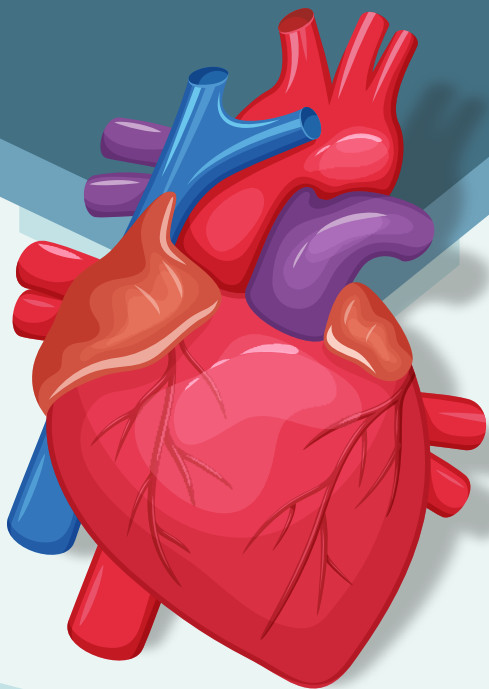


# ACTUALITĂȚI ÎN CARDIOLOGIE

Ediția 2021



SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

Coordonatori:  
Dragoș Vinereanu  
Ovidiu Chioncel  
Sorina Mihăilă Baldea



# ACTUALITĂȚI ÎN CARDIOLOGIE

Ediția a III-a



București, 2021

Coordonatori:  
Dragoș Vinereanu  
Ovidiu Chioncel  
Sorina Mihăilă Baldea

© Toate drepturile editoriale aparțin  
Societății Române de Cardiologie.

**Coordonatori Grupuri de Lucru din cadrul SRC (mandatul 2017-2020):**

**Aritmii, Electrofiziologie și Dispozitive Implantabile** (Mihaela Grecu – Președinte, Dragoș Cozma – Secretar); **Ateroscleroză și Aterotromboză** (Mircea Iurciuc – Președinte, Andrea Ciobanu – Secretar); **Cardiologie de Urgență** (Lucian Petrescu – Președinte, Diana Ținț – Secretar); **Cardiologie Intervențională** (Marin Postu – Președinte, Cristian Udroi – Secretar); **Cardiologie Pediatrică și Boli Cardiace Congenitale** (Ioan Mircea Coman – Președinte, Eliza Cintează – Secretar); **Cardiologie Preventivă și Recuperare Cardiovasculară** (Dana Pop – Președinte, Magda Mitu – Secretar); **Cardiopatie Ischemică** (Adrian Bucșa – Președinte, Ioan Țilea – Secretar); **Ecocardiografie și Alte Metode Imagistice** (Carmen Cristiana Beladan – Președinte, Sorina Mihăilă Baldea – Secretar); **Hipertensiune Arterială** (Elisabeta Bădilă – Președinte, Ana-Maria Vintilă – Secretar); **Insuficiență Cardiacă** (Mircea Cintează – Președinte, Vlad Vintilă – Secretar).

## Studii clinice prezentate și discutate de:

**Adina Avram**, Timișoara  
**Elisabeta Bădilă**, București  
**Ana-Maria Balahura**, București  
**Daniela Bartoș**, București  
**Carmen Beladan**, București  
**Simona Botezatu**, București  
**Vladimir Bratu**, București  
**Radu Brezeanu**, București  
**Alexandra Chitroceanu**, București  
**Mircea Cintează**, București  
**Andrea O. Ciobanu**, București  
**Gabriel Cismaru**, Cluj-Napoca  
**Mihai Cocoli**, Cluj-Napoca  
**Horațiu Comșa**, Cluj-Napoca  
**Alexandru Cotoban**, București  
**Nicolae Viorel Constantin**, Târgu Mureș  
**Ruxandra Constantinescu**, București  
**Ruxandra Drăgoi Galrinho**, București  
**Maria Magdalena Gurzun**, București  
**Mihaela Horumbă**, București  
**F. Ipate**, București  
**Mircea Iurciuc**, Timișoara  
**Ștefania L. Magda**, București  
**Diana Mihalcea**, București  
**Sorina Mihăilă-Baldea**, București  
**Cristian Militaru**, Craiova  
**Florin Mitu**, Iași  
**Magda Mitu**, Iași

**Ionela Movileanu**, Târgu Mureș  
**Danina-Mirela Muntean**, Timișoara  
**V. Nicolae**, Târgu Mureș  
**Irina Pintilie**, Brașov  
**Dana Pop**, Cluj-Napoca  
**Ioana Pop**, Brașov  
**Mircea I. Popescu**, Oradea  
**M. Răducan**, București  
**Ligia Rusu**, Craiova  
**Bogdan Săbiescu**, Cluj-Napoca  
**Alina Scridon**, Târgu Mureș  
**Gabriel Stănică**, Pitești  
**Radu Stăvaru**, Craiova  
**Claudiu Stoicescu**, București  
**Cosmin Stuparu**, București  
**Adrian Sturza**, Timișoara  
**Răzvan Constantin Șerban**, Târgu Mureș  
**Maria-Claudia-Berenice Șuran**, București  
**Dan Tătaru**, Cluj-Napoca  
**Eugen Țieranu**, Craiova  
**Andreea Elena Velcea**, București  
**Ana Maria Vintilă**, București  
**Vlad Vintilă**, București  
**Larisa Vlădău**, Brașov  
**Dumitru Zdrenghia**, Cluj-Napoca  
**Emma Alexandra Weiss**, București

# Cuprins

|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>Prefață</b> ..... | 1 |
|----------------------|---|

## **ARITMI, ELECTROFIZIOLOGIE ȘI DISPOZITIVE IMPLANTABILE**

|                                                                                           |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 1. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation (RACE 7 ACWAS)..... | 5 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---|

## **ATEROSCLEROZĂ ȘI ATEROTROMBOZĂ**

|                                                                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol (ORION-10 and 11) .....                                                           | 11 |
| 2. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. COLCOT Clinical Trial .....                                                          | 14 |
| 3. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation (AUGUSTUS).....                                                           | 18 |
| 4. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI (TWILIGHT).....                                                                           | 22 |
| 5. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100.667 Patients..... | 26 |

## **CARDIOLOGIE EXPERIMENTALĂ**

|                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Effects of Danicamtiv, a Novel Cardiac Myosin Activator, in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Experimental Data and Clinical Results from a Phase 2a Trial .....                                                    | 31 |
| 2. Effects of $\beta_2$ -Receptor Stimulation by Indacaterol in Chronic Heart Failure Treated with Selective or Non-Selective $\beta$ -Blockers: a Randomized Trial .....                                                          | 36 |
| 3. A European Study on Decellularized Homografts for Pulmonary Valve Replacement: Initial Results from the Prospective Espoir Trial and Espoir Registry Data.....                                                                  | 39 |
| 4. Different Exercise Training Modalities Produce Similar Endothelial Function Improvements in Individuals with Prehypertension or Hypertension: a Randomized Clinical Trial Exercise, Endothelium and Blood Pressure (DETH) ..... | 43 |
| 5. Genotype-Guided Warfarin Dosing May Benefit Patients with Mechanical Aortic Valve Replacements: Randomized Controlled Study.....                                                                                                | 47 |
| 6. Baroreflex Activation Therapy in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction .....                                                                                                                               | 50 |

7. Slowing Progression of Cardiovascular Calcification with Snf472 in Patients on Hemodialysis: Results of a Randomized, Phase 2b Study.....54
8. Inhibition of Pro-Inflammatory Myeloid Cell Responses by Short-Term S100A9 Blockade Improves Cardiac Function after Myocardial Infarction .....57

## CARDIOLOGIE INTERVENȚIONALĂ

1. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease.....63
2. Intravascular Ultrasound to Guide Left Main Stem Intervention: a Noble Trial Substudy .....66
3. Polymer-Based or Polymer-free Stents in Patients at High Bleeding Risk .....68
4. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation (POPular TAVI Trial Cohort B).....70
5. Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor with Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome – the TICO Randomized Clinical Trial .....73
6. Ticagrelor with Aspirin or Alone in High-Risk Patients after Coronary Intervention – TWILIGHT .....75

## CARDIOPATIE ISCHEMICĂ

1. Long-Term Follow-Up of Complete Versus Lesion-Only Revascularization in STEMI and Multivessel Disease: The CvLPRIT Trial.....81
2. 16-Year Follow-Up of the Danish Acute Myocardial Infarction 2 (DANAMI-2) Trial: Primary Percutaneous Coronary Intervention vs. Fibrinolysis in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction .....84
3. Sub-Acute Cardiac Magnetic Resonance to Predict Irreversible Reduction in Left Ventricular Ejection Fraction after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: a DANAMI-3 Sub-Study.....87
4. Angiographically Guided Complete Revascularization Versus Selective Stress Echocardiography–Guided Revascularization in Patients with ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease (The CROSS-AMI Randomized Clinical Trial) .....91
5. Effect of Low-Dose Intracoronary Alteplase During Primary Percutaneous Coronary Intervention on Microvascular Obstruction in Patients with Acute Myocardial Infarction (T-TIME) .....94

|                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 6. A Randomized, Parallel Group, Double-Blind Study of Ticagrelor Compared with Aspirin for Prevention of Vascular Events in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Operation: Rationale and Design of the Ticagrelor in CABG (TICAB) Trial: an Investigator-Initiated Trial..... | 96  |
| 7. Ticagrelor with Aspirin or Alone in High-Risk Patients after Coronary Intervention – TWILIGHT .....                                                                                                                                                                                      | 100 |
| 8. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease .....                                                                                                                                                                                                              | 104 |
| 9. Clinically Significant Bleeding with Ticagrelor Versus Clopidogrel in Korean Patients with Acute Coronary Syndromes Intended for Invasive Management – TIKAKOREA..                                                                                                                       | 107 |
| 10. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization (VOYAGER-PAD) ...                                                                                                                                                                                                      | 109 |
| 11. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease – ISCHEMIA CKD .....                                                                                                                                                                                            | 112 |

## CARDIOLOGIE PEDIATRICĂ ȘI BOLI CARDIACE CONGENITALE

|                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents .....                               | 119 |
| 2. Apixaban for Treatment of Intracardiac Thrombosis in Children with Congenital Heart Disease .....      | 122 |
| 3. First-In-Human Experience with a Novel Fully Bioabsorbable Occluder for Ventricular Septal Defect..... | 124 |
| 4. Identification of Risk Factors for Early Fontan Failure.....                                           | 126 |

## CARDIOLOGIE PREVENTIVĂ ȘI RECUPERARE CARDIOVASCULARĂ

|                                                                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Association of Skipping Breakfast with Cardiovascular and All-Cause Mortality .....                                                                                               | 131 |
| 2. Association of Smoking Cessation with Subsequent Risk of Cardiovascular Disease.....                                                                                              | 134 |
| 3. Prediction of Individualized Lifetime Benefit from Cholesterol Lowering, Blood Pressure Lowering, Antithrombotic Therapy, and Smoking Cessation in Apparently Healthy People..... | 137 |
| 4. Lower Carbohydrate Diets and All-Cause-Specific Mortality: a Population-Based Cohort Study and Pooling of Prospective Studies.....                                                | 140 |
| 5. Training for a First-Time Marathon Reverses Age-Related Aortic Stiffening.....                                                                                                    | 144 |
| 6. Cardiovascular Disease Burden from Ambient Air Pollution in Europe Reassessed Using Novel Hazard Ratio Functions .....                                                            | 146 |



|                                                                                                                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7. Association of Estimated Sleep Duration and Naps with Mortality and Cardiovascular Events: a Study of 116.632 People from 21 Countries .....                                | 150 |
| 8. Association between Regional Body Fat and Cardiovascular Disease Risk among Postmenopausal Women with Normal Body Mass Index .....                                          | 153 |
| 9. Dose-Response Associations between Accelerometry Measured Physical Activity and Sedentary Time and All-Cause Mortality: Systematic Review and Harmonized Meta-Analysis..... | 156 |
| 10. Coffee Consumption and Mortality from Cardiovascular Diseases and Total Mortality: Does the Brewing Method Matter? .....                                                   | 159 |

## ECOCARDIOGRAFIE ȘI ALTE METODE IMAGISTICE

|                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Guiding Therapy by Coronary CT Angiography Improves Outcomes in Patients with Stable Chest Pain.....                                                                                                                                | 165 |
| 2. Association of Left Ventricular Global Longitudinal Strain with Asymptomatic Severe Aortic Stenosis, Natural Course and Prognostic Value.....                                                                                       | 169 |
| 3. Diagnostic Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography and White Blood Cell SPECT/Computed Tomography in Patients with Suspected Cardiac Implantable Electronic Device Chronic Infection..... | 172 |
| 4. OUTSMART HF: a Randomized Controlled Trial of Routine versus Selective Cardiac Magnetic Resonance for Patients with Non-Ischemic Heart Failure (IMAGE-HF 1B).....                                                                   | 176 |

## HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

|                                                                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Bedtime Hypertension Treatment Improves Cardiovascular Risk Reduction: the Hygia Chronotherapy Trial.....                                                                 | 183 |
| 2. Association Between Use of Preoperative Antihypertensive Medication and 90-Day Mortality after Non-Cardiac Surgery: a Retrospective Cohort Study .....                    | 187 |
| 3. Association between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality among Persons with Low-Estimated Glomerular Filtration Rate.....            | 190 |
| 4. Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension.....                                                      | 194 |
| 5. The Effects of Antihypertensive Class on Gout in Older Adults: Secondary Analysis of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial..... | 197 |

## INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

|                                                                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction – DAPA HF Trial .....                                                             | 203 |
| 2. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure (EMPEROR-Reduced Trial) .....                                                          | 207 |
| 3. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.....                                                                                            | 210 |
| 4. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. The DEFINE-HF Trial..... | 214 |
| 5. Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System: the FIX-HF-5C2 Study.....              | 216 |
| 6. Impact of Left Ventricular Assist Device Implantation on Mitral Regurgitation: an Analysis from the Momentum 3 Trial.....                                    | 221 |
| 7. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (studiul PARAGON-HF).....                                                | 224 |
| 8. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction – VICTORIA Trial .....                                                               | 228 |

# Dragi colegi,

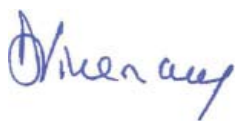
Am deosebita plăcere de a deschide primele pagini ale celei de-a treia ediție a volumului „**Actualități în Cardiologie**”. Succesul de care s-a bucurat acesta, odată cu lansarea sa, ne-a încurajat să continuăm în aceeași direcție. Societatea Română de Cardiologie a reușit, așadar, să reunească în volumul de față o nouă serie de studii, cu scopul de a prezenta succint cele mai recente noutăți, care au schimbat sau vor schimba atitudinea diagnostică și terapeutică, pe care noi, medicii, o vom avea în fața pacientului cu boli cardiovasculare. Publicația reprezintă și în acest an dovada concretizării unui efort comun intens și a unei munci de echipă susținute. Aportul Grupurilor de Lucru ale Societății Române de Cardiologie a fost important și aş dori să le mulțumesc pe această cale tuturor celor ce au contribuit la sporirea valorii științifice a acestei cărți.

După cum veți putea observa pe parcursul celor zece capitole care compun volumul, textele urmăresc aceeași structură, astfel încât informațiile esențiale să fie cât mai bine evidențiate și ușor de reținut. Practic, fiecare studiu clinic major a fost prezentat pe scurt în ceea ce privește scopul și design-ul studiului, numărul și caracteristicile pacienților incluși, regiunile terapeutice comparate, durata studiului, obiectivele urmărite, precum și principalele rezultate. În final, fiecare studiu a avut un comentariu referitor la implicația clinică pentru practica curentă.

Sperăm ca această carte să fie apreciată de către medicii practicieni, precum și de tinerii cardiologi care se pregătesc pentru examenele pe care le au de susținut pe parcursul carierei lor profesionale.

În acest context, consider că ediția 2021 a volumului „**Actualități în Cardiologie**” se va ridica la nivelul celor precedente, fiind cel puțin la fel de bine primită.

Prof. Dr. Dragoș Vinereanu,  
Președintele Fundației Române a Inimii





# Aritmii, Electrofiziologie și Dispozitive Implantabile



SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE



## Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation (RACE 7 ACWAS)

**Autori:** Pluymaekers NAHA, Dudink EAMP, Luermans JGLM, et al.

**Referință bibliografică:** N Engl J Med 2019; 380: 1499-1508.

**Patologia:** fibrilație atrială.

**Scopul studiului:** Analiza comparativă a beneficiului inducerii și menținerii ritmului sinusal dintre abordarea „*wait and see*” (cardioversie întârziată/amânată) și cardioversia precoce la pacienții simptomatici, stabili hemodinamic, cu fibrilație atrială recent instalată (ultimile 36 de ore).

**Design-ul studiului:** Multicentric, randomizat, open-label, trial de non-inferioritate, desfășurat în 15 spitale din Olanda sub coordonarea Universității de Medicină Maastricht.

**Pacienți:** Din octombrie 2014 până în septembrie 2018 au fost examinați 3706 pacienți adulți (vârstă >18 ani), care s-au prezentat în serviciul de urgență cu fibrilație atrială nou diagnosticată sau recurentă, cu debut <36 de ore, fiind simptomatici, stabili hemodinamic, fără istoric de infarct miocardic sau fibrilație atrială persistentă. 437 de pacienți eligibili pentru studiu au fost randomizați 1:1, 218 în grupul cu cardioversie întârziată și 219 în grupul cu cardioversie precoce. 2581 de pacienți au fost excluși, principalele cauze fiind fibrilația atrială peste 36 de ore și fibrilația atrială persistentă.

Pacienții incluși au fost randomizați în două grupuri:

1. Grupul „*wait and see*”, la care s-a administrat medicație de control a frecvenței cardiace (blocați de receptori  $\beta$ -adrenergici, blocați ai canalelor de calciu non-dihidropiridinici sau digoxin) cu titrarea dozelor până la ameliorarea simptomatologiei și reducerea frecvenței cardiace sub 110 bătăi/minut. Aceștia au fost reevaluați în primele 48 de ore prin efectuarea unei electrocardiograme în 12 derivații. În cazul persistenței fibrilației atriale, pacientul era adresat în compartimentul de urgență pentru efectuarea cardioversiei.
2. Cardioversie precoce, preferabil medicamentoasă cu flecainidă, cardioversia electrică fiind rezervată pacienților ce prezentau contraindicații pentru cardioversie farmacologică sau care nu au răspuns la terapia farmacologică.

Pacienții din ambele grupuri au beneficiat de tratament anticoagulant care a fost inițiat (la pacienții care nu aveau tratament anticoagulant în schema terapeutică) sau/și titrat conform recomandărilor ghidurilor europene.

**Durata de urmărire:** 4 săptămâni.

**Regimurile terapeutice comparate:** Terapia de tip „*wait and see*”, cu cardioversie amânată vs. cardioversia de urgență la pacienții simptomatici cu fibrilație atrială cu debut <36 de ore.

**Obiective:** Obiectivul principal a fost prezența ritmului sinusal documentat electrocardiografic la 4 săptămâni de la vizita index.

Obiectivele secundare au fost:

- 1) Durata până la instalarea ritmului sinusal;
- 2) Numărul vizitelor în compartimentul de urgență cu decelarea recurenței fibrilației atriale;
- 3) Complicațiile cardiovasculare și timpul scurs până la recurența fibrilației atriale.



Complicațiile cardiovasculare au fost definite ca insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral ischemic, atac ischemic tranzitor, angină instabilă sau sindrom coronarian acut, bradicardie sau tahicardie simptomatică și hipotensiune arterială ce au necesitat adresarea în serviciul de urgență. La 4 săptămâni s-a evaluat și calitatea vieții prin chestionarul *Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life questionnaire* (AFEQT), cu un scor de la 0 la 100 (un scor mai mare reprezentând o calitate a vieții mai bună).

**Rezultate:** Prezența ritmului sinusal la 4 săptămâni a fost obiectivat la 193 din 212 pacienți (93%) din grupul „wait and see” și la 202 din 215 pacienți (94%) din grupul cardioversiei precoce. 14 pacienți (7%) din grupul cardioversiei amânate și 14 (7%) din grupul cardioversiei precoce au revenit în departamentul de urgență pentru recurența fibrilației atriale. Nu au fost diferențe semnificative statistic nici în privința complicațiilor cardiovasculare. Au fost raportate 10 complicații cardiovasculare (1 accident vascular cerebral ischemic și 3 sindroame coronariene complicații acute sau angină instabilă) în grupul cardioversiei amânate și 8 complicații cardiovasculare (1 accident vascular cerebral ischemic și 3 sindroame coronariene acute sau angină instabilă) în grupul cardioversiei precoce. La 4 săptămâni de la vizita index au fost raportate 49 de cazuri (30%) de recurență a fibrilației atriale în grupul cardioversiei întârziate și 50 de cazuri (29%) în grupul cardioversiei precoce. Timpul scurs până la primul episod de recurență a fibrilației atriale a fost de 12 zile în grupul „wait and see” și de 8 zile în grupul cardioversiei precoce. Scorul mediu de evaluare a calității vieții a fost de  $72 \pm 19$  în grupul cardioversiei amânate și de  $73 \pm 19$  în grupul cardioversiei precoce. În grupul „wait and see” conversia la ritm sinusal în primele 48 de ore a fost obiectivată la 150 din 212 pacienți (69%) care au primit doar medicație de control a frecvenței cardiace și la 61 de pacienți (28%) după cardioversie amânată (9 farmacologică și 52 electrică). În grupul cardioversiei precoce, ritmul sinusal a fost restabilit la 36 din 219 pacienți (16%) înaintea inițierii cardioversiei și la 171 de pacienți (78%) după cardioversie (83 farmacologică și 88 electrică).

**Concluzii:** Trialul RACE 7 ACWAS a documentat scurtarea timpului până la revenirea ritmului sinusal la pacienții care au beneficiat de cardioversie precoce, dar nu a dus la creșterea numărului de pacienți care sunt convertiți comparativ cu cei la care se temporizează această procedură. Astfel, la pacienții care se prezintă în urgență cu fibrilație atrială nou instalată, simptomatici, stabili hemodinamic, amânarea cardioversiei nu este inferioară statistic cardioversiei precoce în ceea ce privește revenirea și menținerea ritmului sinusal la 4 săptămâni.

**Implicații practice:** Aceste date sugerează că amânarea cardioversiei nu este neapărat mai consumatoare de timp față de cardioversia precoce. În plus, cardioversia precoce neplanificată poate deveni o provocare în organizarea departamentului de urgență care este de cele mai multe ori suprasolicitat. Cardioversia farmacologică necesită cunoștințe și experiență profesională pentru administrarea medicației antiaritmice intravenoase. Cardioversia electrică necesită sedarea sub îndrumarea și supravegherea unui medic anestezist. Aceste circumstanțe duc la un consum important de timp și resurse ce determină aglomerarea serviciilor medicale cu pacienți stabili în detrimentul urgențelor reale. Pe de altă parte, pacienții la care se preferă strategia „*wait and see*” pot fi externați fără documentarea revenirii la ritmul sinusal, aceștia beneficiind doar de administrarea medicației de control a frecvenței cardiace. Acest lucru aduce un avantaj important în decongestionarea serviciilor medicale prin prioritizarea urgențelor reale.

# Ateroscleroză și Aterotromboză



SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE



## Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol (ORION-10 and 11)

**Autori:** Grupul de investigatori pentru ORION-10 și 11.

**Referință bibliografică:** N Engl J Med 2020; 382: 1485-1578.

**Patologia:** ateroscleroză, dislipidemie.

**Scopul studiului:** ORION-10 și 11 fac parte din trialurile ORION ce studiază inclisiranul. Studiile ORION-10 și ORION-11 au evaluat eficacitatea, siguranța și profilul evenimentelor adverse ale inclisiranului pe o perioadă de 18 luni la pacienții cu risc crescut de boli cardiovasculare, la care nivelul de colesterol de tip LDL (lipoproteine cu densitate joasă) a fost crescut, în ciuda tratamentului cu statină la doza maximă tolerată cu sau fără terapie suplimentară de reducere a lipidelor.

**Design-ul studiului:** Studiul a fost randomizat, dublu orb, controlat placebo, de faza 3.

**Pacienți:** Un număr total de 1561 și 1617 pacienți au fost randomizați în studiile ORION-10 și ORION-11. Inclisiranul inhibă sinteza hepatică a proprote-in-convertazei subtilisin–kexin tip 9 (PCSK9). Studiile anterioare sugerează că inclisiranul poate oferi reduceri susținute ale nivelului de colesterol cu densitate joasă (LDLc).

**Criteriile de includere au fost:** pacienți cu boală cardiovasculară aterosclerotică (studiu ORION-10) și pacienți cu boală cardiovasculară aterosclerotică sau

pacienți cu risc echivalent pentru o boală cardiovasculară aterosclerotică (risc foarte înalt) (studiul ORION-11).

**Durata de urmărire:** 18 luni.

**Regimurile terapeutice comparate:** Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru inclisiran (284 mg) sau placebo, administrate prin injecție subcutanată în ziua 1, ziua 90 și, ulterior, la fiecare 6 luni, pentru o perioadă de 540 de zile.

**Obiectivele primare** au fost modificarea procentuală comparată cu placebo a nivelului de LDLc de la valoarea inițială până la ziua 510; modificarea procentuală (ajustată la timp) a nivelului de LDLc de la valoarea inițială până la ziua 540.

**Obiectivele secundare** pentru fiecare studiu au fost modificarea absolută a nivelului de LDLc de la valoarea inițială până la ziua 510; modificarea absolută (ajustată la timp) a nivelului de LDLc de la valoarea inițială până la ziua 540; modificarea procentuală (de la valoarea inițială până la ziua 510) a nivelului de PCSK9, a colesterolului total, a nivelului de apolipoproteina B și a non-HDLc (colesterolului non-lipoproteine cu densitate înaltă). De asemenea, s-au înregistrat evenimente adverse la fiecare vizită și la final (ziua 540).

**Rezultate:** Media ( $\pm$ SD) valorilor inițiale a LDL colesterolului a fost  $104,7 \pm 38,3$  mg/dl ( $2,71 \pm 0,99$  mmol/L) la ORION-10; și  $105,5 \pm 39,1$  mg/dl ( $2,73 \pm 1,01$  mmol/L) la ORION-11. În ziua 510 s-a constatat că inclisiranul a redus valoarea LDL colesterolului cu 52,3% (95% CI 48,8 la 55,7) în studiul ORION-10 și cu 49,9% (95% CI 46,6 la 53,1) în studiu ORION-11, cu o reducere (ajustată la timp) de 53,8% (95% CI 51,3 la 56,2), pentru studiul ORION-10, și 49,2% (95% CI 46,8 la 51,6) la ORION-11. Toate comparațiile cu placebo au fost la un  $P < 0,001$ . Evenimentele adverse au fost, în general, similare la grupul cu inclisiran vs. placebo, deși la locul injectării la inclisiran au apărut mai multe evenimente adverse decât la placebo. (2,6% vs. 0,9% în studiul ORION-10 și

4,7% vs. 0,5% în studiul ORION-11); acestea au fost, în general, ușoare și puțin persistente.

**Concluzii:** Inclisiran, administrat subcutanat la fiecare 6 luni, a determinat reduceri ale nivelului de colesterol LDL cu aproximativ 50%. Deși au fost mai multe reacții adverse la locul injectiei cu inclisiran decât la placebo, acestea au fost ușoare și tranzitorii.

**Implicații practice:** Scopul oricărei terapii de reducere a colesterolului este de a menține reduceri constante, pe termen lung, a colesterolului LDL și de a face acest lucru în siguranță. Statinele constituie tratamentul de primă linie pentru scăderea colesterolului LDL, dar mulți pacienți necesită o reducere suplimentară a colesterolului LDL. Tratamentul pe termen lung și menținerea valorilor scăzute ale colesterolului este pusă pe seama pacientului (aderența la tratament) și pe seama preparatului farmacologic. Aderența slabă la statine este asociată cu reduceri mai puțin importante ale nivelului de colesterol LDL și, la rândul său, se asociază cu un risc mai mare de evenimente cardiovasculare în comparație cu o bună aderență la tratament. Reducerea suplimentară a riscului rezidual de colesterol este importantă la pacienții cu risc foarte mare sau cu boală cardiovasculară aterosclerotică, fiind nevoie uneori să se ajungă la valori foarte scăzute de LDLc pentru reducerea riscului cardiovascular.

Mircea Iurciuc, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”,  
Timișoara.

## Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. COLCOT Clinical Trial

**Autori:** Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al.

**Referință bibliografică:** N Engl J Med 2019; 381: 2497-505.

**Patologia:** ateroscleroză, infarct miocardic.

**Scopul studiului:** Evaluarea efectelor colchicinei asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu infarct miocardic acut, dar și a profilului său de siguranță în utilizarea pe termen lung, comparativ cu placebo. Rolul inflamației în patogenia aterosclerozei este recunoscut. Colchicina, un medicament anti-inflamator potent, cu administrare orală, ieftin, utilizat în prezent în tratamentul gutei și al pericarditei, a obținut rezultate încurajatoare la pacienții cu boală coronariană care primesc doze mici, de 0,5 mg/zi în trialul LoDoCo (Low-Doze Colchicine), dar acest trial a înrolat doar 532 de pacienți și nu a fost controlat placebo.

**Design-ul studiului:** COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) este un studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo, care a înrolat pacienți în primele 30 de zile după un infarct miocardic acut, randomizați 1:1 pentru colchină sau placebo. Studiul s-a desfășurat în 167 de centre din 12 țări participante. Pacienții au fost monitorizați la 1 și la 3 luni după randomizare, iar ulterior la intervale de 3 luni.



**Pacienți:** Studiul a cuprins 4745 de pacienți, din care 2366 au fost randomizați pentru colchicină, iar 2379 pentru placebo. În studiu au fost înrolați pacienți adulți, care în ultimele 30 de zile au suferit un infarct miocardic acut, au efectuat proceduri de revascularizare percutană programată, tratați medicamentos conform ghidurilor naționale. Au fost excluși din studiu pacienții care prezentau oricare dintre următoarele condiții medicale: insuficiență cardiacă severă cu fracție de ejeție mai mică de 35%, accident vascular cerebral în ultimele 3 luni, by-pass aorto-coronarian programat sau care a fost efectuat în ultimii 3 ani, leziuni canceroase ne-cutanate în ultimii 3 ani, boli inflamatorii intestinale sau diaree cronică, boli neuromusculare sau valori persistente crescute ale creatinazei, tulburări hematologice persistente, afectare renală severă cu valori ale creatininei cel puțin duble față de normal, afectare hepatică severă, consum excesiv de alcool sau droguri, corticoterapie sistemică de durată, sensibilitate cunoscută, clinic dovedită la colchicină.

**Durata de urmărire:** Studiul s-a desfășurat în perioada decembrie 2015–august 2018. Ultima vizită a studiului a avut loc în iulie 2019, pacienții fiind urmăriți pentru o perioadă medie de 22,6 luni.

**Regimurile terapeutice comparate:** Pacienților înrolați în studiu li s-a administrat colchicină 0,5 mg/zi sau placebo. Toți pacienții primeau medicație cardio-protectoare conform ghidurilor naționale, cu utilizarea intensivă a statinelor.

### **Obiectivele („endpoints”) principale și secundare**

**Obiectivul primar** de eficiență a fost compus din deces de cauză cardiovasculară, stop cardiac resuscitat, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau spitalizare de urgență pentru angină cu indicație de revascularizare miocardică.

**Obiectivele secundare** au fost reprezentate de componentele obiectivului primar, precum și de un obiectiv compus din decesul de cauză cardiovasculară, stopul cardiac resuscitat, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral;

al 3-lea obiectiv secundar a fost mortalitatea de cauză generală. Au fost înregistrate toate evenimentele adverse importante. Manifestările gastrointestinale au fost apreciate de către investigator ca fiind cauzate de colchicină sau placebo și tot investigatorul a fost cel care a apreciat importanța modificărilor probelor de laborator, în context clinic.

