. Curbele Kaplan Meier de mortalitate la 6 luni au scăzut de la 7% la 4,5% la femei și de la 6,3% la 3,1 % la bărbați în intervalul de timp analizat în studiu. Autorii estimează în finalul studiului că proporția de femei cuprinsă în studii în perioada menționată rămâne constantă, însă utilizarea recomandărilor de ghid bazate pe evidență clinică, dar și evoluția s-au ameliorat în acest interval.

TERAPII ALTERNATIVE

Terapii alternative nonfarmacologice utilizate în tratamentul ischemiei coronariene se menționează studiul RAMSES, care utilizează ocluzia intermitentă prin presiune controlată a sinusului coronarian în infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST¹³. Studiul pornește de la constatarea că 40% din pacienții care efectuează angioplastie primară în STEMI, asociază diminuarea perfuziei miocardice și, în consecință, o evoluție clinică nefavorabilă. Principiul metodei utilizate în studiu constă în aplicarea la nivelul sinusului venos a unei presiuni intermitente controlate în scopul ameliorării perfuziei microvasculare după angioplastie cu ajutorul unui cateter cu balon. Procedura urmărește efectele asupra dimensiunii infarctului și funcției miocardice. Metodologia studiului a constatat în includerea

a 30 de pacienți cu angioplastie eficientă după STEMI și efectuarea manevrei timp de 90 de minute. Dimensiunea infarctului și funcția miocardului au fost evaluate cu ajutorul rezonanței magnetice la 2-5 zile și 4 luni de la efectuarea angioplastiei. Rezultatele au fost comparate cu un lot control; acestea au arătat că în ansamblu nu au existat deosebiri în dimensiunea infarctului și funcția miocardică între bolnavii care au efectuat procedura și cei din grupul de control. Analizând, însă, rezultatele prin compararea valorii presiunii de ocluzie, autorii studiului au semnalat creșterea diminuării diametrului infarctului pentru bolnavii care au efectuat presiuni mai ridicate de ocluzie față de cei cu presiuni mai reduse și cu cei din lotul control.

Din aceeași perspectivă a terapiei moderne a bolii coronariene poate fi citat și trialul TECAM (*Sex Stratified Trends in Enrollment, Patients Characteristics Treatment and Outcomes among Non ST - Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Patients*), publicat în 2015¹⁴.

Studiul are ca obiectiv tratamentul bazat pe celule stem în infarctul miocardic acut STEMI. Principiul metodei a constat în administrarea intracoronariană de celule monoclonale din măduva osoasă autologă și administrarea subcutană de factor de stimulare a coloniilor de granulocite.

Studiul compară pentru prima dată eficiența celor două metode separat și combinate în asociație cu tratamentul standard. Metodologia a constat în randomizarea a 120 de pacienți după efectuarea angioplastiei primare pentru cele două metode, separat, combinate și pentru tratament convențional; s-au obținut, astfel, 4 grupe de studiu.

Administrarea injectabilă intracoronariană de celule stem medulare s-a efectuat în ziua a 3-a până la ziua 5, iar administrarea de factor stimulant pentru granulocite s-a efectuat cu o doză de 10 gama pe kg corp subcutan, începând cu prima zi și continuând până în ziua a 5-a. End point-ul primar a constat în evaluarea fracției de ejeție și a volumului telesistolic la un an. Estimarea a fost efectuată prin rezonanță magnetică la ambele momente.

Rezultatele studiului au relevat o creștere față de baseline cu $4\pm 6\%$ a fracției de ejeție pentru toți bolnavii fără diferențe între cele 2 grupuri de bolnavi. Bolnavii tratați prin cele 2 metode separat sau combinate au prezentat o reducere minoră a ariei infarctului față de lotul control, care nu a prezentat, însă, semnificație statistică.

Din punct de vedere al investigațiilor moderne utilizate în diagnosticul bolilor coronariene, merită amintită folosirea din ce în ce mai frecventă a tomografiei prin coerență optică, care reprezintă o modalitate intra-

vasculară de obținere a imaginilor în practica clinică. Procedura permite o rezoluție spațială superioară, astfel încât componentele plăcii aterosclerotice pot fi ușor separate, inclusiv capsula fibroasă și dimensiunea nucleului necrotic¹⁵. Obținerea imaginilor este facilitată de injectarea de substanță de contrast intracoronarian.

Conflict de interese: nedeclarat.

Bibliografie

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe in 2014- epidemiological update. *Eur Heart J* 2014; 35:2950-2959.
2. Barquera S, Tobias AP, Medina C, Hernandez-Barrera L. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arch Med Res*. 2015 Jun 29. [Epub ahead of print]
3. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, et al; Task Force of Myocardial Revascularisation of ESC/EACTS. Guidelines in Myocardial Revascularisation. *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619
4. Berry C, Corcoran D, Hennigan B, Watkins S, Layland J, Oldroyd KG. Fractional flow reserve-guided management in stable coronary disease and acute myocardial infarction; recent developments. *Eur Heart J*. 2015 Jun 2. [Epub ahead of print]
5. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al; PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015; 372(14):1291-300.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statine therapy after acute coronary. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
7. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791-800.
8. Badar AA, Perez AC, Jhund PS, et al. Relationship between pectoral angina and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an analysis of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Eur Heart J*. 2014; 35(48):3426-33.
9. Haver VG, Verweij N, Kjekshus J, et al. The impact of coronary artery disease risk loci on ischemic heart failure severity and prognosis; association analysis in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *BMC Med Genet*. 2014 ;15:140.
10. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al; on behalf of the EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE 4. A European Society of Cardiology Survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 european country. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Feb 16. [Epub ahead of print]
11. Baker M, Wei J, Thompson L, Peterssen J. Prevalence of myocardial scar in women with signs and symptoms of ischemia but nonobstructive coronary artery disease. A report of the Womens Ischemia Syndrome Evaluation - WISE trial. *Circ Cardiovas Qual Outcomes* 2015; Jul 7 [Epub ahead of print]
12. Kragholm K, Halim SA, Yang Q, et al. Sex stratified trends in enrollment, patients characteristics, treatment and outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients: Insights From Clinical Trials Over 17 Years. *Circ Cardiovas Qual Outcomes*. 2015 Jul 7. [Epub ahead of print]
13. van de Hoef TP, Nijveldt R, van der Ent M, et al. Pressure controlled intermittent occlusion of coronary sinus (PICSO) in acute ST segment elevation myocardial infarction: final results of the prepare RAMSES study. *EuroIntervention*. 2015;11(1):37-44.
14. San Roman JA, Sánchez PL, Villa A, et al. Comparison of different bone marrow derived stem cell in reperfused STEMI: a multicenter, prospective, randomized, open-labeled TECAM trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(22):2372-82.
15. Sinclair H, Bourantas C, Bagnall A, Mintz GS, Kunadian V. OCT for the identification of vulnerable plaque in acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):198-209.

ECOCARDIOGRAFIE ȘI ALTE METODE IMAGISTICE

Invasive Cardiology: the Role of Echocardiography

C. Mornos¹, S. Crișan¹, A. Ionac¹, D. Cozma¹

INTRODUCTION

Nowadays, percutaneous treatment of conditions that previously either required open heart surgeries, or have not been amenable to any treatment is available owing to advances in cardiovascular interventional techniques¹. In this field of interest, echocardiography plays an essential role in identifying patients suitable for these interventions, as well as in evaluating the intracardiac access and deployment of the device. For this reason, echocardiography now represents one of the most important evaluation technique for post-procedural follow-up².

Transcatheter aortic valve implantation

Aortic stenosis (AS) represents the most common valvular abnormality, with a high prevalence in elderly patients with comorbidities. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) offers an alternative for patients with severe symptomatic AS and contraindications or high risk for surgery¹. The definition of severe aortic stenosis refers to the presence of a maximum Doppler velocity across the aortic valve of >4 m/sec, a valve area of <1 cm², and a mean aortic valve gradient of >40 mmHg^{3,5}. The prevalence of aortic valve stenosis increases with age, from 2% in people 50 years of age to at least 4% of individuals 85 years of age or older, with an average rate of progression of aortic valve stenosis of 0.1 cm²/yr^{3,5}. Patients are defined at high risk for aortic valve surgery if logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) is $>20\%$ and if the Society of Thoracic Surgeons (STS) score is $>10\%$ ¹.

Since the first implantation in 2002, TAVI has evolved substantially. Different valve designs are now available, such as the CoreValve (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN), the SAPIEN valve (Edwards Lifesciences, Irvine, CA), and the Portico valve (St. Jude Medical, St. Paul, MN). The Edwards-Sapien valve consists of three

bovine pericardial leaflets, mounted within a tubular, slotted, stainless steel, balloon-expandable stent (**Figure 1**). The device can be introduced by transfemoral or transapical approach¹. The valve is available in two sizes, oversized in relation to the aortic annulus in order to reduce the degree of paravalvular regurgitation: a 23 mm prosthesis for transverse aortic annular diameters of 18–21 mm (measured at the level of aortic cusp insertion) and a 26 mm prosthesis for aortic annular diameters of 22–25 mm². A newer generation valve, the Edwards SAPIENTTM XT, as well as NovaFlexTM transfemoral and AscendraTM transapical delivery system, have been recently proposed. The delivery system has a smaller caliber and the valve stent is thinner and comprises a cobalt-chromium frame that provides an improved radial strength and enhanced circularity of the device². The CoreValve has three porcine pericardi-

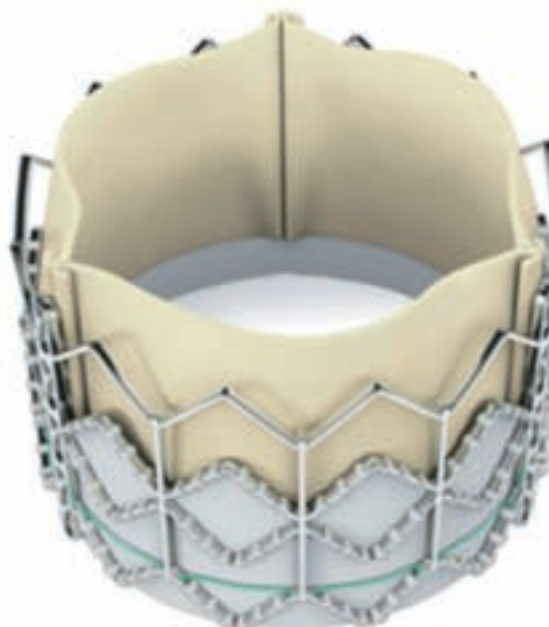


Figure 1. Edwards Sapien Valve.

¹ "Victor Babeș" University of Medicine and Pharmacy, Timișoara, Romania

Contact address:

S. Crișan, "Victor Babeș" University of Medicine and Pharmacy, Eftimie Murgu Square, no. 2, Timișoara, Romania.
E-mail: mornoscristi@gmail.com

al leaflets, mounted in a self-expanding, nitinol frame that can be introduced by transfemoral or trans-subclavian approach (**Figure 2**)¹. For the deployed valve, the point of coaptation of the leaflets is supra-annular. The lower portion of the frame affixes the valve to the left ventricular outflow tract (LVOT) and that is why this device has the greatest radial strength, but for this reason care must be taken not to impinge on the anterior mitral leaflet. The mid-portion of the prosthesis has a constrained waist that must be deployed at the level of the Valsalva sinuses and the coronary ostia, in order not to jeopardize the coronary flow. The upper section (outflow) has the lowest radial force and is designed to fix and stabilize the prosthesis in the ascending aorta¹. The valve is available in two sizes: the 26 mm prosthesis that is designed for patients with aortic annular diameters of 20–23 mm, whereas the 29 mm prosthesis is suitable for patients with 24–27 mm aortic annuli¹. This device should not be implanted in the presence of ascending aortic diameters >45 mm and/or aortic annular diameters <20 or >27 mm.

Preprocedural echocardiographic evaluation is therefore very important and echocardiographers need to be familiar with the available prostheses, with their specific characteristics and different aortic anatomic requirements.