**Rezultatele:** Pacienții din cele două grupuri au prezentat caracteristici generale asemănătoare: vârsta medie 60 de ani, aproximativ 20% au fost femei, o treime erau fumători, jumătate prezentau hipertensiune arterială, aproximativ 20% aveau diabet zaharat. Pacienții au fost înrolați în studiu după o perioadă medie de 13,5 zile de la momentul infarctului miocardic acut, care a fost revascularizat în 93% cazuri prin proceduri de revascularizare percutană. Pacienții au primit medicație cardioprotectoare conform ghidurilor, 98% aveau aspirină, iar 99% primeau statină. În ceea ce privește eficiența terapeutică observată, evenimentele cuprinse în endpoint-ul primar de eficiență au survenit la 5,5% dintre subiecții care au urmat tratament cu colchicină comparativ cu 7,1% în grupul cu placebo (HR 0,77; CI 95%: 0,61-0,96,  $p=0,02$ ). Evenimentele obiectivului primar au avut o prevalență asemănătoare în cele două grupuri în ceea ce privește mortalitatea cardiovasculară, stopul cardiovascular resuscitat, infarctul miocardic acut, spre deosebire de accidentul vascular cerebral (0,2% vs. 0,8%) și angina ce a necesitat internare de urgență pentru revascularizare coronariană (1,1% vs. 2,1%), care au fost înregistrate mai frecvent în grupul cu placebo versus grupul cu colchicină. End-point-ul secundar compus a fost înregistrat la 4,7% dintre pacienții tratați cu colchicină comparativ cu 5,5% în grupul cu placebo.

**Incidența evenimentelor adverse severe** a fost comparabilă între cele două grupuri: 16,4% în grupul cu colchicină versus 17,2% în grupul cu placebo. Infecțiile au fost considerate evenimente adverse severe, mai frecvente în grupul cu colchicină comparativ cu placebo, 2,2% vs. 1,6%. Pneumonia, raportată ca eveniment advers sever, a fost mai frecventă în grupul cu colchicină compa-

rativ cu grupul de control (0,9% vs. 0,4%,  $p=0,03$ ). Evenimentele gastrointestinale au fost cele mai frecvente efecte adverse și au fost observate în ambele loturi de pacienți: 17,5% în grupul tratat cu colchicină vs. 17,6% în grupul placebo. Numărul pacienților care au prezentat diaree nu a fost semnificativ mai mare în grupul cu colchicină față de grupul cu placebo (9,7% vs. 8,9%,  $p=0,35$ ), în timp ce greața a fost mai frecventă în grupul cu medicație activă (1,8% vs. 1,0%,  $p=0,02$ ).

**Concluzii:** Colchicina administrată oral, în doza zilnică de 0,5 mg/zi, a determinat reducerea semnificativă a obiectivului primar de evenimente cardiovasculare la pacienții cu infarct miocardic acut comparativ cu placebo, în principal datorită reducerii numărului de accidente vasculare cerebrale și a spitalizărilor de urgență pentru efectuarea procedurilor de revascularizare coronariană.

**Implicații practice:** Studiul COLCOT dovedește eficiența terapiei antiinflamatoare în reducerea riscului cardiovascular la pacienții cu boală coronariană, confirmând datele din studiul CANTOS, cu canakinumab. Spre deosebire de acesta, colchicina nu a crescut incidența șocului septic. Colchicina este o medicație ieftină, accesibilă, sigură și bine tolerată în doze mici (0,5 mg/zi), care poate fi asociată cu succes medicației cardioprotectoare la pacienții cu infarct miocardic acut, pentru reducerea apariției evenimentelor cardiovasculare.

## Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation (AUGUSTUS)

**Autori:** AUGUSTUS Investigators.

**Referință bibliografică:** N Engl J Med 2019; 380: 1509-24.

**Patologia:** antitrombotice, pacienți cu fibrilație atrială care suferă un sindrom coronarian acut sau care beneficiază de intervenție coronariană percutană (PCI).

**Scopul studiului:** Tratamentul anticoagulant este eficient în prevenția evenimentelor embolice la pacienții aflați în fibrilație atrială. Dubla terapie antiagregantă este eficientă în reducerea evenimentelor ischemice recurente și a trombozei intrastent la pacienții cu sindroame coronariene acute cu sau fără PCI. Alegerea tratamentului antitrombotic la pacienții cu fibrilație atrială care suferă un sindrom coronarian acut sau care beneficiază de PCI este dificilă din cauza riscului hemoragic mai mare asociat cu tripla terapie. Anticoagulantele directe ar putea fi luate în considerare la acești pacienți, având în vedere avantajele față de antivitaminalele K, inclusiv riscul mai mic de sângerare.

Scopul acestui studiu a fost să evalueze eficacitatea și siguranța administrării apixaban în doza standard în comparație cu un antagonist de vitamina K, precum și a aspirinei în doză mică față de placebo, asociat terapiei cu un inhibitor de P2Y<sub>12</sub> pentru o perioadă de 6 luni, la pacienți cu fibrilație atrială și sindrom coronarian acut recent sau PCI.

**Design-ul studiului:** Prospectiv, multicentric, randomizat, comparând apixaban cu un antagonist de vitamina K și, de asemenea, comparând aspirina cu placebo la pacienți care au suferit un sindrom coronarian acut recent sau care au beneficiat de PCI (sau ambele).

## **Pacienți:**

**Criterii de includere** (toate criteriile de mai jos):

- (1) Vârsta  $\geq 18$  ani;
- (2) Fibrilație atrială în antecedente, persistentă, permanentă sau paroxistică și indicație de tratament anticoagulant oral pe termen lung;
- (3) Sindrom coronarian acut recent sau PCI;
- (4) Indicație de tratament cu un inhibitor  $P2Y_{12}$  pentru minim 6 luni.

**Criterii de excludere:**

- (1) Tratament anticoagulant recomandat pentru altă patologie (de ex. proteze valvulare, tromboembolism venos, stenoză mitrală);
- (2) Insuficiență renală severă;
- (3) Istoric de hemoragie intracraniană;
- (4) Revascularizare coronariană chirurgicală recentă sau planificată;
- (5) Coagulopatie sau sângerare activă;
- (6) Contraindicație pentru administrarea antagonist de vitamina K, apixaban, toți inhibitorii  $P2Y_{12}$  sau aspirină. Riscurile de accident vascular cerebral și de sângerare au fost apreciate utilizând scorurile  $CHA_2DS_2$ -VASc și respectiv HAS-BLED.

**Durata de urmărire:** 180 de zile.

**Regimurile terapeutice comparate:** Pacienții au fost randomizați să primească fie apixaban 5 mg de două ori pe zi, fie un antagonist de vitamina K cu o țintă INR 2-3, și să primească fie aspirină 81 mg/zi, fie placebo pentru 6 luni, pe lângă tratamentul cu inhibitor de P2Y<sub>12</sub>.

**Obiectivul principal** a fost sângerarea majoră sau sângerarea non-majoră clinic semnificativă, conform definițiilor ISTH („*International Society on Thrombosis and Haemostasis*”).

**Obiectivele secundare** au fost compuse din deces sau spitalizări și, de asemenea, din deces sau evenimente ischemice (accident vascular cerebral, infarct miocardic, tromboză de stent [definită sau probabilă] sau revascularizarea de urgență).

**Rezultate:** Au fost înrolați 4614 pacienți din 33 de țări.

**Obiectivul principal:** Sângerările majore sau cele non-majore clinic semnificative au fost observate la 10,5% din pacienții care au primit apixaban, în comparație cu 14,7% din cei care au primit antagonist de vitamina K ( $p < 0,001$ ) și la 16,1% din pacienții care au primit aspirină, în comparație cu 9% dintre cei care au primit placebo ( $p < 0,001$ ).

**Obiectivele secundare:**

(1) Pacienții din grupul pe apixaban au avut o incidență mai mică a decesului sau a spitalizărilor în comparație cu cei din grupul pe antivitamină K (23,5% vs. 27,4%;  $p = 0,002$ ) și o incidență similară a evenimentelor ischemice; pacienții din grupul tratat cu aspirină au avut o incidență a decesului sau spitalizărilor și a evenimentelor ischemice similară cu cei din grupul placebo. Deși tipul de inhibitor de P2Y<sub>12</sub> a fost la alegerea investigatorilor, peste 90% din pacienți au fost tratați cu clopidogrel. Rezultatele trebuie astfel interpretate luând în considerare această combinație testată.

**Concluzii:** La pacienții cu fibrilație atrială și un sindrom coronarian acut sau PCI tratați cu un inhibitor P2Y<sub>12</sub>, un regim antitrombotic ce a inclus apixaban, fără aspirină, a avut ca rezultat mai puține sângerări și spitalizări, fără diferențe semnificative în incidența evenimentelor ischemice în comparație cu regimurile terapeutice ce au inclus un antagonist de vitamina K, aspirină sau ambele.

**Implicații practice:** Riscul crescut de sângerare al triplei terapii a făcut ca alegerea tratamentului și a duratei acestuia la pacienții cu fibrilație atrială care au un accident coronarian acut sau PCI să fie controversată. Acest studiu demonstrează că asocierea apixaban și clopidogrel, fără aspirină (după cca o săptămână de tratament, până la randomizare), la pacienții cu fibrilație atrială care au un eveniment acut coronarian (tratată medical sau cu PCI) sau cei care beneficiază de PCI, ar putea fi soluția de tratament care să asigure un risc mai mic de sângerare față de pacienții care primesc un antagonist de vitamina K, cu o rată mai mică de deces și reinternări. În ambele brațe, asocierea aspirinei a crescut riscul de sângerare, fără diferențe din punctul de vedere al eficienței.

## Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI (TWILIGHT)

**Autori:** Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al.

**Referință bibliografică:** N Engl J Med 2019; 381: 2032-42.

**Patologia:** pacienți cu risc înalt de sângerare sau de evenimente ischemice și care au beneficiat de o intervenție coronariană percutană (PCI).

**Scopul studiului:** Dubla terapie antiagregantă, aspirina și un inhibitor de P2Y<sub>12</sub>, scade riscul de recurență a evenimentelor ischemice. Acesta rămâne, însă, ridicat la pacienții cu risc înalt, cum sunt de exemplu pacienții diabetici sau cei care au leziuni coronariene complexe. Prelungirea perioadei de administrare a dublei terapii sau alegerea unui inhibitor P2Y<sub>12</sub> mai puternic ar putea să scadă riscul rezidual al acestor pacienți, dar cu un risc mai mare de sângerare. Scopul acestui studiu a fost să compare siguranța și eficiența dublei antiagregări plachetare, ticagrelor plus aspirină, de scurtă durată (3 luni) continuată cu monoterapie cu ticagrelor în comparație cu dubla antiagregare de lungă durată (12 luni), la pacienți care au beneficiat de PCI și care aveau un risc înalt de sângerare sau evenimente trombotice.

**Design-ul studiului:** Prospectiv, multicentric, randomizat, dublu-orb. Pacienții au fost înrolați în 187 de centre din 11 țări.



## Pacienți:

### Criterii de includere:

- (1) Pacienți care au beneficiat de PCI efectuat cu succes cu cel puțin un stent activ farmacologic și care aveau indicație de dublă antiagregare plachetară cu ticagrelor și aspirină, recomandată la externare de către medicul lor curant.
- (2) Cel puțin un criteriu clinic suplimentar și un criteriu angiografic asociat cu un risc înalt de evenimente ischemice sau hemoragice:
  - Criteriile clinice pentru risc înalt: vârsta cel puțin 65 de ani, sex feminin, sindrom coronarian acut cu troponină pozitivă, boală vasculară cunoscută, diabet zaharat tratat medicamentos, boală renală cronică.
  - Criteriile angiografice pentru risc înalt: boală coronariană multivasculară, lungime totală a stentului peste 30 mm, leziune țintă trombotică, leziune de bifurcație tratată cu două stenturi, leziune obstructivă de trunchi comun sau leziune proximală de arteră interventriculară anterioară și o leziune țintă calcificată tratată prin aterectomie.

### Criterii de excludere:

- (1) Infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;
- (2) Șoc cardiogen;
- (3) Tratament anticoagulant oral pe termen lung;
- (4) Contraindicații pentru aspirină sau ticagrelor.

**Durata de urmărire:** 12 luni.

**Regimurile terapeutice comparate:** După 3 luni de la PCI sub tratament cu ticagrelor și aspirină, pacienții care nu au avut o sângerare majoră sau un eveniment ischemic au continuat să ia ticagrelor și au fost randomizați

să primească aspirină sau placebo timp de 1 an. Doza de ticagrelor a fost de 90 mg de două ori pe zi, iar doza de aspirină a fost de 81-100 mg/zi.

**Obiectivul principal** a fost sângerarea majoră BARC („*Bleeding Academic Research Consortium*”) tip 2, 3 sau 5 la 12 luni.

**Obiectivele secundare** au fost decesul de orice cauză, infarctul miocardic non-fatal, accidentul vascular cerebral non-fatal, sângerările BARC tip 3 sau 5, sângerările majore sau minore TIMI, sângerările moderate, severe sau amenințătoare de viață GUSTO, sau sângerările majore conform definiției ISTH. Alte obiective secundare au fost decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral ischemic și tromboza de stent certă sau probabilă.

**Rezultate:** Au fost înrolați 9006 pacienți, dintre care 7119 au fost randomizați după 3 luni.

**Obiectivul primar** de sângerări BARC tip 2, 3 și 5 la 12 luni de monoterapie cu ticagrelor versus aspirină + ticagrelor a fost de 4,0% vs. 7,1% ( $p<0,001$ ). Mortalitatea de orice cauză, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral: 3,9% vs. 3,9% ( $p<0,001$  pentru non-inferioritate). Rata de infarct miocardic: 2,7% vs. 2,7%.

**Obiectivele secundare** pentru monoterapia cu ticagrelor vs. aspirină + ticagrelor: tromboză de stent (certă + probabilă): 0,4% vs. 0,6% ( $p<0,05$ ); accidentul vascular cerebral ischemic: 0,5% vs. 0,2% ( $p>0,05$ ).

**Concluzii:** La pacienții cu risc înalt care au beneficiat de PCI și au primit tratament cu dublă antiagregare plachetară în primele 3 luni, continuarea cu monoterapie cu ticagrelor s-a asociat cu o incidență mai mică a sângerărilor clinic relevante în comparație cu ticagrelor plus aspirină, fără a avea un risc mai mare de deces, infarct miocardic, accident vascular cerebral.

**Implicații practice:** Datele studiului sunt importante în încercarea de a înțelege durata optimă și tipul tratamentului antiplachetar post-PCI. Rezultatele favorabile ale monoterapiei cu ticagrelor timp de 12 luni, după dubla terapie asociind aspirina în primele 3 luni, s-au menținut și în subgrupul de pacienți cu NSTEMI (pacienții cu STEMI au fost excluși), diabet și cei care au avut PCI complex. Așadar, întreruperea tratamentului cu aspirină după 3 luni ar putea fi o opțiune fezabilă la pacienții cu risc înalt care beneficiază de PCI, cu excepția celor care au STEMI, având în vedere reducerea riscului de sângerare cu 45-50%, fără creșterea riscului de apariție a evenimentelor ischemice.

Andrea O. Ciobanu, Spitalul Universitar de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

## Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100.667 Patients

**Autori:** Willeit P, Tschiderer L, Allara E, et al.

**Referință bibliografică:** Circulation 2020; 142: 621-42.

**Patologia:** ateroscleroză subclinică, prevenție cardiovasculară.

### Scopul studiului:

- (1) Cuantificarea reducerii riscului cardiovascular asociată cu diminuarea progresiei indicelui intimă-medie carotidian (cIMT) prin diferite intervenții terapeutice;
- (2) Evaluarea progresiei cIMT ca marker surrogat pentru diferite evenimente cardiovasculare și pentru mortalitatea de toate cauzele;
- (3) Investigarea diferențelor determinate de tipul de intervenție, metoda de măsurare a cIMT și alte caracteristici ale studiilor.

**Design-ul studiului și pacienți:** Metaanaliză a 119 studii randomizate, ce au inclus în total 100.667 de pacienți. Autorii au utilizat meta-regresia de tip Bayesian pentru a evalua progresia cIMT ca marker surrogat pentru evenimente cardiovasculare. Cele 119 studii au fost selectate dintre 10.260 de articole, pe baza următoarelor criterii de includere prestabilite:

- (1) Randomizarea pacienților către unul sau două brațe;
- (2) Criterii de includere în studiu bine definite;
- (3) Determinarea cIMT atât la baseline cât și cel puțin o dată pe parcursul perioadei de urmărire;
- (4) Înregistrarea evenimentelor cardiovasculare incidente.

Dintre cele 119 studii, 103 (87%) au avut două brațe, 7 au avut trei brațe, unul a avut un braț, 7 au avut un design de tip factorial 2X2 și unul a avut un design de tip factorial 3X2. Studiile au utilizat medicație antidiabetică (18 studii), antihipertensivă (19 studii), dietă/vitamine (20 de studii), hipolipemiantă (33 de studii) și/sau alte intervenții (37 de studii). Ca modalitate de măsurare a cIMT, autorii au luat în considerare în primul rând valorile medii la nivelul arterelor carotide comune (ACC), urmate de valorile maxime la nivelul ACC sau ale altor segmente carotidiene. În studiile care au determinat valorile cIMT în diferite puncte (carotida stângă sau dreaptă, perete apropiat sau îndepărtat sau la diferite unghiuri de insonație) s-a utilizat media aritmetică a acestor măsurători.

**Durata de urmărire medie în studiile evaluate:** 3,7 ani (minim 6 luni-maxim 6 ani).

**Obiective urmărite:** **Obiectivul primar** a fost compus din infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic, necesarul de proceduri de revascularizare (coronariene sau carotidiene) sau deces de cauză cardiovasculară. În studiile fără date legate de cauza exactă a deceselor pacienților, a fost inclusă în obiectivul primar mortalitatea de orice cauză.

**Rezultate:** cIMT mediu măsurat la nivelul ACC a fost disponibil în 91 de studii din 119, cIMT maxim în 49 și alte forme de măsurători în 11 studii. Rata medie de progresie a cIMT a fost de +9,1  $\mu\text{m}/\text{an}$  (95% CI: 7,1-11,1) în loturile de control și +1,0  $\mu\text{m}/\text{an}$  (-0,6-2,7) în loturile de intervenție. Riscul relativ (RR) de deces de cauză cardiovasculară cu intervenție a fost de 0,88 (0,83-0,92).

Reducerea progresiei cIMT cu 10  $\mu\text{m}/\text{an}$  s-a asociat cu un RR de boală cardiovasculară de 0,91 (95% CI: 0,87-0,94), cu un RR adițional de boală cardiovasculară de 0,92 (0,87-0,97), obținut indiferent de progresia cIMT. În ansamblul meta-analizei, intervențiile care au redus progresia cIMT cu 10, 20, 30 sau 40  $\mu\text{m}/\text{an}$  au determinat RR de boală cardiovasculară de 0,84 (0,75-0,93), respectiv 0,76 (0,67-0,85), 0,69 (0,59-0,79), sau 0,63 (0,52-0,74). Rezultatele au fost similare și când studiile au fost grupate pe baza tipului de intervenție, a perioadei de desfășurare, tipului de urmărire ultrasonografică, disponibilității datelor legate de participanți, prevenție primară vs. secundară, modul de măsurare al cIMT sau proporția de pacienți de sex feminin.

**Concluzii:** Efectele intervențiilor de prevenție asupra progresiei cIMT și asupra riscului de boală cardiovasculară sunt asociate, validând utilitatea progresiei cIMT ca marker surrogat de risc cardiovascular în studii clinice.

**Implicații practice:** Utilizarea cIMT ca marker surrogat de risc cardiovascular ar putea fi un instrument util în procesul de dezvoltare al terapiilor cu viziă cardiovasculară.

---

Ștefania L. Magda, Spitalul Universitar de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

---

# Cardiologie Experimentală



SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE





# Effects of Danicamtiv, a Novel Cardiac Myosin Activator, in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Experimental Data and Clinical Results from a Phase 2a Trial

**Autori:** Voors AA, Tamby JF, Cleland JG, et al.

**Referință bibliografică:** Eur J Heart Fail 2020; Epub ahead of print. doi: 10.1002/ejhf.1933.

**Patologia:** insuficiență cardiacă.

**Scopul studiului:** Evaluarea efectelor unui nou activator al miozinei cardiace, danicamtiv, asupra ventriculului și atriului stâng în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție redusă.

**Design-ul studiului:** Studii preclinice *in vitro* și *in vivo*; studiu clinic de fază 2a, randomizat, dublu-orb, cu doză unică și cu doze multiple.

**Pacienți/subiecți:** Pentru studiile biochimice *ex vivo* au fost utilizate miofibrile de atriu și ventricul stâng izolate de la mini-porci Yucatan și subfragmente S1 ale miozinei izolate din mușchi cardiac (uman recombinant), scheletic (psoas de iepure) și neted (pipotă de pui). Studiile biomecanice *ex vivo* au fost realizate pe fibre musculare cardiace atriale și ventriculare obținute de la mini-porci Yucatan. Studiile *in vivo* au fost realizate pe 7 câini beagle, folosind un model experimental de insuficiență cardiacă indusă prin microembolizare coronariană seriată. Studiul clinic cu o singură doză crescătoare de danicamtiv

a inclus un total de 12 pacienți: 8 au fost incluși în cohorta 1, la care au fost evaluate doze mici de danicamtiv (175 mg și 350 mg), ceilalți 4 au fost incluși în cohorta 2, la care au fost evaluate doze mari de danicamtiv (400 mg și 500 mg). Studiul clinic cu doze multiple de danicamtiv a inclus 40 de pacienți.

Pentru ambele studii clinice, criteriile de includere au fost: vârsta peste 18 ani; indice de masă corporală 18-40 kg/m<sup>2</sup>; ritm sinus al sau ritm cardiostimulat cu frecvență cardiacă de 50-95 bpm; insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeecție redusă ( $\leq 35\%$ ); tratament cronic pentru insuficiență cardiacă în conformitate cu recomandările actuale.

**Criteriile de excludere au fost:** interval QTc lung ( $> 480$  msec) sau bloc atri-oventricular de grad II sau mai înalt la pacient fără cardiostimulare; hipersensibilitate la danicamtiv; infecții active; istoric de cancer în ultimii 5 ani; test serologic pozitiv pentru HIV, hepatită C sau B; disfuncție hepatică; disfuncție renală severă; hiper- sau hipopotasemie; hipo- sau hipertensiune arterială sau bradicardie ( $< 50$  bpm); angină pectorală; sindrom coronarian acut sau revascularizare miocardică în ultimele 90 de zile; spitalizare pentru insuficiență cardiacă, terapie inotropă intravenoasă sau alt eveniment cardiovascular acut în ultimele 90 de zile; boală valvulară severă necorectată.

**Durata de urmărire:** Experimentele *in vitro* au fost realizate prin expunerea acută a probelor la diferite concentrații de danicamtiv. În cadrul studiului experimental *in vivo*, evaluările au fost realizate bazal și la 5 ore de la administrarea orală de danicamtiv. În cadrul studiului clinic cu o singură doză crescătoare de danicamtiv, fiecare pacient a primit câte o singură doză de danicamtiv 175 mg, danicamtiv 350 mg și placebo (în cazul cohortei 1), respectiv danicamtiv 400 mg, danicamtiv 500 mg și placebo (în cazul cohortei 2), de manieră oarbă și în secvență aleatorie, fiind asigurat un interval liber de 5-14 zile între administrări. În cadrul studiului clinic cu doze multiple de danicamtiv, durata totală de urmărire a fost de 16 zile – în primele 2 zile toți pacienții au

primit placebo; în următoarele 7 zile pacienții au primit de manieră randomizată placebo sau danicamtiv (50 mg, 75 mg sau 100 mg de două ori pe zi); pacienții au fost evaluați în zilele 11 și 16.

**Regimurile terapeutice comparate:** danicamtiv vs. placebo.

**Obiectivele urmărite:** În cadrul studiilor *in vitro* s-a urmărit capacitatea danicamtiv de a crește rata de turnover a ATP-ului miocardic, respectiv forța de contracție și rigiditatea miocardică. În cadrul studiului *in vivo* s-a urmărit capacitatea danicamtiv de a ameliora funcția, geometria și hemodinamica atrului și ventriculului stâng evaluate ecografic. În studiile clinice, obiectivul principal a fost evaluarea siguranței și tolerabilității la doze unice și multiple de danicamtiv a pacienților cu insuficiență cardiacă.

**Obiectivele secundare** au fost evaluarea modificărilor volumului bătăii, fracției de ejeție, fracției de scurtare și a timpului de ejeție ale ventriculului stâng.

**Obiectivele suplimentare** exploratorii au fost evaluarea efectului danicamtiv asupra altor parametri de funcție și morfologie atrială și ventriculară stângă și asupra duratei intervalului QTc.

**Rezultate:** În studiile *in vitro*, administrarea de danicamtiv a fost asociată cu creșterea activității sarcomerelor miofibrilelor atriale și ventriculare stângi, demonstrată prin creșterea ratei de turnover a ATP-ului. Danicamtiv a determinat activarea subfragmentului S1 al miozinei la nivelul fibrelor musculare cardiace, dar nu și al celor scheletice sau netede; a dus la creșterea tensiunii generate de fibrele musculare cardiace și a crescut sensibilitatea acestora la calciu, fără să afecteze capacitatea de generare a forței maxime sau rigiditatea pasivă. În studiile *in vivo*, danicamtiv a ameliorat fracția de ejeție și pe cea de scurtare și strain-ul global circumferențial al ventriculului stâng, ducând la creșterea volumului bătaie și a debitului cardiac; de asemenea, a prelungit timpul de ejeție al ventriculului stâng, dar a avut un efect neglijabil asupra dimensiunilor telediastolice și presiunilor de umplere ale ventriculului stâng. Danicamtiv nu

a influențat presiunile sistemică sistolică și diastolică, deși a produs o scădere ușoară a frecvenței cardiace. Danicamtiv a redus și volumele atriale stângi și a îmbunătățit fracția de golire a atriului stâng. În studiul clinic cu doză unică, doza mare de danicamtiv a dus la creșterea volumului bătaie, a fracției de ejeție și de scurtare, a timpului de ejeție și a strain-ului global longitudinal al ventriculului stâng.

Nu s-au înregistrat efecte adverse majore sau care să ducă la oprirea protocolului. S-a înregistrat un singur caz de creștere a troponinei, interpretată ca posibilă injurie miocardică indusă de danicamtiv. În studiul clinic cu doze multiple, tratamentul cu danicamtiv a determinat o creștere dependentă de doză a volumului bătaie și a timpului de ejeție a ventriculului stâng, o ameliorare a strain-ului longitudinal și circumferențial și o reducere a diametrului telediastolic al ventriculului stâng. Danicamtiv a redus volumul minim al atriului stâng, a crescut fracția de golire a atriului stâng și a ameliorat indexul funcției atriului stâng. La doze mari, s-a înregistrat o scădere a raportului E/A, pe baza creșterii vitezei unde A. Nu s-a înregistrat o modificare semnificativă a fracției de ejeție, a relaxării și a presiunilor de umplere ale ventriculului stâng. La doze mari, s-a înregistrat o scădere ușoară a presiunii arteriale sistolice, fără modificări ale presiunii arteriale diastolice și ale frecvenței cardiace. Nu s-au înregistrat creșteri ale intervalului QTc și nici ale aritmiilor atriale sau ventriculare.

Au fost înregistrate 17 evenimente adverse: toate au fost considerate de intensitate ușoară sau moderată și/sau nelegate de administrarea danicamtiv, exceptând un caz de hiperpotasemie. Cele mai frecvente efecte adverse au fost creșterea transaminazelor hepatice, dermatita de contact, fatigabilitatea, tahicardiile ventriculare nesustținute și creșterea tranzitorie a troponinei.

**Concluzii:** În concordanță cu studiile preclinice, studiile clinice au demonstrat că administrarea de danicamtiv timp de 7 zile este în general bine tolerată și ameliorează funcția și dimensiunile atriale și ventriculare stângi la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă.

**Implicații practice:** Administrarea de danicamtiv este sigură și ameliorează funcția sistolică a ventriculului stâng și funcția contractilă atrială la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă. Dacă aceste date vor fi confirmate în studii mai mari și cu o durată de urmărire mai lungă, danicamtiv ar putea completa terapia pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă, având avantajul că posedă un mecanism de acțiune complementar medicamentelor utilizate în prezent. Datorită efectelor sale neutre pe funcția renală, electroliți și presiune arterială, danicamtiv ar putea fi de interes în special la pacienții cu presiune arterială redusă, cu funcție renală alterată sau cu insuficiență cardiacă avansată.

Alina Scridon, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade”, Târgu Mureș.

## Effects of $\beta$ 2-Receptor Stimulation by Indacaterol in Chronic Heart Failure Treated with Selective or Non-Selective $\beta$ -Blockers: a Randomized Trial

**Autori:** Contini M, Spadafora E, Barbieri S, et al.

**Referință bibliografică:** Sci Rep 2020; 10(1): 7101.

**Patologia:** insuficiență cardiacă.

**Scopul studiului:** Investigarea siguranței și efectelor indacaterolului, un  $\beta$ 2 agonist înalt selectiv, asupra difuziei pulmonare, respirației în timpul somnului, ritmului cardiac și capacității de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă stabilă, tratați fie cu  $\beta$  blocant selectiv (bisoprolol), fie cu  $\beta$  blocant neselectiv (carvedilol).

**Design-ul studiului:** Studiu clinic randomizat, dublu-orb, cross-over, prospectiv, realizat într-un singur centru.

**Pacienți:** Au fost înrolați un număr de 44 de pacienți, dintre care 27 tratați cu bisoprolol și 17 cu carvedilol.

**Criteriile de includere au fost:** vârsta peste 18 ani, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție a ventriculului stâng sub 40%, stabilă clinic sub terapie medicală optimă și nemodificată în ultimele 2 luni, incluzând  $\beta$  blocant (fie bisoprolol, fie carvedilol), bronhopneumopatie cronică obstructivă ușoară ce nu a necesitat tratament bronhodilatator.

**Criteriile de excludere au fost:** istoric de embolie pulmonară sau patologie valvulară primară, pericardită, boală pulmonară obstructivă sau restrictivă severă, hipertensiunea arterială pulmonară primară, boală renală cronică severă ( $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), boală vasculară periferică semnificativă, bloc atrio-ventricular de grad 2 sau 3, angină pectorală sau modificări ischemice la testul ECG de efort, aritmii ventriculare severe la monitorizarea Holter ECG/24 de ore, hipertensiune arterială esențială necontrolată, epilepsie sau tulburări convulsive, diabet zaharat dezechilibrat, sindromul de QT lung, tratament concomitent cu steroizi, administrarea de simpatomimetice sau amiodaronă, planificarea în următoarele 4 luni a terapiei de resincronizare cardiacă sau a procedurilor chirurgicale sau electrofiziologice.

**Durata de urmărire:** 2 luni, urmată de o perioadă de 14 zile de wash-out, ulterior cross-over între indacaterol și placebo și urmărire pentru încă 2 luni.

**Regimurile terapeutice comparate:** indacaterol vs. placebo

### Obiectivele urmărite:

**Obiectivele principale** urmărite au fost: modificările în difuziunea pulmonară, evaluată pe baza capacității de difuziune a monoxidului de carbon prin membrana alveolo-capilară, precum și siguranța indacaterolului, evaluată clinic, prin ECG, Holter ECG/24 de ore și parametrii bioumorali (glicemie, creatinină, hemoglobină, peptid natriuretic atrial).