Transthoracic echocardiography (TTE) plays a key role in patients selection and provides important data, such as assessing the severity of the AS, aortic annular dimension, detailed anatomic characteristics of the aortic valve (number, mobility, and thickness of cusps), extent and distribution of calcification, LV and right ventricular (RV) dimensions and function, severity of aortic regurgitation as well as the structure and function of the other valves.

Accurate sizing is critical for TAVI procedural success. There is no consensus regarding the gold standard imaging technique for annular sizing. TTE underestimates the aortic annular size measured by transesophageal echocardiography (TEE) with a mean difference of 1.36 mm (95%CI = 1.75–4.48 mm)⁶. Bi-dimensional TEE measurements have been shown to provide good clinical results when compared with multislice computerized tomography (MSCT)⁷, but the best agreement when compared with MSCT was achieved by tri-dimensional TEE². Therefore, 3D TEE can be used to provide accurate assessment of even noncircular annular dimension, albeit with more effort than is typically required of MSCT data interpretation⁸.

Preprocedural TEE, by using the 110–130° midesophageal long axis view, can provide an accurate assessment of the LVOT and upper septum, in order to exclude a subaortic septal bulge that may create an obstacle for the prosthesis, the aortic annulus size, the diameter of the sinus of Valsalva, the sinotubular junction and the ascending aorta, the distance from the aortic annulus to the ostia of the coronary arteries and allows comparison of this data with the length of the cusps measured in a long-axis view. If the cusp length exceeds the annular-ostial distances, then there is the risk of ostial coronary occlusion when the valve is deployed. The 25–45° midesophageal short axis view assesses the opening of the AV (central or eccentric), the opening area of AV and can also accurately describe location and symmetry of aortic valve calcification. The transgastric views are useful for the measurement of gradients by using CW Doppler.

Both TTE and TEE can report the echocardiographic contraindications for TAVI^{1,2,8}:

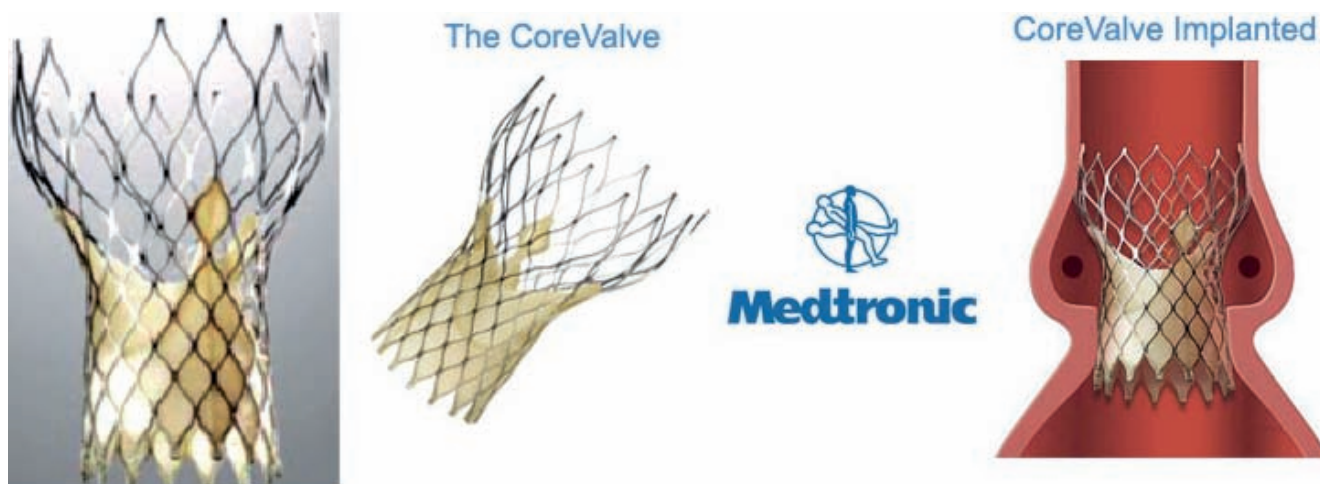


Figure 2. The Core Valve.

- Bicuspid aortic valve - increased risk of incomplete and incorrect deployment, risk for spontaneous aortic dissection due to an abnormal arterial wall structure;
- Subaortic stenosis - basal septal hypertrophy;
- Height of coronary ostia from the base of aortic valve leaflets (<10 mm);
- Asymmetric heavy aortic valvular calcification;
- Intracardiac thrombus;
- Mitral regurgitation (MR) > grade 2;
- LV ejection fraction <20%;
- Bulky atherosclerosis of the ascending aorta and arch for transfemoral approach;
- Calcified pericardium for transapical approach;
- Ascending aortic diameters >45 mm for CoreValve.

During the procedure, 2D or 3D TEE may adequately visualize the balloon positioning during valvuloplasty, detect postvalvuloplasty aortic regurgitation, aid prosthesis positioning during implantation, confirm prosthesis function immediately postimplantation and rapidly detect complications^{1,8}. Some sites have also adapted intracardiac echo (ICE) for TAVI, although ICE poses additional challenges in securing adequate windows². The optimal position for the Edwards SAPIEN valve is with the ventricular side of the prosthesis positioned 2–4 mm below the annulus in the LVOT. For the CoreValve, the ventricular edge of the prosthesis should be placed 5–10 mm below the AV annular plane in the LVOT. During TAVI procedure, 3D TEE has certain advantages over 2D TEE: the 3D depth perspective makes it easier to visualize the position of the prosthesis on the balloon relative to the native valve annulus and surrounding structures, and facilitates appreciation of the guide wire path through the LV and around the mitral valve subvalvular apparatus².

Several complications have been described during TAVI procedures (**Table 1**). TEE (2D or 3D) is most useful immediately after valve deployment and the echocardiographer must rapidly and accurately assess the position and function of the prosthesis: all the prosthetic cusps are moving well, the valve stent has assumed a circular configuration and there is no significant valvular or paravalvular regurgitation. Transgastric TEE views are used to confirm satisfactory prosthetic functioning before the probe is finally removed². This window is essential to ensure that all regurgitant jets are detected. During long-term follow-up, TTE is used to evaluate aortic valve area, mean gradient and severity and location of aortic regurgitation¹.

Percutaneous transcatheter repair of paravalvular regurgitation (PVLs)

PVLs indicates a regurgitation between the prosthetic ring and the native valvular annulus, with an incidence of 7 and 17%⁹. Because reoperation for PVLs is associated with a high risk of surgical morbidity and mortality, transcatheter closure is appealing. In general, transcatheter repair is more feasible for the mitral valve, although repair of aortic valve defects has been reported⁸.

TEE represents the fundamental imaging modality to assess paravalvular location, severity, and suitability for catheter-based repair. Color-flow Doppler is most commonly used to assess the regurgitant jet size. PVLs severity is assessed accordingly to the criteria used for the native valves: vena contracta, jet density, systolic pulmonary venous flow reversal, calculated total regurgitant volume, etc.; PISA method has not been validated for paravalvular leak evaluation⁸. The current ASE/EAE guidelines proposed that the fraction of the circumference of the sewing ring occupied by the jet should give a semi-quantitative guide to severity: <10% of the sewing ring suggests mild PVLs, 10–20% suggests moderate PVLs and a fraction >20% suggests a severe PVLs¹⁰. This assumes continuity of the jet and therefore may overestimate the severity when there are multiple small jets². A dehiscence >25% of the circumference suggests that a single device is unlikely to be sufficient and the prosthesis may rock with a very high risk of device embolization.

Until recently, TEE and ICE have been used to guide PVLs closure, but 3D TEE is now considered the pre-

Table 1. Complications of transcatheter aortic valve implantation².

Aortic prosthesis misplacement
Embolization of the device towards the aorta or left ventricle
Deployed valve is positioned too high (towards the aorta) or too
Deployed valve is positioned too low (towards the mitral valve apparatus)
Aortic regurgitation
Central (oversized prosthesis with suboptimal stent expansion)
Paravalvular (undersized prosthesis, severe asymmetric calcification of the native valve)
Mitral regurgitation
Aortic prosthesis impinges on the anterior mitral leaflet
Left ventricle asynchrony caused by right ventricular pacing
Damage or distortion of the subvalvular mitral apparatus by delivery system
New left ventricular wall motion abnormalities
Obstruction of the coronary ostia
Cardiac tamponade
Perforation of the left or right ventricle
Dissection or rupture of the aortic root



Figure 3. The MitraClip System.

ferred TEE imaging modality, since it represents a very useful tool to localize PVLs and to assess accurately the shape and size of the defect².

During percutaneous procedure, 2D/3D TEE confirms location(s) and severity of paravalvular regurgitation, excludes prosthetic and intracardiac thrombi or vegetations, confirms proper trans-septal puncture location, guides catheters to the defect location, ensures proper functioning of the prosthetic valve, confirms the absence of paravalvular leak after the procedure and its possible complications (e.g., prosthetic valve leaflet obstruction by the device, air embolism or tamponade)^{2,8}.

Percutaneous Closure of Atrial Septal Defects

Percutaneous closure of interatrial communications represents a well-established technique for preventing paradoxical embolism in patients with a patent foramen ovale (PFO), a secundum-type of atrial septal defect (ASD), and also for treating significant left-to-right shunts associated with secundum-type ASDs up to a diameter of 35 mm¹¹. Thus, an accurate assessment of PFO and ASD anatomy is critical for successful device closure. The echocardiographer must localize the defect, accurately assess the defect size and shunt severity, characterize the number and complexity of septal defects and also characterize the tissue rims bordering the ASD. The rims are (Figure 4): superior vena cava rim (superior), posterior rim (posterior), aortic rim (anterosuperior), coronary sinus rim (anteroinferior) and inferior vena cava rim (inferior). To appreciate the entire ASD geometry, midesophageal short axis view, midesophageal 4C view and midesophageal bicaval view are recommended by 2D TEE¹. Associated lesions such as mitral valve cleft or partial anomalous pulmonary vein drainage could also be identified. 3D TEE could

demonstrate the dynamic morphology of ASDs with a better accuracy than 2DTEE². Another advantage of 3D TEE is the ability to see “en face” views of ASD from the both atria¹³. For an inferior rim <5 mm the device closure is not an option and the absence of an aortic rim is not a contraindication for device closure, but it will require over-sizing of the occluder¹.

TTE and TEE visualize PFO opening or, when performed with contrast, its functional consequences, the right-to-left shunt. TTE is considered positive when, at rest or during Valsalva maneuver, after the contrast fills the right atrium, ≥ 3 microbubbles are seen in left chambers within three cardiac cycles¹. The numbers of bubbles seen in a single still frame can be used to shunt grading as mild: 3-9 bubbles; moderate: 10-30 bubbles; severe: ≥ 30 bubbles¹. The device diameter is more than twice the maximum diameter of the PFO measured on fluoroscopy by balloon sizing. Echocardiography is useful for the selection of the appropriate size and type of closure device and, in small adults, the total septal length should be measured by TEE.

PFO is considered “complex” if any of the following findings is present¹¹: tunnel length beyond 7 mm, multiple openings into the left atrium, aneurysm of the interatrial septum or septal pouch, interatrial septum thickness ≥ 10 mm or in case of the presence of a Chiari network or an Eustachian valve. If no, the PFO is considered “simple” and no echocardiographic monitoring is necessary for the closure procedure.

For echocardiographic guidance of percutaneous PFO/ASD closure, TEE and ICE have been used^{11,12}. Continuous ICE guidance is the first choice, but real time 3D TEE is an alternative of almost equal value^{11,12}. Echocardiography is used to verify proper placement of access sheaths in the left atrium, to check for its proper position, to monitor device deployment, to monitor its release from the delivery system and to rule out thrombus formation during the procedure¹¹. Residual shunts immediately after device closure of PFO/ASD are common and often disappear or decrease, as the device endothelializes. Early post-procedure complications, such as pericardial tamponade (most frequently results from left atrial appendage perforation during the trans-septal guide wire anchoring), atrial fibrillation, device thrombosis, air embolization or device embolization, are rare and the Amplatzer PFO occluder (St Jude Medical, St. Paul, MN) has been shown to be safe (Figure 5).