**Rezultate:** Nu au fost observate diferențe semnificative între parametrii evaluați, cu excepția unei frecvențe cardiace mai mari în grupul cu indacaterol vs. placebo, precum și creșterea curbei VE/VC02 și reducerea PETCO2 maxim în grupul cu indacaterol și bisoprolol ( $\text{VE/VC02 } 31,8 \pm 5,9 \text{ vs. } 28,5 \pm 5,6$ ;  $p < 0,0001$  și  $\text{PETCO2 maxim } 6,7 \pm 5,5 \text{ vs. } 37,7 \pm 5,8 \text{ mmHg}$ ;  $p < 0,02$  cu indacaterol, respectiv placebo) și scăderea indicelui de hipopnee în grupul cu indacaterol și carvedilol ( $3,8 [0,0; 6,3] \text{ vs. } 5,8 [2,9; 10,5]$  evenimente/oră, cu indacaterol, respectiv placebo).

**Concluzii:** În ciuda numărului redus de pacienți, se pot trage câteva concluzii legate de administrarea de indacaterol la pacienții cu insuficiență cardiacă stabilă tratați cu  $\beta$ -blocant: este sigură, dar nu are efect asupra difuziunii la nivelul membranei alveolo-capilare, indiferent de tipul de  $\beta$ -blocant asociat; crește răspunsul ventilator în timpul efortului doar la pacienții tratați cu bisoprolol, însă fără efect asupra capacității de efort; reduce hipopneea în grupul tratat cu carvedilol.

**Implicații practice:** Una dintre implicațiile majore ale studiului este aceea că administrarea de indacaterol, medicament larg folosit în tratamentul bronhopneumopatiei cronice obstructive, este sigură la pacienții cu insuficiență cardiacă stabilă cu disfuncție sistolică moderat-severă aflați sub terapie medicală optimă.

---

Ruxandra Drăgoi Galrinho, Spitalul Universitar de Urgență, București.



# A European Study on Decellularized Homografts for Pulmonary Valve Replacement: Initial Results from the Prospective Espoir Trial and Espoir Registry Data

**Autori:** Boethiga D, Horkea A, Hazekampb M, et al.

**Referință bibliografică:** Eur J Cardiothorac Surg 2019; 56(3): 503-509.

**Patologia:** boli valvulare.

**Scopul studiului:** Investigarea performanțelor valvelor cardiace (homogrefe) obținute prin tehnici de bioinginerie tisulară (decelularizare) și compararea acestor valve cu opțiunile utilizate în prezent pentru înlocuirea valvei pulmonare (homogrefe crioprezervate și valve obținute din venă jugulară bovină fixate cu Glutaraldehydă-Contegra®).

**Design-ul studiului:** Studiu prospectiv, observațional, ne-randomizat, multicentric, realizat în 7 centre din Europa.

**Pacienți:** Grupul de pacienți incluși în studiu a fost format din subiecți înrolați în trialul ESPOIR (*European Clinical Study for the Application of Regenerative Heart Valves*), respectiv în Registrul ESPOIR, însumând un total de 235 de pacienți. Trialul ESPOIR a înrolat 121 de pacienți din 7 centre din țări europene. Registrul ESPOIR cuprinde 114 pacienți care au fost implantați cu homogrefe pulmonare decelularizate, aflați încă în urmărire, pentru care procedurile nu au

fost realizate în cadrul trialului ESPOIR. Au fost incluși în studiu pacienți din toate categoriile de vârstă, cu o medie de  $21,3 \pm 14,4$  ani în cazul trialului ESPOIR, respectiv de  $16,6 \pm 10,4$  ani în cazul registrului ESPOIR.

**Criteriul de includere** în trialul ESPOIR a fost reprezentat de indicația chirurgicală de înlocuire valvulară pulmonară, stabilită pe baza ghidurilor actuale de practică clinică. Din trial au fost excluși doar pacienții cu endocardită activă. Pacienții incluși în Registrul ESPOIR au avut parte de un protocol de urmărire similar cu cel din trialul ESPOIR. Grupul control a fost reprezentat de pacienți incluși în registrele de reconstrucție de tract de ejeție al ventriculului drept. Fiecărui pacient din grupul țintă i-a fost atribuit drept corespondent un pacient cu homograft crioprezervat, respectiv unul cu proteză de tip Contegra®, atribuirea fiind realizată pe baza similitudinii unei serii de caracteristici: vârsta pacientului la momentul implantului, diagnosticul, numărul de intervenții chirurgicale anterioare și numărul de înlocuiri de valvă pulmonară. Din cauza limitării dimensiunilor în cazul conductelor bovine, gradul de compatibilitate între grupuri a fost mai pronunțat în cazul protezelor crioprezervate decât în cazul conductelor bovine.

**Durata de urmărire:** În cazul trialului ESPOIR procedurile de implant s-au realizat între lunile august 2014 și decembrie 2016, perioada de urmărire având o mediană de 2,2 ani. Din registrul ESPOIR au fost preluate date ale pacienților cu o perioadă de urmărire de peste 6 ani.

**Regimurile terapeutice comparate:** Au fost comparate trei tipuri de proteze: homogrefe valvulare decelularizate, homogrefe crioprezervate și conductul Contegra®. Valvele aparținând grupului de studiu au fost procurate de la patru bănci tisulare. Valvele decelularizate au fost obținute printr-un protocol de prelucrare bazat pe utilizarea de detergenți, procedura fiind evaluată calitativ prin teste microbiologice, histologice și extracție de ADN, urmate de preservare de minim un an. Decelularizarea reprezintă o procedură de inginerie

tisulară prin care se înlătură toate celulele rezidente, menținând intactă matricea extracelulară insolubilă (fibre de colagen și elastină). Astfel se reduce semnificativ imunogenicitatea implantului și se păstrează forma și funcționalitatea hemodinamică a valvei.

**Obiectivele urmărite** au fost reprezentate de funcționalitatea și performanțele protezelor valvulare obținute prin decelularizare, evaluate pe baza gradientului maxim transprotetic și a gradului de regurgitare.

**Rezultate:** Valvele cardiace obținute prin decelularizare și-au dovedit eficiența la 2,2 ani de la implant în cadrul trialului ESPOIR, prezentând o medie a gradientului transprotetic maxim de 16,1 mmHg și un grad mediu de regurgitare de 0,25 (evaluat în 4 grade, între 0 și 3). Rata non-necesității reintervenției chirurgicale și a explantului a fost de 98,3%. Nu au existat diferențe în ceea ce privește rata de supraviețuire la 10 ani post-implant între cele trei grupuri de pacienți, pacienții care au beneficiat de o proteză constituită din venă jugulară bovină prezentând o rată semnificativ mai redusă de endocardite. Spre deosebire de celelalte două tipuri de substituenți valvulari, protezele valvulare obținute prin decelularizare nu s-au asociat cu stenoză sau regurgitare în perioada precoce post-implant.

**Concluzii:** După o urmărire de aproximativ 3 ani, rezultatele preliminare ale trialului ESPOIR evidențiază faptul că protezele valvulare obținute prin decelularizare sunt sigure și eficiente și au un comportament hemodinamic adecvat în perioada precoce post-implant.

**Implicații practice:** Acest studiu reprezintă translația spre utilizarea clinică a unor modele de substituenți valvulari creați și utilizați în laboratoare. Utilizând principiile medicinei regenerative, echipe de cercetare din jurul lumii și-au propus ca prin tehnici de inginerie tisulară să dezvolte următoarea generație de substituenți valvulari, care să depășească limitările celor utilizați în prezent. Obiectivul acestui nou tip de proteză valvulară este de a reproduce caracteristici-

le valvei cardiace native, asigurând lipsa trombogenicității și a imunogenității, o geometrie și o durabilitate comparabile cu valva nativă, dar și capacitate de regenerare, asigurând astfel creșterea valvei concomitent cu organismul gazdă. Aceste noi proteze surclasează actualele opțiuni de substituenți valvulari, în special prin lipsa necesității de anticoagulare permanentă, caracteristică valvelor mecanice, respectiv a degenerării țesutului și necesității de reintervenție, caracteristice valvelor biologice. Rămâne de văzut cum se vor prezenta rezultatele clinice pe termen mediu (5-10 ani) și lung (>10 ani). Testul cel mai dur pentru protezele valvulare îl reprezintă durabilitatea pe termen lung a grefelor valvulare implantate la pacienții tineri.

Ionela Movileanu, Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare și Transplant, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade”, Târgu Mureș.

# Different Exercise Training Modalities Produce Similar Endothelial Function Improvements in Individuals with Prehypertension or Hypertension: a Randomized Clinical Trial Exercise, Endothelium and Blood Pressure (DETH)

**Autori:** Pedralli ML, Marschner RA, Kollet DP, et al.

**Referință bibliografică:** Sci Rep 2020; 10(1): 7628.

**Patologia:** hipertensiune arterială.

**Scopul studiului:** Evaluarea efectelor antrenamentului aerob, rezistiv și combinat asupra funcției endoteliale, apreciată pe baza vasodilatației mediate de flux, asupra tensiunii arteriale ambulatorii, funcției și structurii cardiace, consumului maxim de oxigen și forței musculare la indivizi cu hipertensiune și prehipertensiune arterială.

**Design-ul studiului:** Studiu clinic intervențional randomizat, orb pentru evaluator, cu grupuri paralele, bazat pe evaluarea a trei modalități de antrenament fizic (antrenament aerob, rezistiv și combinat).

## Obiectivele urmărite:

**Obiectivul principal** a fost reprezentat de modificările funcției endoteliale ca răspuns la diferitele tipuri de antrenament fizic.

**Obiectivele secundare** au fost reprezentate de evaluarea răspunsului tensiunii arteriale ambulatorii la cele trei tipuri de antrenament fizic. Au fost evaluate de asemenea volumul și fracția de ejeecție a ventriculului stâng, consumul maxim de oxigen și forța musculară maximă.

**Pacienți:** În studiu au fost incluși 42 de voluntari de vârstă medie, dintre care 37 au finalizat protocolul și au fost incluși în analiză.

**Criteriile de includere** în studiu au fost reprezentate de: diagnostic de prehipertensiune sau hipertensiune arterială cu valori ale tensiunii arteriale sistolice  $\geq 130$  mmHg sau ale tensiunii arteriale diastolice  $\geq 80$  mmHg, absența patologiei cardiovasculare (exceptând hipertensiunea arterială controlată prin medicație), a patologiei neuromusculare, endocrine sau/și metabolice, sedentarism (activitate fizică sub 15min/săptămână) conform chestionarului *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ).

**Criteriile de excludere** au vizat administrarea medicației hipolipemiante, administrarea de estrogeni, participarea în programe de exerciții fizice în ultimele 6 luni, diabet zaharat tip 1 sau 2, fumat, obezitate gradele II sau III (conform indicelui de masă corporală), existența bolilor infecțioase, a insuficienței renale cronice sau a neoplasmelor cu speranță de viață redusă. Pacienții au fost randomizați în 3 grupuri a câte 14 subiecți: grupul care a participat la un program de antrenament aerob (format din 9 femei și 5 bărbați), grupul care a participat la un program de exerciții fizice de tip rezistiv (format din 6 femei și 8 bărbați) și grupul care a participat la un program mixt aerob/rezistiv (8 femei și 6 bărbați).

**Regimurile terapeutice comparate:** Au fost evaluate comparativ 3 protocoale de antrenament fizic: exercițiile de tip aerob (40 de minute, utilizând un cicloergometru, la o intensitate ce corespunde la 50-75% din frecvența cardiacă maximă); exerciții de tip rezistiv (structurate în 4 seturi a 8-12 repetiții, cu intensitate 60-80% din maxim); exerciții combinate aerob/rezistive cuprinzând

aceleași tipuri de exerciții aerobe efectuate timp de 20 de minute, la o frecvență cardiacă de 50-75% din frecvența cardiacă maximă, respectiv exerciții de tip rezistiv 2 seturi a 12 repetiții, la o intensitate de 60-80% din maxim. Toate protocoalele au fost aplicate timp de 8 săptămâni, inițial de 3 ori/săptămână, ulterior de 2 ori/săptămână în ultimele două săptămâni.

**Rezultate:** În cazul grupurilor care au efectuat antrenament fizic aerob și combinat s-au înregistrat reduceri ale circumferinței abdominale. Consumul maxim de oxigen a crescut în cazul grupurilor care au efectuat antrenament fizic aerob și rezistiv, dar nu și în cazul grupului care a efectuat antrenament combinat. Fracția de ejeție a ventriculului stâng a înregistrat o creștere în cazul grupului care a efectuat antrenament fizic aerob și a scăzut în cazul grupului care a efectuat antrenament fizic rezistiv, în timp ce nivelul trigliceridelor serice a scăzut la toate grupurile studiate. În cazul grupurilor care au efectuat antrenament fizic aerob și rezistiv s-a înregistrat de asemenea o scădere ușoară a valorilor tensiunii arteriale sistolice, în timp ce grupul care a efectuat antrenament fizic combinat a prezentat o scădere ușoară a tensiunii arteriale diastolice. Nu s-au înregistrat modificări semnificative ale tensiunii arteriale pe parcursul nopții. Cele trei grupuri au prezentat o creștere similară a vasodilatației mediate de flux (de 3,2% în cazul grupului care a efectuat antrenament fizic aerob, 4,0% în cazul grupului care a efectuat antrenament fizic rezistiv și 6,8% în cazul grupului care a efectuat antrenament fizic combinat).

**Concluzii:** Principalul rezultat al acestui studiu este cel referitor la faptul că diferitele protocoale de antrenament determină o îmbunătățire similară a funcției endoteliale, așa cum o demonstrează creșterea vasodilatației mediate de flux.

**Implicații practice:** Protocoalele de exerciții propuse, ca nivel de intensitate, tip de efort și durată, reprezintă un mijloc ce poate ameliora disfuncția endotelială la pacienții cu prehipertensiune sau hipertensiune arterială. Întrucât

vasodilatația mediată de flux reprezintă un indicator cu caracter predictiv pentru producerea de evenimente cardiovasculare, protocoalele de antrenament propuse în acest studiu ar putea îmbunătăți inclusiv prognosticul acestor pacienți.

---

Ligia Rusu, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova.

---



# Genotype-Guided Warfarin Dosing May Benefit Patients with Mechanical Aortic Valve Replacements: Randomized Controlled Study

**Autori:** Lee KE, Yee J, Lee GY, et al.

**Referință bibliografică:** Sci Rep 2020; 10(1): 6988.

**Patologia:** boli valvulare.

**Scopul studiului:** Evaluarea utilității clinice a unui algoritm de dozare a warfarinei bazat pe testare genotipică comparativ cu dozarea standard a warfarinei la pacienți cu înlocuire valvulară cu proteze mecanice.

**Design-ul studiului:** Studiu prospectiv, simplu orb, randomizat.

**Pacienți:** Au fost supuși screening-ului 125 de pacienți, dintre care 34 de pacienți au fost excluși. În final, au fost incluși 42 de pacienți în grupul de dozare ghidată genotipică a warfarinei și 49 de pacienți în grupul cu dozare standard a warfarinei.

**Criteriile de includere au fost reprezentate de:** pacienți cu vârsta peste 18 ani, programați pentru înlocuire valvulară chirurgicală cu valvă mecanică și cu indicație de tratament anticoagulant cu warfarină după intervenția chirurgicală.

**Criteriile de excludere au fost reprezentate de:** istoric de afecțiuni hepatice sau renale, neoplazii, utilizare a warfarinei în ultimele 3 luni înainte de includerea în studiu.

**Durata de urmărire:** Studiul s-a desfășurat în perioada ianuarie 2013–iulie 2017, pacienții fiind urmăriți pe perioada spitalizării după chirurgia valvulară, ulterior până la primul control ambulator.

**Regimurile terapeutice comparate:** Studiul a comparat eficiența dozării warfarinei prin metoda standard cu cea a dozării warfarinei pe baza unui algoritm care a inclus în ecuația de determinare a dozei și prezența a 3 polimorfisme genetice.

### Obiectivele urmărite:

**Obiectivul principal** al studiului a fost evaluarea procentului de timp în care pacienții s-au aflat în intervalul terapeutic al INR:

- în timpul primei săptămâni după inițierea tratamentului cu warfarină;
- în timpul spitalizării;
- până la primul control efectuat în ambulator.

**Rezultate:** Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește distribuția celor 3 polimorfisme genetice testate (VKORC1, CYP2C9, CYP4F2) între cele 2 grupuri. Chiar dacă grupul la care dozarea warfarinei a fost ghidată genotipic a prezentat un timp în intervalul terapeutic mai mare față de grupul cu dozare standard, această diferență nu a fost semnificativă statistic. Această tendință a fost înregistrată atât în prima săptămână după inițierea tratamentului cât și pe toată durata spitalizării și până la prima vizită ambulatorie, fără a se atinge însă semnificația statistică în niciunul din cele 3 momente. Analiza de subgrup care a inclus doar pacienții la care s-a efectuat înlocuire valvulară aortică a arătat un timp în intervalul terapeutic semnificativ mai mare pe parcursul primei săptămâni după inițierea terapiei la pacienții la care s-a efectuat dozarea ghidată genotipic față de grupul cu dozare standard (58,5% vs. 38,1%;  $p = 0,009$ ). O tendință similară s-a înregistrat și în cazul pacienților care au beneficiat de înlocuire valvulară mitrală, fără a se atinge însă semnificația statistică.

**Concluzii:** Studiul nu a arătat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește cele două metode de dozare a warfarinei, metoda clasică și cea ghidată genotipic, în ceea ce privește timpul în intervalul terapeutic al INR. Cu toate acestea, a existat o tendință ca timpul în intervalul terapeutic să fie mai mare la pacienții la care s-a făcut dozarea ghidată genotipic, lipsa de atingere a semnificației statistice fiind cauzată, probabil, și de numărul redus de pacienți incluși în studiu. Studiul arată de asemenea un posibil beneficiu mai important al testării genetice la pacienții care beneficiază de înlocuire valvulară aortică cu proteză mecanică.

**Implicații practice:** Testarea genetică pe scară largă ar putea îmbunătăți timpul pe care pacienții cu indicație de anticoagulare cu antivitamină K îl petrec în intervalul terapeutic al INR. Identificarea polimorfismelor genetice cel mai frecvent implicate în variabilitatea anticoagulării la diferite populații (asiatici, caucazieni etc.) și includerea acestora în paneluri de testare genetică rapidă ar putea grăbi includerea testării genetice pe scară largă.

Răzvan Constantin Șerban, Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare și Transplant, Târgu Mureș.

## Baroreflex Activation Therapy in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

**Autori:** Zile MR, Lindenfeld J , Weaver FA, et al.

**Referință bibliografică:** J Am Coll Cardiol 2020; 76: 1-13.

**Patologia:** insuficiență cardiacă.

**Scopul studiului:** Studiul BeAT-HF a avut ca scop demonstrarea siguranței și eficacității utilizării terapiei de activare baroreflexă în ameliorarea simptomatologiei, creșterea calității vieții și a capacității de efort fizic la pacienții diagnosticați cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă. Rolul acestei terapii este acela de modulare cardiacă autonomă prin creșterea tonusului parasimpatic și scăderii activității simpatice.

**Design-ul studiului:** Studiu multicentric, prospectiv, randomizat, cu grup control. Pacienții au fost randomizați 1:1 în două brațe: grupul care a beneficiat de terapie de activare baroreflexă utilizând sistemul BAROSTIM NEO, în plus față de tratamentul medicamentos optimal și grupul care a primit doar tratament medicamentos optimal.

**Pacienți:** În studiu au fost înrolați un total de 408 pacienți.

**Criteriile de includere au fost reprezentate de:** diagnostic de insuficiență cardiacă cu simptome încadrate în clasa funcțională NYHA III sau în clasa funcțională NYHA II cu simptomatologie recentă de clasă funcțională III, fracție de ejeție a ventriculului stâng  $\leq 35\%$ , distanță parcursă la testul de mers de 6

minute între 150 și 400 de metri și tratament medicamentos optimal stabil de peste 4 săptămâni.

**Criteriile de excludere au fost reprezentate de:** indicație de clasă I pentru terapie de resincronizare cardiacă conform recomandărilor *American Heart Association/American College of Cardiology*. Nu au existat restricții de includere pentru pacienții diagnosticați cu fibrilație atrială sau flutter atrial. Unul dintre criteriile de includere menționate în protocolul inițial era și valoarea NT-proBNP >1600 pg/ml pentru pacienții care nu avuseseră un episod de spitalizare pentru insuficiență cardiacă în ultimele 12 luni; ulterior, la indicația FDA, autorii au renunțat la acest criteriu, pacienții cu valori ale NT-proBNP >1600 pg/ml fiind excluși din studiu. Astfel, pacienții au fost grupați în 4 cohorte: cohorta A (271 de pacienți, analizați după 6 luni de urmărire), cohorta B (162 de pacienți selectați din cohorta A cu valori ale NT-proBNP <1600 pg/ml), cohorta C (102 pacienți cu valori ale NT-proBNP <1600 pg/ml analizați prospectiv) și cohorta D, ce reunește cohortele B și C. Scopul studiului a fost în special acela de a analiza cohorta D.

**Durata de urmărire:** 6 luni de la randomizare.

**Regimurile terapeutice comparate:** Terapia de activare baroreflexă în plus față de tratamentul medicamentos optimal vs. tratament medicamentos optimal singur. Terapia de activare baroreflexă a fost realizată prin implantarea unui electrod de 2 mm la nivelul sinusului carotidian, conectat la un generator de impulsuri plasat subcutanat. Tratamentul medicamentos optimal a fost definit ca terapia maxim tolerată conform recomandărilor actuale de management al insuficienței cardiace.

**Obiectivele urmărite:** Studiul este organizat în 2 faze. În faza 1 s-au urmărit trei obiective majore de eficacitate și un obiectiv de siguranță, ducând la aprobarea terapiei de activare baroreflexă de către *Food and Drug Administration* (FDA). Ca atare, au fost urmărite trei obiective majore de eficacitate:

distanța obținută la testul de mers de 6 minute, calitatea vieții măsurată cu ajutorul chestionarului Minnesota pentru insuficiență cardiacă și nivelurile serice de NT-proBNP. Obiectivul de siguranță urmărit a fost reprezentat de apariția evenimentelor majore cardiovasculare și neurologice și a celor legate de procedură (MANCE).

**În faza 2** se vor evalua efectele terapiei de activare baroreflexă asupra ratei de spitalizare pentru insuficiență cardiacă și asupra mortalității de cauză cardiovasculară.

**Rezultate:** Pentru cohorta D (264 de pacienți), ce a reprezentat populația pentru care s-au respectat indicațiile FDA (criterii de includere + NT-proBNP < 1600 pg/ml), în grupul care a beneficiat de terapie de activare baroreflexă, scorul privind calitatea vieții a scăzut semnificativ ( $\Delta = -14,1$ ; CI 95%  $-19 - -9$ ;  $p < 0,001$ ), distanța la testul de 6 metri a crescut semnificativ ( $\Delta = 60$  m; CI 95% 40-80;  $p < 0,001$ ), în timp ce nivelul NT-pro BNP a scăzut semnificativ ( $\Delta = -25\%$ ; CI 95%  $-38\% - -9\%$ ;  $p = 0,004$ ). În ceea ce privește siguranța, în cazul acestui grup rata fără evenimente adverse MACE a fost de 97% (CI 95% 93%-100%;  $p < 0,001$ ). Aceleași rezultate semnificative statistic s-au menținut și la analiza individuală a cohortelor B și C. Pe perioada de urmărire, pacienții care au rămas pe tratament medicamentos optimal au suferit o serie de modificări semnificative în ceea ce privește managementul terapeutic, fiindu-le adăugată o clasă nouă de medicamente, în special inhibitor de receptor de angiotensină și neprilizin (20 [16%] în grupul control vs. 5 (4%) în grupul cu terapie de activare baroreflexă;  $\Delta = 12\%$ ; CI 95% 4-19%;  $p = 0,003$ ), terapia de activare baroreflexă dovedindu-se superioară tratamentului medicamentos singur în ceea ce privește controlul simptomatologiei.

**Concluzii:** Acest studiu a demonstrat că terapia de activare baroreflexă reprezintă o intervenție sigură, capabilă să amelioreze calitatea vieții și simptomatologia pacienților diagnosticați cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă.

**Implicații practice:** Terapia de activare baroreflexă ar putea deveni o soluție terapeutică la pacienții diagnosticați cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă care beneficiază de tratament medicamentos optimal, rămân simptomatici și nu sunt eligibili pentru terapia de resincronizare cardiacă. Pentru moment, această terapie și-a dovedit eficacitatea doar pentru controlul simptomatologiei. Studii ulterioare vor trebui să evalueze impactul terapiei de activare baroreflexă pe termen lung, atât asupra morbidității și mortalității cardiovasculare, cât și asupra ratei de respitalizare la acest tip de pacienți.

## Slowing Progression of Cardiovascular Calcification with Snf472 in Patients on Hemodialysis: Results of a Randomized, Phase 2b Study

**Autori:** Raggi P, Bellasi A, Bushinsky D, et al.

**Referință bibliografică:** Circulation 2020; 141: 728-739.

**Patologia:** boală cronică de rinichi.

**Scopul studiului:** Evaluarea progresiei depozitării de calciu la nivelul arterelor coronare, valvelor aortice și aortei toracice evaluate prin tomografie computerizată pe durata a 52 de săptămâni de tratament cu SNF472 (mioinozitolhexafosfat, un inhibitor selectiv al formării de hidroxiapatită - administrat intravenos) asociat terapiei standard vs. placebo, la pacienți cu boală cronică de rinichi aflați în program de hemodializă.

**Design-ul studiului:** Studiu clinic prospectiv, randomizat, dublu-orb, cu control placebo, de fază 2b.

**Pacienți:** În acest studiu (CaLIPSO) au fost înrolați un număr total de 274 de pacienți.

**Criteriile de includere în studiu au fost reprezentate de:** pacienți cu vârsta între 18 și 80 de ani, cu boală cronică de rinichi, incluși în program de hemodializă de peste 6 luni de zile, având un scor de calciu coronarian (Agaston) între 100 și 3500 U, prezența diabetului zaharat pentru pacienții mai tineri (18-54 de ani).



**Criteriile de excludere au fost:** transplant renal programat, greutate peste 136 kg, spitalizări recente pentru evenimente cardiovasculare (angină instabilă, infarct miocardic, accident vascular cerebral, amputații, by-pass aorto-coronarian sau periferic, insuficiență cardiacă instabilă), hipocalcemie (calcemie <8 mg/dl), hiperfosfatemie extremă (>10 mg/dl), hipertensiune arterială necontrolată sau speranță de viață <2 ani. După efectuarea screening-ului, pacienții au fost randomizați 1:1:1 pentru a primi SNF472 300 mg (n = 92), SNF472 600 mg (n = 91) sau placebo (n = 91) de 3 ori/săptămână, în cadrul procedurilor de hemodializă. La începutul screening-ului și în săptămâna 52 s-a efectuat evaluarea imagistică a arterelor coronare, a valvelor aortice și a aortei toracice prin tomografie computerizată. Pe parcursul studiului s-a realizat managementul tensiunii arteriale, al parametrilor echilibrului fosfo-calcic (calciu, fosfor, parathormon), al profilului lipidic și al anemiei, conform ghidurilor curente.

**Durata de urmărire:** Perioada de urmărire a fost de 52 de săptămâni.

**Regimurile terapeutice comparate:** SBF472 300 mg și SBF472 600 mg vs. placebo administrate perfuzabil de 3 ori/săptămână, în cadrul ședințelor de hemodializă.

### **Obiectivele urmărite:**

**Obiectivul primar** a fost modificarea scorului de calciu coronarian în săptămâna 52 comparativ cu nivelul de bază.

**Obiectivele secundare** urmărite au fost modificarea scorului de calciu la nivelul valvelor aortice și la nivelul aortei toracice după 52 de săptămâni de tratament. Pentru ambele categorii de obiective a fost realizată comparația între cele două loturi tratate cu SNF472 și lotul placebo.

**Alte obiective** au fost evaluarea siguranței cardiovasculare (infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal, insuficiență cardiacă), evaluarea mortalității de orice cauză, evaluarea efectelor adverse și evaluarea modificărilor analizelor de laborator.

**Rezultate:** Modificarea medie a scorului de calciu coronarian a fost de 11% pentru loturile SNF472 și de 20% pentru placebo. Comparativ cu placebo, SNF472 a scăzut progresia depunerii de calciu la nivelul valvelor aortice (14% vs. 98%), dar nu și la nivelul aortei toracice (23% vs. 28%). Decesul a fost prezent la 7 pacienți (4%) care au primit SNF472 și la 5 pacienți (6%) din grupul placebo. Efectele adverse înregistrate au fost reduse.

**Concluzii:** Comparativ cu placebo, SNF472 a atenuat semnificativ progresia depunerii de calciu la nivel coronarian și la nivelul valvelor aortice la pacienți cu boală cronică de rinichi aflați în program de hemodializă.

**Implicații practice:** Pacienții cu boală cronică de rinichi în stadiul final au o rată crescută a morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară. O explicație a acestui fapt este calcifierea extinsă a sistemului cardiovascular. SNF472, un inhibitor selectiv al formării și creșterii hidroxiapatitei, administrat de 3 ori pe săptămână sub formă perfuzabilă (în timpul ședințelor de hemodializă) a atenuat progresia calcifierii cardiovasculare în cadrul acestui studiu de fază 2b la pacienții cu boală cronică de rinichi aflați în tratament de supleere renală prin hemodializă cronică. Date provenite din metaanalize sugerează că încetinirea progresiei calcifierii cardiovasculare poate îmbunătăți supraviețuirea. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a determina dacă SNF472 reduce morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la pacienții aflați în regim de hemodializă cronică.

---

Adrian Sturza, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brânzeu”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara.

---

# Inhibition of Pro-Inflammatory Myeloid Cell Responses by Short-Term S100A9 Blockade Improves Cardiac Function after Myocardial Infarction

**Autori:** Marinkovic G, Grauen Larsen H, Yndigegn T, et al.

**Referință bibliografică:** Eur Heart J 2019; 40(32): 2713-2722.

**Patologia:** sindrom coronarian acut, infarct miocardic experimental.

**Scopul studiului:** Să evalueze rolul S100A8/A9, o proteină pro-inflamatorie de tip heterodimer din familia alarminelor, eliberate rapid de către neutrofilele și monocitele atrase local în cadrul reacției inflamatorii acute asociate infarctului miocardic, atât la om cât și pe un model murin. În cadrul studiului pe pacienți a fost evaluată asocierea creșterii acute a nivelului seric al S100A8/A9 cu remodelarea cronică și disfuncția sistolică post-infarct. În cazul studiului experimental de tip „*proof-of-concept*”, realizat pe un model murin de infarct miocardic in vivo, au fost urmărite efectele inhibiției pe termen scurt a S100A9, în primele 3 zile, corespunzătoare peak-ului reacției inflamatorii acute post-infarct.

**Design-ul studiului:** Studiul clinic – studiu prospectiv pe o cohortă de pacienți cu sindrom coronarian acut înrolați consecutiv și evaluați pentru apariția insuficienței cardiace. Studiul experimental – pe șoareci C57BL/6 cu infarct miocardic indus experimental prin ligatură coronariană, în absența și respectiv prezența reperfuziei miocardice, tratați sau nu cu blocantul S100A9

ABR-238901 (derivat substituit de sulfonamidă, hidrosolubil) și urmărirea lor timp de 21 de zile.