During follow up, TTE is recommended at 6, 12 and 24 months¹. Erosion has been described, as late complication, in patients with multiple devices, deficient



Figure 4. Atrial septal defect rims by transesophageal echocardiography: (Panel A) basal short axis view; (Panel B) transverse four chamber view; (Panel C) long-axis for bicaval veins. IA = Inferoanterior; IP = Inferoposterior; P = Posterior; SA = Superoanterior; SP = Superoposterior.

antero-superior rims and over sizing devices that can also cause superior vena cava occlusion¹.

Left Atrial Appendage Occlusion

Left atrial appendage (LAA) closure devices have been proposed as an alternative treatment option for patients with nonvalvular atrial fibrillation who are not eligible for anticoagulation or are at high risk of bleeding⁸. The most used percutaneous devices include the Watchman Left Atrial Appendage System, LARIAT device and the Amplatzer Cardiac Plug¹³. In order to determine the eligibility of patients and the size of the device required, pre-procedural assessment includes the accurate measurement of the LAA orifice, area and length. TEE is the current imaging modality used to guide procedures. Standard midesophageal views at 0°, 45°, 90°, and 135° imaging the LAA are useful in defining the variable anatomy, in excluding thrombus before the procedure and also for the accurate determination of the appendage ostium diameter. 3D TEE has proven superior to 2D TEE in measuring LAA orifice size and to reveal the appendage oval shape with more than one lobe¹³.

TEE (2D/3D) or ICE may guide the proper trans-septal puncture, verify the ideal positioning of the device and may identify leaks even before device release. Early post-procedure complications, such as pericardial effusions, LAA rupture, device embolization, strokes or bleeding, or/and thrombus formation were reported¹². To verify the absence of these complications, a TTE follow up should be recommended at a day after procedure, at 4 weeks, 3 months and then every 6 months¹.

Percutaneous MR Repair with the MitraClip System

Mitral regurgitation (MR) is an important cause of morbidity and mortality, but, however, a significant number of patients with severe MR are denied surgery on the basis of age, LV dysfunction, and/or co-morbidities². The tested edge-to-edge Alfieri surgical technique is mimicked by the percutaneous MitraClip system (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL - **Figure 3**). Eligible patients must have moderate to severe MR of degenerative or functional etiology with a jet that originates along the central leaflet coaptation area. The MitraClip system is a polyester fabric-covered cobalt-chromium

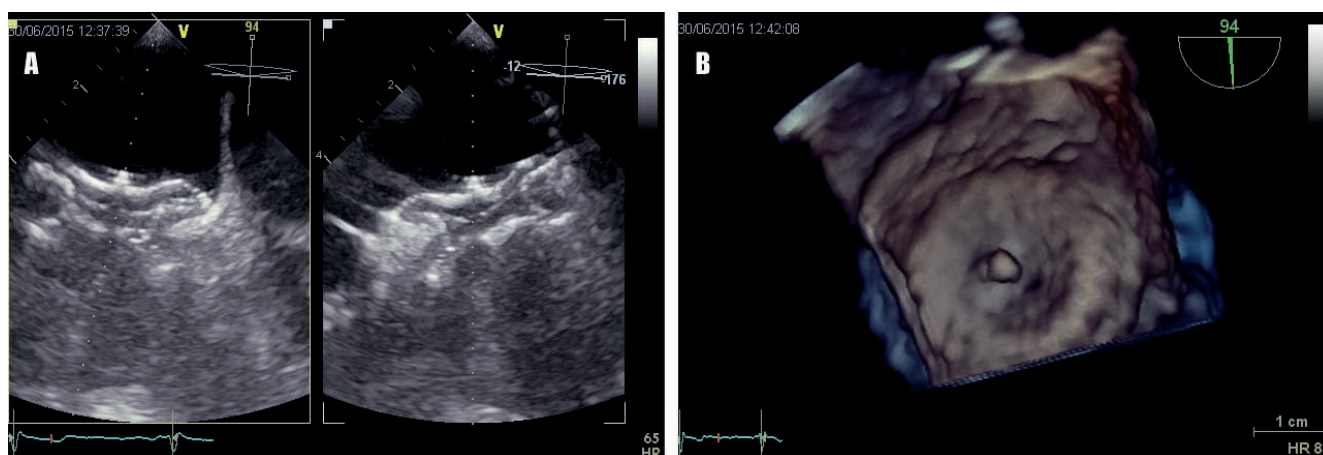


Figure 5. Functional assessment of atrial septal defect (ASD) closure device by transesophageal echocardiography. (Panel A) A well-seated device (Amplatzer™ ASD occluder) immediately after deployment. (Panel B) 3D volume rendered image of the occluder as viewed from the left atrium.

implant with two arms which can be opened and close with a steerable-guiding mechanism².

Nowadays, patient selection involves a consensus between the patients and treating physicians as well as an agreement that the patient is anatomically eligible based on TTE and TEE findings: it needs to be sufficient leaflet tissue for mechanical coaptation (tissue coaptation length ≥ 2 mm and coaptation depth ≤ 11 mm), a flail gap < 10 mm (the distance separating the tip of the flail segment from its opposing normally coapting leaflet) and the flail/prolapse width < 15 mm^{2,14}. In patient with significant MR originating from the medial or lateral aspects of the valve, rheumatic MR, endocarditis or a mitral valve area of < 4 cm², percutaneous MitraClip system is not an option. Another contraindication is represented by the calcification of the grasping area of the leaflets because of potential risk of embolization¹⁴. Although an initial assessment may be performed with TTE, these parameters, particularly coaptation length, typically require pre-interventional TEE (midesophageal 4C views, inter-commissural view or long axis view and transgastric short-axis view) for precise measurement.

Echocardiography is the primary imaging modality used at all stages of the percutaneous mitral clip procedure, complementing fluoroscopy^{2,15}. The first step is transeptal puncture that requires a crossing of the fossa ovalis in a posterior trajectory towards the line of mitral leaflet coaptation, providing adequate superior clearance above the mitral annular plane¹. The puncture site should sit 3.5–4.0 cm above the mitral annular plane, by using midesophageal bicaval view, 4C view and short axis view at base. After that, a perpendicular position with the line of coaptation at the middle scallops of the MR origin must be obtained. Correct positioning can be ascertained from the inter-commissural (55–75°) projection demonstrating medial–lateral alignment and the LV outflow (100–160°) projection demonstrating posterior–anterior alignment². The target orifice is chosen using the maximal PISA effect. Three-dimensional TEE (3D zoom with a large field of view) greatly facilitates this part of the procedure as it provides an en face view of the mitral leaflets and approaching clip. The next step is represented by entry into the LV and pull-back to grasp the leaflets during systole until the mitral leaflets are captured on the arms of the clip¹. Transgastric short-axis view, midesophageal inter-commissural view or long axis view are helping for the capture of both leaflets and for the clip closing. If either leaflet is inadequately captured, the clip is re-

opened and re-advanced into the LV and the process is repeated. Once both leaflets have been satisfactorily clipped, a quick assessment of residual MR with color Doppler is performed². This results in a double mitral orifice, with significant reduction in the total regurgitant orifice and improvement in the patient's symptoms and functional capacity¹³. After percutaneous mitral valve repair, mitral valve area decreases without evidence of clinically significant mitral stenosis; in general, a diastolic gradient less than 5 mm Hg is acceptable³.

If moderate-to-severe MR remains after the deployment of one clip, a second MitraClip can be placed using a similar overall approach, but using the first clip as a reference point¹. Early post-procedure complications are represented by pericardial effusion, partial dehiscence of the clip after initial setting and leaflet or chordal tears caused by repeated attempts to grasp the leaflets². Real-time 3D TEE is useful for optimal guidance of the MitraClip procedure³. In addition, 3D TEE to 2D TEE improves the confidence of the echo interpretation and 3D enhances the confidence of assessment of MV morphology, localization of guiding catheters, and MitraClip placement³. Real-time 3D TEE is also associated with a reduction in MitraClip procedure time by 40 minutes¹⁶. TTE follow-up is recommended at 1 and 12 months¹.

CONCLUSIONS

Although transcatheter intervention for heart disease is a rapidly evolving field, echocardiography will continue to play a pivotal role. The ability to visualize heart abnormalities and new devices from within the heart offers clear advantages. There is a growing experience using 2D and 3D echocardiography during percutaneous procedures. More importantly, as the ICE probe can be inserted percutaneously, only local anesthesia is required, sparing the patient's risks and discomfort of general anesthesia. This new echocardiographic techniques play a critical role prior to, during and after percutaneous cardiovascular interventional procedures.

Conflict of interests: none declared.

References

1. Contaldi C, Losi MA, Rapacciuolo A, Prastaro M, Lombardi R, Parisi V, Parrella LS, Di Nardo C, Giamundo A, Puglia R, Esposito G, Piscione F, Betocchi S. Percutaneous treatment of patients with heart diseases: selection, guidance and follow-up. A review. *Cardiovascular Ultrasound* 2012; 10:16
2. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan KL, Gonçalves A, Hahn RT, Keane MG, La Canna G, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Silvestry FE, Vanoverschelde JL, Gillam LD. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J* 2011; 32(17): 2189-214

3. Siegel RJ, Luo H. Echocardiography in transcatheter aortic valve implantation and mitral valve clip. *Korean J Intern Med* 2012; 27(3): 245-61
4. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: e1-e142
5. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1220-1225
6. Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, Brochet E, Ducrocq G, Lepage L, Deltant D, Hyafil F, Himbert D, Pasi N, Laissy JP, Iung B, Vahanian A. Multimodal assessment of the aortic annulus diameter: implications for transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 186-94
7. Ng AC, Delgado V, van der Kley F, Shanks M, van de Veire NR, Bertini M, Nucifora G, van Bommel RJ, Tops LF, de Weger A, Tavilla G, de Roos A, Kroft LJ, Leung DY, Schuijff J, Schalij MJ, Bax JJ. Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010; 3(1): 94-102
8. Maragiannis D, Little SH. Interventional imaging: the role of echocardiography. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2014; 10(3): 172-7
9. Kliger C, Eiros R, Isasti G, Einhorn B, Jelnin V, Cohen H, et al. Review of surgical prosthetic paravalvular leaks: diagnosis and catheter-based closure. *Eur Heart J* 2013; 34(9): 638-49
10. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and Doppler ultrasound: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 975-1014
11. Bartel T, Müller S. Contemporary echocardiographic guiding tools for device closure of interatrial communications. *Cardiovasc Diagn Ther* 2013; 3(1): 38-46
12. George JC, Varghese V, Mogtader A. Intracardiac echocardiography: evolving use in interventional cardiology. *J Ultrasound Med* 2014; 33(3): 387-95
13. Aggeli C, Bellamy M, Sutaria N, Stefanadis C, Nihoyannopoulos P. Real-time 3-dimensional transoesophageal echocardiography: an indispensable resident in the catheter laboratory. *Hellenic J Cardiol* 2012; 53: 1-5
14. Cavalcante JL, Rodriguez LL, Kapadia S, Tuzcu EM, Stewart WJ. Role of echocardiography in percutaneous mitral valve interventions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(7): 733-46. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.03.010.
15. Drake DH, Zimmerman KG, Hepner AM, Nichols CD. Echo-guided mitral repair. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7(1):132-41
16. Altiok E, Becker M, Hamada S, et al. Real-time 3D TEE at low optimized guidance of percutaneous edge-to-edge repair of the mitral valve. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 1196-1198.

HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

Update în hipertensiunea arterială

E. Bădilă^{1,2}, L. Leoveanu¹, E. Weiss^{1,2}, M. Stancu¹, M. Hostiuc^{1,2}, D. Bartoș^{1,2}, V. Aursulesei^{3,4}

INTRODUCERE

Hipertensiunea arterială rămâne cea mai frecventă afecțiune cardiovasculară, incidența fiind estimată la aproximativ 40% din populația adultă. Ea reprezintă în același timp un factor de risc cardiovascular major, dată fiind asocierea pe termen lung cu morbiditate și mortalitate crescute. Din aceste motive, hipertensiunea arterială (HTA) rămâne „ucigașul tăcut” al secolului XXI, constatare în egală măsură dezolantă și provocatoare. Deși la ora actuală există un amplu arsenal terapeutic care include peste 75 de droguri antihipertensive, grupate în 9 clase terapeutice, controlul valorilor tensionale este în continuare nesatisfăcător.

Eforturile ultimilor ani s-au concentrat pe optimizarea metodelor de monitorizare a tensiunii arteriale (TA) și controlul HTA la populații speciale sau în situații particulare.

Monitorizarea automată ambulatorie a tensiunii arteriale

Descrierea HTA de halat alb ca formă cu incidență crescută (20-25%) și a HTA mascate (cu incidență de 7% la hipertensivi) a condus la necesitatea elaborării unei strategii standardizate pentru evaluarea corectă a valorilor TA la cabinet, dar mai ales în ambulator/la domiciliu. În acest sens, Societatea Europeană de Hipertensiune Arterială elaborează în 2014 un ghid clinic referitor la monitorizarea automată ambulatorie a TA (ABPM - *ambulatory blood pressure monitoring*), o metodă deja binecunoscută de evaluare a HTA¹. Documentul reunește opiniile unor hipertensinologi de renume și dorește să răspundă la trei întrebări:

- la ce categorie de pacienți este recomandată ABPM;
- cum trebuie efectuată și interpretată ABPM;
- cum ar trebui integrat acest tip de monitorizare în practica clinică.

Indicațiile principale pentru ABPM cuprind:

- identificarea HTA de halat alb la pacienți tratați și netratați, inclusiv falsa rezistență la tratament cauzată de efectul de halat alb;
- identificarea formei particulare de HTA mascată la pacienți netratați și tratați (la care se recomandă termenul de HTA mascată necontrolată);
- evidențierea unui „pattern” anormal al TA pe parcursul a 24 de ore: HTA diurnă, dippingul/hipotensiunea arterială postprandială, HTA nocturnă izolată;
- evaluarea răspunsului la tratament prin profilul TA în 24 de ore și depistarea HTA rezistente.

Adițional, ABPM este indicată pentru:

- evaluarea HTA matinale și a salturilor tensionale matinale („*morning surge*”);
- screeningul și urmărirea pacienților cu sindrom de apnee în somn;
- evidențierea variabilității crescute a TA;
- evaluarea HTA la grupe speciale de pacienți: copii și adolescenți, vârstnici, în cursul sarcinii, pacienți cu risc cardiovascular înalt, pacienți cu boală Parkinson;
- evaluarea HTA de cauză endocrină;
- identificarea hipotensiunii arteriale ambulatorii.

Documentul recomandă utilizarea ABPM ori de câte ori este posibil în scop diagnostic la pacienții cu valori tensionale crescute pentru confirmarea HTA susținute, pentru depistarea HTA nocturne, pentru evaluarea severității HTA, a variabilității alterate a TA. În măsura posibilităților, ABPM ar trebui utilizată pentru evaluarea eficienței tratamentului antihipertensiv. Ghidul recomandă, de asemenea, repetarea ABPM la decizia clinicianului în cazul pacienților cu HTA severă, afectare de organe țintă, comorbidități (în particular diabet zaharat), istoric de boli cardiovasculare premature sau

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

² Clinica Medicală, Spitalul Clinic de Urgență, București, România

³ Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România

⁴ Clinica Medicală I Cardiologică, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Spiridon”, Iași, România

▼ Contact address:

E. Bădilă

E-mail: elisabeta.badila@gmail.com

când este suspectată falsa rezistență la tratament. Monitorizarea la intervale scurte de 3-6 luni ar fi necesară pentru confirmarea diagnosticului de HTA de halat alb sau HTA mascată, confirmarea HTA nocturne, urmărirea pacienților cu risc crescut sub tratament considerat eficient¹. Importantă este și calitatea înregistrării, pentru o interpretare corectă. Sunt necesare cel puțin 20 de măsurători ale TA în cursul zilei și 7 în cursul nopții. Intervalul de timp optim de măsurare este de 30 minute. De asemenea la anumite categorii de pacienți este necesară respectarea unor standarde tehnice – obezi, pacienți cu fibrilație atrială, copii și adolescenți (inclusiv pentru valorile de referință). Furnizarea datelor trebuie făcută sub forma unui raport de monitorizare standardizat, iar dispozitivele ar trebui să posede posibilitatea de stocare a datelor pentru evaluare comparativă¹.

Ca urmare a multiplelor avantaje în evaluarea și monitorizarea pacientului hipertensiv, grupul de experți recomandă extinderea utilizării ABPM de către medicii de familie prin crearea de rețele proprii de furnizare a metodei și/sau colaborarea cu medicii specialiști din clinici de stat sau private, centre de HTA, servicii organizate la nivelul rețelelor de farmacii². Organizarea unui astfel de sistem este deja evaluată în diverse țări, cu atât mai mult cu cât la ora actuală, ABPM este considerată o metodă cost-eficientă, mai ales pentru diagnosticul și managementul HTA nou diagnosticate¹.

Pentru ameliorarea controlului pacienților hipertensivi în ambulator, ghidul ESC/ESC 2013 recomandă și monitorizarea la domiciliu a TA (HBPM – home blood pressure monitoring), ca metodă complementară ABPM³. HBPM presupune implicarea pacientului, cu impact asupra compliancei la tratament, și constă în automăsurarea TA – două măsurători dimineața și două măsurători seara, la interval de 1-3 minute între ele, timp de 3-7 zile consecutive, utilizând un dispozitiv validat pentru HBPM. Metodă este utilă pentru diagnosticul HTA și pentru evaluarea inițială a tratamentului antihipertensiv. La sfârșitul perioadei de măsurare, se calculează media determinărilor, după excluderea valorilor din prima zi, aceasta fiind considerată perioada de acomodare cu dispozitivul. Media va fi astfel comparată cu valorile cut-off specifice acestei metode – 135/85 mmHg. Utilizarea telemonitorizării și a aplicațiilor pe smartphone ar putea avea avantaje suplimentare⁴. Valoarea metodei crește în lumina datelor recente care arată corelația superioară a valorilor TA măsurate la domiciliu versus cabinet cu afectarea organelor țintă și cu predicția morbi-mortalității cardiovasculare⁵.

Hipertensiunea arterială rezistentă la tratament

O problemă dezbătută în continuare pe larg și în anul 2014 este HTA rezistentă la tratament. Aceasta este definită ca persistența TA > 140/90 mmHg după schimbarea adecvată a stilului de viață și tratament cu cel puțin trei antihipertensive din clase diferite (exceptând un antagonist de receptori mineralcorticoizi), dintre care unul este diuretic. Practic, diagnosticul HTA rezistente presupune inițial excluderea pseudorezistenței la tratament și, ulterior, excluderea cauzelor de HTA secundară. Dintre acestea, hiperaldosteronismul primar pare să fie mai frecvent întâlnit decât se estima inițial, studiile prospective raportând o incidență între 14-23%, în funcție de populația studiată și de testele utilizate pentru diagnostic⁶. Implicarea sa este din ce în ce mai mult discutată inclusiv în cadrul sindromului de apnee în somn, de obicei, dar nu invariabil întâlnit la pacienții obezi cu HTA rezistentă. Stenoza aterosclerotică de arteră renală este, de asemenea, relativ comună la vârstnicii cu HTA rezistentă³.

Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO) are prevalență în creștere și se consideră că aproximativ 3-7% dintre bărbații adulți și 2-5% dintre femei au SASO semnificativ clinic. Obezitatea este unul din mecanismele comune HTA rezistente și SASO, astfel încât reprezintă principalul element de confuzie în demonstrarea rolului independent al SASO în geneza HTA. Într-un studiu privind asocierea HTA-SASO, care a inclus 709 participanți de vârstă medie (cohorta Wisconsin) urmăriți în medie 4 ani prin polisomnografie, s-a afirmat dublarea, respectiv triplarea riscului de a dezvolta HTA pentru pacienții cu SASO ușor, respectiv SASO moderat-sever comparativ cu pacienții fără SASO, după ajustarea pentru indexul de masă corporală, circumferința gâtului, sex, vârstă, fumat și consumul de alcool⁷. Mecanismele prin care SASO induce apariția HTA sunt complexe și sunt reprezentate de: hipoxemia intermitentă, hipercapnia, efectele mecanice ale efortului respirator crescut, activarea simpatică și dereglarea axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian (cortizol, sistemul renină-angiotensină-aldosteron)⁸. Datele sunt mai robuste pentru hipoxemie, pentru care este clar dovedită activarea tonică a aferențelor simpatice pe cale chemoreflexă. „Up-reglarea” receptorilor pentru endotelina A și angiotensina II la nivel carotidian după hipoxie demonstrează intervenția acestor molecule cu rol de chemoreceptori periferici, dar și de neuromodulatori centrali⁹. Hipoxemia intermitentă și ciclurile repetate de hipoxemie-reoxigenare declanșează activarea unor mecanisme celulare și moleculare (prin

intermediul factorului nuclear κB) care duc la sinteza de citokine proinflamatorii (TNF-alfa, interleukine 8 și 6, molecule de adeziune intercelulară etc.) și în final la apariția injuriei și disfuncției endoteliale ca promotor al aterosclerozei⁹. Evenimentele respiratorii din timpul somnului determină creșterea valorilor tensionale (la sfârșitul fiecărei perioade de apnee s-a documentat creșterea TA și scăderea SpO_2) din cauza efortului respirator crescut cu variații mari ale presiunii intratoracice. Rezultă afectarea baroreflexelor și a reglării autonome cardiovasculare, hipoxemie, hipercapnie și tendința la acidoză. În plan clinic și evolutiv, mecanismele fiziopatologice determină alterarea variabilității TA. Astfel, SASO moderat-sever netratat determină inițial profilul „non-dipper” (TA nocturnă/TA diurnă $\leq 0,9$), fenomen corelat cu incidența cu severitatea SASO^{8,10}. Ulterior, apare creșterea izolată a TA diastolice, apoi și a TA sistolice în timpul nopții, cu menținerea însă a valorilor normale la măsurătorile efectuate în timpul zilei. SASO este și una din cauzele de HTA mascată, profil tensional identificat la ABPM^{11,12}. Prevalența HTA la pacienții cu SASO sever este estimată la ~60%, iar aproximativ 80% din pacienții cu HTA și SASO prezintă HTA rezistentă. Astfel, afirmarea caracterului de HTA rezistentă impune efectuarea poligrafiei/polisomnografiei pentru a evalua asocierea și severitatea SASO. Fragmentarea somnului, element caracteristic SASO, duce la somnolență diurnă excesivă și risc crescut de a dezvolta HTA comparativ cu pacienții cu apnee în somn, dar care nu sunt somnolenți. Standardul de aur al terapiei SASO moderat-sever este CPAP (*Continuous Positive Air Pressure*), metodă care furnizează o presiune pozitivă continuă, atât în timpul inspirului, cât și al expirului, prin intermediul unei măști nazale sau faciale, cu rolul de a menține căile aeriene deschise (atelă pneumatică) și a preveni colapsul acestora și apariția perioadelor de apnee sau hipopnee în timpul somnului. Stabilirea presiunii utile (presiunea la care IAH rezidual < 5 /oră și SpO_2 nocturnă este apropiată de valorile normale) poartă denumirea de titrare și se efectuează de obicei sub control polisomnografic sau poligrafic⁸. CPAP efectuată corect contribuie la scăderea valorilor nocturne și diurne ale TA. Deși scăderea este modestă la majoritatea pacienților, fiind necesară și medicație antihipertensivă, aceasta devine cu atât mai evidentă cu cât severitatea inițială a SASO este mai mare și aderența la terapia CPAP mai bună. Beneficiul asupra controlului TA este mai mare la anumite categorii de pacienți. Există numeroase dovezi care atestă că utilizarea corespunzătoare a CPAP (număr suficient de ore de utilizare: minim 4-5 ore/

noapte, presiune titrată corect) la pacienții cu SASO sever, somnolență diurnă și HTA (mai ales în forma sa rezistentă) duce la normalizarea/controlul TA, în asociere cu medicația antihipertensivă. La pacienții fără HTA sau la cei cu HTA controlată medicamentos, terapia CPAP reduce valorile TA în timpul nopții, fără a le modifica semnificativ pe cele din timpul zilei¹⁰.