**Pacienți/subiecți:** Studiul clinic a fost realizat pe un număr de 524 de pacienți cu sindrom coronarian acut (angină instabilă sau infarct miocardic) confirmat. Nivelul plasmatic al S100A8/A9 a fost măsurat în primele 24 de ore de la evenimentul coronarian. Apariția insuficienței cardiace a fost urmărită prospectiv. Un subgrup de 113 pacienți cu vârsta de peste 75 de ani a fost evaluat prin ecocardiografie la 1 an după includerea în studiu. Studiul experimental a constatat în inducerea infarctului miocardic prin ligatură permanentă (ischemie) sau temporară (ischemie/reperfuzie) a arterei coronare stângi la șoarece. În timpul experimentelor de ischemie/reperfuzie care mimează situațiile din practica curentă, ocluzia arterei coronare a fost menținută timp de 60 de minute, fiind urmată de reperfuzie. În toate experimentele s-au administrat intraperitoneal trei doze de ABR-238901 (blocant S100A9, 30 mg/kg): în timpul producerii infarctului, la 24 și la 48 de ore după infarct. Ulterior s-a realizat evaluarea în dinamică a funcției ventriculului stâng prin ecografie și rezonanță magnetică nucleară cardiacă timp de 21 de zile.

**Durata de urmărire:** Perioada de urmărire a fost de un an pentru studiul clinic și respectiv 21 de zile pentru studiul experimental.

**Regimurile terapeutice comparate:** Studiul clinic a fost unul observațional, nefiind administrat un regim terapeutic specific. În cazul studiului experimental, s-a urmărit efectul administrării blocantului S100A9 (ABR-238901) asupra funcției ventriculului stâng, a severității reacției inflamatorii la nivel miocardic și respectiv, a mărimii infarctului (moartea celulară prin necroză și apoptoză) comparativ cu placebo (soluție salină tamponată cu fosfat, folosită ca vehicul pentru administrarea ABR-238901).

### **Obiectivele urmărite:**

**Obiectivul primar** al studiului clinic a fost stabilirea corelațiilor dintre nivelul plasmatic crescut al S100A8/A9 la 24 de ore de la evenimentului coronari-

an acut (corespunzător neutrofiliei maxime) și dezvoltarea în timp a disfuncției ventriculare sistolice responsabile de creșterea spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă pe parcursul unui an. Obiectivul primar al studiului experimental a fost evidențierea îmbunătățirii funcției cardiace, a parametrilor hemodinamici și reducerea măririi ariei de infarct la 21 de zile (corespunzător stadiului infarctului miocardic subacut), prin prevenirea remodelării miocardice maladaptative în condițiile blocării S100A9.

**Obiectivele secundare** ale studiului experimental au fost evidențierea reducerii inflamației locale, cu reducerea infiltratului celular inflamator cu neutrofile și monocite, scăderea eliberării de citokine pro-inflamatorii și activarea macrofagelor de tip reparator ce favorizează regenerarea miocardică, cuantificate la 3 zile post-infarct.

**Rezultate:** La cei 524 de pacienți cu sindrom coronarian acut, nivelul plasmatic crescut al S100A8/A9 la momentul evenimentului acut a fost corelat cu scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng la un an și cu o spitalizare crescută pentru insuficiență cardiacă pe durata monitorizării. La șoarecii C57BL/6 cu infarct miocardic indus experimental, tratamentul cu blocantul S100A9 (ABR-238901) în faza inflamatorie a răspunsului imun a inhibat mobilizarea celulelor mieloide de la nivelul măduvei osoase, cu scăderea consecutivă a numărului de neutrofile și monocite/macrofage din miocard, a exercitat un efect antiinflamator prin prevenirea interacțiunii alarminei cu receptorii săi (TLR4 și RAGE) din căile de semnalizare corespunzătoare (medicate de NF- $\kappa$ B și MAPK) și a crescut semnificativ fracția de ejeție a ventriculului stâng (48% vs. 35%,  $p = 0,002$ ) și debitul cardiac (15,7 vs. 11,1 ml/min;  $p = 0,002$ ) la 3 săptămâni post-infarct.

**Concluzii:** Blocarea S100A9 inhibă răspunsul inflamator și îmbunătățește funcția cardiacă în contextul infarctului miocardic. Eliberarea excesivă de S100A8/A9 este corelată cu incidența crescută a insuficienței cardiace. Blocarea S100A9 ar putea reprezenta o strategie terapeutică pentru îmbunătățirea prognosticului la pacienții cu sindroame coronariene acute și răspuns inflama-

tor exagerat, manifestat prin niveluri plasmatice foarte crescute ale alarminei S100A8/A9.

**Implicații practice:** S100A9 este o proteină pro-inflamatorie secretată în cantități mari de către neutrofilele activate în infarctul miocardic, cu rol cheie în imunitatea înăscută prin favorizarea inflamației cardiace via mobilizarea celulelor mieloide de la nivel medular și recrutarea lor la nivelul miocardului ischemiat. Blocarea S100A9 pe termen scurt post-infarct poate fi o terapie relevantă din punct de vedere clinic, prin reducerea inflamației miocardice și îmbunătățirea funcției contractile. Blocarea S100A9 a fost deja demonstrată a fi sigură la om și are efecte benefice și în alte condiții patologice (scleroza multiplă, lupusul eritematos sistemic, boala Crohn).

---

Danina-Mirela Muntean, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”,  
Timișoara.

---

# Cardiologie Intervențională



SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE





# Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease

**Autori:** EXCEL Trial Investigators

**Referință bibliografică:** N Engl J Med 2019; 381: 1820-30.

**Patologia:** boală cardiacă ischemică.

**Scopul studiului:** Studiul și-a propus compararea rezultatelor la 5 ani a angioplastiei cu stent farmacologic activ de nouă generație vs. intervenție chirurgicală de bypass aorto-coronarian cu grafturi arteriale la pacienții cu boală coronariană de trunchi comun stâng.

**Design-ul studiului:** Prospectiv, randomizat 1:1.

**Pacienți:** Au fost randomizați 1905 pacienți din 126 de centre, 117 țări, cu boală coronariană de trunchi comun stâng de complexitate anatomică scăzută sau intermediară (conform evaluării la centrele participante) care au fost tratați fie prin angioplastie cu stent farmacologic activ de nouă generație acoperit cu everolimus (948 de pacienți), fie prin intervenție chirurgicală de bypass aorto-coronarian cu grafturi arteriale (957 de pacienți).

## **Criterii de includere:**

- 1) Pacienți cu stenoză de 70% de trunchi comun stâng.
- 2) Pacienți cu stenoză 50-70% trunchi comun stâng la care s-a demonstrat prin teste invazive sau non-invazive că este semnificativă hemodinamic.
- 3) Pacienți cu una din caracteristicile de mai sus la care membrii „heart team”

au ajuns la un consens că sunt eligibili pentru revascularizare miocardică, fie prin angioplastie percutană, fie prin bypass aorto-coronarian arterial.

- 4) Complexitate anatomică mică sau intermediară a leziunilor de trunchi comun, evaluată prin scorul SINTAX (mai mic sau egal cu 32).

**Criterii de excludere:** Complexitate anatomică mare a leziunilor de trunchi comun (scor SINTAX mai mare de 32).

**Durata de urmărire:** 5 ani de la procedură.

### Obiectivele studiului:

**Obiectivul principal** a fost cuantificarea deceselor de orice cauză, a accidentului vascular cerebral sau a infarctului miocardic la 3 ani de la intervenție.

#### Obiectivele secundare:

- 1) Cuantificarea deceselor de orice cauză, a accidentului vascular cerebral sau a infarctului miocardic la 30 de zile de la intervenție.
- 2) Cuantificarea infarctului miocardic, accidentului vascular cerebral și necesarul de revascularizare cauzat de ischemia miocardică la 3 ani de la intervenție.
- 3) Obiectivele secundare suplimentare pe termen lung au inclus aceste măsuri și componentele lor la 5 ani, precum și eșecul terapiei (tromboză de stent sau stenoză sau ocluzie a graftului arterial simptomatică), toate revascularizările și toate evenimentele cerebrovasculare (accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitoriu).

**Rezultate:** Caracteristicile clinice de bază și angiografice au fost bine echilibrate între grupuri. Vârsta medie a pacienților a fost de 66+/- 9,6 ani; 76,9% dintre pacienți au fost bărbați și 29,1% dintre pacienți au fost diabetici. Scorul SINTAX mediu a fost 20,6 +/- 6,2 conform evaluării centrelor locale și 26,9 +/- 9,3 conform analizei de laborator pe bază angiografică. Un procent de 80,5% dintre pacienți au avut leziuni de bifurcație de trunchi comun stâng distal.

La 5 ani, un eveniment primar a avut loc la 22,0% dintre pacienții tratați prin angioplastie coronariană și la 19,2% dintre pacienții tratați prin bypass aorto-coronarian. Mortalitatea de orice cauză s-a produs mai frecvent la pacienții tratați prin angioplastie coronariană decât la pacienții tratați prin bypass aorto-coronarian – 13,0% față de 9,9%. Incidența mortalității de cauză cardiovasculară – 5,0% la pacienții tratați prin angioplastie coronariană vs. 4,5% la pacienții tratați prin bypass aorto-coronarian. Rata de infarct miocardic a fost de 10,6% la pacienții tratați prin angioplastie coronariană vs. 9,1% la pacienții tratați prin bypass aorto-coronarian. Incidența evenimentelor cerebrale a fost mai redusă la pacienții tratați prin angioplastie coronariană 3,3% vs. 5,2% la pacienții tratați prin bypass aorto-coronarian. Revascularizarea datorată ischemiei miocardice a fost de 16,9% la pacienții tratați prin angioplastie coronariană vs. 10% la pacienții tratați prin bypass aorto-coronarian.

**Concluzii:** În studiul de față nu s-a găsit o diferență semnificativă între angioplastia coronariană și bypass-ul aorto-coronarian în ceea ce privește decesul de orice cauză, accidentul vascular cerebral sau infarctul miocardic la 5 ani în rândul pacienților cu boală coronariană de trunchi comun stâng și complexitate anatomică scăzută sau intermediară (așa cum este definită de scorul SYNTAX). Rezultatele indică non-inferioritatea angioplastiei coronariene versus bypass-ul aorto-coronarian la această categorie de pacienți.

## Intravascular Ultrasound to Guide Left Main Stem Intervention: a Noble Trial Substudy

**Autori:** NOBLE study group.

**Referință bibliografică:** EuroIntervention 2020; 16: 201-209.

**Patologia:** boală cardiacă ischemică.

**Scopul studiului:** Evidențierea unei asocieri între utilizarea ecografiei intravasculare la pacienții cu leziune de trunchi comun tratați prin angioplastie coronariană și rezultatele clinice la distanță.

**Pacienți:** 647 de pacienți cu leziune de trunchi comun tratați intervențional din studiul NOBLE. Dintre aceștia, 435 (72%) au fost evaluați prin ecografie intravasculară postprocedural.

**Criterii de includere:** Sindrom coronarian acut sau cronic cu stenoză >50% a trunchiului comun determinată angiografic sau cu rezervă fracțională de flux  $\geq 0,80$ , cu mai puțin de trei leziuni adiționale non-complexe (exemplu: ocluzie cronică, bifurcație adevărată, tortuozitate, calcificare).

**Criterii de excludere:** Infarct cu supradenivelare de segment ST în ultimele 24 de ore, risc prohibitiv atât pentru angioplastie coronariană cât și pentru revascularizarea miocardică chirurgicală, speranță de supraviețuire <1 an.

Pacienții au fost tratați cu intenția de a obține revascularizare completă. Leziunile ostiale sau de trunchi mediu au fost tratate prin implantarea unui singur stent. Leziunile distale au fost stentate cu unul sau două stenturi, la discreția operatorului. Cea mai folosită tehnică de bifurcație cu două stenturi a fost teh-

nica Cullote. Toate angioplastiile cu două stenturi au fost finalizate prin *kissing balloon*. Toate stenturile implantate au fost farmacologic active. S-au înregistrat ca date obținute prin ecografie intravasculară: aria minimă intra-stent, încărcătura aterosclerotică reziduală, calcificările, malpoziția stentului. Nu s-a analizat dacă s-a făcut sau nu optimizarea stenturilor în funcție de rezultatele ecografiei intravasculare, menționând că datele acestora au fost cele ale rezultatului procedural final.

**Durata de urmărire:** 5 ani.

### Obiectivele („endpoints”) principale și secundar:

**Obiectivul primar** a fost compus din evenimente cardiace adverse majore – infarct miocardic, necesar de revascularizare la distanță, accident vascular cerebral. Necesarul de revascularizare a fost definit ca revascularizarea leziunii tratate inițial și revascularizarea la distanță a leziunilor *de novo*.

**Rezultatele studiului:** Obiectivul primar a fost întrunit la 18,9% din pacienții la care s-a efectuat ecografie intravasculară față de 25,0% din pacienții la care nu s-a efectuat ecografie intravasculară ( $p = 0,45$ ). Rata repetării revascularizării nu a fost redusă de utilizarea ecografiei intravasculare (10,6% vs. 16,5%,  $p = 0,11$ ). Cu toate acestea, rata revascularizării leziunii țintă a fost semnificativ mai mică dacă s-a utilizat ecografia intravasculară (5,1% vs. 11,6%,  $p = 0,01$ ).

**Concluzii:** Evaluarea prin ecografie intravasculară postprocedural nu a fost asociată cu scăderea semnificativă a evenimentelor adverse cardiovasculare, în schimb s-a asociat cu scăderea necesarului de revascularizare la distanță la nivelul trunchiului comun. Acest substudiu încurajează / recomandă utilizarea de rutină a imagisticii intracoronariene pentru evaluarea rezultatului procedurilor de revascularizare percutană la nivelul trunchiului comun.

Ruxandra Constantinescu, Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila”, București.

## Polymer-Based or Polymer-free Stents in Patients at High Bleeding Risk

**Autori:** ONYX ONE Investigators\*.

**Referință bibliografică:** N Engl J Med 2020; 382: 1208-1218.

**Patologia:** infarct miocardic acut.

**Scopul studiului:** Scopul acestui studiu constă în compararea riscului de sângerare la pacienții tratați prin angioplastie coronariană cu stenturi farmacologic active versus stenturi farmacologic active fără polimer și care necesită terapie duală antiagregantă plachetară pe o perioadă scurtă de timp.

**Design-ul studiului:** Studiul ONYX ONE a fost un studiu internațional, randomizat, în orb.

**Pacienți:** Pacienții au fost repartizați aleatoriu într-un raport de 1:1 în două loturi: primul lot a cuprins pacienți care au beneficiat de angioplastie coronariană cu stent farmacologic activ cu polimer durabil și cu eliberare de zotarolimus (Onyx – Medtronic), iar al doilea lot a cuprins pacienți care au beneficiat de angioplastie coronariană cu stent farmacologic activ fără polimer și cu eliberare de umerolimus (BioFreedom). Au fost incluși 988 de pacienți în lotul ONYX, și 969 de pacienți în lotul BioFreedom. Pacienții au avut o vârstă medie de  $74 \pm 10$  ani, o mare proporție dintre aceștia sufereau de diabet (38,6%) și frecvent s-au prezentat cu sindrom coronarian acut (51,6%). După angioplastia coronariană, pacienții au primit timp de o lună terapie antiplachetară dublă, urmată de terapie antiplachetară unică.

**Durata de urmărire:** 12 luni.

**Regimurile terapeutice comparate:** stenturile farmacologic active cu zotarolimus pe bază de polimeri vs. stenturi farmacologic active cu umirolimus dar fără polimer, utilizate la pacienți cu risc ridicat de sângerare.

**Obiectivele („endpoints”) principale și secundare urmărite:**

**Obiectivul primar** a fost constituit din: deces de cauză cardiacă, infarct miocardic sau tromboză de stent la 1 an.

**Rezultate:** La follow-up-ul de 1 an, s-a observat că 169 din 988 de pacienți (17,1%) din grupul pacienților tratați cu stent farmacologic activ cu zotarolimus și 164 din 969 de pacienți (16,9%) din grupul celor tratați cu stent farmacologic activ fără polimer au prezentat deces de cauză cardiacă, infarct miocardic sau tromboză de stent (diferență de risc, 0,2%; limita superioară a intervalului de încredere unilateral 97,5% CI, 3,5; marja de non-inferioritate, 4,1;  $p = 0,01$  pentru non-inferioritate).

**Concluzii:** Dintre pacienții cu risc ridicat de sângerare care au primit o lună de terapie antiplachetară dublă după PCI, utilizarea stenturilor farmacologic active bazate pe polimer a fost non-inferioară în comparație cu utilizarea stenturilor farmacologic active fără polimer în ceea ce privește rezultatele compozite ale siguranței și eficacității.

## Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation (POPular TAVI Trial Cohort B)

**Autori:** Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al.

**Referință bibliografică:** N Engl J Med 2020; 382: 1696-1707.

**Patologia:** stenoză aortică strânsă tratată intervențional.

**Scopul studiului:** Evaluarea anticoagulării orale versus anticoagulare și un antiagregant plachetar (clopidogrel) după procedura de TAVI la pacienții cu indicație de anticoagulare pe termen lung.

**Design-ul studiului:** Randomizat, multicentric, open label.

**Pacienți:** 313 pacienți aflați pe tratament anticoagulant înainte de TAVI, au fost randomizați astfel: 157 au continuat tratamentul cu anticoagulant oral, iar 156 au primit tratament anticoagulant oral plus clopidogrel timp de 3 luni.

**Durata de urmărire:** 1 an.

**Regimurile terapeutice comparate:** Anticoagulare orală vs. anticoagulare orală plus clopidogrel timp de 3 luni la pacienții cărora le-a fost efectuată procedura TAVI.

**Obiectivele primare și secundare urmărite:**

**Obiectiv primar:** toate sângerările apărute (clasificate conform criteriilor VARC 2) și sângerările nelegate de procedură (conform definițiilor BARC) pe o perioadă de 12 luni.



**Obiective secundare:** un obiectiv compus din mortalitatea de cauză cardiovasculară, sângerare nelegată de procedură, AVC sau infarct miocardic la 12 luni și un obiectiv compus din mortalitatea de cauză cardiovasculară, AVC ischemic sau infarct miocardic, amândouă obiectivele fiind testate pentru non-inferioritate și superioritate.

**Rezultate:** Sângerarea a apărut la 34 dintre cei 157 de pacienți (21,7%) care au primit doar anticoagulare orală și la 54 din 156 (34,6%) care au primit anticoagulare orală plus clopidogrel (RR 0,63; 95% CI 0,43-0,90;  $p = 0,01$ ); cele mai multe sângerări au fost la nivelul locului de acces. Sângerarea nelegată de procedură a avut loc la 34 de pacienți (21,7%), respectiv la 53 (34,0%) (RR 0,64; 95% CI 0,44-0,92;  $p = 0,02$ ). Majoritatea sângerărilor au avut loc în prima lună și au fost minore. Primul obiectiv compus secundar a avut loc la 49 de pacienți (31,2%) care au primit anticoagulare orală și la 71 (45,5%) care au primit anticoagulare orală plus clopidogrel (diferență, -14,3 puncte procentuale; 95% CI pentru non-inferioritate, -25,0 - -3,6; RR 0,69; 95% CI pentru superioritate, 0,51 - 0,92).

Al doilea obiectiv compus secundar a avut loc la 21 de pacienți (13,4%), respectiv la 27 (17,3%) (diferență, -3,9 puncte procentuale; 95% CI pentru non-inferioritate, -11,9 - 4,0; RR 0,77; 95% CI pentru superioritate 0,46 - 1,31).

**Concluzii:** La pacienții supuși TAVI care au primit anticoagulare orală, incidența sângerărilor grave pe o perioadă de o lună sau 1 an a fost mai mică doar cu anticoagulare orală decât cu anticoagulare orală plus clopidogrel.

**Implicații practice:** Pacienții care beneficiază de TAVI sunt în general persoane în vârstă, fragile, cu multiple comorbidități, cu risc crescut de sângerare dar care au nevoie frecvent de tratament anticoagulant. Actual, după TAVI, se recomandă 3-6 luni de terapie antiplachetară dublă, deși multe studii clinice au recomandat doar un singur medicament antiplachetar la pacienții ce primesc tratament cu anticoagulante orale. Datele rezultate în urma studiilor indi-

că faptul că asocierea tratamentelor antitrombotice crește riscul de sângerare. Rezultatele acestui studiu ar trebui probabil să îndrume tratamentul post-TAVI la pacienții care necesită anticoagulante orale, fără a adăuga medicamente antiplachetare, pentru a avea un risc de sângerare cât mai mic.

---

Nicolae Viorel Constantin, Institutul de Boli Cardiovasculare și Transplant,  
Târgu Mureș.

---

# Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor with Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome - the TICO Randomized Clinical Trial

**Autori:** TICO Investigators.

**Referință bibliografică:** JAMA. 2020; 323(23): 2407-2416.

**Patologia:** sindroame coronariene acute.

**Scopul studiului:** Să determine dacă regimul terapeutic constând în 3 luni de dublă terapie antiagregantă urmată de 9 luni de monoterapie cu ticagrelor va reduce incidența evenimentelor adverse majore, comparativ cu regimul terapeutic clasic constând în 12 luni de dublă antiagregare.

**Design-ul studiului:** Studiu randomizat multicentric care a înrolat pacienți cu sindroame coronariene acute din 38 de centre medicale din Coreea de Sud între august 2015 și octombrie 2018.

**Pacienți:** Au fost înrolați în total 3056 de pacienți cu sindroame coronariene acute (STEMI, NSTEMI sau angină instabilă) tratați prin angioplastie cu stenturi farmacologic active (Orsiro, Biotronik).

**Principalul criteriu de excludere** a fost riscul foarte mare de sângerare intracraniană determinată de istoricul de accident vascular cerebral hemoragic sau intervenție neurochirurgicală recentă. De asemenea, nici pacienții cu necesar de medicație anticoagulantă concomitentă nu au fost incluși.

**Durata de urmărire:** 12 luni.

**Regimuri terapeutice comparate:** 3 luni de dublă terapie antiagregantă (aspirină 75 mg + ticagrelor 90 mg x 2) urmată de 9 luni de monoterapie cu ticagrelor vs. 12 luni de dublă terapie antiagregantă (aspirină + ticagrelor).

**Obiective:** **Endpoint-ul primar** a fost compus din evenimente hemoragice majore sau evenimente cardiovasculare majore (deces, infarct miocardic, accident vascular cerebral, tromboză de stent sau necesarul de revascularizare a vasului coronarian incriminat).

**Rezultate:** Vârsta medie a pacienților a fost de 61 de ani, 80% bărbați. Pacienții au avut: 36% STEMI, 34% NSTEMI, 30% angină instabilă. Endpoint-ul primar a fost atins la 3,9% din grupul monoterapeutic cu ticagrelor comparativ cu 5,9% din grupul cu dublă terapie antiagregantă (HR, 0,66 95% CI, 0,48-0,92;  $p = 0,01$ ). Evenimente hemoragice majore s-au întâlnit la 1,7% din grupul monoterapeutic comparativ cu 3,0% din grupul cu dublă terapie antiagregantă (HR 0,56, 95% CI 0,34-0,91;  $p = 0,02$ ). Nu a fost o diferență semnificativă statistic de incidență a evenimentelor cardiovasculare între cele două grupuri.

**Concluzii:** La pacienții cu sindroame coronariene acute tratați prin angioplastie cu stenturi farmacologic active, regimul terapeutic constând în 3 luni de dublă terapie antiagregantă urmată de 9 luni de monoterapie cu ticagrelor a rezultat într-o reducere a evenimentelor majore hemoragice sau cardiovasculare, comparativ cu regimul terapeutic constând în 12 luni de dublă antiagregare.

**Implicații clinice:** Studiul demonstrează că regimul redus de dublă antiagregare urmat de monoterapie antiagregantă nu numai că este la fel de eficient în prevenția evenimentelor cardiovasculare, dar reduce semnificativ rata evenimentelor hemoragice majore. Este, deci, demnă de luat în calcul o astfel de strategie, în mod particular în cazul pacienților cu risc crescut de sângerare.

## Ticagrelor with Aspirin or Alone in High-Risk Patients after Coronary Intervention - TWILIGHT

**Autori:** Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al.

**Referință bibliografică:** N Engl J Med 2019; 381: 2032-2042.

**Patologia:** boală cardiacă ischemică.

**Scopul studiului:** Studiul TWILIGHT și-a propus compararea siguranței și eficacității dublei terapii anti-plachetare de scurtă durată (3 luni aspirină și ticagrelor) urmată de monoterapie cu ticagrelor până la 12 luni, comparativ cu terapia duală antiplachetară de durată crescută (12 luni aspirină și ticagrelor) la pacienții la care s-a efectuat intervenție coronariană percutană cu stent farmacologic activ care prezintă cel puțin un criteriu de risc ischemic sau de sângerare.

**Design-ul studiului:** Prospectiv, randomizat, dublu-orb.

**Pacienți:** Au fost înrolați 7119 pacienți ce au fost tratați prin angioplastie coronariană cu stent activ farmacologic. După completarea unei perioade de 3 luni de terapie duală antiplachetară (aspirină + ticagrelor) pacienții care nu au avut evenimente hemoragice sau ischemice majore au fost repartizați aleator (tip dublu-orb) în două loturi egale. Un grup a continuat terapia cu ticagrelor și aspirină pentru încă 12 luni, al doilea grup a primit ticagrelor + placebo pentru încă 12 luni. Doza de aspirină a fost de 81-100 mg/zi, iar cea de ticagrelor de 90 mg de 2 ori pe zi.

**Durata urmăririi:** 12 luni de la înrolare.

**Criterii de includere:**

- Pacienți la care s-a efectuat angioplastie coronariană cu unul sau mai multe stenturi farmacologic active, la care medicul curant intenționa să recomande tratament cu ticagrelor plus aspirină.
- Cel puțin un criteriu clinic și un criteriu angiografic asociate cu risc ischemic sau de sângerare crescut.
- Caracteristici clinice asociate cu risc ischemic sau de sângerare au fost următoarele: vârstă  $\geq 65$ , sex feminin, troponină pozitivă, boală vasculară documentată, diabet zaharat non insulino-necesar, boală renală cronică.
- Caracteristici angiografice asociate cu risc ischemic sau de sângerare – afectare multi-coronariană, lungimea totală stentată  $> 30$  mm, încărcătură trombotică mare a leziunii, leziune de bifurcație care să necesite două stenturi, leziune de trunchi comun sau arteră descendentă anterioară proximal, leziune calcificată care să necesite aterectomie.
- Absența evenimentelor ischemice majore (infarct miocardic, accident vascular cerebral sau revascularizare miocardică) sau hemoragice majore (criterii BARC 3b sau mai mult) la 3 luni de la angioplastia coronariană.

**Criterii de exclude:**

- Infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST la prezentare;
- Șoc cardiogen la prezentare;
- Tratament cronic cu anticoagulate orale;
- Contraindicații pentru aspirină sau ticagrelor.

**Obiectivele primare și secundare urmărite:**

**Obiectivul primar** a fost apariția unei sângeri de tip BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) 2, 3 sau 5.

### Obiective secundare:

- 1) Un obiectiv compozit ce include mortalitate de orice cauze, infarct miocardic nonfatal, accident vascular cerebral non-fatal;
- 2) Apariția de sângerare prin criterii TIMI, GUSTO, sau ISTH;
- 3) Deces de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral, infarct miocardic sau tromboză de stent.

**Rezultate:** Vârsta medie a pacienților a fost de 65,2 ani, din care 24% de sex feminin. Dintre pacienți, 36,8% au fost diabetici, 29% au avut infarct în antecedente, iar 42% au avut angioplastie coronariană în antecedente. Un procent de 64% au avut angină instabilă sau infarct miocardic fără supradenivelare segment ST la prezentare.

În ceea ce privește obiectivul primar, rata de sângerare tip BARC 2,3 sau 5 la 12 luni pentru ticagrelor monoterapie vs. aspirină + ticagrelor a fost de 4,0% vs 7,1% ( $p < 0,001$ ). În plus, rata de mortalitate de orice cauză, infarct miocardic sau accident vascular cerebral a fost 3,9% vs. 3,9% ( $p < 0,001$  pentru non-inferioritate).

### Rezultate secundare:

- Tromboză intra-stent confirmată sau probabilă – 0,4% vs. 0,6% ( $p < 0,05$ );
- Accident vascular cerebral ischemic: 0,5% vs 0,2% ( $p > 0,05$ ).

**Concluzii:** Rezultatele acestui studiu indică faptul că terapia duală antiplachetară de scurtă durată urmată de monoterapie cu ticagrelor timp de 12 luni prezintă risc mai scăzut de evenimente hemoragice comparativ cu terapia duală antiplachetară timp de 12 luni la pacienții la care s-a efectuat angioplastie coronariană cu implantare de stent farmacologic activ și cu risc ischemic sau hemoragic crescut. Rata de evenimente ischemice au întrunit criteriile pentru non-inferioritate.

**Implicații practice:** În urma rezultatelor studiului TWILIGHT putem interpreta că, după 3 luni de terapie duală antiplachetară, terapia cu ticagrelor este mai sigură din punct de vedere al sângerării fără să crească în mod semnificativ rata de evenimente ischemice severe.

---

Radu Brezeanu, Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni”, București.

---



# Cardiopatie Ischemică



SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE



## Long-Term Follow-Up of Complete Versus Lesion-Only Revascularization in STEMI and Multivessel Disease: the CvLPRIT Trial

**Autori:** Gershlick AH, Banning AS, Parker E, et al.

**Referință bibliografică:** J Am Coll Cardiol. 2019; 74 (25): 3083-3094.

**Patologia:** infarct miocardic acut.

**Scopul studiului:** Evaluarea revascularizării coronariene percutane a arterei responsabile de infarct în comparație cu revascularizarea completă în rândul participanților cu infarct miocardic cu supradenivelare de segmentului ST (STEMI).

**Design-ul studiului:** CvLPRIT a fost un trial randomizat, paralel, stratificat.

**Pacienți:** Au fost înrolați 296 de pacienți care s-au prezentat la mai puțin de 12 ore de la debutul simptomelor tipice pentru infarct miocardic acut.

**Criteriile de excludere:** indicație sau contraindicație de revascularizare completă, infarct miocardic în antecedente, bypass coronarian în antecedente, defect septal ventricular, regurgitare mitrală moderată sau severă, boală renală cronică, tromboză intrastent, ocluzie totală cronică.

**Regimuri comparate:** Au fost comparați 150 de pacienți revascularizați complet și 146 revascularizați doar pe leziunea responsabilă de infarct. Revas-

cularizarea completă a fost realizată în același timp cu procedura de PCI primară în 59% din cazuri, iar în mod etapizat (mediana de 1,5 zile) în 27% din cazuri.

**Durata de urmărire:** Urmărirea mediană (obținută la >90% pacienți) de la randomizare până la primul eveniment sau ultimul follow-up a fost de 5,6 ani (0,0 până la 7,3 ani).

### **Obiective primare și secundare ale studiului:**

**Obiectivul primar** a fost reprezentat de mortalitatea cardiovasculară.

**Obiectivele secundare au fost:** infarct miocardic, insuficiență cardiacă și ischemia din cadrul revascularizării.

**Rezultate:** Rata obiectivului primar de evenimente majore cardiace adverse a fost de 24,0% în grupul complet de revascularizare și 37,7% din grupul aferent arterei responsabile de infarct (RR 0,57; 95% CI 0,37-0,87;  $p = 0,0079$ ). Obiectivul compus de deces de orice cauză sau infarct miocardic a fost de 10,0% în grupul complet de revascularizare față de 18,5% în grupul aferent arterei infarct (RR 0,47; 95% CI 0,25-0,89;  $p = 0,0175$ ). Într-o analiză de reper (de la 12 luni la urmărirea finală), nu a existat nicio diferență semnificativă între evenimentele adverse cardiace majore, deces sau infarct miocardic și componente individuale ale obiectivului principal.

**Concluzii:** Urmărirea pe termen lung a trialului CvLPRIT arată o rată semnificativ mai mică a evenimentelor adverse cardiace majore în grupul complet de revascularizare, rata observată până la 12 luni și menținută până la o medie de 5,6 ani. S-a observat, de asemenea, o diferență semnificativă în obiectivul compozit deces de orice cauză / infarct miocardic care favorizează revascularizarea completă.