Stenoza aterosclerotică de arteră renală (RAS) poate explica apariția bruscă a rezistenței la tratament la un pacient anterior bine controlat terapeutic. Publicarea studiului CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) a venit să întărească datele din studiile anterioare – ASTRAL (*Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions*) și STAR (*STent placement and blood pressure and lipid lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery*). În studiul CORAL au fost înrolați 947 de pacienți hipertensivi cu stenoză medie de arteră renală de cauză aterosclerotică, tratați cu cel puțin două medicamente antihipertensive sau asociind boală cronică de rinichi. Studiul a comparat stentarea arterei renale plus terapie antihipertensivă versus medicație antihipertensivă optimă. End-point-ul primar a fost reprezentat de asocierea dintre decesul de cauză cardiovasculară sau renală, accident vascular cerebral, infarct miocardic, spitalizări pentru insuficiență cardiacă, progresia insuficienței renale și necesitatea dializei. Terapia medicamentoasă a inclus sartani, amlodipină, cu sau fără diuretic tiazidic, antiagregante, atorvastatină și, după caz, medicație antidiabetică. Studiul CORAL raportează absența unei diferențe semnificative asupra end-pointurilor între cele două loturi și pledează pentru terapia conservatoare medicală, fără stentarea arterei renale, pentru managementul majorității pacienților cu HTA și RAS¹³. Desigur, angioplastia arterei renale rămâne o resursă terapeutică importantă, deoarece există întrebări care nu și-au găsit răspunsul: ce se întâmplă în cazul unei stenoze semnificative $>80\%$ a arterei renale, care este rolul ei în displazia fibromusculară de arteră renală, în condițiile în care aceste categorii de pacienți nu au fost cuprinse în studiu¹⁴.

O opțiune terapeutică mult discutată în HTA rezistentă este denervarea simpatică renală. Contracararea consecințelor stimulării simpatică renale este raportată încă din 1930, când este descrisă scăderea cu peste 70 mmHg a TA după splahnicectomie supradiaphragmatică sau simpatectomie radicală chirurgicală, ca ultimă resursă terapeutică în HTA malignă¹⁵. Metoda a fost abandonată din cauza complicațiilor postoperatorii severe, dar ideea este reluată în studii experimentale.

Alternativa terapeutică actuală este denervarea renală intervențională, procedură percutană, minim invazivă, caracterizată prin efect rapid asupra TA, în absența efectelor adverse sistemice notabile¹⁶. Studiile care au consacrat metoda au fost SYMPLICITY HTN 1 și SYMPLICITY HTN 2. Entuziasmul inițial legat de eficiența metodei pare să fie temperat de rezultatele studiului SYMPLICITY HTN 3, publicat în martie 2014¹⁷. Studiul a avut două brațe: unul de control (cateterizarea arterelor renale fără practicarea denervării) și unul la care s-a practicat denervarea renală. End-point-ul primar a constatat în compararea magnitudinii scăderii valorilor TA sistolice la 6 luni între cele două grupuri, iar end-point-ul secundar a constatat în aprecierea diferenței mediei valorilor TA/24 ore între cele două grupuri. S-au urmărit, de asemenea, decesele de orice cauză, evoluția bolii renale și complicațiile vasculare. Concluzia studiului a fost că nu există o reducere semnificativă a TA sistolice la 6 luni după denervarea renală în grupul activ comparativ cu grupul de control. A venit în trebarea firească: de ce au fost atât de diferite rezultatele studiului SYMPLICITY HTN3? O explicație a fost faptul că pacienții nu au fost stabiliți adecvat prin medicație înainte de randomizare, având în vedere că un tratament antihipertensiv poate necesita mai mult de 8 săptămâni pentru a atinge efectul maxim, iar perioada de supraveghere în studiu a fost de numai 2 săptămâni. Mai mult, 40% din pacienți aveau în terapie vasodilatatoare directe și un procent mai crescut spironolactonă. O altă diferență a fost legată de însăși populația inclusă în studiu – o treime din pacienți fiind afro-americieni, și nu predominant de rasă albă, ca în studiile precedente, aspect important având în vedere modul diferit de răspuns al hipertensivilor afro-americieni la terapie. Alte observații sunt legate de design-ul studiilor anterioare. Rezultatele studiului SYMPLICITY HTN3 au creat multe controverse și au dus la reconsiderarea indicațiilor acestei metode, însă, așa cum spunea profesorul Franz Messerli, „a venit vremea să dăm pagina denervării renale în hipertensiune, dar în niciun caz să nu închidem cartea”¹⁷.

Hipertensiunea arterială la vârstnici

Hipertensiunea arterială rămâne o problemă de larg interes atât pentru sistemul medical, cât și pentru politicile de sănătate de la nivel mondial, deoarece prevalența bolii crește odată cu vârsta, iar numărul vârstnicilor este în ascensiune rapidă și continuă; ridică probleme de management deoarece vârstnicul prezintă modificări fiziologice și fiziopatologice care impun particularizarea diagnosticului și tratamentului. Vârst-

nicul cu HTA are mai frecvent afectare subclinică de organ și evoluție spre evenimente cardiovasculare majore din cauza controlului inadecvat tensional; dovezile sunt mult mai sărace deoarece populația vârstnică face obiectul unui număr mai mic de trialuri. În multe dintre trialurile adresate HTA, vârsta este un criteriu de excludere, iar studiile care includ vârstnici nu prezintă rezultatele specifice acestei categorii. La ora actuală nu există un ghid adresat HTA la vârstnici, ci doar recomandări în ghidurile de HTA. Datele sunt insuficiente și ridică probleme practice dificile. Sfârșitul anului 2014 aduce o nouă dilemă legată de valorile țintă optime ale TA sistolice la hipertensivii vârstnici tratați, generată de recomandările diferite ale ghidurilor JNC7th (2003) și JNC8th (2014). Țintele mai lax stabilite de JNC8th ridică problema relației TA-morbiditate-mortalitate cardiovasculară. Pentru cuantificarea impactului asupra sănătății cardiovasculare, un grup de investigatori americani utilizează baza de date furnizată de *The National Cardiovascular Data Registry Practice Innovation and Clinical Excellence* (NCDR PINNACLE) Registry, și analizează aproximativ 2 milioane de pacienți hipertensivi¹⁸. Investigatorii utilizează modelul de estimare a impactului clinic al scăderii TA sistolice de la 150 mmHg (conform JNC8th) la 140 mmHg (conform JNC7th) la pacientul vârstnic, prin extrapolarea rezultatelor a două trialuri randomizate – SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) și HYVET (*Hypertension in the Very Elderly*). Concluzia este că riscul cardiovascular global la 10 ani ar scădea de la 28% la 19% prin extrapolarea datelor din SHEP și la 18,4% prin utilizarea datelor din HYVET¹⁸ sau, altfel spus, pentru prevenția unui eveniment cardiovascular este necesară tratarea a 10-11 pacienți timp de 10, respectiv 18 ani. În același timp, 5 dintre membrii colectivului care a elaborat documentul „2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure In Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8th)”¹⁹ comentează că nu există suficiente evidențe din trialuri randomizate pentru stabilirea unui nivel optim al TA sistolice la hipertensivul vârstnic¹⁹. Conform datelor disponibile este clar stabilit faptul că scăderea TA sistolice <150 mmHg este benefică prin reducerea riscului de evenimente cardiovasculare majore fără efecte adverse notabile. De asemenea, ținta de <140 mmHg rămâne recomandată pacienților sub 60 de ani, vârstnicului peste 60 de ani cu diabet zaharat și pacienților sub 70 de ani cu boală cronică de rinichi¹⁹. Controversele se mențin pentru hipertensivii peste 60 de ani fără

diabet zaharat sau boală cronică de rinichi. Majoritatea experților adoptă punctul de vedere conform căruia, în absența unor evidențe clare, creșterea țintei tensionale ar fi optimă. Cei 5 experți au un punct de vedere diferit și consideră că nu sunt suficiente argumente pentru a justifica revizuirea țintei valorilor TA la hipertensivii peste 60 ani de la 140/90 mm Hg la 150/90 mm Hg. În plus, nivelul TA sistolic <140 mmHg pentru vârstnicul sub 80 de ani ar simplifica implementarea ghidurilor în practică, deoarece s-ar alinia țăintelor recomandate de alte ghiduri¹⁹. Este de datoria celor care susțin creșterea țintei valorilor tensionale de a demonstra beneficii legate de morbiditatea și mortalitatea cardio-vasculară sau cerebro-vasculară deși, probabil, această controversă va urmări mult timp modul de abordare a pacientului hipertensiv.

Hipertensiunea arterială în sarcină

HTA în sarcină reprezintă o cauză majoră de morbi-mortalitate maternă, fetală și neonatală la nivel mondial. În același timp, HTA complică sarcina până la 15% din cazuri și determină circa 25% din spitalizările antenatale. Conform ghidului ESC actualizat, se definesc următoarele forme clinice²⁰:

- hipertensiunea preexistentă sarcinii (HTPS) sau cronică, diagnosticată înainte de săptămâna 20 sau cunoscută +/- tratată chiar anterior acesteia și care persistă și la 42 de zile postpartum;
- hipertensiunea gestațională (HTAG) diagnosticată de novo după săptămâna 20 de sarcină. Asocierea proteinuriei definește preeclampsia (PE), iar preeclampsia însoțită de convulsii definește eclampsia. Ca regulă, aceste forme se remit după 42 de zile postpartum.
- hipertensiunea preexistentă cu suprapunerea preeclampsiei;
- hipertensiunea antenatală neclasificată (cu reclasificare la 42 de zile postpartum).

În contrast cu sarcina normală, în care se reduce rezistența periferică și TA prin producția crescută de substanțe vasodilatatoare, în HTAG și preeclampsie se produce vasospasm generalizat, activare plachetară, creșterea sensibilității vasculare la agenți vasopresori, scăderea volumului plasmatic și hipoperfuzie, până la ischemie utero-placentară. Aceste tulburări fiziopatologice sunt foarte probabil cauzate de interacțiuni anormale materno-fetale, cu invazia incompletă sau absentă a arterelor spiralate uterine de către trofoblast și în final apariția disfuncției endoteliale în circulația utero-placentară, dar și sistemică.

Din punct de vedere practic este importantă cunoașterea factorilor de risc și a predictorilor de severitate pentru PE, în vederea screening-ului și prevenției eficiente: nuliparitatea, vârsta >40 de ani, interval între sarcini de peste 10 ani, istoric familial de PE, sarcina multiplă, obezitatea prepartum ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$), vârsta gestațională la prezentare, istoric anterior de PE sau HTAG, boală vasculară sau renală preexistentă. Conform datelor recente se consideră că predicția riscului de PE este ameliorată prin determinarea factorului de creștere vasculară endotelială (VEGF) isoformă 165b, care aparține unuia din sistemele moleculare cele mai importante implicate în patogenia PE. La 12 săptămâni de sarcină concentrația crește semnificativ în plasma gravidelor normotensive, nivelul fiind mult mai redus la gravidele ce au dezvoltat ulterior PE. Înainte de termen, nivelurile au devenit similare, dar s-a demonstrat o întârziere a creșterii concentrației de VEGF 165b la femeile care dezvoltă ulterior PE. Astfel, scăderea VEGF 165b poate fi un marker plasmatic util clinic în primul trimestru pentru prezicerea riscului crescut de PE²¹.