**Implicații practice:** În rândul pacienților prezentați cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST și cu boală ATS coronariană bi/trivasculară, revascularizarea completă este grevată de o rată mai mică de morta-

litate cardiovasculară și de evenimente cardiovasculare la o urmărire de 12 luni (studiul inițial), cât și la 5 ani de la eveniment (studiul actual). Acest studiu sugerează o tendință către opțiunea de revascularizare completă, acolo unde este fezabilă, în cadrul pacienților prezentați cu infarct miocardic acut.

## 16-Year Follow-Up of the Danish Acute Myocardial Infarction 2 (DANAMI-2) Trial: Primary Percutaneous Coronary Intervention vs. Fibrinolysis in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

**Autori:** Thrane PG, Kristensen SD, Olesen KKW, et al.

**Referință bibliografică:** European Heart Journal 2020; 41(7): 847–854.

**Patologia:** sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI).

**Scopul studiului:** Studiul de față a urmărit evoluția pacienților incluși în trialul DANAMI-2, după 16 ani de la sindromul coronarian acut. Trialul DANAMI-2 (*The DANish Acute Myocardial Infarction 2*) a demonstrat faptul că: la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST la sub 12 ore de la debut, transportul interspitalicesc pentru angioplastie percutană coronariană primară (pPCI) – efectuată într-un interval de maxim 120 de minute de la diagnostic – este superioară fibrinolizei de urgență efectuată într-un spital fără posibilitate de angioplastie (urmărire la 30 zile și ulterioară la 1, 3 și 5 ani).

**Design-ul studiului:** prospectiv, randomizat 1:1, desfășurat în 24 de spitale și 5 centre terțiare din Danemarca.

**Pacienți:** Trialul DANAMI-2 a randomizat 1572 de pacienți cu STEMI din Danemarca (1129 de pacienți în 24 de centre fără posibilitatea de angioplastie

coronariană primară și 443 de pacienți în 5 centre terțiare cu posibilitatea de angioplastie percutană primară și back-up chirurgical) în perioada decembrie 1997–octombrie 2001. Pacienții au fost împărțiți în două grupe (1:1): cei tratați prin fibrinoliză de urgență cu alteplază și cei transportați într-un interval de maxim 120 de minute la unul din cele 5 centre terțiare, unde au fost tratați prin angioplastie coronariană percutană primară. Evaluarea pacienților la 16 ani s-a efectuat la toate persoanele cu domiciliul în Danemarca folosind informațiile din registrele de sănătate daneze pe baza codului numeric personal.

**Au fost excluși pacienții cu:** șoc cardiogen, aritmii maligne sau nevoie de suport ventilator, contraindicație de fibrinoliză sau cu fibrinoliză cu 30 de zile înainte pentru infarct miocardic acut, bloc major de ramură stângă sau antecedente de bypass aorto-coronarian, insuficiență renală cu creatinină peste 2,83 mg/dl, diabet zaharat sub tratament cu metformin sau speranță de viață sub 12 luni.

**Durata de urmărire:** 16 ani de la includere în trialul DANAMI-2 (de la STEMI).

**Regimurile terapeutice comparate:** fibrinoliză vs. angioplastie primară.

Pacienții tratați prin fibrinoliză au primit imediat după internare 15 mg bolus de alteplază urmat de perfuzie continuă a 85 mg/90 min. (cu posibilitate de repetare a dozei în caz de fibrinoliză inefficientă sau de transfer la un centru terțiar pentru angioplastie de salvare). Pacienții tratați prin angioplastie au fost transportați de urgență (sub 120 de minute) la un centru terțiar. S-a efectuat angioplastie cu balon și stentare pe vasul responsabil de evenimentul acut. Nu s-au stentat leziunile semnificative de pe alte vase. După stentare pacienții au primit aspirină și ticlopidină (număr limitat de pacienți) sau clopidogrel (majoritatea), timp de 30 de zile.

**Obiectivele („endpoints”) principale și secundare urmărite:**

**Endpoint primar compus:** deces de orice cauză sau respitalizare din cauza unui infarct miocardic acut.

**Endpoints secundare ale studiului:** deces de cauză cardiacă, deces de cauză non-cardiacă.

**Rezultate:** După 16 ani, pacienții tratați prin angioplastie primară au avut mai puține evenimente principale combinate comparativ cu cei tratați cu fibrinolitic (58,7% vs. 62,3%; HR 0,86; 95% CI 0,76-0,98). Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește mortalitatea de orice cauză, dar respitalizarea pentru infarct miocardic acut și mortalitatea de cauză cardiovasculară au fost semnificativ reduse în cazul pacienților stentați (respitalizare: 19,0% vs. 24,5%; HR 0,75; 95% CI 0,60-0,93; mortalitatea cardiovasculară: 18,3% vs. 22,7%; HR 0,78; 95% CI 0,63-0,98). Pacienții tratați invaziv au avut evenimente majore semnificativ mai târziu comparativ cu cei tratați prin fibrinoliză (în medie cu 12,3 luni mai târziu, 95% CI 5,0-19,5).

**Concluzii:** Angioplastia percutană coronariană primară își menține avantajele comparativ cu fibrinoliza și pe termen lung (16 ani) la pacienții prezentați cu STEMI.

**Implicații practice:** Concluzia studiului susține recomandările ghidurilor actuale internaționale (europene și americane) de angioplastie primară la toți pacienții diagnosticați cu STEMI dacă procedura poate fi efectuată în maxim 120 de minute de la primul diagnostic.

---

Mihai Coci, Institutul Inimii de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Niculae Stăncioiu”, Cluj-Napoca.

---



## Sub-Acute Cardiac Magnetic Resonance to Predict Irreversible Reduction in Left Ventricular Ejection Fraction after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: a DANAMI-3 Sub-Study

**Autori:** Alzuhairi KS, Lønborg J, Ahtarovski KA, et al.

**Referință bibliografică:** International Journal of Cardiology 2020; 301: 215-219.

**Patologia:** infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST.

**Scopul studiului:** Prezicerea scăderii ireversibile a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) apreciată prin rezonanță magnetică cardiacă la pacienții spitalizați pentru infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), tehnică folosită suplimentar parametrilor clasici clinici. Reducerea ireversibilă a FEVS este un factor prognostic important ce necesită tratament medicamentos și implantarea profilactică a unui defibrilator cardiac.

**Design-ul studiului:** Analiza post-hoc a trialului DANAMI-3 (*Third Danish Study of Optimal Acute Treatment of Patients With ST-elevation Myocardial Infarction*) care a inclus 649 de pacienți supuși rezonanței magnetice cardiace atât în timpul spitalizării inițiale, cât și la 3 luni. După rezultatul rezonanței magnetice efectuate la 3 luni, pacienții au fost împărțiți astfel: grupul 1, cu FEVS  $\leq 35\%$  și grupul 2, cu FEVS  $> 35\%$ . Grupul 1 a inclus 15 pacienți (2,3%), iar grupul 2 a inclus 634 de pacienți (97,7%).

## Pacienți:

**Criterii de includere:** Subiecți cu vârsta  $\geq 18$  ani spitalizați pentru durere toracică cu debut  $\leq 12$  ore și supradenivelare de segment ST  $\geq 0,1$  mV în  $\geq 2$  derivații contigue sau bloc major de ramură stângă nou diagnosticat pe electrocardiogramă, care au fost supuși intervenției coronariene percutane în centrele din Danemarca.

**Criterii de excludere:** Șocul cardiogen, tromboza intrastent, stenoza semnificativă de trunchi coronar stâng, indicația de bypass aorto-coronarian, riscul crescut de sângerare, intoleranța la substanța de contrast, contraindicații ale rezonanței magnetice.

Prima rezonanță magnetică cardiacă a fost efectuată la  $< 48$  de ore de la intervenția coronariană percutană pentru a cuantifica masa și volumele ventriculului stâng, teritoriu la risc, mărimea infarctului inițial, fracția de ejeție a ventriculului stâng și obstrucția microvasculară. Urmărirea a fost efectuată la 3 luni pentru a evalua mărimea finală a infarctului și FEVS.

**Regimuri comparate:** Pacienți cu FEVS  $\leq 35\%$  vs. cu FEVS  $> 35\%$  post STEMI.

**Rezultate:** Grupul 1 a cuprins pacienți mai vârstnici, care s-au prezentat cu o frecvență ventriculară mai ridicată și cu infarct în teritoriul miocardic anterior mai frecvent comparativ cu grupul 2. De asemenea, pacienții din grupul 1 au prezentat niveluri maxime de troponină cardiacă T mai mari, clasa Killip  $> 1$  și au avut fracția de ejeție a ventriculului stâng  $\leq 35\%$  evaluată ecocardiografic transtoracic. La evaluarea index prin rezonanță magnetică, grupul 1 a prezentat o întindere mai mare a zonei infarctizate, cu o fracție de ejeție mai mică, ventricul stâng mai dilatat și mai frecvent disfuncție microvasculară comparativ cu grupul 2. La evaluarea inițială prin rezonanță magnetică, 55 de pacienți au prezentat fracție de ejeție a ventriculului stâng  $\leq 35\%$  (99 de pacienți evaluați prin ecocardiografie transesofagiană). Fracția de ejeție a ventriculului stâng

estimată prin rezonanță magnetică a crescut la  $>35\%$  după 3 luni la 40 de pacienți.

Analiza multivariată a arătat faptul că: întinderea zonei de infarct  $\geq 40\%$  din ventriculul stâng, clasa Killip  $>1$ , debutul simptomelor până la efectuarea intervenției coronariene percutane  $\geq 6$  ore s-au corelat în mod independent cu o FEVS  $\leq 35\%$  la 3 luni după evenimentul acut. În plus, modelele clinice care au cuprins acești parametri au putut identifica un subgrup (7 din 15 pacienți) din Grupul 1 care a suferit o scădere ireversibilă a FEVS  $\leq 35\%$ , cu o valoare predictiv pozitivă de 100%.

### Limitări:

1. Aceasta este o analiză post-hoc a studiului DANAMI-3, neavând un design prospectiv.
2. Au fost incluși doar pacienții care au beneficiat de reevaluare prin rezonanță magnetică la 3 luni, lucru care aduce un prejudiciu în selecția subiecților.
3. Numărul mic de pacienți incluși în analiză.
4. În prezent, se folosește ecocardiografia pentru urmărirea fracției de ejeție a ventriculului stâng (deși o subestimează comparativ cu rezonanța magnetică).

**Concluzii:** Împreună cu ceilalți parametri clinici, identificarea mărimii infarctului miocardic folosind captarea tardivă a gadolinium prin rezonanță magnetică este un predictor important pentru scăderea ireversibilă a fracției de ejeție a ventriculului stâng  $\leq 35\%$ . Deși necesită validare prin alte studii, acest lucru poate facilita selectarea și tratamentul pacienților aflați la risc înalt după un infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, inclusiv implantarea profilactică a unui defibrilator cardiac în timpul primei spitalizări. La 77% dintre pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST inițial cu fracție de ejeție a ventriculului stâng  $<35\%$ , aceasta va crește  $>35\%$  în următoarele 3 luni.

**Implicații practice:** Pierderea ireversibilă a masei miocardice funcționale după un infarct acut cu supradenivelare de segment ST poate fi prezisă în 46% dintre pacienți, la care implantarea unui defibrilator cardiac poate fi luată în considerare. Efectuarea rezonanței magnetice în timpul spitalizării pentru infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST poate ghida strategia terapeutică la pacienții selectați.

---

Larisa Vlădău, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Brașov.

---

# Angiographically Guided Complete Revascularization versus Selective Stress Echocardiography–Guided Revascularization in Patients with ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease (The CROSS-AMI Randomized Clinical Trial)

**Autori:** Calviño-Santos R, Estévez-Loureiro R, Peteiro-Vázquez J, et al.

**Referință bibliografică:** Circ Cardiovasc Interv. 2019 Oct; 12(10): e007924.

**Patologia:** infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST.

**Scopul studiului:** Studiile recente sugerează că revascularizarea completă la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI) și boală multivasculară este asociată cu rezultate mai bune decât revascularizarea doar a arterei culprit. Există diferite metode de selectare a leziunilor non culprit pentru procedurile de revascularizare. S-au evaluat rezultatele clinice ale revascularizării complete ghidate angiografic comparativ cu revascularizarea ghidată cu ajutorul ecocardiografiei de stres la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST.

**Design-ul studiului:** Prospectiv, randomizat.

**Pacienți:** 306 pacienți cu boală coronariană multivasculară (care au suferit un STEMI și au fost revascularizați intervențional cu succes la nivelul arterei

culprit) au fost randomizați astfel: 154 au beneficiat de revascularizare completă ghidată angiografic, iar 152 de revascularizare ghidată cu ajutorul ecocardiografiei de stres.

**Durata de urmărire:** În medie 31 de luni.

**Regimurile terapeutice comparate:** Revascularizare completă ghidată angiografic vs. revascularizare ghidată cu ajutorul ecocardiografiei de stres.

### **Obiectivele primare și secundare urmărite:**

**Obiectivul primar** a fost un obiectiv compus din mortalitatea de cauză cardiovasculară, reinfarctizare miocardică, revascularizarea oricărei artere coronare, internare din cauza insuficienței cardiace pe o perioadă de 12 luni.

**Obiectivele secundare:** incidența insuficienței renale acute induse de contrast pe timpul internării, analiza costurilor ambelor strategii, deces de cauză cardiovasculară, reinfarctizare miocardică, revascularizarea oricărei artere coronare, internare din cauza insuficienței cardiace, pe o perioadă de 12 luni.

**Rezultate:** Studiul a fost oprit prematur după includerea a 77% din populația de studiu planificată. 152 (99%) de pacienți din grupul complet de revascularizare și 44 (29%) de pacienți din grupul de revascularizare selectivă au necesitat o intervenție coronariană percutanată a unei leziuni non culprit înainte de externare. Endpoint-ul primar a apărut la 21 (14%) de pacienți ai grupului de revascularizare ghidată cu ajutorul ecocardiografiei de stres și la 22 (14%) de pacienți ai grupului complet de revascularizare ghidată angiografic (RR 0,95; IC 95%, 0,52-172;  $p = 0,85$ ).

**Concluzii:** La pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST și boală multivasculară, revascularizați cu succes la nivelul arterei culprit, revascularizarea ghidată cu ajutorul ecocardiografiei de stres s-ar putea să nu fie semnificativ diferită de revascularizarea completă, ghidată angiografic, reducând astfel necesitatea revascularizării electivă înainte de externarea din spital.

**Implicații practice:** Rezultatele acestui studiu ajută la stabilirea conduitei după revascularizarea arterei culprit a pacienților cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST și cu boală multivasculară. Aceștia beneficiază pe parcursul aceleiași internări de revascularizare elective doar la nivelul leziunilor semnificative hemodinamic, reducându-se astfel numărul procedurilor intervenționale care nu sunt necesare, numărul complicațiilor intra sau periprocedurale, precum și costurile aferente internării.

V. Nicolae, Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare și Transplant, Târgu Mureș.

## Effect of Low-Dose Intracoronary Alteplase During Primary Percutaneous Coronary Intervention on Microvascular Obstruction in Patients with Acute Myocardial Infarction (T-TIME)

**Autori:** J. McCartney P, Eteiba H, M. Maznyczka AM, et al. The TTIME Group.

**Referință bibliografică:** J Am Coll Cardiol. 2020 Mar 31; 75(12): 1406-1421.

**Patologia:** infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST.

**Scopul studiului:** Evaluarea strategiei terapeutice care presupune injectarea intracoronariană de alteplază în doză mică, imediat după dezobstrucția vasculară și efectul acesteia asupra obstrucției microvasculare.

**Design-ul studiului:** Studiu de fază 2, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele distribuite 1:1:1.

**Pacienți:** 440 de pacienți au fost incluși în perioada martie 2016–decembrie 2017.

**Criterii de includere:** Pacienți cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST la mai puțin de 6 ore de la debut.

**Criterii angiografice:** Ocluzie arterială medie sau proximală cu flux distal 0 sau 1 (criterii *Thrombolysis in Myocardial Infarction*).



**Criterii de excludere:** Circulație colaterală (grad Rentrop  $>2$ ) în zona infarctizată sau prezența contraindicațiilor la tromboliză.

**Durata de urmărire:** 3 luni.

**Regimuri terapeutice comparate:** Placebo vs. alteplază 20 mg vs. alteplază 10 mg administrate intracoronarian în timpul angioplastiei primare, evaluate prin rezonanță magnetică cardiacă la 2-7 zile după procedură și apoi la 3 luni.

**Obiective:** Evaluarea obstrucției microvasculare (procent din masa miocardică) prin rezonanță magnetică cardiacă la 2-7 zile după procedură, urmată de un control imagistic la 3 luni.

**Rezultate:** Dintre cei 440 de pacienți randomizați (vârstă medie 60,5 ani, 15% pacienți de sex feminin), obiectivul primar s-a atins la 396 de pacienți. Obstrucția microvasculară nu a fost diferită între grupurile cu alteplază 20 mg și placebo (3,5% vs. 2,3%; CI 95% -0,08% -2,41%;  $p = 0,32$ ) și nici între grupurile cu alteplază 10 mg și placebo (2,6% vs. 2,3%; CI 95% -0,76% -1,35%;  $p = 0,74$ ). Nu au fost diferențe nici în ceea ce privește evenimentele cardiace majore între cele trei grupuri.

**Concluzii:** Administrarea de alteplază intracoronarian în timpul angioplastiei primare nu a redus obstrucția microvasculară la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST la mai puțin de 6 ore de la debut.

**Implicații practice:** Obstrucția microvasculară afectează în mod frecvent pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segmentul ST și este asociată cu rezultate nefavorabile. Din păcate, administrarea de trombolitic intra-coronarian nu scade obstrucția micro-vasculară la acești pacienți.

---

Dan Tătaru, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca.

---

## A Randomized, Parallel Group, Double-Blind Study of Ticagrelor Compared with Aspirin for Prevention of Vascular Events in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Operation: Rationale and Design of the Ticagrelor in CABG (TiCAB) Trial: an Investigator-Initiated Trial

**Autori:** Schunkert H, Boening A, Scheidt von M, et al.

**Referință bibliografică:** European Heart Journal 2019; 40(29): 2432–2440.

**Patologia:** revascularizare coronariană chirurgicală.

**Scopul studiului:** Să investigheze dacă administrarea de Ticagrelor post-revascularizare coronariană chirurgicală (CABG) este superioară administrării de aspirină în prevenția evenimentelor cardiovasculare majore la un an de la intervenție.

**Design-ul studiului:** Studiul TiCAB (NCT01755520) este un studiu multicentric, de faza III, dublu-orb, double-dummy, randomizat 1:1.

**Regimuri terapeutice comparate:** ticagrelor vs. aspirină (ASA) post-CABG.

**Pacienți:** Au fost înrolați 1859 de pacienți.

**Criterii de includere:** Pacienți cu vârsta peste 18 ani cu indicație pentru efectuarea CABG: 1) boală coronariană trivasculară, 2) stenoză de trunchi comun sau 3) boală coronariană bivasculară cu disfuncție a ventriculului stâng (FEVS <50%).

**Criterii de excludere:**

- Pacienți în șoc cardiogen sau instabili hemodinamic;
- Indicație pentru anticoagulare orală sau dublă terapie antiagregantă plachetară care nu poate fi întreruptă după CABG;
- Necesitatea unei intervenții chirurgicale concomitente – non-coronariană (ex: protezare/înlocuire valvulară);
- Intoleranță sau alergie la ticagrelor sau aspirină sau la oricare din compuși acestora.
- Istoric de sângerare în ultimele 3 luni anterior prezentării;
- Istoric de sângerare semnificativă gastrointestinală în ultimele 6 luni anterior prezentării;
- Istoric de sângerare intracraniană;
- Istoric de boală hepatică moderată/severă – ciroză hepatică (Child-Pugh B sau C);
- Boală renală cronică în stadiul de hemodializă;
- Pacienți cu risc crescut de evenimente bradicardice (ex: pacienți cu boală de nod sinusal, bloc atrioventricular gradul 2 sau 3 fără cardiostimulator implantat sau pacienți bradicardici care au prezentat sincopă);
- Trombocitopenie documentată (<100.000/  $\mu$ l);
- Anemie (<10 mg/dl);
- Participarea într-un alt studiu în ultimele 30 de zile;

- Sarcina sau alăptarea;
- Terapie concomitentă orală sau intravenoasă (vezi exemplele de mai jos) cu inhibitori puternici ai CYP3A, substraturi CYP3A cu indici terapeutici apropiați sau inductori puternici ai CYP3A care nu pot fi opriți în cursul studiului;
- Sperața de viață mai mică de 12 luni care poate duce la nerespectarea protocolului sau la un risc de pierdere a urmăririi, cancer active;
- Indicație pentru chirurgie majoră (de exemplu, tratamentul cancerului, chirurgia carotidiană, chirurgia cerebrală, chirurgia vasculară majoră);
- Înscirerea anterioară sau randomizarea tratamentului în prezentul studiu.

Pacienții cu CABG au fost randomizați în mod 1:1, fie ticagrelor 90 mg de două ori pe zi, fie ASA 100 mg o dată pe zi. Administrarea medicamentului din studiu a început în 24 de ore de la operație și a fost menținut timp de 12 luni.

## Obiective ale studiului:

**Obiectivul primar** este compus din evenimentele de deces cardiovascular, infarct miocardic, accident vascular cerebral și revascularizare repetată la 12 luni după CABG.

Obiectivul principal de siguranță s-a bazat pe clasificarea consorțiului Bleeding Academic Research, definit ca BARC  $\geq 4$  pentru sângerări periferice și legate de șederea în spital și BARC  $\geq 3$  pentru hemoragii post-externare.

**Rezultate:** Studiul a fost oprit prematur după recrutarea a 1859 din 3850 de pacienți planificați. La 12 luni după CABG, rezultatul primar a apărut la 86 din 931 de pacienți (9,7%) din grupul ticagrelor și la 73 din 928 de pacienți (8,2%) din grupul aspirină [RR 1,19; 95% CI 0,87-1,62;  $p = 0,28$ ]. Mortalitatea de toate cauzele (ticagrelor 2,5% vs. aspirină 2,6%, OR 0,96, CI 0,53-1,72;  $p = 0,89$ ), deces cardiovascular (ticagrelor 1,2% vs. aspirină 1,4%, OR 0,85, CI 0,38–1,89;  $p = 0,68$ ), infarct miocardic (ticagrelor 2,1% vs. aspirină 3,4%, RR 0,63, CI 0,36-1,12,  $p = 0,12$ ) și accident vascular cerebral (ticagrelor 3,1% vs.

2,6% aspirină, OR 1,21, CI 0,70-2,08;  $p = 0,49$ ), nu au arătat nicio diferență semnificativă între grupul ticagrelor și aspirină. Obiectivul principal de siguranță nu a fost, de asemenea, diferit în mod semnificativ (ticagrelor 3,7% vs. aspirină 3,2%, OR 1,17, CI 0,71-1,92;  $p = 0,53$ ).

**Concluzii:** În acest studiu randomizat încheiat prematur, în care a fost testată administrarea de ticagrelor vs. aspirină la pacienții după CABG, nu s-au putut demonstra diferențe semnificative în evenimente cardiovasculare majore sau sângerare majoră.

**Implicații practice:** Administrarea de ticagrelor vs. aspirină nu pare să aducă beneficiu suplimentar pe evenimentele cardiovasculare la pacienții care beneficiază de revascularizare coronariană chirurgicală.

## Ticagrelor with Aspirin or Alone in High-Risk Patients after Coronary Intervention - TWILIGHT

**Autori:** Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al.

**Referință bibliografică:** N Engl J Med 2019; 381: 2032-42.

**Patologia:** boală cardiacă ischemică.

**Scopul studiului:** Studiul TWILIGHT și-a propus compararea siguranței și eficacității dublei terapii antiplachetare de scurtă durată (3 luni aspirină și ticagrelor) urmată de monoterapie cu ticagrelor până la 12 luni, cu dublă terapie antiagregantă de durată crescută (12 luni aspirină și ticagrelor) la pacienții la care s-a efectuat angioplastie cu stent farmacologic activ și care prezintă cel puțin un criteriu de risc ischemic sau de sângerare.

**Design-ul studiului:** Studiu dublu-orb, randomizat 1:1.

**Pacienți:** Studiul a înrolat 9006 pacienți în 187 de centre din 11 țări, care au fost tratați prin angioplastie coronariană cu stent activ farmacologic. Dintr-aceștia, au fost randomizați 7119 pacienți. După completarea unei perioade de 3 luni de dublă terapie antiagregantă plachetară (aspirină + ticagrelor), pacienții care nu au avut evenimente hemoragice sau ischemice majore au fost repartizați aleator (tip dublu-orb) în două loturi egale. Un grup a continuat terapia cu ticagrelor + aspirină pentru încă 12 luni, iar al doilea grup a primit ticagrelor + placebo pentru încă 12 luni (grupul cu monoterapie antiagregantă). Doza de aspirină folosită a fost de 81-100 mg/zi, iar cea de ticagrelor de 90 mg de două ori pe zi.

### **Criterii de includere:**

- Pacienții la care s-a efectuat angioplastie coronariană cu unul sau mai multe stenturi farmacologic active, la care medicul curant intenționa să recomande tratament cu ticagrelor plus aspirină și care prezentau cel puțin un criteriu clinic și un criteriu angiografic asociate cu risc ischemic sau risc de sângerare crescut.
- Caracteristicile clinice asociate cu risc ischemic sau de sângerare crescut au fost următoarele: vârstă  $\geq 65$  de ani, sexul feminin, sindrom coronarian acut cu valori pozitive ale troponinelor, boală vasculară documentată, diabet zaharat non insulino-necesar, boală renală cronică.
- Caracteristici angiografice asociate cu risc ischemic sau de sângerare: afectare multi-coronariană, lungime totală coronariană stentată  $> 30$  mm, încărcătură trombotică mare a leziunii, leziune de bifurcație care să necesite două stenturi, leziune de trunchi comun stâng sau descendentă anterioară proximal, leziuni calcificate care au necesitat aterectomie.
- Absența evenimentelor ischemice majore (infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic sau revascularizare miocardică) sau hemoragice majore (criterii BARC 3b sau mai mult) la 3 luni de la angioplastia coronariană.

**Criterii de excludere:** STEMI la prezentare; soc cardiogen la prezentare; tratament cronic cu anticoagulate orale; contraindicații pentru aspirină sau ticagrelor.

**Durata urmăririi** a fost de 12 luni de la înrolare.

**Regimuri terapeutice comparate:** Ticagrelor și aspirină pentru 12 luni vs. ticagrelor și placebo pentru 12 luni după angioplastie cu stentare.

## Obiectivele studiului:

**Obiectivul primar** a fost apariția unei sângerări de tip BARC (Bleeding Academic Research Consortium) de 3 sau 5.

**Obiective secundare:** Un endpoint compus din deces de orice cauză, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal; apariția de sângerări de tip BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) 3 sau 5 prin criterii TIMI, GUSTO sau ISTH; endpoint compus din deces de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral ischemic, infarct miocardic sau tromboză de stent.

**Rezultate:** Obiectivul primar al studiului – rata de sângerare tip BARC 2, 3 sau 5 la 12 luni pentru ticagrelor monoterapie vs aspirină + ticagrelor a fost de 4,0% vs. 7,1% ( $p < 0,001$ ).

Obiectivul compus din deces de orice cauză, infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral s-a întâlnit la 3,9% vs. 3,9% în fiecare grup ( $p < 0,001$  pentru non-inferioritate). În ceea ce privește decesul de orice cauză, acesta a fost prezent la 1% vs. 1,3% între grupuri, infarctul miocardic acut la 2,7% vs. 2,7%, iar rata sângerărilor BARC 3 sau 5 a fost de 1% vs. 2% în cele două grupuri.

În ceea ce privește tromboza intrastent confirmată sau probabilă, ea a apărut la 0,6% vs. 0,2% ( $p < 0,05$ ) în grupul cu ticagrelor monoterapie vs. grupul cu aspirină + ticagrelor, iar AVC-ul ischemic a apărut la 0,2% vs 0,5% ( $p > 0,05$ ) în cele două grupuri.

**Concluzii:** Rezultatele studiului arată faptul că tratamentul cu dublă terapie antiplachetară de scurtă durată urmată de monoterapie cu ticagrelor timp de 12 luni prezintă risc mai scăzut de evenimente hemoragice comparativ cu terapia dublă antiplachetară de 12 luni la pacienții la care s-a efectuat angioplastie coronariană cu implantare de stent farmacologic activ, care prezintă risc ischemic sau hemoragic crescut. Rata evenimentelor ischemice au întrunit criteriile pentru non-inferioritate. În urma rezultatelor studiului TWILIGHT putem concluziona



că, după 3 luni de dublă terapie antiplachetară, monoterapia antiagregantă cu ticagrelor este mai sigură din punct de vedere al sângerării, fără să crească în mod semnificativ rata de evenimente ischemice severe.

**Implicații practice:** Studiul discutat poate duce la simplificarea terapiei antiagregante la pacienții stentați, care prezintă un risc înalt de sângerare, scăzând astfel riscul acestora de a avea un eveniment hemoragic post sten-tare, fără să existe o creștere a numărului de evenimente ischemice la acești pacienți.

## Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease

**Autori:** ISCHEMIA Research Group.

**Referință bibliografică:** N Engl J Med. 2020; 382(15): 1395-1407.

**Patologia:** cardiopatie ischemică.

**Scop:** Demonstrarea superiorității tratamentului invaziv (coronarografie, urmată de angioplastie coronariană sau bypass aorto-coronarian) plus tratament medical față de numai tratament medical la pacienții cu sindrom coronarian cronic cu ischemie inductibilă moderată sau severă.

**Design-ul studiului:** Trial randomizat, care a comparat în proporție 1:1 cele două strategii de tratament.

**Pacienți:** 2588 au urmat strategia invazivă (coronarografie, urmată de angioplastie sau bypass aorto-coronarian, conform recomandărilor ghidurilor actuale), iar 2591 de pacienți au urmat strategia conservatoare, urmărirea medie fiind de 3,2 ani.

Toți pacienții cu clearance de creatinină  $>60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> suprafață corporală au efectuat angiografie coronariană prin tomografie computerizată pentru excluderea pacienților cu leziune  $\geq 50\%$  de trunchi comun al coronarei stângi, precum și a pacienților cu leziuni coronariene nesemnificative ( $<50\%$ ). Pentru demonstrarea ischemiei miocardice s-au utilizat teste imagistice de provocare, iar la 25% dintre pacienți s-a utilizat testul de efort.

Au fost excluși din studiu pacienții cu angină severă, sindrom coronarian acut în ultimele 2 luni, disfuncție de ventricul stâng cu fracție de ejeție (FE) <35%, insuficiență cardiacă clasa III-IV NYHA, bypass aorto-coronarian în antecedente sau angioplastie coronariană în ultimele 12 luni.

**Durata de urmărire:** 3,2 ani.

### **Obiective:**

**Obiectivul primar** a fost compus din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic, spitalizare pentru angină instabilă sau insuficiență cardiacă, stop cardio-respirator resuscitat.

**Cele 2 obiective secundare esențiale au fost:** deces de cauză cardiovasculară sau infarct miocardic, respectiv ameliorarea anginei (calitatea vieții).

**Rezultate:** Obiectivul principal compozit a apărut la 318 pacienți tratați invaziv și la 352 pacienți tratați conservator, diferența dintre cele două loturi fiind nesemnificativă (RR 0,93; CI 95% 0,80-1,08;  $p = 0,34$ ). La 6 luni, rata cumulată a evenimentelor a fost mai mare la pacienții tratați invaziv (5,3%) față de cei tratați conservator (3,4%), pe când la 5 ani rata cumulată estimată a fost mai mică la cei tratați invaziv (16,4% față de 18,2% la cei tratați conservator).

Obiectivul secundar esențial indică 276 de decese sau infarcte miocardice în lotul tratat invaziv față de 314 în lotul tratat conservator, diferență nesemnificativă statistic. Calitatea vieții, măsurată prin Seattle Angina Questionnaire, s-a ameliorat cu ambele strategii (cu 2,9 puncte la 36 de luni), însă beneficiul strategiei invazive a fost superior, mai ales la pacienții cu angină frecventă (5,3 vs. 1,2 puncte la 36 de luni). Menționăm că 35% dintre pacienții înrolați nu aveau angină.

**Concluzii:** La o urmărire de 3,2 ani, nu s-a constatat o superioritate a tratamentului invaziv față de tratamentul conservator la pacienții cu boală coronariană stabilă și ischemie miocardică moderată sau severă.

**Implicații practice:** Studiul ISCHEMIA arată că strategia invazivă nu trebuie aplicată de rutină pacienților cu boală coronariană cronică, nici măcar celor cu ischemie inductibilă, ci trebuie rezervată cazurilor cu angioplastie sau bypass în antecedente, cu disfuncție de ventricul stâng sau cu angină frecventă.

---

Adrian Mereuță, Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C.C. Iliescu”, București.

---

# Clinically Significant Bleeding with Ticagrelor versus Clopidogrel in Korean Patients with Acute Coronary Syndromes Intended for Invasive Management – TICAkorea

**Autori:** Park D-W, Kwon O, Jang J-S, et al.

**Referință bibliografică:** Circulation 2019; 140 (23): 1865-1877.

**Patologia:** infarct miocardic acut.

**Scopul studiului:** Scopul acestui studiu este de a compara riscul hemoragic al ticagrelorului cu cel al clopidogrelului administrat post sindrom coronarian acut (SCA) în rândul populației din Asia de Est.

**Design-ul studiului:** Studiu multicentric, randomizat 1:1.

**Pacienți:** 800 de pacienți coreeni au fost internați cu SCA cu sau fără supra-denivelare ST tratați invaziv, au fost randomizați 1:1 pentru a primi, ticagrelor (180 mg doză de încărcare, apoi 90 mg de două ori pe zi) sau clopidogrel (600 mg doză de încărcare, apoi 75 mg pe zi).

**Durata de urmărire:** 12 luni.

**Obiective:** **Principalul obiectiv** de siguranță a fost sângerarea semnificativă din punct de vedere clinic (sângerare majoră sau sângerare minoră conform criteriilor PLATO - *Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) la 12 luni. Pacienții au fost urmăriți la un interval de 1, 3, 6 și 12 luni de la internarea în spital de

la primul eveniment, cu un consult de siguranță la o lună după sfârșitul tratamentului.

**Rezultate:** La 12 luni, incidența sângerărilor semnificative clinic a fost mult mai mare în grupul care a primit ticagrelor comparativ cu cel care a primit clopidogrel (11,7% vs. 5,3%; HR 2,26; 95% CI 1,34-3,79;  $p = 0,002$ ). Incidența de sângerare majoră în cele două grupuri de pacienți (7,5% vs. 4,1%,  $p = 0,04$ ) și sângerare fatală (1% vs. 0%,  $p = 0,04$ ) au fost, de asemenea, mai mari în grupul cu ticagrelor. Incidența decesului din cauze cardiovasculare, infarct miocardic sau accident vascular cerebral nu a fost semnificativ diferită între grupul cu ticagrelor și grupul cu clopidogrel (9,2% vs. 5,8%; HR, 1,62; 95% CI 0,96-2,74;  $p = 0,07$ ). Rezultatele generale privind siguranța și eficacitatea au fost similare cu utilizarea mai multor metode analitice diferite și în mai multe subgrupuri.

**Concluzie:** În rândul pacienților coreeni cu sindrom coronarian acut tratați intervențional precoce, ticagrelorul în doză standard a fost asociat cu o incidență mai mare de sângerare semnificativă din punct de vedere clinic comparativ cu clopidogrel.

**Implicații practice:** Studiul sugerează că acești pacienți necesită o strategie adaptată a tratamentului antiplachetar luând în considerare riscul de sângerare și cel ischemic, în vederea îmbunătățirii siguranței și eficacității tratamentului în SCA în rândul pacienților din Asia de Est.

---

F. Ipate, Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, București.

---

## Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization (VOYAGER-PAD)

**Autori:** Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al.

**Referință bibliografică:** N Engl J Med 2020; 382: 1994-2004.

**Patologia:** boală arterială periferică.

**Scopul studiului** VOYAGER-PAD este acela de a stabili dacă rivaroxabanul în doză de 2,5 mg de două ori pe zi scade evenimentele cardiovasculare la pacienții cu boală arterială periferică, ce au beneficiat de revascularizare la nivelul membrelor inferioare.

**Design-ul studiului:** Dublu orb, randomizat.

**Pacienți:** Au fost incluși 6564 de pacienți: 3286 cu rivaroxaban și aspirină și 3278 în grupul martor, cu aspirină și placebo.

**Criteriile de includere au fost:** vârsta peste 50 de ani, existența bolii arteriale periferice definită prin simptome, dovada anatomică și hemodinamică, existența unei proceduri reușite de revascularizare periferică în ultimele 10 zile pentru ameliorarea simptomatologiei bolii arteriale periferice.

**Criterii de excludere:** pacienți clinic instabili, care au risc major de sângerare, dacă luau concomitent medicamente prohibitive, inclusiv clopidogrel pe termen lung (durata de administrare de 6 luni de clopidogrel a fost lăsată la latitudinea investigatorului).

**Durata de urmărire:** Media de urmărire a fost de 28 de luni (mediana de 22-34 de luni).

**Regimuri comparate:** Rivaroxaban (2,5 mg de două ori pe zi) și aspirină vs. placebo și aspirină.

## Obiective:

**Obiectivele de eficacitate** au fost evaluate printr-un scor compozit care a urmărit evitarea următoarelor evenimente: ischemia acută a membrelor inferioare, necesarul de amputații de membre inferioare de cauză vasculară, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral ischemic și moartea de cauză cardiovasculară.

**Obiectivele de siguranță** au fost evaluate în principal prin numărul de hemoragii masive definit prin clasificarea TIMI, *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) și secundar definit prin *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).

**Rezultate:** Caracteristicile de bază au fost similare între grupuri: vârsta medie 67 de ani, 26% au fost femei, 40% aveau diabet zaharat, 20% aveau boală cronică de rinichi, iar 35% erau fumători activi. Un procent de 31% dintre pacienți erau cunoscuți cu boală coronariană, iar 11% avuseseră deja cel puțin un infarct miocardic în antecedente. Claudicația intermitentă a fost cel mai întâlnit simptom (96%). Cea mai mare parte dintre pacienți a fost revascularizată intervențional (65%), iar restul chirurgical.

Un număr de 508 (17,3%) pacienți din grupul cu rivaroxaban și 584 (19,9%) din grupul randomizat pentru placebo au înregistrat un eveniment cardiovascular sau un eveniment ischemic la nivelul membrelor inferioare. Hemoragiile majore au fost întâlnite la 62 de pacienți din grupul cu rivaroxaban, la 44 de pacienți din grupul placebo (conform clasificării TIMI), la 140 de pacienți din grupul cu rivaroxaban și la 100 în grupul placebo (conform clasificării ISTH).



**Concluzii:** Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în combinație cu aspirina scade semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare și de evenimente ischemice periferice comparativ cu administrarea de aspirină singură. De asemenea, această combinație crește numărul de hemoragii definite prin clasificarea ISTH, însă nu și pe cele definite prin clasificarea TIMI.

**Implicații practice:** Adăugarea rivaroxabanului la aspirină după revascularizarea periferică scade cu aproximativ 15% riscul de evenimente cardiovasculare. Ghidurile actuale recomandă aspirina sau clopidogrelul, în monoterapie, pentru tratarea pacienților cu boală arterială periferică, iar adăugarea unui inhibitor de P2Y12 sau Vorapaxar are indicație IIB. Terapia duală antiplachetară după revascularizarea periferică provine din date observaționale sau extrapolate din studii randomizate efectuate pe pacienți cu angioplastie coronariană. În concluzie, adăugarea rivaroxabanului în doză de 2,5 mg de două ori pe zi la aspirină scade semnificativ rata de evenimente cardiovasculare la pacienții care au efectuat revascularizare periferică.

## Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease – ISCHEMIA CKD

**Autori:** Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, et al. ISCHEMIA-CKD Research Group.

**Referință bibliografică:** N Engl J Med. 2020 Apr 23; 382(17): 1608-1618.

**Patologia:** boală aterosclerotică coronariană.

**Scopul studiului:** Să demonstreze dacă strategia invazivă precoce adăugată tratamentului medical maximal este asociată cu un risc mai mic de evenimente cardiovasculare majore comparativ cu tratamentul conservator la pacienții cu boală renală avansată (rata estimată de filtrare glomerulară – eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau dializă) și cu boală cardiacă ischemică moderată sau severă.

**Design-ul studiului:** ISCHEMIA CKD este un studiu internațional, randomizat care a înrolat pacienți ce asociază boală renală avansată (rata estimată de filtrare glomerulară – eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau dializă) și boală cardiacă ischemică moderată sau severă.

**Pacienți:** A fost înrolat un număr total de 802 pacienți. Dintre aceștia, 777 (96,9%) au fost randomizați (388 în grupul invaziv și 389 în grupul de tratament conservator) în 118 de centre din 30 de țări.

Strategia de tratament invaziv a constat în efectuarea de coronarografie în primele 30 de zile de la randomizare, iar când a fost fezabilă, s-a realizat revascularizarea miocardică prin angioplastie percutană sau bypass aorto-coronarian.

A fost recomandată alcătuirea unei „echipe cardio-renale” formate din cardiolog intervenționist, chirurg cardiac, cardiolog clinician și nefrolog. S-au aplicat strategii de reducere a riscului de insuficiență renală acută, care au inclus un protocol individualizat de hidratare, o cantitate limitată de substanță de contrast (adaptată la eGFR și suprafața corporală a pacientului), precum și utilizarea de tehnici de angioplastie ce implică folosirea unui volum foarte redus de contrast sau chiar lipsa acestuia.

În grupul tratat conservator, coronarografia a fost rezervată pacienților la care tratamentul medical a eșuat, incluzându-i aici pe cei cu sindroame coronariene acute, insuficiență cardiacă, stop cardiac resuscitat sau angină refractară la tratamentul medical. Strategia de tratament conservator a constat în prevenție secundară intensivă prin schimbarea stilului de viață plus tratament farmacologic, măsuri ce au fost recomandate ambelor grupuri, scopul fiind reducerea factorilor de risc.

**Durata de urmărire:** Durata medie a fost de 2,2 ani.

### **Obiective:**

**Obiectivul primar** a fost un compozit reprezentat de deces sau infarct miocardic non-fatal.

**Obiectivul secundar** a fost un compozit reprezentat de deces, infarct miocardic non-fatal, spitalizare pentru angină instabilă, insuficiență cardiacă sau stop cardiac resuscitat.

**Obiectivele de siguranță** au fost reprezentate de inițierea dializei la pacienții nedializați anterior și un compozit alcătuit din inițierea dializei sau deces.

**Rezultate:** Media de vârstă a fost de 63 de ani; 57,1% au fost pacienți diabetici, iar 53,4% pacienți dializați. Pentru cei fără dializă, media eGFR a fost 23 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Tratamentul medical a fost similar pentru ambele grupuri. Media LDL colesterolului a fost 83 mg/dl la înrolare și 70 mg/dl la ultima vizită.

Media tensiunii sistolice a fost 135 mmHg la înrolare și 130 mmHg la ultima vizită. S-a folosit mai mult medicația antianginoasă în grupul tratat conservator și s-a utilizat mai des dubla terapie antiagregantă plachetară în grupul tratat invaziv. În total, 4 (0,5%) pacienți s-au retras din studiu și 8 (1,0%) nu s-au prezentat la follow-up.

**Outcome-ul primar** s-a întâlnit la 123 de pacienți din grupul pacienților tratați invaziv, respectiv 129 în grupul pacienților tratați conservator.

**Outcome-ul secundar** s-a întâlnit la 132 de pacienți din grupul intervențional, respectiv 138 de pacienți pentru grupul tratat conservator.

În grupul cu strategie de tratament invaziv, angiografia coronariană a fost efectuată în 85,2%, iar revascularizarea s-a efectuat în 50,2% (85% prin angioplastie, 15% prin bypass aorto-coronarian). Cel mai frecvent motiv pentru care nu s-a realizat coronarografia a fost decesul înainte de procedură (5%) și preferința pacientului (6%). Boala coronariană multivasculară a fost prezentă la 51,3% pacienți, cu implicarea arterei descendente anterioare în 57,2% din cazuri. Absența leziunilor coronariene obstructive s-a întâlnit la 26,5% dintre pacienți, acesta fiind principalul motiv pentru care nu s-a realizat revascularizare.

Incidența mortalității de orice cauză și a mortalității de cauză cardiovasculară a fost înaltă pentru ambele grupuri. În plus, nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește incidența infarctului miocardic, spitalizarea pentru angină instabilă sau insuficiență cardiacă. În grupul pacienților cu strategie de tratament invaziv s-a observat incidența mai mare a accidentului vascular cerebral, diferența rezultând din incidența mai mare a accidentelor vasculare nelegate de procedură (apărut la mai mult de 30 de zile).

Incidența decesului sau inițierea dializei la pacienții nedializați anterior (outcome-ul secundar) a fost mai mare la pacienții din grupul tratați invaziv, ca urmare a numărului mai mare de pacienți la care s-a inițiat dializa față de grupul tratat conservator.

**Concluzii:** Tratamentul intervențional precoce efectuat la pacienții cu boală coronariană stabilă ce asociază afectare renală avansată și prezintă semne de ischemie moderată sau severă, nu a condus la reducerea riscului de deces sau infarct miocardic non-fatal comparativ cu tratamentul medical maximal.

**Implicații practice:** Studiul sugerează o cântărire atentă a beneficiului vs. risc la pacienții cu boală coronariană stabilă ce asociază afectare renală avansată și prezintă semne de ischemie moderată sau severă, înainte de a stabili conduita conservatoare sau terapia intervențională, ținând cont și de complicațiile posibile peri-procedurale, mai ales nefropatia de contrast.



# Cardiologie Pediatrică și Boli Cardiace Congenitale



SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE





# Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents

**Autori:** Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al.

**Referință bibliografică:** N Engl J Med, 2020 Jun 29; doi: 10.1056/NEJMoa2021680.

**Patologia:** sindrom inflamator multisistemic asociat COVID-19.

**Scopul studiului:** Înțelegerea epidemiologiei sindromului inflamator multisistemic asociat infecției SARS-CoV-2 la copii și tineri.

**Design-ul studiului:** Studiul a cuprins centre pediatrice din Statele Unite ale Americii cu tineri spitalizați între 15 martie și 20 mai 2020.

**Criteriile de includere au fost:** boala gravă care a condus la spitalizare la pacienții cu vârsta sub 21 de ani, cu febră cu durată de minim 24 de ore, cu afectare multiplă de organ, sindrom inflamator biologic și sindrom de detresă respiratorie acută cauzată de infecția cu SARS-CoV-2, dovedit prin test RT PCR (revers transcriptaza reacției de polimerizare în lanț) pozitiv, testarea anticorpiilor sau afirmarea contactului cu persoane cu COVID-19 în ultima lună.

**Pacienți:** Au fost înrolați 186 de pacienți din 26 de state cu vârsta medie de 8,3 ani, 62% de sex masculin, 73% anterior sănătoși, 70% pozitivi la testul RT-PCR sau anticorpi pentru SARS-CoV-2.

**Obiective principale:** Analiza profilului epidemiologic, clinic și evolutiv al pacienților pediatrici și de vârstă tânără internați cu sindrom inflamator multisistemic asociat infecției SARS-CoV-2.

## Rezultate:

- Afectarea multiplă de organ a inclus afectare gastrointestinală în 92% din cazuri, afectare cardiovasculară în 80%, afectare hematologică în 76%, afectare muco-cutanată în 74% și afectare respiratorie în 70% din cazuri. Un procent de 71% din cazuri au avut implicate cel puțin patru organe sau sisteme.
- Durata medie a spitalizării a fost de 7 zile (4-10 zile).
- Un procent de 90% din pacienți au prezentat febră cel puțin 4 zile.
- Un număr de 48 de pacienți (80%) au necesitat terapie intensivă, dintre care 37 au fost ventilați mecanic și 48% au necesitat suport inotropic și vasoactiv.
- Rata de deces a fost de 2%, respectiv 4 pacienți (trei dintre aceștia beneficiind de suport ECMO – oxigenare prin membrană extracorporeală).
- Apariția anevrismelor coronariene (z score >2,5) a fost notată la 8% dintre pacienți, iar similitudini cu boala Kawasaki au fost notate la 40% dintre pacienți (74 din 186). Au fost notate valori crescute ale troponinei T în 50% și ale NTproBNP în 73% din cazuri.
- Un procent de 92% dintre pacienți au avut creșteri a cel puțin patru biomarkeri ai inflamației.
- Tratamentul administrat a constat în imunoglobulina intravenoasă la 77% dintre pacienți, corticoterapie la 49%, inhibitori de interleukina-6 la 8% (tocilizumab sau siltuximab) sau inhibitor de interleukin-1Ra (anakinra) la 13% dintre aceștia.

**Concluzii:** Sindromul inflamator multisistemic asociat infecției cu SARS-CoV-2 favorizează apariția unei forme severe de boală, 80% dintre pacienți necesitând internare în secție de Terapie Intensivă, cu mortalitate crescută (2%), care poate afecta și tineri fără alte comorbidități.

**Implicații practice:** Asemănarea dintre sindromul inflamator multisistemic și boala Kawasaki, precum și existența ghidurilor de urmărire în boala Kawasaki pot fi un punct de plecare în urmărirea pacienților cu afectare coronariană, care manifestă sindrom inflamator multisistemic asociat COVID-19.

## Apixaban for Treatment of Intracardiac Thrombosis in Children with Congenital Heart Disease

**Autori:** Esch JJ, Hellinger A, Friedman KG, et al.

**Referință bibliografică:** Interact CardioVasc Thorac Surg 2020; 30 (6): 950-951.

**Patologia:** boli congenitale cardiace complicate cu tromboză intracardiacă.

**Scopul studiului:** Evaluarea eficienței tratamentului cu apixaban la vârstă pediatrică.

**Design-ul studiului:** 3 pacienți de vârstă pediatrică la care tratamentul clasic anticoagulant sau antiagregant a eșuat sau a fost considerat nepotrivit au fost tratați pentru tromboză cardiacă cu apixaban în doză de  $2,5 \text{ mg} \times 2/\text{zi}$ .

**Pacienți:** 3 pacienți cu vârsta de la 2-6 ani – un pacient cu cord stâng hipoplazic postintervenție Fontan aflat sub tratament cu aspirină, un al doilea pacient cu cord stâng hipoplazic după intervenție Fontan aflat tot în tratament cu aspirină și al treilea pacient după intervenție de închidere defect septal atrial cu petec de pericard.

**Obiective principale:** Evaluarea tratamentului cu apixaban la vârstă pediatrică.

### Rezultate:

1. Nu s-au înregistrat complicații hemoragice la niciunul din cei 3 pacienți.
2. Rezoluția trombului intracardiac a fost completă la 2 pacienți și parțială la un pacient.

**Concluzii:** Tratamentul cu apixaban s-a dovedit relativ eficient într-o serie mică de cazuri de tromboză intracardiacă, în absența complicațiilor hemoragice.

**Implicații practice:** Anticoagulantele de generație nouă par a fi o alternativă de anticoagulare la pacienții pediatrici cu tromboze intracardiace, aparent eficiente și fără risc de sângerare, într-un număr foarte mic de cazuri. Pentru a dovedi acest lucru, sunt necesare studii ulterioare.

## First-In-Human Experience with a Novel Fully Bioabsorbable Occluder for Ventricular Septal Defect

**Autori:** Chen L, Hu S, Luo Z, Butera G, et al.

**Referință bibliografică:** JACC: Cardiovascular Interventions 2020; 13 (9): 1139-1141.

**Patologia:** defect septal ventricular, închidere intervențională, dispozitiv bioresorbabil.

**Scopul studiului:** Primul studiu la om de folosire a unui dispozitiv complet bioresorbabil pentru închidere intervențională a defectelor septale ventriculare.

**Design-ul studiului:** Studiu, în premieră la om, de folosire a unor dispozitive complet bioresorbabile de închidere a defectului septal ventricular perimembranos.

**Pacienți:** 5 pacienți – sex masculin în 60% din cazuri, vârsta medie 8,7 ani, cu vârste de la 5-13 ani, cu dispozitiv de închidere defect septal ventricular complet bioresorbabil, Shanghai Shape Memory, Shanghai, China, la Spitalul de Boli Cardiovasculare Fuwai Yunnan din februarie până în iulie 2018.

**Obiective principale:** Testarea dispozitivelor bioresorbabile formate dintr-un cadru de polidioxanonă și acid poli-L-lactic prin abordare hibridă periventriculară.

### Rezultate:

1. Dispozitivele au fost implantate prin tehnica hibrid periventriculară. Dimensiunile raportate au fost: diametrul mediu al defectului ventricular 5,1 +/-

0,5 mm (de la 4,5 la 6 mm), diametrul mediu al ocluderului 7,4 mm +/- 1,1 mm (de la 6 la 9 mm), timp mediu procedural 59,0 min +/- 11,2 min, durata medie a spitalizării 2,8 zile +/- 0,8 zile (de la 2-4 zile). Nu s-au înregistrat complicații periprocedurale: malpoziții, blocuri atrioventriculare, șunturi reziduale sau regurgitații valvulare.

2. Au fost evaluate siguranța și eficacitatea materialelor prin urmărire la 1, 3 și 6 luni prin ecocardiografie transtoracică, radiografie pulmonară, electrocardiogramă și rezonanță magnetică nucleară.
3. A fost urmărită biodegradarea *in vivo* prin analiza dinamică de măsurare a densității și a ariei zonei de interes folosind analiza cantitativă a software-ului QLAB.
4. După 6 luni densitatea dispozitivelor a scăzut semnificativ și nu s-au înregistrat complicații – insuficiențe aortice, embolie, aritmii maligne.

**Concluzii:** Dispozitivul bioresorbabil de închidere a defectului septal ventricular a fost resorbit gradual, fără complicații înaintea endotelizării.

**Implicații practice:** Folosirea acestor dispozitive are implicații majore în practică. Sunt, însă, necesare studii pe grupuri extinse.

## Identification of Risk Factors for Early Fontan Failure

**Autori:** Rochelson E, Richmond ME, LaPar D, et al.

**Referință bibliografică:** Semin Thorac Cardiovasc Surg 2020; S1043-0679(20): 30033-2.

**Patologia:** circulația Fontan insuficientă.

**Scopul studiului:** Identificarea factorilor de risc asociați cu o circulație Fontan insuficientă.

**Design-ul studiului:** Studiu retrospectiv, unicentric, de la naștere până la intervenția Fontan.

**Pacienți:** 191 de pacienți care au îndeplinit criteriile de includere în New York Presbyterian Morgan Stanley Children's Hospital, Columbia, între ianuarie 2006 și decembrie 2015, indiferent de anatomia subiacentă. Patologiile incluse în studiu au fost: 42% cord stâng hipoplazic, 16% atrezie tricuspidiană, 14% ventricul drept cu dublă cale de ieșire, altele – atrezie pulmonară cu sept interventricular intact, etc.

**Obiective principale:** Identificarea factorilor care ar putea prezice un eșec precoce în cazul intervenției Fontan legat de istoricul medical și chirurgical al pacientului.

### Rezultate:

- Incidența eșecului precoce în circulația Fontan a fost de 4%.
- În raport cu etapa I Fontan au fost stabiliți următorii factori de risc potențiali:



vârsta la momentul intervenției chirurgicale, efectuarea septostomiei atriale cu balon neonatal, tipul paliatției inițiale – Norwood, shunt sistemico-pulmonar, banding de arteră pulmonară și tipul de shunt.

- În raport cu etapa II a intervenției Fontan au fost stabiliți următorii potențiali factori de risc: vârsta, regurgitarea valvei atrio-ventriculare, disfuncția ventriculară, presiunea pulmonară medie preoperatorie, gradientul transpulmonar, presiunea telediastolică ventriculară, tipul intervenției (Glenn bidirecțional, uni sau bilateral), Kawasaki, probleme concurente cardiace, valvuloplastii atrioventriculare sau arterioplastii pulmonare, durata intubației, a tuburilor de dren, prezența chilotoraxului, staționarea în Terapie Intensivă sau în spital, precum și factori asociați intervenției Fontan: conduct extracardiac sau tunel lateral, fenestrat, intervenții concurente.
- Necesitatea septostomiei atriale cu balon a fost singurul factor de risc asociat cu creșterea riscului de eșec al circulației Fontan de 8,5 ori,  $p < 0,001$  față de cei care nu au necesitat septostomie atrială.

**Concluzii:** Pacienții care necesită septostomie atrială cu balon la vârstă neonatală rămân la risc crescut de eșec pentru insuficiența funcționării circulației Fontan.

**Implicații practice:** În ceea ce privește stratificarea riscului în cazul acestui grup de pacienți și pentru consilierea familiilor.



# **Cardiologie Preventivă și Recuperare Cardiovasculară**



**SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE**



# Association of Skipping Breakfast with Cardiovascular and All-Cause Mortality

**Autori:** Rong S, Snetselaar LG, Xu G, et al.

**Referință bibliografică:** J Am Coll Cardiol 2019; 73: 2025–32.

**Patologia:** pacienți cu factori de risc cardiovascular.

**Scopul studiului:** Să verifice dacă există o legătură între omiterea micului dejun și mortalitatea cardiovasculară sau cea de orice cauză.

**Design-ul studiului:** Observațional, prospectiv, de tip analitic.

**Pacienți:** 6550 de pacienți din registrul NHANES III (*The National Health and Nutrition Examination Survey, Statele Unite ale Americii*), cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani, fără istoric de boală cardiovasculară sau cancer. Au fost excluse femeile însărcinate, cei la care nu existau informații suficiente despre regimul alimentar, cei cu un aport caloric <500 Kcal sau >5000 Kcal, precum și cei care au decedat în primul an de la interviul pentru includerea în registrul NHANES III.

**Durata de urmărire:** De la momentul includerii în registrul NHANES III (între 1988 și 1994) până la deces sau până la 31 decembrie 2011; în total 112.148 de persoane – ani, durata maximă de urmărire a fost de 23 de ani, mediana de 19 ani.

**Obiectivele („endpoints”) principale și secundare urmărite:**

**Endpoint-ul primar** a fost decesul de cauză cardiovasculară sau decesul de orice cauză. Pentru stabilirea cauzei decesului s-a obținut diagnosticul principal

conform clasificării internaționale a bolilor (ICD-9 și ICD-10) din baza de date a NCHS (*National Center for Health Statistics*).

**Rezultate:** Vârsta medie la momentul includerii în studiu a fost de  $53,2 \pm 0,3$  ani, 48% au fost bărbați; 5,1% dintre participanți nu luau niciodată micul dejun, 10,9% rareori, 25,0% uneori și 59,0% în fiecare zi.

Au fost înregistrate 2318 decese, dintre care 619 de cauză cardiovasculară. În comparație cu cei care au consumat micul dejun în mod regulat, cei care nu îl consumau niciodată au fost mai frecvent din următoarele categorii: de rasă neagră, non-hispanici, foști fumători, consumatori de alcool în cantitate mare, necăsătoriți, sedentari, cu venit familial redus, cu aport caloric mai mic și calitate a alimentelor consumate mai slabă. În rândurile lor au fost mai frecvent întâlnite obezitatea și hipercolesterolemia.

După analiza multivariată ajustată în funcție de vârstă, sex, rasă/etnie, s-a observat că subiecții care nu consumau niciodată micul dejun au avut un risc de mortalitate de orice cauză cu 75% mai mare și un risc de mortalitate de cauză cardiovasculară de 2,58 ori mai mare comparativ cu cei care mâncau micul dejun zilnic.

Când au fost evaluate în mod distinct decesele de cauză cardiacă și cele de cauză cerebrovasculară (legate de accidentul vascular cerebral), participanții care nu obișnuiau să mănânce micul dejun niciodată au avut un risc crescut pentru ambele tipuri de patologii, cu o rată a hazardului (HR) de 2,34 (interval de confidență 95%: 1,44 - 3,80) pentru cauză cardiacă și, respectiv, de 3,53 (interval de confidență 95%: 1,40 - 8,95) pentru cauză cerebrovasculară. După analiza multivariată, semnificația statistică s-a pierdut pentru cauza cardiacă, dar s-a menținut pentru decesele secundare accidentului vascular.

**Concluzii:** Omiterea micului dejun s-a asociat cu un risc semnificativ mai mare de deces de cauză cardiovasculară la adulții cu vârsta între 40-75 de ani din Statele Unite ale Americii.

**Implicații practice:** În prezent, recomandările de prevenție primară cardiovasculară fac referire doar la conținutul dietei și nu la programul meselor. Obiceiul de a nu consuma micul dejun produce efecte nefavorabile asupra apetitului și sațietății, sensibilității la insulină, controlului neuro-umoral al tensiunii arteriale, profilului lipidic și poate constitui un indiciu că persoana în cauză are un stil de viață și o dietă nesănătoase, motiv pentru care ar trebui luat în calcul ori de câte ori se face referire la factorii de risc cardiovascular.

## Association of Smoking Cessation with Subsequent Risk of Cardiovascular Disease

**Autori:** Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA Jr, et al.

**Referință bibliografică:** JAMA 2019; 322: 642–650.

**Patologia:** pacienți cu factori de risc cardiovascular.

**Scopul studiului:** Determinarea asocierii dintre renunțarea la fumat și riscul ulterior de a dezvolta boală cardiovasculară.

**Design-ul studiului:** Au fost analizate retrospectiv datele colectate prospectiv de la participanții în Framingham Heart Study (FHS) care nu aveau boală cardiovasculară cunoscută, cu evaluarea evenimentelor CV ulterioare atât ale primilor participanți, cât și ale descendenților.

**Pacienți:** 8770 de subiecți (cohorta originală – 3805 subiecți; cohorta descendenților – 4965 de subiecți). Statusul de fumător a fost auto-raportat, fiind actualizat periodic, înregistrându-se anii de la renunțare și numărul pachete-ani. Au fost înregistrate evenimentele CV (infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă sau moarte cardiovasculară). În analizele primare au fost incluse ambele cohorte (în comun) și au fost limitate la marii fumători/foști fumători ( $\geq 20$  de ani).

**Durata de urmărire:** De la includere până în decembrie 2015 (cohorta descendenților).



**Obiectivele principale și secundare urmărite:** Evenimentele CV (infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă sau moarte cardiovasculară).