În ce privește tratamentul HTA, atitudinea trebuie nuanțată. În cazul HTPS tratate medicamentos, planificarea sarcinii presupune întreruperea administrării de inhibitori de enzimă de conversie (IECA) sau de sartani, ca și a diureticelor tiazidice și a statinelor. Dacă sarcina este deja documentată, blocantele sistemului renină-angiotensină-aldosteron vor fi prompt înlocuite, cu monitorizarea evoluției fătului. Aceste cazuri au în general un prognostic favorabil, cu condiția prezenței unei funcții renale normale^{20,22}. În absența unor studii randomizate largi, fapt explicabil din cauza problemelor etice ridicate de sarcină, recomandările de tratament sunt făcute doar pe baza opiniei experților:

- HTA severă de sarcină (TA >160/110 mmHg) – tratament medicamentos (clasa I nivel de evidență C);
- HTA ușoară și moderată:
 - inițiere tratament farmacologic la valori de >140/90 mmHg în HTAG cu sau fără proteinurie, HTPS cu suprapunerea HTAG și HTA cu afectare asimptomatică de organe țintă sau cu simptome oricând în decursul sarcinii;
 - la valori tensionale de 140-155/90-100 mmHg – tratament nonfarmacologic ce presupune supraveghere frecventă, dozarea proteinuriei pentru excluderea PE, restrângerea activităților cu perioade de repaus la pat în decubit lateral stâng. Nu se recomandă restricție a aportului

de sodiu mai ales înainte de termen, ce ar putea induce scăderea volumului intravascular.

Anul 2015 îmbogățește arsenalul terapeutic în PE. Abordarea imunologică este o primă direcție inovatoare, bazată pe utilizarea factorului endogen digital-like (EDLFs). EDLFs aparține familiei inhibitorilor de Na/K-ATP-ază și contribuie la medierea vasoconstricției și fibrozei vasculare care inhibă proliferarea și invazia citotrofoblastului. S-a demonstrat că Digibind – un anticorp antidigoxin atenuează efectul inhibitor al EDLFs asupra Na/K-ATPazei, reduce TA, prezervă funcția renală și scade necesarul de medicamente antihipertensive la femeile cu preeclampsie²³. Deoarece nu s-au evidențiat efecte benefice asupra creșterii duratei de sarcină sau îmbunătățirea rezultatelor materne globale în PE severă, în practica clinică este introdus DigiFab, un fragment purificat de anticorp antidigoxin, cu efecte similare. Studiile de fază II în curs de desfășurare evaluează siguranța și eficacitatea DigiFab-ului în tratamentul preeclamsiei²³. O altă direcție terapeutică constă în introducerea antitrombinei recombinante pentru tratamentul precoce al PE, bazată pe rezultatele unor studii mici care atestă scăderea TA, reducerea proteinuriei și îmbunătățirea parametrilor coagulării. Evaluarea siguranței și eficacității antitrombinei recombinante în PE precoce este realizată în trialul PRESERVE 1, un studiu prospectiv, randomizat de fază III, placebo-controlat²⁴.

În ceea ce privește tratamentul HTAG, există încă numeroase controverse privind terapia și profilaxia, deoarece nu există dovezi certe că ar fi influențată evoluția spre PE severă sau prognosticul materno-fetal. Declanșarea travaliului rămâne singura metodă de stopare a cascadei vasoconstricției sistemice și suferinței ischemice:

- HTA severă și refractară la tratament/alte indicații materne sau fetale – management conservator al PE până la 34 de săptămâni de sarcină;
- HTA ușoară și moderată – naștere declanșată între 34-36 de săptămâni în funcție de factorii de risc și disponibilitatea unei unități competente de terapie intensivă neonatologică. După 37 de săptămâni, în prezența PE, nașterea se va planifica în următoarele 24-48 de ore.

Postnatal, TA se va măsura zilnic în primele 2 zile, cu reducerea progresivă a terapiei. Din cauza riscului de favorizare a depresiei și a psihozei postpartum, într-un context emoțional oricum critic, medicația antihipertensivă se va opri în maximum 2 zile sau va fi ajustată. O problemă aparte o reprezintă cazurile de HTAG, PE și/sau eclampsie declanșate postpartum, asupra cărora există mai puține date și, în consecință, un mana-

gement mai puțin standardizat și care, de asemenea, pun sub semnul întrebării teoria disfuncției placentare ca unic factor etiologic determinant. Probabil această problemă va motiva studiile viitoare în abordarea pacienților cu HTAG²⁰. Pentru alegerea optimă a tratamentului antihipertensiv postpartum se va ține cont în primul rând de inițierea alăptării. Alăptarea nu agravează HTA de sarcină și de aceea HTA nu reprezintă în niciun caz o contraindicație a acesteia; dimpotrivă, bromocriptina, administrată în scopul ablactării, poate induce salt hipertensiv²⁰. Majoritatea antihipertensivelor se secretă în lapte în cantități neglijabile (cu excepția propranololului și nifedipinei, cu concentrații similare celei din plasma maternă) și chiar unele IECA (enalaprilul și captoprilul) pot fi utilizate în siguranță în lăzuție. Nu există suficiente dovezi de siguranță pentru sartani, IECA (cu excepția enalapril și captopril) și nici pentru amlodipină²².

Conflict de interese: nedeclarat.

Bibliografie

1. G Parati, G Stergiou, E O'Brien, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32(7): 1359-1366
2. O'Brien E, Parati G, Stergiou G. Ambulatory blood pressure measurement: what is the International Consensus? *Hypertension* 2013; 62: 988-994
3. G Mancia, R Fagard, K Narkiewicz. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-2219
4. GS Stergiou, EG Nasothimou. Hypertension: Does home telemonitoring improve hypertension management? *Nature Rev Nephrol* 2011; 7: 493-495
5. AM Ward, O Takahashi, R Stevens, C Heneghan. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012; 30: 449-456
6. MC Acelajado, DA Calhoun. Aldosteronism and Resistant Hypertension. *Int J Hypertens* 2011; 2011: Article ID 837817, 7 pages
7. PE Peppard. Is Obstructive Sleep Apnea a Risk Factor for Hypertension? Differences between the Wisconsin Sleep Cohort and the Sleep Heart Health Study. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(5): 404-405
8. Y Sharabi, A Scope, N Chorney, et al. – Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening. *Am J Hypertens* 2003; 16(3): 236-239
9. JW Weiss, MDY Liu, J Huang. Physiological basis for a causal relationship of obstructive sleep apnoea to hypertension. *Experim Physiol* 2007; 92: 21-26
10. JP Baguet, L Hammer, P Lévy, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005 (3): 521-527
11. A Alessi, A Araujo Brandão, A Machado Gomes de Paiva, et al. I Brazilian Position Paper on Prehypertension, White Coat Hypertension and Masked Hypertension: Diagnosis and Management. *Arq Bras Cardiol* 2014; 102(2): 110-119
12. JP Baguet, P Lévy, G Barone-Rochette, et al. – Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens* 2013; 26(5): 885-892
13. CJ Cooper, TP Murphy, E Donald, et al. for the CORAL Investigators. Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal Artery Stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 13-22

14. JA Bittl. Treatment of Atherosclerotic Renovascular Disease. *N Engl J Med* 2014; 370(1): 78-79
15. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C. New interventional strategies in the treatment of resistant hypertension. *Medicographia* 2012; 34: 100-104
16. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH Position Paper: Renal denervation – an interventional therapy for resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 837-841
17. DL Bhatt, DE Kandzari, WW. O'Neill, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393-1401
18. B Jancin. New evidence suggests 2014 hypertension guidelines could backfire. *Clinical Endocrinology News Digital Network* 2014
19. JT Wright, LJ Fine, DT Lackland, G Ogedegbe, CR Dennison Himmelarb – Evidence Supporting a Systolic Blood Pressure Goal of Less Than 150 mm Hg in Patients Aged 60 Years or Older: The Minority View. *Ann Intern Med* 2014; 160(7): 499-503
20. V Regitz-Zagrosek, C Blomstrom Lundqvist, C Borghi, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 3147-3197
21. V Bills, J Varet, A Miller, et al. Failure to up-regulate VEGF165b in maternal plasma is a first trimester predictive marker for pre-eclampsia. *Clin Sci* 2009; 116: 265-272
22. NICE clinical guidelines Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. guidance.nice.org.uk/cg107, 2011
23. S Oparil, RE Schmieder. New approaches in the treatment of hypertension. *Circ Res* 2015; 116: 1074-1095
24. MJ Paidas, BM Sibai, EW Triche, et al; for PRESERVE-1 Study Group – Exploring the role of antithrombin replacement for the treatment of preeclampsia: a prospective randomized evaluation of the safety and efficacy of recombinant antithrombin in very preterm preeclampsia (PRESERVE-1). *Am J Reprod Immunol* 2013; 69(6): 539-544.

INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Concepte noi în insuficiența cardiacă acută

R. Christodorescu¹, D. Darabanțiu², D. Dobreanu³, D. Deleanu⁴, G. Tatu-Chițoiu⁵, C. Macarie⁴, D. Vinereanu⁶, O. Chioncel⁴

INTRODUCERE

Deși în insuficiența cardiacă cronică au existat în ultimii ani importante progrese terapeutice, insuficiența cardiacă acută a rămas în urmă, deciziile terapeutice fiind bazate mai mult pe consensul experților și mai puțin pe date din studii randomizate¹.

Un astfel de consens referitor la managementul pre-spital și precoce în spital al pacienților cu insuficiență cardiacă acută a fost publicat recent². Acest consens, realizat în colaborare cu *Societatea Europeană de Medicină de Urgență*, subliniază importanța evaluării corecte, inițierii tratamentului precoce, cât mai rapid după stabilirea diagnosticului de insuficiență cardiacă acută.

EVALUAREA PRESPITAL ȘI PRECOCE ÎN SPITAL

Evaluarea precoce a pacienților cu insuficiență cardiacă este esențială în instituirea unui tratament rapid și eficient³. Conceptul de interval terapeutic este similar cu cel cunoscut din sindroamele coronariene acute, demonstrându-se faptul că și în insuficiența cardiacă acută „time is muscle”.

În perioada pre-spital, pacienții cu insuficiență cardiacă acută vor fi monitorizați non-invaziv, pulsoxi-metrie, tensiune arterială, frecvență respiratorie și înregistrarea continuă a ECG de preferat imediat după contactul cu pacientul și în ambulanță. Oxigenoterapia va fi administrată pe baza evaluării clinice și în caz de scădere a saturației oxigenului sub 90% va fi administrat de rutină. Ventilația non-invazivă se va practica la pacienții cu detresă respiratorie. Tratamentul medicamentos va fi administrat ținând cont de tensiunea arterială și de prezența congestiei și va consta în vasodilatatoare și/sau diuretice. Transportul pacientului la cea mai apropiată unitate spitalicească cu facilități de

terapie intensivă coronariană sau generală este cel mai indicat.

La sosirea în camera de urgență se va practica examinarea clinică inițială, investigațiile și tratamentul se vor face cât mai rapid și de preferință concomitent.

Examinarea inițială are ca scop evaluarea instabilității hemodinamice pe baza severității dispneei, statusului hemodinamic și ritmului cardiac. Datele pacientului vor cuprinde pe lângă severitatea dispneei și frecvența și ritmul cardiac, poziția în ortopnee, și gradul hipoxiei, TA sistolică și diastolică. Se vor mai nota temperatura, semnele și simptomele hipoperfuziei (extremități reci), presiunea pulsului, statusul mental. Semnele congestiei vor fi atent căutate, edeme periferice, ralurile de stază și turgescența jugularelor. Investigațiile de rutină vor include ECG, ultrasonografia abdominală pentru măsurarea diametrului venei cave inferioare și prezența ascitei. Radiografia toracică este utilă pentru diagnosticul congestiei, dar și cel diferențial al dispneei, ținând cont de faptul că în 20% din cazuri poate fi normală la pacienții cu insuficiență cardiacă acută^{4,5}. Ultrasonografia pulmonară evaluează bine congestia^{6,7} pulmonară pe baza prezenței „cometelor” - ecouri produse de interferența aerului lichid. Ecocardiografia nu este necesară în acest stadiu, excepție făcând situațiile de instabilitate hemodinamică⁸. Se va face obligatoriu când pacientul este stabil, în special la insuficiența cardiacă acută *de novo*. Sonda urinară de monitorizare a diurezei nu este utilă decât în cazurile în care beneficiile sunt certe și depășesc riscul de infecție.

Testele de laborator necesare unei evaluări inițiale corecte sunt: BNP, NT-proBNP sau MR-proANP, troponina, BUN sau ureea, creatinina serică, ionograma, glicemia, hemograma completă și D-dimerii pentru suspiciunea tromboembolismului pulmonar.

► Contact address:

R. Christodorescu

E-mail: ruxandra_christodorescu@yahoo.com

¹ Clinica de Cardiologie ASCAR, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timisoara, România

² Spitalul Județean de Urgență, Arad, România

³ Spitalul Clinic Județean de Urgență, Târgu-Mureș, România

⁴ Institutul de Urgență pentru Bolile Cardiovasculare „Prof. Dr. C.C. Iliescu”, București, România

⁵ Spitalul de Urgență Floreasca, București, România

⁶ Spitalul Universitar de Urgență, București, România

Date din studii recente au arătat că intervalul de timp de la prezentarea pacientului în serviciul de urgență până la inițierea terapiei intravenoase diuretice și/sau vasoactive are importanță pentru evoluția ulterioară a pacienților^{9,10}. Astfel, Wong și colab.¹¹ au analizat datele din registrul ADHERE-EM în care au fost urmăriți 6971 de pacienți cu insuficiență cardiacă acută. Intervalul de timp mediu până la inițierea tratamentului a fost de 5,2 ore, majoritatea pacienților primind tratament intravenos în primele 4 ore de la prezentare. Analiza multivariată a arătat o creștere a mortalității intraspitalicești cu 1% pentru fiecare oră de întârziere a tratamentului. Același lucru a fost observat și pentru durata de spitalizare, mai exact creșterea acesteia proporțional cu intervalul de timp terapeutic. Mortalitatea la 30 de zile nu a fost influențată de intervalul de timp până la inițierea terapiei diuretice, în schimb a fost influențată de momentul inițierii terapiei vasoactive intravenoase. Întârzierea administrării medicației vasoactive s-a asociat cu o creștere a mortalității după externare.

În ceea ce privește medicația vasoactivă, pe lângă nitrați, există noi medicamente ce ar putea ameliora prognosticul acestor pacienți. Serelaxina este o formă recombinantă de relaxină-2, un hormon peptidic cu efect vasodilatator sistemic și renal secretat în timpul sarcinii. Acțiunea serelaxinei este mediată prin legarea de receptorii cuplați cu proteina G din cord, vase și rinichi. Pe lângă efectele hemodinamice serelaxina are și efect antiinflamator, antifibrotic, antihipertrofic și proangiogenic^{12,13}. Efectele hemodinamice ale serelaxinei în insuficiența cardiacă acută au fost demonstrate de un studiu recent¹⁴, cele mai importante fiind reprezentate de reduceri semnificative ale presiunii în capilarul pulmonar, artera pulmonară, atriul drept. Cel mai recent studiu încheiat cu serelaxină este studiul RELAX – AHF¹⁵. Acest studiu a inclus 1161 de pacienți internați cu insuficiență cardiacă acută, cărora li s-a administrat serelaxină sau placebo în primele 16 ore de la prezentare, sub formă de perfuzie continuă 48 de ore. Obiectivul principal al studiului a fost efectul asupra simptomatologiei și calității vieții, obiectiv ce a fost ameliorat semnificativ la pacienții tratați cu serelaxină. Intervalul de timp mediu la care s-a administrat serelaxina a fost de 7,8 ore. Dispneea, ortopneea, edemele, ralurile, nivelul NT-proBNP, troponina I, cistatina C, transaminazele și durata spitalizării au fost mai mici la acești pacienți¹⁶. De asemenea, pacienții sub tratament cu serelaxină au prezentat mai puțin frecvent agravarea insuficienței cardiace în primele 5 zile de la internare.

Acesta este de asemenea un concept nou, definit prin: agravarea neașteptată a semnelor și simptomelor de IC, nevoia de intensificare a medicației diuretice, nevoia de medicație inotropă și internarea în serviciile de Terapie Intensivă. Deși mortalitatea și spitalizările de cauză cardiovasculară nu au fost reduse semnificativ la 60 de zile, la 6 luni s-a observat o reducere a mortalității (6% vs. 9,5%). Această reducere a mortalității a determinat demararea unor altor studii cu serelaxină având ca obiectiv principal mortalitatea, studiul RELAX – AHF-2 și RELAX AHF-EU, studii aflate în desfășurare.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ SPITALIZATĂ ȘI PERIOADA VULNERABILĂ

Pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă agravată au un risc crescut de mortalitate și reinternări. La 6 luni după o spitalizare pentru insuficiență cardiacă mortalitatea este de 10-15% iar rata de reinternări este de 30-40%. În Registrul European de Insuficiență Cardiacă¹⁷ rata anuală a mortalității a fost de 7,2% la cei cu insuficiență cardiacă cronică și de 17,4% la cei cu insuficiență cardiacă spitalizată, în timp ce rata de reinternări anuală a fost de 31,9% respectiv 43,9%. Aceste date subliniază diferențele dintre cele două categorii de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică: cei din ambulator și cei cu spitalizări repetate pentru agravarea insuficienței cardiace. Riscul de evenimente nefavorabile apare din momentul declanșării episodului de insuficiență cardiacă acută, dar continuă și după externare, în special în primele 6 luni. Perioada aceasta a fost numită perioadă vulnerabilă, o perioadă care, odată depășită, poate însemna stabilizarea pe termen lung a pacientului¹⁸.

Perioada spitalizării și primele zile după externare reprezintă faza inițială a acestei perioade vulnerabile. În timpul spitalizării, după o stabilizare inițială, o parte din pacienți pot prezenta agravarea insuficienței cardiace. Agravarea insuficienței cardiace în timpul spitalizării prezintă un risc crescut de evenimente cardiovasculare cu creșterea duratei spitalizării, a mortalității și reinternărilor la 30 și 90 de zile¹⁹ și reprezintă unul din obiectivele studiilor din insuficiența cardiacă acută. În studiul REVIVE, levosimendanul a redus semnificativ agravarea insuficienței cardiace, în schimb a crescut mortalitatea pe termen scurt²⁰. În schimb, în studiul RELAX-AHF, serelaxina a redus agravarea insuficienței cardiace în spital (cu aproape jumătate), fără creșterea mortalității pe termen scurt sau mediu (la 6 luni).

Menținerea, pe parcursul internării, a medicației orale recomandate de către ghiduri (inhibitori ai en-

zimei de conversie/blocanți ai receptorilor de angiotensină, betablocante, antagoniști mineralocorticoizi) este importantă. A fost demonstrat faptul că prognosticul cel mai sever îl au pacienții aflați pe tratament betablocant la internare, oprit pe parcursul internării și externați fără betablocante²¹. Oprirea betablocanților în insuficiența cardiacă spitalizată nu este necesară, cu excepția cazurilor cu șoc cardiogen. Dacă frecvența cardiacă rămâne crescută sub betablocante sau pacienții nu tolerează betablocantele, administrarea ivabradinei ar putea fi benefică²². Un studiu recent²³ a urmărit utilizarea ivabradinei la pacienți internați cu insuficiență cardiacă agravată, inițierea tratamentului fiind făcută în medie la 6 zile de la internare. La externare, frecvența cardiacă a scăzut în medie cu 16 b/min, 80% din pacienți având o frecvență cardiacă sub 70 b/min. Aceasta s-a însoțit de o scădere semnificativă a NT-proBNP și a clasei NYHA, fără modificarea tensiunii arteriale.

După externare, se menține riscul crescut de evenimente până la 2 luni, apoi scade treptat până atinge un platou la 6 luni de la externare²⁴. Vulnerabilitatea imediată postexternare poate fi influențată și de durata spitalizării, în SUA aceasta fiind în medie de 4-5 zile²⁵, în Europa 8-10 zile²⁶, în timp ce în România, conform datelor registrului RO-AHFS, este de 8,4 zile²⁷. Unele studii^{28,29} au arătat o corelație inversă între rata precoce de reinternări și durata spitalizării inițiale. Perioada imediată după externare (7-14 zile) este foarte importantă pentru titrarea sau instituirea medicației recomandate de ghiduri, de aceea prima consultație după externare ar trebui programată în acest interval. Dintre parametrii urmăriți, frecvența cardiacă la externare se corelează cu reinternările la 30 de zile, iar pacienții cu FC >80 b/min au avut mortalitatea la un an cu 26% mai mare comparativ cu pacienții cu FC <60 b/min³⁰. În studiul EVEREST a existat o corelație între frecvența cardiacă măsurată la 1-4 săptămâni după externare și mortalitate; cei cu FC >75 b/min au avut mortalitate mai mare³¹. Aceste date susțin ipoteza conform căreia scăderea frecvenței cardiace precoce după externare ar putea ameliora prognosticul acestor pacienți, deși încă nu există studii randomizate care să o confirme. Un studiu recent³² a arătat efectul favorabil și toleranța bună a ivabradinei inițiată în spital sau în primele 2 săptămâni după o externare pentru insuficiență cardiacă agravată, la pacienți urmăriți timp de 6 luni.

Reinternările din perioada vulnerabilă tardivă (între 2 și 6 luni) se datorează reactivării neurohormonale, reapariției congestiei hemodinamice (care poate pre-

cede congestia clinică cu câteva săptămâni). În această perioadă ajustarea în continuare a medicației poate preveni reinternările și decesele.

Un loc nou în arsenalul terapeutic al insuficienței cardiace îl are preparatul LCZ696, o combinație de blocant de receptori de angiotensină (valsartan) și inhibitor de neprilizină (sacubitril). În studiul PARADIGM-HF LCZ696 (în doză de 2x200 mg/zi) a fost comparat cu enalaprilul (în doză de 2x10 mg/zi) la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică și disfuncție sistolică de ventricul stâng. Au fost înrolați 8399 de pacienți, majoritatea cu clasa NYHA II (70%) și III (24%), cu fracție de ejeție medie 29%, ce au fost urmăriți 27 de luni. Studiul a evidențiat superioritatea LCZ696 față de enalapril, pacienții aflați sub tratament cu LCZ696 având o reducere semnificativă a mortalității cardiovasculare (cu 20%), a mortalității de orice cauză (cu 16%), a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă (cu 21%). Deși pacienții din studiu au fost cu insuficiență cardiacă cronică, LCZ696 ar putea avea un rol și în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă spitalizată. În studiul PARADIGM pacienții reinternati cu agravări ale insuficienței cardiace și aflați sub tratament cu LCZ696 au avut o durată mai scurtă de spitalizare, au avut nevoie mai rar de suport inotrop, iar riscul de deces a fost mai mic³³.

De altfel, LCZ696 este recomandat în ghidul canadian de insuficiență cardiacă din 2014 în locul inhibitorului de enzimă de conversie la pacienți cu insuficiență cardiacă ușoară-moderată, iar recent a fost aprobat de către FDA pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice.

DISPOZITIVELE MECANICE DE SUPORT CIRCULATOR

Progresele în domeniul dispozitivelor de suport circulator au determinat o îmbunătățire semnificativă atât în durata supraviețuirii pacienților cât și în privința calității vieții lor. Recent în JACC a fost publicat un consens al ACC/AHA privind dispozitivele mecanice de suport circulator³⁴. Noile dispozitive recent aprobate de FDA și apărute pe piață sunt: dispozitivul de oxigenare veno-arterial prin membrană extracorporeală VA-ECMO, pompa axială Impella, pompa de by-pass atriu stâng-artera femurală de tip TandemHeart. Aceste dispozitive sunt diferite ca structură și au indicații precise în diferite circumstanțe clinice. În prezent, ele sunt recomandate pacienților care urmează proceduri intervenționale de revascularizare cu risc crescut, pacienți cu, disfuncție ventriculară după infarct miocardic și reperfuzie, pacienții în șoc cardiogen și pacienții cu insuficiență cardiacă acută și disfuncție

sistolică cronică de VS. La pacienții cu șoc cardiogen și implant de dispozitiv mecanic de suport circulator (DMSC) prognosticul este rezervat.