**Rezultate:** Vârsta medie a fost de 42,2 ani (SD 11,8 ani), 45% bărbați. Doar 2% și 27% din cohortă aveau diabet zaharat și hipertensiune arterială la înrolare, iar indicele de masă corporală (IMC) mediu a fost în intervalul normal (median, 24,8 kg/m<sup>2</sup>). 78% din subiecți au consumat alcool în ultimul an (băutori actuali) și doar 40% nu au fumat niciodată. Au fost 5308 de fumători cu o medie de 17,2 pachete-ani (7-30 de ani), incluzând 2371 de mari fumători (406 [17%] foști și 1965 [83%] actuali). Din 4115 fumători activi la începutul studiului, 1589 (38,6%) au renunțat și nu s-au reapucat niciodată, în timp ce 2117 (51,4%) au continuat să fumeze până când au dezvoltat BCV sau au fost pierduți din urmărire. Majoritatea (84,7%) foștilor fumători din cohorta inițială au rămas abstinenți pe parcursul monitorizării. Printre foști fumători, au existat 591 de subiecți care au recidivat (adică au reînceput să fumeze după ce au raportat abstinența la cel puțin o vizită). Perioadele de abstinență au variat de la 0 la 68 de ani (mediana, 3 ani). Pe parcursul a 26,4 ani de urmărire medie s-au constatat 2435 de evenimente CV (cohortă originală: n = 1612 [n = 665 în rândul marilor fumători]; cohorta descendenților: n = 823 [n = 430 în rândul marilor fumători]). În cohorta comună, în comparație cu fumatul activ, renunțarea la fumat a fost asociată la 5 ani cu rate semnificativ mai mici de evenimente CV (rate de incidență la 1000 de persoane-an: actual fumător: 11,56 [IC 95%, 10,30-12,98]; renunțarea la 5 ani: 6,94 [IC 95%, 5,61-8,59]; diferență de -4,51 [IC 95%, -5,90 până la -2,77]) și risc relativ mai mic de evenimente CV (0,61; IC 95%, 0,49-0,76). În modelele ajustate, renunțarea la fumat a fost asociată cu o scădere a riscului de BCV față de fumatul neîntrerupt, astfel încât riscul a fost semnificativ mai mic la 5 ani de la încetarea fumatului.

**Concluzii:** Printre marii fumători, renunțarea la fumat a fost asociată cu un risc semnificativ mai mic de boală cardiovasculară la 5 ani față de fumătorii

activi. Cu toate acestea, raportat la nefumători, riscul foștilor fumători a rămas semnificativ crescut până la 5 ani de la încetarea fumatului.

**Implicații practice:** Foștii fumători trebuie consiliați mai atent din punct de vedere al riscului cardiovascular, ei nefiind în aceeași clasă de risc precum nefumătorii.

---

Horia Comșa, Spitalul Clinic de Recuperare, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca.

---

# Prediction of Individualized Lifetime Benefit from Cholesterol Lowering, Blood Pressure Lowering, Antithrombotic Therapy, and Smoking Cessation in Apparently Healthy People

**Autori:** Jaspers NEM, Blaha MJ, Matsushita K, et al.

**Referință bibliografică:** Eur Heart J 2020; 41: 1190-1199.

**Patologia:** pacienți cu factori de risc cardiovascular.

**Scopul studiului:** Beneficiul individual al reducerii valorilor colesterolului, HTA, al terapiei antitrombotice și al abandonării fumatului, pentru validarea unui algoritm de estimare a riscului la 10 ani, la subiecți aparent sănătoși.

**Design-ul studiului:** Analiza datelor unor studii prospective multicentrice de prevenție primară a riscului cardiovascular, în primul rând al studiului MESA (*Multi Ethnic Study of Atherosclerosis*)

**Pacienți:** A fost inclus un număr de peste 69.000 de subiecți aparent sănătoși din punct de vedere cardiovascular, cu vârste între 45-80 de ani, din 5 studii: MESA, ARIC, HVR, EPIC MH, EPIC, dar elaborarea modelului de predicție s-a bazat pe analiza datelor din studiul MESA. Criteriile de includere și excludere au fost cele din studiul MESA.

**Durata de urmărire:** Până la 13 ani, dacă se iau în considerare și datele studiului ARIC și celelalte studii menționate, aceasta variind între 3 și 20 de ani. Au fost comparați subiecții la care prin terapie nemedicamentoasă sau medicamentoasă s-a reușit reducerea factorilor de risc față de cei la care factorii de risc nu au fost influențați.

**Regimurile comparate:** Utilizarea sau neutilizarea antiagregantelor plachetare, abandonarea fumatului, reducerea valorilor non-HDL colesterolului și al TAS  $\leq 130$  mmHg.

**Objective:** Incidența bolilor cardiovasculare, inclusiv mortalitatea cardiovasculară (*subdistribution hazard function A*) și mortalitatea non-cardiovasculară (*subdistribution hazard function B*). A fost luat în considerare și timpul în ani până la apariția primului eveniment cardiovascular, respectiv intervalul de timp fără boală cardiovasculară.

**Rezultate:** Din 69.523 de participanți, au fost incluși pentru crearea modelului 6715 participanți din studiul MESA cu 621 de evenimente cardiovasculare și 795 non-cardiovasculare pe o durată medie de 13 ani. În baza rezultatelor obținute a fost stabilit un algoritm de calculare a evenimentelor cardiovasculare prin terapia cu statine, scăderea TAS  $< 130$  mmHg, renunțarea la fumat și terapia antiagregantă plachetară, în baza cărora se poate calcula timpul probabil fără boală cardiovasculară, rata evenimentelor la 10 ani și câștigul de supraviețuire fără boli cardiovasculare în ani. Astfel, a fost dezvoltat algoritmul LIFE-CV, model accesibil via [www.U-Prevent.com](http://www.U-Prevent.com). Se vor introduce caracteristicile subiecților, tratamentul actual și recomandat în viitor, vârsta de inițiere a tratamentului. În continuare, datele oferite permit calcularea riscului și beneficiul posibil și probabil prin influențarea factorilor de risc. Se dau exemple de calculare a acestor parametri, precum și diagrame de calculare în funcție de vârstă a riscului cardiovascular și a riscului de mortalitate non-CV la 10 ani.

**Concluzii:** Se consideră că în baza calculării valorilor parametrilor riscului CV mai sus menționați se poate estima beneficiul tratării factorilor de risc. Astfel, pentru fiecare individ se poate calcula acest risc și se poate explica beneficiul potențial al tratării factorilor de risc în prevenția primară a bolii CV și creșterea duratei de viață.

## Lower Carbohydrate Diets and All-Cause-Specific Mortality: a Population-Based Cohort Study and Pooling of Prospective Studies

**Autori:** Mazidi M, Katsiki N, Mikhailidis DP, et al; on behalf of the International Expert Lipid Panel (ILEP) and the Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group.

**Referință bibliografică:** Eur Heart J 2019; 40: 2870-2879.

**Patologia:** prevenție cardiovasculară.

**Scopul studiului:** Dietele cu conținut redus în carbohidrați și crescut în proteine și grăsimi sunt eficace în scăderea ponderală și reducerea riscului cardiometabolic. Totuși siguranța pe termen lung a acestui tip de dietă este controversată. Studiul și-a propus evaluarea pe termen lung a dietelor sărace în hidrocarbonate în ce privește impactul asupra mortalității.

**Design-ul studiului:** Pentru a analiza factorii de risc de mortalitate, au fost aplicate două modele: modelul 1 de ajustare pentru vârstă, sex, rasă, educație, status marital, status socio-economic, aport energetic total, activitate fizică, fumat, consum de alcool; modelul 2 adaugă la modelul 1 indexul de masă corporală, circumferința abdominală, hipertensiunea arterială, colesterolul seric, diabetul. Informațiile asupra conținutului dietei au fost obținute de un intervievator instruit, cu ajutorul unui sistem de interviu dietetic asistat de computer, pe durata a 2 zile anterior interviului.

**Pacienți:** Au fost incluși 24825 de pacienți din evidența NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), cu vârsta medie 47,6 ani (48,6% bărbați, 51,4% femei) și 462.934 de pacienți din nouă studii prospective de cohortă.

**Durata de urmărire:** Pentru pacienții NHANES, durata medie de urmărire a fost de 6,4 ani, iar pentru pacienții din metaanaliza studiilor de cohortă a fost de 16,1 ani.

**Regimurile terapeutice comparate:** Au fost estimate aporturile ajustate energetic de proteine, grăsimi și hidrocarbone (toate sursele de carbohidrați au fost analizate) prin evaluarea efectului generator de energie al fiecărui nutrient. Categoriile de carbohidrați au fost marcate de la 10 (cel mai mic aport) la 0 (cel mai mare aport), pe când categoriile de proteine și grăsimi au fost marcate de la 0 (cel mai mic aport) la 10 (cel mai mare aport). Au fost adăugate intervale pentru a crea un scor total cu valoare maximă de 30, care reprezintă cel mai mare aport de proteine și grăsimi și cel mai mic aport de carbohidrați. Au fost studiate separat scorurile pentru aport înalt de proteine și grăsimi și scăzut de carbohidrați. De asemenea, a fost creat un scor compozit de aport redus de carbohidrați – crescut de proteine și grăsimi (LC/HP). Au fost definite patru quartile în funcție de scorul de carbohidrați: Q1 – cel mai mare conținut (scor 12), Q2 (scor 15), Q3 (scor 18) și Q4 – cel mai redus conținut (scor 21).

**Obiective principale:** Impactul pe termen lung al dietelor cu conținut redus de carbohidrați asupra mortalității de toate cauzele și mortalității de cauze specifice (boli cardiovasculare, accident vascular cerebral, cancer), în cohorta NHANES și în metaanaliza studiilor de cohortă.

**Rezultate:** În cohorta NHANES, în cele 144 de luni de urmărire s-au înregistrat 3432 de decese, din care 827 prin cancer, 709 de cauză cardiacă și 228 prin boală cerebrovasculară. Participanții din quartila cu cel mai redus consum

de carbohidrați (Q4) au avut cel mai mare risc de mortalitate globală, cardiovasculară și cerebrovasculară, cu 50% și respectiv 51% mai mare în comparație cu Q1 în modelul 2 de analiză; riscul de deces prin cancer a fost mai mare pentru Q4, cu 52% în modelul 1 și 36% în modelul 2. Raportul LC/HP s-a corelat semnificativ cu mortalitatea generală și specifică (cardiovasculară, cerebrovasculară, cancer). La persoanele non-obeze (BMI sub 30 kg/m<sup>2</sup>), riscul de mortalitate globală asociat dietei cu conținut redus de carbohidrați a fost mai mare în comparație cu persoanele obeze. În cohorta de pacienți din metaanaliza studiilor prospective s-a constatat o asocieră directă semnificativă între consumul redus de carbohidrați și mortalitatea globală (RR=1,22; p<0,001), mortalitatea cardiovasculară (RR=1,13; p<0,001) și prin cancer (RR=1,08; p<0,02). De asemenea, raportul LC/HP s-a corelat semnificativ cu mortalitatea globală (RR=1,16; p<0,01) și cardiovasculară (RR=1,35; p<0,001); o tendință similară, fără semnificație statistică, s-a constatat pentru riscul de cancer (RR=1,03, p<0,084). Pe baza acestor rezultate, dieta cu conținut redus de carbohidrați care crește riscul de deces poate fi definită ca un scor median de 21, ce corespunde cu un aport energetic de 39% și 214 g/zi carbohidrați zilnic. Alte definiții de diete cu conținut mic de carbohidrați presupun un aport sub 20% sau sub 150 g/zi, dar și acestea ar pune problema siguranței în timp și, pe de altă parte, sunt greu de susținut pe termen lung. Mecanismele care ar explica asocieră dintre aportul scăzut de carbohidrați și riscul de deces pe termen lung nu sunt deplin elucidate. O explicație ar fi consumul redus de fibre și fructe și aportul crescut de proteine din surse animale, colesterol și grăsimi saturate, toate fiind factori de risc de mortalitate și boli cardiovasculare. Riscul de cancer poate fi dat de același consum mai mare de carne roșie și procesată și mai scăzut de fibre alimentare.

**Concluzii:** Studiul sugerează o asocieră negativă dintre consumul redus de carbohidrați pe termen lung și riscul de mortalitate generală sau de diferite cauze. Studiul nu și-a propus evidențierea unei relații de cauzalitate între acest tip de dietă și riscurile pe termen lung.



**Implicații practice.** Dat fiind impactul negativ pe termen lung al dietelor cu conținut redus de carbohidrați, recomandarea lor de rutină în scăderea ponderală ar trebui reconsiderată până când alte studii ar evalua în detaliu aceste aspecte. Alternativa este oferită de alte modele de dietă care conduc la scădere ponderală pe termen scurt și au beneficii pe termen lung, precum dietele sărace în grăsimi și bogate în fibre.

Florin Mitu, Spitalul Clinic de Recuperare, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași.

## Training for a First-Time Marathon Reverses Age-Related Aortic Stiffening

**Autori:** Bhuvu A, D'Silva A, Torlasco C, et al.

**Referință bibliografică:** JACC 2020; 75: 60-71.

**Patologia:** cardiologie sportivă.

**Scopul studiului:** Să verifice dacă participarea la primul maraton poate să reducă tensiunea arterială și rigiditatea aortică.

**Design-ul studiului:** Prospectiv, longitudinal, observațional.

**Pacienți:** 138 de indivizi neantrenați cu vârsta între 21 și 69 de ani, care au participat la primul maraton din viața lor. S-au antrenat timp de 6 luni pentru a participa la Maratonul Londrei. S-au exclus sportivii antrenați și atleții de elită precum și cei care au mai participat anterior la vreun maraton. S-au exclus, de asemenea, indivizii care aveau o boală cardiovasculară cunoscută sau aveau contraindicație pentru RMN cardiac.

**Urmărirea pacienților:** Au fost evaluați cu 6 luni înainte de competiție și la 2 săptămâni după finalizarea cursei.

**Obiectivele principale:** Să evalueze tensiunea arterială înainte și după terminarea maratonului; al doilea obiectiv a fost să evalueze rigiditatea aortei folosind RMN cardiac.

**Rezultate:** Vârsta medie a celor 138 de alergători a fost 37 de ani; 49% au fost bărbați. Timpul de alergare a fost de 5,4 ore pentru femei și 4,5 ore pentru

bărbați (timp slab comparativ cu alți alergători antrenați). Frecvența cardiacă nu s-a schimbat semnificativ între cele 2 evaluări, înainte și după maraton, dar tensiunea arterială a scăzut: cea sistolică cu 4 mmHg, cea diastolică cu 3 mmHg, iar cea centrală sistolică cu 4 mmHg și centrală diastolică cu 3 mmHg. Pe de altă parte distensibilitatea aortei s-a modificat la nivelul aortei descendente toracice și abdominale (a crescut cu 9% și respectiv 16%), fără a se modifica semnificativ la nivelul aortei ascendente. Această modificare este echivalentul a 4 ani reducere în „vârsta aortei”, corespunzătoare vârstei pacientului.

**Concluzii:** Antrenamentul timp de 6 luni făcut pentru participarea la primul maraton din viață reduce presiunea aortică centrală și rigiditatea aortică. Beneficiile sunt echivalente cu reducerea cu 4 ani a vârstei vasculare a individului. Pe de altă parte, aceste beneficii sunt similare cu cele obținute cu medicamente antihipertensive de prima linie.

**Implicații practice:** Antrenamentul fizic, chiar dacă este de intensitate moderată, are beneficii numeroase cardiovasculare și trebuie recomandat pacienților sedentari. Unul din argumentele medicului prescriptor ar putea fi reducerea vârstei vasculare cu 4 ani. Antrenamentul fizic ar putea de asemenea înlocui terapia antihipertensivă la anumite categorii de pacienți.

---

Cismaru Gabriel, Spitalul Clinic de Recuperare, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca.

---

# Cardiovascular Disease Burden from Ambient Air Pollution in Europe Reassessed Using Novel Hazard Ratio Functions

**Autori:** Lelieveld J, Klingmüller K, Pozzer A, et al.

**Referință bibliografică:** Eur Heart J 2019; 40: 1590-1596.

**Patologia:** pacienți cu factori de risc cardiovasculari.

**Scopul studiului:** Poluarea atmosferică ambientală este un factor de risc major de mortalitate cardiovasculară și respiratorie. Pentru o estimare mai exactă a impactului poluării asupra riscului de mortalitate, autorii și-au propus elaborarea unui nou model global al riscului de mortalitate prin expunere (*Global Exposure Mortality Model*), model statistic care să evidențieze rolul factorului de risc reprezentat de poluarea atmosferică.

**Design-ul studiului:** Modelul global de mortalitate prin expunere a plecat de la datele Organizației Mondiale a Sănătății pentru anul 2015 referitoare la impactul global al bolii (*Global Burden Disease*). Aceste date au fost revizuite utilizând noi ecuații de risc bazate pe rezultatele a 41 de studii de cohortă din 16 țări. Aceste ecuații corelează riscul dat de diferite concentrații de poluanți atmosferici cu vârsta și localizarea geografică. Au fost incluse date noi din studii de cohortă din China, unde calitatea aerului tinde să fie mai redusă decât în Europa și America de Nord. Modelul de calculare a concentrației de poluanți a fost corelat cu datele populaționale și cu ratele de mortalitate furnizate de Organizația Mondială a Sănătății. Expunerea globală la poluare a fost calculată folosind un model informatizat de climat chimic al atmosferei acceptat

internațional și actualizat în 2015, model ce include surse de poluare precum combustibili fosili, industriali, de trafic, rezidențiali, din agricultură, din arderea biomasei, praful purtat de vânt.

**Pacienți:** Au fost analizate datele de mortalitate legate de bolile netransmisibile (*noncommunicable diseases*), în principal bolile cardiovasculare, cancerele, diabetul și bolile pulmonare cronice din Europa și din cele 28 de țări ale Uniunii Europene (EU-28). Au fost diferențiate cinci categorii de afecțiuni: boli ale tractului respirator inferior, boala pulmonară cronică obstructivă, cancerul pulmonar, boala cardiacă ischemică și bolile cerebro-vasculare ce duc la accident vascular cerebral. Noul model global identifică o categorie de boli non-accidentale, definită ca bolile netransmisibile + bolile de tract respirator inferior; prin scăderea categoriilor menționate mai sus rezultă o categorie denumită „*alte boli netransmisibile*”.

**Durata de urmărire:** din 2015.

**Obiective principale:** Actualizarea datelor de mortalitate cardiovasculară atribuite poluării ambientale, în particular prin microparticulele cu diametrul sub  $2,5\ \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{2,5}$ ) și ozon ( $\text{O}_3$ ), precum și evidențierea factorilor mecanici care explică impactul poluării asupra bolilor cardiovasculare.

**Rezultate:** Conform noului model global al riscului prin expunere, rata de mortalitate atribuită poluării ambientale prin  $\text{PM}_{2,5}$  și ozon este de 8,79 milioane în 2015, cu o pondere semnificativ mai mare în comparație cu fumatul (care este de 7,20 milioane/an). Aceste date se traduc printr-o rată de mortalitate globală de 120/an la 100.000 de locuitori. În Europa, rata medie este de 133/an, iar în EU-28 de 129/an la 100.000 de locuitori. Ratele cele mai mari de mortalitate se întâlnesc în Europa de Est (Bulgaria, Croația, România, Ucraina), depășind 200/an la 100.000 de locuitori. Tot în Europa, numărul de ani de viață pierduți este de 14 milioane/an, iar reducerea speranței de viață este, în medie, de 2,2 ani din cauza poluării (1,0 ani prin boli cardiovasculare favorizate de

poluare și 1,8 ani dacă sunt incluse și celelalte boli netransmisibile). Mortalitatea totală prin poluare în EU-28 este mai mult decât dublă, de la 263.000/an la 659.000/an, prin includerea categoriei „alte boli non-comunicabile”. În EU-28, mortalitatea cardiovasculară totală este de 1,85 milioane/an, din care 34% prin boală cardiacă ischemică, 23% prin accident vascular cerebral și 43% prin alte boli cardiovasculare; în această ultimă categorie, o mare parte este atribuită poluării. Poluanții precum  $PM_{2,5}$ , ozon, oxidul nitric ( $NO_2$ ), accelerează ateroscleroza prin intermediul factorilor de risc precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat. Uniunea Europeană aplică o limită anuală de calitate a aerului de  $25 \mu g/m^3$  pentru  $PM_{2,5}$ , de 2,5 ori mai mare ca standardul Organizației Mondiale a Sănătății, care este de  $10 \mu g/m^3$ . Chiar și la valori de  $10 \mu g/m^3$  riscul de boli cardiovasculare depășește 1, iar la concentrații de  $25 \mu g/m^3$  riscul de boală cardiacă ischemică este peste 1,5. Standardele de calitate a aerului sunt scăzute în Uniunea Europeană comparativ cu Statele Unite, unde limita admisă este de  $12 \mu g/m^3$  (din 2012), cu Canada, care are limita de  $10 \mu g/m^3$  (din 2015) cu ținta de  $8,8 \mu g/m^3$  în 2020 sau Australia, cu limita de  $8 \mu g/m^3$  și ținta de  $7 \mu g/m^3$ . Uniunea Europeană a formulat ținte pentru  $PM_{2,5}$  de  $20 \mu g/m^3$  în 2020; totuși, chiar limitele admise în prezent sunt depășite în multe zone ale Europei. Este o relație strânsă între nivelul de poluare și bolile cardiovasculare. Creșterea anuală cu  $10 \mu g/m^3$  a  $PM_{2,5}$  se asociază cu risc mărit de spitalizări și mortalitate prin insuficiență cardiacă. Creșterea cu  $5 \mu g/m^3$  a  $PM_{2,5}$  determină o creștere cu 13% a evenimentelor coronariene acute non-fatale. Fiecare mărire cu  $10 \mu g/m^3$  a  $PM_{2,5}$  duce la un risc semnificativ de dezvoltare a diabetului zaharat tip 2 și a hipertensiunii arteriale. Mecanismele declanșatoare la nivel molecular țin de stresul oxidativ accentuat și disfuncția endotelială, cu accelerarea proceselor degenerative la nivel vascular.

**Concluzii:** Noul model global al riscului prin expunere atribuie poluării atmosferice 15-28% din mortalitatea cardiovasculară în Uniunea Europeană, mai mult decât atribuie fumatului, ca factor de risc.

**Implicații practice:** Reducerea emisiilor poluante prin înlocuirea combustibilului fosil cu surse de energie regenerabile ar putea reduce excesul de mortalitate cu 55% în Europa, ceea ce ar însemna 434.000 de decese/an care pot fi evitate.

---

Magda Mitu, Spitalul Clinic de Recuperare, Iași.

## Association of Estimated Sleep Duration and Naps with Mortality and Cardiovascular Events: a Study of 116.632 People from 21 Countries

**Autori:** Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators.

**Referință bibliografică:** Eur Heart J 2019; 40: 1620-1629.

**Patologia:** epidemiologie cardiovasculară.

**Scopul studiului:** Evaluarea relației dintre durata totală a somnului, a somnului din timpul zilei și riscul de apariție a mortalității și evenimentelor cardiovasculare majore.

**Design-ul studiului:** PURE este un studiu prospectiv de cohortă, care s-a desfășurat în 21 de țări din 5 continente (Africa de Sud, Arabia Saudită, Argentina, Bangladesh, Brazilia, Canada, Chile, China, Columbia, Emiratele Arabe Unite, Filipine, India, Iran, Malaezia, Pakistan, Polonia, Suedia, Tanzania, Turcia, Teritoriile palestiniene ocupate, Zimbabwe). Informațiile despre durata somnului s-au obținut cu ajutorul unor chestionare standardizate. Durata somnului nocturn a fost definită ca spațiul de timp dintre ora de culcare și ora de trezire. Somnul din timpul zilei a fost estimat ca durată prin auto-raportările referitoare la aceste perioade.

**Pacienți:** Au fost înrolați în studiu 116.632 de indivizi cu vârste între 35 și 70 de ani (21.566 din India), care au completat chestionarele specifice. S-au exclus din studiu participanții cu boli cardiovasculare pre-existente, cu diverse forme de cancer și cu afecțiuni de tip HIV/SIDA.



**Durata de urmărire:** Perioada medie de urmărire a fost de 7,8 ani.

**Obiectivele principale:** Mortalitatea și evenimentele cardiovasculare majore (deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă).

**Rezultate:** Durata medie a somnului, per ansamblu, a fost de 8 ore. Pe parcursul perioadelor de urmărire s-au înregistrat 4381 de decese și 4365 de evenimente cardiovasculare majore. Atât somnul de scurtă durată ( $\leq 6$  ore/zi), cât și cel de durată lungă ( $> 8$  ore/zi) s-au asociat cu creșterea riscului de deces și evenimente cardiovasculare majore. Această asociere nu s-a constatat la subiecții care dorm între 6 și 8 ore pe zi. Astfel, o durată de 9-10 ore de somn pe zi a fost legată de un risc semnificativ mai mare de mortalitate totală și evenimente cardiovasculare majore (HR 1,17; IC 95% 1,09-1,25), iar în cazul în care acesta a depășit 10 ore, rata evenimentelor a fost și mai crescută (HR 1,41; IC 95% 1,30-1,53). Indivizii care au prezentat o durată totală a somnului de peste 9 ore, în comparație cu indivizii care dorm între 6-8 ore, au avut vârste de peste 50 de ani, au fost în proporție mai mare reprezentați de femei, fumători, hipertensivi, cu un nivel de educație mai redus și au provenit mai frecvent din mediul rural. Subiecții care au raportat o durată a somnului de  $\leq 6$  ore/zi s-au caracterizat printr-un indice de masă corporală mai crescut, predispoziție scăzută de a consuma alcool și prin prezența mai frecventă a diabetului zaharat. La cele două categorii de indivizi au existat simptome specifice depresiei, dar și alte boli non-cardiovasculare și non-neoplazice. Proporția celor care beneficiau de medicație pentru somn a fost de 1,6% în populația generală, cu un procent însă mult mai crescut în țările dezvoltate (6,3%).

În comparație cu cei care au dormit 6-8 ore doar în cursul nopții, indivizii cu aceeași durată estimată de somn nocturn, dar care dorm și în cursul zilei (în medie 8,4 ore/zi), cei cu durate scurte de somn nocturn, fără somn în cursul zilei (în medie 5,4 ore/zi) și cei cu o perioadă lungă de somn în cursul nopții ( $> 8$  ore pe noapte cu sau fără somn în timpul zilei, în medie 9,6 ore/zi) au un risc crescut de mortalitate și de boli cardiovasculare majore. Totodată, la indivizii

care dorm sub 6 ore noaptea, dar dorm și ziua (media de somn 6,4 ore/zi) riscul cardiovascular este mai crescut, dar fără semnificație statistică, în comparație cu subiecții la care durata somnului doar nocturn este de 6-8 ore. În ceea ce privește somnul din cursul zilei, prezența acestuia crește riscul doar în condițiile existenței unui somn de peste 6 ore noaptea.

Principalele mecanisme responsabile de creșterea riscului cardiovascular la persoanele care dorm puțin sunt legate de diverși hormoni metabolici și endocrini, cum ar fi leptina și insulina, implicate în modificări ale apetitului și metabolismul glucozei, cu dezvoltarea obezității și diabetului. Totodată, durata somnului excesiv poate fi un marker subclinic al unor boli nediagnosticate. Autorii sublinează că există câteva limite importante ale studiului. Prima limită ar fi modul în care a fost definită durata totală a somnului nocturn (timpul de la culcare și până la sculare). A doua limitare este faptul că s-a presupus că durata somnului nocturn, dar și a celui din timpul zilei, nu s-au modificat pe parcursul perioadei de urmărire. Totodată, nu au existat date cu privire la posibile tulburări de somn, cum ar fi insomnia sau apneea în somn.

**Concluzii:** O durată estimată a somnului total de 6-8 ore pe zi este asociată cu cel mai mic risc de decese și evenimente cardiovasculare majore. Prezența somnului în timpul zilei crește riscul de evenimente cardiovasculare majore și de mortalitate doar la persoanele care dorm în cursul nopții mai mult de 6 ore, dar nu și la cele care dorm sub 6 ore.

**Implicații practice:** În societatea actuală, timpul prelungit petrecut la serviciu sau în cadrul unor activități sociale și de agrement, limitează inevitabil timpul de somn. În vederea menținerii unei sănătăți cardiovasculare optime, în aceste condiții, durata minimă de somn recomandată ar fi de aproximativ 7 ore/zi.

---

Dana Pop, Spitalul Clinic de Recuperare, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca.

## Association between Regional Body Fat and Cardiovascular Disease Risk among Postmenopausal Women with Normal Body Mass Index

**Autori:** Chen G-C, Arthur R, Iyengar NM, et al.

**Referință bibliografică:** Eur Heart J 2019; 40: 2849-55.

**Patologia:** obezitatea centrală și factorii de risc cardiovasculari la populația de sex feminin postmenopauză.

**Scopul studiului:** De a testa ipoteza conform căreia femeile aflate în perioada de postmenopauză, care prezintă depozite de țesut adipos în zona trunchiului și cea gluteofemurală, dezvoltă un risc cardiovascular crescut, chiar și în contextul unui indice de masă corporală normal.

**Design-ul studiului:** Women's Health Initiative a avut ca scop prevenirea și controlul celor mai importante cauze de morbi-mortalitate în rândul femeilor aflate la postmenopauză. Recrutarea a avut loc în 40 de centre clinice din SUA, o parte dintre paciente făcând parte dintr-un trial clinic randomizant, cealaltă parte dintr-un studiu observațional. Trialul clinic a avut ca scop evaluarea efectelor substituției hormonale, a regimului alimentar sărac în grăsimi și a suplimentelor de calciu și vitamina D asupra prevalenței bolilor cardiovasculare, a cancerului de sân și a osteoporozei la acest grup de paciente.

**Pacienți:** 2683 de paciente aflate în postmenopauză, cu indice de masă corporală normal (18 până la  $<25 \text{ kg/m}^2$ ), făcând parte din trialul Women's Health Initiative, care nu au avut patologii cardiovasculare în momentul randomizării.

**Criterii de excludere:** Una sau mai multe patologii cardiovasculare cunoscute, aport energetic prea crescut sau scăzut, tratament concomitent substitutiv hormonal la înrolare, patologii tiroidiene, dislipidemie.

**Durata de urmărire:** Mediana de 17,9 ani.

### **Obiectivele principale și secundare urmărite:**

**Obiectivul primar** a constat în urmărirea apariției primului eveniment cardiovascular major, definit ca accident vascular cerebral (ischemic sau hemoragic), boală coronariană (infarct miocardic acut fatal sau non-fatal, revascularizare miocardică) sau deces de cauză cardiovasculară.

**Rezultate:** Rezultatele acestui studiu nu au arătat o creștere semnificativă a riscului cardiovascular în raport cu cantitatea țesutului adipos al întregului corp, însă dispoziția centrală (la nivelul trunchiului) a țesutului adipos a fost direct proporțională cu creșterea apariției evenimentelor cardiovasculare, în timp ce dispoziția ginoidă a acestuia a avut o relație de proporționalitate inversă. Raportul talie/șold al dispoziției țesutului grăsos crescut a fost asociat cu o creștere a riscului cardiovascular. Pacientele cu cel mai mare procentaj de țesut adipos la nivelul trunchiului și cel mai mic procentaj al acestuia la nivelul membrelor inferioare au un risc cardiovascular mult crescut, față de pacientele aflate la extremitatea opusă a acestor măsurători. S-a observat că în cazul pacientelor cu dispoziția țesutului adipos la nivelul trunchiului au fost prezenți 9 din 13 biomarkeri care se presupune că favorizează dezvoltarea patologiilor cardiovasculare, iar la cele cu dispoziție la nivelul membrelor inferioare, s-a observat o rezistență scăzută la insulină și niveluri crescute ale fracțiunii HDL a colesterolului.

**Concluzii:** În această analiză care a inclus femei aflate în perioada de postmenopauză, cu indice de masă corporală normal, s-a observat că adipozitatea întregului corp nu se asociază cu o creștere a riscului cardiovascular, însă adipozitatea de la nivelul trunchiului crește riscul de apariție a patologiilor cardiovasculare, în timp ce adipozitatea ginoidă se asociază cu un risc scăzut. Asoci-

erea dintre adipozitatea crescută de la nivelul trunchiului și scăzută de la nivelul gluteofemural a dus la creșterea riscului cardiovascular de trei ori. Dispoziția abdominală a țesutului adipos, chiar și în contextul unei circumferințe abdominale normale, induce tulburări metabolice (creșterea nivelului de insulină, dislipidemie, sindrom inflamator), în timp ce dispoziția ginoidă are efecte inverse.

**Implicații practice:** Pacientele aflate la postmenopauză cu adipozitate crescută la nivelul trunchiului au risc cardiovascular ridicat, chiar și în cazul unui indice de masă corporală normal.