Primele DMSC au fost balonul (pompa) de contrapulsatie intra-aortică (IABP) și oxigenatorul cu membrană extracorporeal (ECMO). Cu toate că IABP este larg utilizat și cu îmbunătățiri tehnice recente, oferă un suport hemodinamic și protecție miocardică relativ limitată³⁵. ECMO asigură suport hemodinamic complet dar este limitat din punct de vedere al complexității procedurale mari și este rar utilizat în laboratorul de angiografie. Din aceste motive s-a încercat găsirea unor dispozitive mai eficiente și mai ușor de folosit, care să ofere o protecție miocardică superioară și o supraviețuire mai bună a pacienților.

Balonul intra-aortic de contrapulsatie este cel mai folosit dispozitiv de asistare ventriculară în vederea suportului hemodinamic la pacienții cu șoc cardiogen. Tratamentul cu IABP poate fi luat în considerare atunci când nu există răspuns satisfăcător la tratamentul medicamentos. Trialul IABP-SHOCK II³⁶ nu a dat rezultate pozitive și a arătat că folosirea balonului de contrapulsatie nu ameliorează prognosticul pacienților cu infarct miocardic anterior și șoc cardiogen. Astfel, în acest moment folosirea lui de rutină nu poate fi recomandată.

Dispozitivul atriu stâng-aortă de DMSC TandemHeart este singurul de acest tip aprobat. Este conceput să pompeze sângele extracorporeal din AS în sistemul ilio-femural printr-o canulă poziționată transseptal în AS. În acest mod se ocolește VS³⁷. Dispozitivul poate oferi suport circulator până la 6 ore și poate fi folosit 30 zile. Sistemul permite ca atât VS cât și dispozitivul să pompeze sânge în aortă simultan, lucrând în paralel sau în tandem. Redirecționarea sângelui din AS determină scăderea presarcinii, presiunii de umplere, wall stress-ului și necesarul de oxigen miocardic. Cu două pompe în paralel, aorta este perfuzată de VS și de dispozitiv, contribuția fiecărei pompe depinzând de răspunsul VS la sistem.

Impella este o pompă nonpulsatilă cu curgere axială concepută pentru a împinge sângele din VS în aortă ascendentă legată în serie cu VS (nu în paralel ca TandemHeart)³⁸. Dispozitivul se plasează prin arteră femorală percutan sau chirurgical. Prin pomparea sângelui din VS în aortă se produce o descărcare a travaliului VS, scade consumul de oxigen miocardic, ameliorează presiunea arterială medie și scade presiunea în capilarul pulmonar. Sistemul determină o creștere a debitului cardiac mai mare ca IABP dar mai mică decât TandemHeart.

Sistemul ECMO asigură suport circulator cardiopulmonar pacienților cărora plămânii și cordul nu fac față solicitărilor hemodinamice. Dispozitivul poate fi veno-venos (doar pentru oxigenare) sau veno-arterial (pentru oxigenare și suport circulator). În cazul insuficienței VS și VD, pentru pacienții în șoc cardiogen, V-A ECMO este cel mai util dispozitiv de suport hemodinamic. Poate fi plasat la patul bolnavului fără a necesita ghidare fluoroscopică.

Alegerea momentului de plasare a dispozitivului depinde de indicația sa. În șocul cardiogen se va plasa cât mai repede posibil, mai ales dacă tratamentul inițial farmacologic a eșuat și înainte de angioplastia percutană. În scop profilactic se va plasa înainte de procedurile electiv de revascularizare cu risc înalt și va putea fi îndepărtat imediat după terminarea procedurii dacă pacientul e stabil hemodinamic. Pentru pacienții instabili dispozitivele pot fi folosite până la stabilizarea hemodinamică. O echipă completă de specialiști în insuficiență cardiacă avansată și chirurghi specializați în transplant și dispozitive vor supraveghea permanent pacientul.

O serie de factori trebuie luați în considerare când alegem dispozitivul de suport circulator. Balonul de contrapulsatie este cel mai rapid și ușor accesibil în special în STEMI și insuficiență de pompă. De multe ori este necesară și asocierea tratamentului farmacologic. Cardiologii familiarizați cu dispozitivul Impella îl vor prefera balonului mai ales pentru a evita folosirea medicației vasopresoare³⁹.

Pacienții care continuă să se deterioreze, în șoc cardiogen și complicații mecanice TandemHeart sau Impella oferă cea mai bună soluție.

Conflict de interese: nedeclarat.

Bibliografie

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Task Force for the D, Treatment of A, Chronic Heart Failure of the European Society of C, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonnet LA, Avramides P, Ben Lamin HA, Brig-nole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P, Guidelines ESC/EF. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2012;14(8):803-69
2. Alexandre Mebazaa, M. Birhan Yilmaz, Phillip Levy, Piotr Ponikowski, W. Frank Peacock, Said Laribi, Arsen D. Ristic, Ekaterini

- Lambrinou, Josep Masip, Jillian P. Riley, Theresa McDonagh, Christian Mueller, Christopher deFilippi, Veli-Pekka Harjola, Holger Thiele, Massimo F. Piepoli, Marco Metra, Aldo Maggioni, John McMurray, Kenneth Dickstein, Kevin Damman, Petar M. Seferovic, Frank Ruschitzka, Adelino F. Leite-Moreira, Abdelouahab Bellou, Stefan D. Anker and Gerasimos Filippatos Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine *Eur J Heart Fail* 2015;544-58
3. Wuerz RC, Meador SA. Effects of prehospital medications on mortality and length of stay in congestive heart failure. *Ann Emerg Med* 1992;21(6):669-74.
4. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 2005;294(15):1944-56.
5. Gheorghide M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, Dickstein K, Drazner MH, Fonarow GC, Jaarsma T, Jondeau G, Sendon JL, Mebazaa A, Metra M, Nieminen M, Pang PS, Seferovic P, Stevenson LW, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Anker SD, Rhodes A, McMurray JJ, Filippatos G, European Society of C, European Society of Intensive Care M. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010;12(5):423-33.
6. Gargani L, Frassi F, Soldati G, Tesorio P, Gheorghide M, Picano E. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail* 2008;10(1):70-7.
7. Liteplo AS, Marill KA, Villen T, Miller RM, Murray AF, Croft PE, Capp R, Noble VE. Emergency thoracic ultrasound in the differentiation of the etiology of shortness of breath (ETUDES): sonographic B-lines and N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide in diagnosing congestive heart failure. *Acad Emerg Med* 2009;16(3):201-10
8. Moore CL, Rose GA, Tayal VS, Sullivan DM, Arrowood JA, Kline JA. Determination of left ventricular function by emergency physician echocardiography of hypotensive patients. *Acad Emerg Med* 2002; 9(3):186-93
9. Cowie M, Anker SD, Cleland JGF, Felker GM, Filippatos G, et al. – Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Heart Failure* 2014;1:110-145.
10. Peacock WF, Emerman C, Costanzo MR, Diercks BD, Lopatin M, Fonarow G – Early vasoactive drugs improve heart failure outcomes. *Congest Heart Fail* 2009;15:256-264.
11. Wong, et al. – Early intravenous heart failure therapy and outcomes among older patients hospitalized for acute decompensated heart failure: findings from the Acute Decompensated Heart Failure Registry Emergency Module (ADHERE-EM). *Am Heart J* 2013;166:349-356.
12. Diez J. – Serelaxin: a novel therapy for acute heart failure with a range of hemodynamic and non-hemodynamic actions. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14:275-285.
13. Hernandez AV – Serelaxin: insights into its haemodynamic, biochemical and clinical effects in acute heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:410-412
14. Ponikowski P, Mitrovic V, Ruda M, et al. – A randomized, double blind, placebo-controlled, multicentre study to assess haemodynamic effects of serelaxin in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:431-441
15. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA et al for the RELAXin Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators *Lancet* 2013;381:29-39
16. Metra M, Cotter G, Davison BA, et al. – Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:196-206.
17. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. – EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808-817
18. Desai AS – The three-phase terrain of heart failure readmissions. *Circ Heart Fail* 2012;5:398-400
19. Cotter G, Metra M, Davison BA, et al. – VERITAS Investigators. Worsening heart failure, a critical event during hospital admission for acute heart failure: results from the VERITAS study. *Eur J Heart fail* 2014;16:1362-1371
20. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. – Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail* 2013, 1, 103-111
21. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, et al. – B-CONVINCED: Betablocker CONTinuation Vs. Interruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009; 30:2186-2192
22. Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al – SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885
23. Sargento L, Satendra M, Longo S, Lousada N, dos Reis RP – Heart rate reduction with ivabradine in patients with acute decompensated systolic heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14:229-235
24. Chun S, Tu JV, Wijeyesundera HC et al – Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ Heart Fail* 2012;5:414-421
25. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. – ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design and preliminary observations from the first 100000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209-216
26. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. – EuroHeart Survey Investigators, Heart Failure Association European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II) a survey on hospitalized acute heart failure patients description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725-2736
27. Chioncel O, Vinereanu D, Datcu M, Ionescu DD, Capalneau R, Bruckner I, Dorobantu M, Ambrosy A, Macarie C, Gheorghide M – on behalf of the Romanian Acute Heart Failure Syndromes (RO-AHFS) Study Investigators. The Romanian Acute Heart Failure Syndromes (RO-AHFS) Registry. *Am Heart J* 2011;162:142-153
28. Kociol RD, Liang L, Hernandez AF et al – Are we targeting the right metric for heart failure? Comparison of hospital 30-day readmission rates and total episode of care inpatient days. *Am Heart J* 2013;165:987-999
29. Eapen ZJ, Reed SD, Li Y, et al. – Do countries or hospitals with longer hospital stays for acute heart failure have lower readmission rates? Findings from ASCEND-HF. *Circ Heart Fail* 2013;6:727-732
30. Habal MV, Liu PP, Austin PC et al – Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalizations in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2014;7:12-20
31. Greene SJ, Vaduganathan M, Wilcox JE, et al. – EVEREST Trial Investigators. The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm: insights from the EVEREST trial. *JACC Heart Fail* 2013; 1:488-496
32. Darabantiu D, Lala R, Pop Moldovan A, Pilat L, Patrascanu D, Curta A, Chitu L, Christodorescu RM – Early ivabradine initiation in patients hospitalized for decompensated chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;17 (suppl 1), 339
33. Packer M, McMurray JJV, Desai SA et al – Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015;1,1-8
34. Rihal C.S., Naidu S.S. Givertz M., Szeto W.Y. et al 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care, *J Am Coll Cardiol* 2015;65(19):2140-2141
35. Schreuder JJ, Castiglioni A, Donelli A, Maisano F, Jansen JR, Hanania R, et al. Automatic intra-aortic ball pump timing using an intrabeat diastolic notch prediction algorithm. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:1017-1022

36. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K; IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4;367(14):1287-96
37. Basra SS, Loyalka P, Kar B. Current status of percutaneous ventricular assist devices for cardiogenic shock. *Curr Opin Cardiol*. 2011 Nov;26(6):548-54.
38. Pozzi M, Quessard A, Nguyen A, Mastroianni C, Niculescu M, Pavie A, Leprince P. Using the Impella 5.0 with a right axillary artery approach as bridge to long-term mechanical circulatory assistance. *Int J Artif Organs*. 2013 Oct 3;36(9):605-11
39. Kawashima DI, Gojo S, Nishimura T, Itoda Y, Kitahori K, Motomura N, Morota T, Murakami A, Takamoto S, Kyo S, Ono M. Left ventricular mechanical support with Impella provides more ventricular unloading in heart failure than extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2011 May-Jun;57(3):169-76.