## Dose-Response Associations between Accelerometry Measured Physical Activity and Sedentary Time and All-Cause Mortality: Systematic Review and Harmonized Meta-Analysis

**Autori:** Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, et al.

**Referință bibliografică:** BMJ 2019; 366: 14570.

**Patologia:** prevenție și epidemiologie.

**Scopul studiului:** De a examina asocierile dintre activitatea fizică și mortalitatea de orice cauză.

**Design-ul studiului:** Este o metaanaliză a unor studii de cohortă, prospective, care au evaluat timpii de sedentarism și de activitate fizică prin accelerometrie, și au avut date cu privire la mortalitate. Au fost excluse studiile în care aparatul a fost purtat pe braț, încheietura mâinii sau coapse. S-a efectuat o căutare sistematică în cinci baze de date (PubMed, PsycInfo, Embase, Web of Science, SPORTDiscus) până în 31 iulie 2018.

S-au definit volumul total al activității fizice (numărări totale/timp de purtare în minute), timpul petrecut (minute/zi) în variabile de intensitate diferită (sedentar  $\leq 100$  numărări/minut, ușor 101-1951, ușor scăzut 101-759, ușor înalt 760-1951, moderat/viguros  $\geq 1952$ , viguros  $\geq 5725$ ), episoade de activitate fizică moderată/viguroasă ( $>10$  minute consecutiv  $>1952$ , cu posibilitatea scăderii

sub prag, timp de 1-2 minute). Datele de expunere au fost împărțite în quartile, cu prima (cei mai puțin activi) luată ca referință.

**Pacienți:** S-au inclus toți participanții cu vârsta peste 40 de ani, care au avut un timp de purtare a accelerometrului de peste 10 ore/zi, timp de peste 4 zile; au fost excluși pacienții decedați în primii doi ani de urmărire.

**Rezultate:** Din 518 articole identificate, au fost selectate 39 pentru revizuirea textului integral, din care, în final, au fost incluse 6 studii cu informații complete. Au rezultat 36.383 de participanți (vârsta medie 62,6 ani; 72,8% femei), cu urmărire medie de 5,8 ani. În cursul urmăririi 2149 (5,9%) dintre participanți au decedat.

Orice nivel de activitate fizică, indiferent de intensitate, a fost asociat cu risc mai mic de deces. Magnitudinea scăderii riscului a fost mai pronunțată pentru activitatea fizică totală; HR pentru cele 4 quartile a fost: 1 (referința, cei mai puțin activi); 0,48 (0,43-0,54); 0,34 (0,26-0,45); și 0,27 (0,23-0,32). Există o asociere doză-răspuns, non-liniară, între variabilele de expunere și mortalitate.

Reducerea maximă, pentru activitatea fizică totală (HR 0,34, 95% CI 0,27-0,43), a fost observată la 300 de numărări/minut. Relația doză-răspuns dintre timpul de sedentarism și mortalitate a crescut gradual de la 7,5 la 9 ore și a fost mai pronunțată la peste 9,5 ore. Volumul total al activității fizice, indiferent de intensitate, e asociat cu o reducere substanțială a riscului de deces. Reducerea cea mai mare s-a observat la 375 min./zi de activitate fizică ușoară sau 24 min./zi de activitate fizică moderată/viguroasă. Un risc semnificativ mai mare de deces s-a observat la peste 9,5 ore/zi de sedentarism.

Aceste date sunt în concordanță cu nivelurile de activitate fizică minimă recomandate de ghidurile americane și europene, cu cel puțin 150 de minute de activitate fizică moderată pe săptămână.

Evaluarea activității fizice și a sedentarismului au fost făcute cu accelerometrul și toate datele au fost reanalizate într-o manieră unitară, aceste măsurători fiind mai puțin expuse erorilor subiective date de autoraportare.

**Concluzii:** Nivelurile înalte de activitate fizică totală, indiferent de intensitate, precum și timpul scăzut de sedentarism, sunt asociate cu risc diminuat de mortalitate prematură, cu evidențierea unei relații non-liniare doză-răspuns la subiecții cu vârstă mijlocie sau avansată.



# Coffee Consumption and Mortality from Cardiovascular Diseases and Total Mortality: Does the Brewing Method Matter?

**Autori:** Tverdal A, Selmer R, Cohen JM et al.

**Referință bibliografică:** Eur J Prev Cardiol 2020; 27: 1986-93.

**Patologia:** cardiologie preventivă.

**Scopul studiului:** De a determina legătura dintre consumul de cafea (realizată prin fierbere) și mortalitatea cardiovasculară sau de orice cauză (dincolo de contribuția factorilor majori cardiovasculari).

**Design-ul studiului: Observațional.** Analiza studiului s-a realizat pe o bază de date rezultată din unirea a trei studii de cohortă din Norvegia (Studiul Norwegian Counties, Programul Norwegian Age-40 și studiul CONOR), ce a cumulat 635.718 bărbați și femei, cu vârste cuprinse între 20 și 79 de ani, dintre care 600.197 fără istoric de boală coronariană ischemică, diabet sau cancer. Dintre aceștia, 508.747 au oferit informații asupra consumului de cafea. Studiul s-a desfășurat între anii 1985 și 2003.

Subiecților înrolați li s-au efectuat chestionare privind consumul de cafea, tipul cafelei (prin fierbere, filtrată sau nefiltrată), cantitatea zilnică consumată. Urmărirea pacienților s-a realizat telefonic. A fost efectuată o vizită de screening, în care s-au prelevat probe pentru determinarea valorilor glicemiei, colesterolului. S-au colectat informații despre vârstă, fumat (număr țigări/zi), valoarea ten-

siunii arteriale, indice masă corporală, valoarea glicemiei, colesterolului total, trigliceride serice.

De asemenea, trebuie menționat că varianta și cantitatea tipului de cafea consumată a variat pe perioada urmăririi pacienților, având în vedere durata lungă de monitorizare.

**Rezultate:** Cafeaua la filtru a fost preferată la 59% din participanți, în timp ce 20% au optat pentru cafea nefiltrată, 9% ambele tipuri și 12% nu consumau cafea. Pe perioada urmărită s-a înregistrat un număr total 46.341 de decese de orice cauză, decese de cauză cardiovasculară 12.621, decese prin boală coronariană ischemică 6.202 și prin accidente vasculare cerebrale 2.894. Mortalitatea a fost mai scăzută în grupul participanților consumatori de cafea, însă cu mențiunea că aceștia nu au avut un grup control semnificativ statistic (12%). Mortalitatea scăzută asociată consumului de cafea filtrată, comparativ cu subiecții ce nu consumă această băutură, provine din cantitatea mare de antioxidanți (polifenoli) conținută de cafea. Polifenolii inhibă oxidarea LDL, au efect antitrombotic și de ameliorare a disfuncției endoteliale. Pentru bărbații cu vârstă peste 60 de ani nu s-a mai înregistrat un beneficiu influențat de consumul de cafea. În cazul femeilor nu s-au înregistrat variații din punct de vedere prognostic în funcție de tipul de cafea consumată.

**Concluzii:** Consumul de cafea la filtru este asociat cu o mortalitate mai scăzută comparativ cu subiecții care nu consumă cafea sau consumă cafea nefiltrată. De asemenea, asocierea dintre creșterea mortalității prin boală coronariană ischemică în ce privește consumul de cafea nefiltrată este direct proporțional cu nivelul colesterolului total. Cea mai mică mortalitate înregistrată a fost în grupul consumatorilor a 1-4 căni de cafea filtrată pe zi.

**Implicații clinice:** Un studiu observațional de această magnitudine (număr mare de participanți urmăriți pe durată de timp îndelungată) oferă date valoroase asupra mortalității cauzate de boala coronariană ischemică, influențate

de consumul de cafea. De asemenea, subliniază legătura dintre consumul de cafea și variațiile colesterolului total (cunoscută încă din 1983), identificându-se fracțiunile din structura cafelei (kahweol și cafestol) corelate cu creșterea valorii serice a colesterolului.



# Ecocardiografie și Alte Metode Imagistice



SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE



## Guiding Therapy by Coronary CT Angiography Improves Outcomes in Patients with Stable Chest Pain

**Autori:** SCOT-HEART (Scottish COmputed Tomography of the HEART Trial) Investigators.

**Referință bibliografică:** J Am Coll Cardiol. 2019; 74 (16): 2058-2070.

**Patologia:** angină pectorală stabilă.

**Scopul studiului:** În studiul SCOT-HEART a fost evaluată eficacitatea utilizării angiografiei CT (ACT) coronariene în reducerea ratei de deces cauzat de boala coronariană sau a ratei de infarct miocardic non-fatal la pacienții cu angină stabilă.

**Design-ul studiului:** Open label, randomizat.

**Pacienți:** 4146 de pacienți cu vârstă sub 75 de ani, care s-au prezentat în policlinica de cardiologie în 12 centre spitalicești din Scoția între 2010 și 2014, au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru îngrijire standard (bazată pe scorul ASSIGN) sau îngrijire standard și ACT coronarian. Medicul curant a fost responsabil de modificările în managementul pacientului efectuate la 6 săptămâni, iar datele clinice cu privire la investigații, tratament și rezultat terapeutic la 5 ani au fost obținute prin intermediul Serviciului Național de Sănătate din Scoția.

**Criteriile de excludere au fost:** imposibilitatea sau refuzul evaluării prin CT; insuficiență renală severă cunoscută (RFG<30 ml/min); alergie majoră la

substanță de contrast; inabilitatea de a consimți investigația; sarcina; sindrom coronarian acut în ultimele 3 luni.

**Durata de urmărire:** Între 3-7 ani (mediana duratei de urmărire de 4,8 ani).

**Regimurile terapeutice comparate:** Pacienții au fost alocați aleator către brațul „îngrijire standard” și brațul „îngrijire standard + ACT coronarian”.

**Obiectivele („endpoints”) principale și secundare urmărite:**

**Obiectivul principal** al studiului a fost evaluarea impactului utilizării ACT coronarian asupra ratei de deces de cauză coronariană sau de infarct miocardic non-fatal la pacienții cu angină stabilă.

**Obiectivele secundare au fost:**

- 1) Urmărirea efectului investigației prin ACT coronarian asupra ratei de efectuare a angiografiei coronariene și a revascularizării;
- 2) Urmărirea efectului investigației prin ACT coronarian asupra abordării terapeutice preventive și modelarea efectului acesteia asupra evenimentelor coronariene.

**Rezultate:**

1. Rezultate pe mortalitatea de cauză coronariană și rata de infarct miocardic non-fatal: pacienții au fost clasificați în 3 sub-grupuri pe baza descrierii simptomatologiei de angină: 1447 cu durere toracică non-anginoasă și ECG de repaus normal, 2323 cu angină posibilă (durere tipică sau atipică sau fără durere dar cu ECG anormal) și 373 cu boală coronariană cunoscută. Boala coronariană a fost identificată prin ACT coronarian la 49,9% din pacienții cu durere toracică non-anginoasă și 66,9% din cei cu angină posibilă. În cadrul tuturor celor 3 sub-grupuri, pacienții care au beneficiat de ACT coronarian au înregistrat o reducere semnificativă a ratei mortalității de cauză coronariană



și a infarctului miocardic non-fatal pe parcursul celor 5 ani de urmărire. Acest efect benefic a fost observat, însă, la intervale variabile de timp de la efectuarea ACT coronarian între cele 3 sub-grupuri, fiind evidentă mai precoce în grupul cu boală coronariană cunoscută și manifestându-se mai tardiv în grupul cu durere toracică non-anginoasă. Pacienții la care diagnosticul de angină de cauză coronariană a fost infirmat de ACT coronarian au demonstrat o rată mai mică de mortalitate de cauză coronariană sau infarct miocardic non-fatal comparativ cu pacienții la care diagnosticul de angină de cauză coronariană a fost infirmat de evaluarea standard.

2. Rezultate pe rata de efectuare a angiografiei coronariene și a revascularizării: dintre pacienții care au fost evaluați coronarografic, cei care au fost investigați prin ACT coronarian au demonstrat o severitate crescută a leziunilor coronariene. Pacienții investigați prin ACT coronarian au demonstrat o rată mai mare de revascularizare la sfârșitul primului an, dar mai mică în anii ulteriori.
3. Rezultate pe efectul asupra abordării terapeutice preventive și modelarea efectului terapeutic: în urma investigării prin ACT coronarian, 23% din pacienți au beneficiat de modificarea schemei terapeutice preventive (stati-na și/sau anti-agregant plachetar) comparativ cu doar 5% din pacienții care au beneficiat de îngrijire standard. În mod particular, utilizarea terapiei anti-plachetare a scăzut la pacienții alocați îngrijirii standard (de la 48% la 41% la 1 an), comparativ cu o creștere înregistrată la pacienții care au efectuat ACT coronarian (de la 49% la 52% la 1 an). Utilizarea de statină a crescut în ambele grupuri dar creșterea a fost semnificativ mai mare în rândul pacienților care au fost investigați prin ACT coronarian.

Prin modelarea riscului cardiovascular în cele 2 brațe, au fost estimate 48,5 și respectiv 82,4 evenimente în grupul investigat prin ACT coronarian și respectiv în grupul alocat îngrijirii standard. Modelarea a fost extrem de apropiată numeric de evenimentele observate la 5 ani (48 și respectiv 81). În simularea în care

s-a presupus că procentul de pacienți care primeau terapie preventivă era identic în cele 2 brațe, numărul de evenimente coronariene estimat prin modelare pentru pacienții ce au efectuat ACT coronarian a fost 84,4.

**Concluzii:** Studiul demonstrează reducerea evenimentelor coronariene pe termen lung ca rezultat al investigării prin ACT coronarian în toate sub-grupurile de angină stabilă. Angiografia CT coronariană pare să îmbunătățească prognosticul prin facilitarea optimizării terapiei preventive.

**Implicații practice:** Adăugarea evaluării prin ACT coronariană la îngrijirea de rutină a pacienților cu angină stabilă (indiferent de caracterul simptomatologiei) aduce un beneficiu în reducerea mortalității de cauză coronariană și a ratei de infarct miocardic non-fatal, efect observat prin optimizarea schemei de tratament preventiv.

---

Maria Magdalena Gurzun, Spitalul Universitar de Urgență Militar Central, București.

---

# Association of Left Ventricular Global Longitudinal Strain with Asymptomatic Severe Aortic Stenosis, Natural Course and Prognostic Value

**Autori:** Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, et al.

**Referință bibliografică:** JAMA Cardiol 2018; 3(9): 839-847.

**Patologia:** stenoză aortică severă asimptomatică.

**Scopul studiului:** Analiza modificărilor strain-ului global longitudinal ventricular stâng (GLS), a prevalenței unor valori modificate și a semnificației lor prognostice la pacienții cu stenoză aortică (SA) severă asimptomatică și fracție de ejeție păstrată.

**Design-ul studiului:** Studiu retrospectiv bazat pe registrele a 3 centre terțiare incluzând 220 de pacienți diagnosticați cu stenoză aortică severă asimptomatică și fracție de ejeție păstrată (>50%), comparați cu un lot echivalent de 220 de pacienți-control fără boală structurală cardiacă.

**Pacienți:** 220 de pacienți cu stenoza aortică severă asimptomatică și 220 de pacienți-control. Au fost excluși pacienții cu simptome asociate stenozei aortice la momentul diagnosticului (angină, sincopă, dispnee), cu stenoză aortică non-severă, cu fracție de ejeție de sub 50%, care au suferit intervenție de schimbare a valvei aortice sau mitrale, cu endocardită activă sau la care a fost imposibil de măsurat GLS.

**Durata de urmărire:** 7-23 de luni (mediana perioadei de urmărire a fost de 12 luni).

**Obiectivele („endpoints”) principale și secundare urmărite:** Prevalența unui GLS modificat, evoluția naturală a GLS și relația dintre modificarea GLS și debutul simptomelor precum și necesitatea protezării valvulare aortice.

**Rezultate:** În ciuda unei fracții de ejeecție similare, GLS a fost mai alterat la pacienții cu stenoză aortică severă asimptomatică în raport cu pacienții-control (GLS -17,9% vs -19,6%,  $p < 0,001$ ). După o mediană de 12 luni de urmărire, GLS mediu s-a deteriorat semnificativ (de la -18,0% la -16,3%) la pacienții cu stenoză aortică, fără a se decela o modificare asociată a fracției de ejeecție. Pacienții cu GLS afectat la începutul perioadei de urmărire au prezentat un risc mai mare de a dezvolta simptome ( $p = 0,02$ ) și de a necesita protezare valvulară aortică ( $p = 0,03$ ) prin comparație cu pacienții cu GLS păstrat ( $<18,2\%$ ).

**Concluzii:** Majoritatea pacienților cu stenoză aortică severă asimptomatică incluși în studiu prezintă GLS afectat la diagnosticul inițial, în ciuda unei fracții de ejeecție păstrate. Pe parcursul urmăririi, deteriorarea GLS s-a produs în lipsa unei modificări asociate a fracției de ejeecție, dar concomitent cu o creștere a severității stenozei aortice și a hipertrofiei de ventricul stâng. O valoare alterată a GLS la luarea în evidență se asociază cu un risc crescut pentru dezvoltarea simptomelor sau pentru necesitatea protezării valvulare aortice. Așadar, GLS este un parametru promițător în stratificarea riscului pentru pacienții cu stenoză aortică severă asimptomatică. Este nevoie de studii ample prospective și de integrarea cu alți markeri ai severității și progresiei stenozei aortice pentru identificarea pacienților care ar putea beneficia de protezare valvulară aortică precoce.

**Implicații practice:** Evaluarea GLS și luarea în calcul a semnelor obiective de suferință miocardică cauzată de stenoza aortică la pacienții cu stenoză

aortică severă cu fracție de ejeecție păstrată ar putea să ajute la stabilirea momentului optim de protezare valvulară aortică (înainte de dezvoltarea simptomelor și de suferință miocardică ireversibilă).

# Diagnostic Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography and White Blood Cell SPECT/Computed Tomography in Patients with Suspected Cardiac Implantable Electronic Device Chronic Infection

**Autori:** Calais J, Touati A, Grall N, et al.

**Referință bibliografică:** Circ Cardiovasc Imaging. 2019; 12(7): e007188.

**Patologia:** infecție cronică la pacienții cu dispozitiv cardiac implantabil.

**Scopul studiului:** Stabilirea rolului diagnostic al examinării prin tomografie cu emisie de pozitroni utilizând 18-F-fluorodeoxiglucoza (FDG-PET/CT) și prin tomografie cu emisie de fotoni individuali (SPECT/CT) cu leucocite radiomarcate la pacienți cu suspiciune de infecție cronică de dispozitiv cardiac implantabil (DCI).

**Design-ul studiului:** Studiu retrospectiv.

**Pacienți:** 48 de pacienți cu suspiciune de infecție a DCI, care au efectuat atât FDG-PET/CT cât și SPECT/CT, cu leucocite radiomarcate în ultimele 30 de zile, au fost selectați retrospectiv. Diagnosticul final de infecție DCI a fost pus în orb

față de rezultatul investigației prin imagistică nucleară, prin scorul Duke standard la 3 luni de la prezentare sau pe baza analizei histopatologice în situațiile în care dispozitivul a fost scos. S-a calculat apoi performanța diagnostică a scorului Duke modificat (care include FDG-PET/CT sau SPECT/CT cu leucocite radiomarcate drept criteriu major).

Suspiciunea de infecție DCI a fost stabilită pe baza a minimum un criteriu dintre: 1) suspiciune clinică de infecție la locul implantării dispozitivului: eritem local, căldură, durere, edem, aderență a pielii la dispozitiv, eroziune a pielii cu sinus de drenaj; 2) bacteriemie obiectivată prin cel puțin două hemoculturi pozitive cu același microorganism; 3) pirexie  $>38^{\circ}\text{C}$  de origine necunoscută sau semne biologice de inflamație (CRP  $>10\text{mg/L}$ , leucocite  $>10\text{ G/L}$ ); 4) prezența de ecouri anormale pe traiectul sondei la ecocardiografie.

**Criterii de excludere:** Pacienții care au efectuat doar una din cele două investigații imagistice sau pacienții la care datele clinice erau incomplete.

**Durata de urmărire:** Pacienții investigați au fost selectați retrospectiv. Pacienții au fost reevaluați la 3 luni de la ridicarea suspiciunii de infecție a DCI.

**Regimurile diagnostice comparate:** A fost determinată valoarea diagnostică a FDG-PET/CT și SPECT/CT, atât separat, cât și în combinație cu scorul Duke modificat la internare, imagistica nucleară pozitivă fiind considerată un criteriu major.

**Obiectivele („endpoints”) principale și secundare urmărite:**

**Obiectivul primar** a fost valoarea diagnostică a FDG-PET/CT și SPECT/CT atât separat, cât și în combinație cu scorul Duke modificat la internare, pentru diagnosticul de infecție a DCI.

**Rezultate:** Includerea imagisticii nucleare pozitive (fie FDG-PET/CT, fie SPECT/CT cu leucocite radiomarcate) drept criteriu major în scorul Duke la internare a fost asociată cu o creștere semnificativă în sensibilitatea diagnos-

tică pentru infecție DCI, similar cu cea raportată în endocardita infecțioasă pe valve native sau proteze. Valoarea diagnostică aditivă a imagisticii nucleare a fost cel mai bine observată atunci când, utilizând scorul Duke standard, infecția a fost clasificată ca fiind posibilă, pentru a fi reclasificată în peste jumătate din cazuri după utilizarea scorului Duke modificat. Niciuna din cele două tehnici imagistice nu a schimbat semnificativ tratamentul pacienților când diagnosticul de infecție pe DCI a fost respinsă sau confirmată conform criteriilor standard.

Studiul a raportat o sensibilitate de 100% pentru diagnosticul de infecție pe DCI atunci când criteriile Duke standard au fost combinate cu investigația prin FDG PET/CT. Notabil este că o determinare septică secundară a fost identificată la 25% din pacienți, iar două treimi din pacienții la care a fost stabilit diagnosticul de embolie pulmonară septică au fost diagnosticați și cu infecție a DCI. Asocieră puternică dintre embolia pulmonară septică și infecția DCI a fost deja raportată în literatură, indicând că aceasta poate constitui, de asemenea, un criteriu major pentru infecția DCI. Valoarea adițională a încadrării emboliei pulmonare septice drept criteriu major ar fi în mod deosebit relevantă în combinație cu FDG-PET/CT, întrucât vegetațiile atașate sondelor de stimulare sau valvei tricuspide sunt slab detectate de FDG-PET.

Determinarea semicantitativă de captare de radiotrasor nu a putut, însă, diferenția între DCI infectate și non-infectate.

Este de menționat că terapia antibiotică îndelungată înainte de efectuarea imagisticii nucleare a scăzut sensibilitatea diagnostică pentru ambele modalități, accentuând necesitatea efectuării FDG-PET/CT sau SPECT/CT cu leucocite radiomarcate precoce în cursul bolii și înainte de inițierea tratamentului antibiotic în cazurile în care este posibil.

**Concluzii:** Studiul arată că, la pacienții la care se suspicionează infecția DCI, informația funcțională provenită din FDG-PET/CT sau SPECT/CT cu leucocite radiomarcate poate îmbunătăți performanța diagnostică a scorului Duke stan-



dard de la internare. Valoarea diagnostică a ambelor modalități imagistice a fost semnificativă la pacienții clasificați ca fiind „posibil infectați” după criteriile standard.

**Implicații practice:** Examinarea imagistică nucleară prin FDG-PET/CT sau SPECT/CT cu leucocite radiomarcate poate fi luată în considerare la pacienții care se prezintă cu suspiciune de infecție a DCI și la care scorul Duke este echivoc pentru stabilirea diagnosticului.

## OUTSMART HF: a Randomized Controlled Trial of Routine versus Selective Cardiac Magnetic Resonance for Patients with Non-Ischemic Heart Failure (IMAGE-HF 1B)

**Autori:** IMAGE-HF 1B investigators.

**Referință bibliografică:** Circulation 2020; 141(10): 818-827.

**Patologia:** insuficiență cardiacă non-ischemică.

**Scopul studiului:** Să investigheze utilitatea unei strategii care încorporează rezonanța magnetică (RM) cardiacă de rutină în comparație cu o strategie care utilizează RM selectivă pentru precizarea diagnosticului etiologic al insuficienței cardiace non-ischemice.

**Design-ul studiului:** Studiu randomizat multicentric cu 2 brațe, cu alocare 1:1 către RM cardiac de rutină vs RM cardiac selectiv la pacienți cu insuficiență cardiacă non-ischemică.

**Pacienții au fost evaluați în 4 etape:** evaluare clinică de bază la înrolare, evaluare imagistică, evaluare clinică de control la 3 luni și la 12 luni.

1. La înrolare s-au luat în calcul: anamneza extinsă, examenul fizic, investigațiile non-imagistice anterioare folosite pentru a determina profilul de risc cardiovascular al pacientului și s-a calculat scorul MAGGIC. Pornind de la această

evaluare, medicul curant a apreciat cea mai probabilă etiologie a insuficienței cardiace.

2. Evaluarea imagistică: medicul curant a apreciat etiologia cea mai probabilă a insuficienței cardiace pe baza raportului evaluării imagistice (ecocardiografie transtoracică sau RM cardiac). Rezultatul evaluării prin RM cardiac a avut prioritate în stabilirea unei etiologii probabile atunci când pacientul a fost evaluat și prin RM și prin ecocardiografie.
3. Evaluare clinică de control la 3 luni, utilizând date clinice și imagistice.
4. Evaluarea clinică de control a pacientului la 12 luni.

**Pacienți:** 500 de pacienți de pe teritoriul Canadei și Finlandei.

**Criterii de includere:**

- 1) Pacienți cu insuficiență cardiacă nou-diagnosticată (în ultimele 12 luni) sau cunoscuți cu insuficiență cardiacă și diagnosticați cu deteriorare sau decompensare în ultimele 12 luni;
- 2) Pacienți cu diagnostic de cardiomiopatie non-ischemică (cu orice fracție de ejeție) sau insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată (FEVS>40%).

**Criterii de excludere:**

- 1) RM cardiac efectuat anterior;
- 2) Etiologie specifică documentată a insuficienței cardiace;
- 3) Boală coronariană semnificativă, STEMI sau NSTEMI în teritoriul arterei descendente anterioare în antecedente;
- 4) Insuficiență cardiacă congestivă cu necesar de terapie suportivă;
- 5) Speranța de viață <3 luni;
- 6) Contraindicație pentru RM cardiac.

**Durata de urmărire:** Clasificarea cauzelor de insuficiență cardiacă rezultate din datele clinice și imagistice la 3 luni și colectarea evenimentelor clinice la 12 luni.

**Regimurile diagnostice comparate:** Pacienții alocați strategiei „de rutină” au fost investigați ecocardiografic și prin RM cardiac, iar pacienții alocați strategiei „selective” au fost investigați ecocardiografic cu sau fără RM cardiac în funcție de prezentarea clinică (pacienți cu suspiciunea de displazie aritmogenă de ventricul drept, boli infiltrative, congenitale sau pericardice).

### **Obiectivele („endpoints”) principale și secundare urmărite:**

**Obiectivul primar** a fost determinarea unei etiologii specifice a insuficienței cardiace de către medicul curant la 3 luni, bazat pe informații clinice și imagistice. Etiologiile specifice au inclus cardiopatiile cu potențial terapeutic specific (inflamatorii, infiltrative, ischemice, valvulare cardiomiopatiile hipertrofice, mixte sau altele), iar cele nespecifice au inclus patologii fără tratament specific (cardiomiopatia dilatativă, insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată, necunoscut).

#### **Obiectivele secundare:**

- Identificarea imagistică a etiologiei insuficienței cardiace:
  - Pentru brațul care a efectuat RM cardiac de rutină: utilizarea interpretării RM cardiac;
  - Pentru brațul care a efectuat RM cardiac selectiv: interpretarea ecocardiografică transtoracică folosită în lipsa unui examen prin RM cardiac;
  - Analiza post-hoc a etiologiei insuficienței cardiace prin ecocardiografie vs. RM cardiac în brațul ce a efectuat RM cardiac de rutină.
- Evenimente clinice (moarte sau spitalizare din cauze cardiovasculare):
  - Comparatie între brațul RM de rutină vs. RM selectiv.

- Analiza post-hoc a celor cu etiologie specifică sau nespecifică a insuficienței cardiace.

## **Rezultate:**

1. Determinarea etiologiei insuficienței cardiace la 3 luni: nu a existat o diferență semnificativă între strategiile RM cardiac de rutină vs RM cardiac selectiv, cu etiologii specifice ale insuficienței cardiace identificate la 44% din pacienți în brațul „RM cardiac de rutină” și respectiv 50% în brațul „RM cardiac selectiv” ( $p = 0,22$ ). Comparat cu evaluarea convențională (clinică și ecocardiografică), RM de rutină a identificat noi etiologii de insuficiență cardiacă în 18% din cazuri vs. 22% din cazuri în evaluarea RM selectivă ( $p = 0,29$ ).
2. Identificarea imagistică a etiologiei insuficienței cardiace: în brațul care a efectuat RM de rutină, 224/248 de pacienți (90%) au efectuat RM cardiac. În brațul care a efectuat RM selectiv doar 61/251 de pacienți (24%) au efectuat RM cardiac, dintre care numai 3/61 au fost investigați prin RM cardiac conform protocolului (suspiciune de CMP inflamatorie, infiltrativă, etc), restul fiind evaluați la cererea medicului curant. Prin comparație cu evaluarea clinică la înrolare, o etiologie specifică a insuficienței cardiace a fost identificată la 34% din pacienți în brațul „RM de rutină” comparativ cu 30% în brațul „RM selectiv” ( $p = 0,34$ ). Din analiza post-hoc în brațul „RM de rutină”, a reieșit ca RM cardiac a identificat etiologii specifice de insuficiență cardiacă la 36% din pacienți, comparativ cu 20% diagnosticați prin ecocardiografia transtoracică ( $p < 0,001$ ).
3. Evenimente clinice: nu a existat o diferență semnificativă în rata de supraviețuire între grupul „RM de rutină” și „RM selectiv” la 12 luni, și nici în statusul clinic, medicație sau numărul de proceduri cardiace efectuate (cu excepția ratei mai mari de repetare a RM cardiac în brațul „RM de rutină”). Pacienții cu etiologii specifice identificate au avut mai multe evenimente

clinice adverse la 12 luni comparativ cu cei cu etiologii ne-specifice ale insuficienței cardiace (19% vs. 12%,  $p = 0,02$ ), dar nu a fost decelată o diferență în supraviețuire între cele două grupuri.

**Concluzii:** Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă non-ischemică, evaluarea de rutină prin RM nu a îmbunătățit diagnosticul etiologic al insuficienței cardiace comparativ cu strategia bazată pe clinică, ecocardiografie și RM doar în cazuri selectate. Nu au fost observate diferențe semnificative între cele două brațe, nici în urmărirea clinică la 12 luni. Analiza secundară a arătat că evaluarea prin RM cardiac a crescut rata de detecție a etiologiilor specifice de insuficiență cardiacă comparativ cu evaluarea prin ecocardiografie transtoracică. Evaluarea imagistică a insuficienței cardiace stratifică riscul de evenimente adverse cardiace.

**Implicații practice:** Evaluarea imagistică prin RM cardiac de rutină nu aduce beneficii diagnostice sau clinice suplimentare comparativ cu evaluarea prin RM cardiac efectuată doar în cazuri selectate în funcție de datele clinice și ecocardiografice. Evaluarea selectivă a pacienților cu indice mare de suspiciune clinică și ecocardiografică aduce un beneficiu diagnostic suplimentar în precizarea etiologiei insuficienței cardiace și poate contribui la stratificarea riscului de evenimente cardiace adverse la acești pacienți.

---

Simona Botezatu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

---

# Hipertensiune Arterială



SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE





# Bedtime Hypertension Treatment Improves Cardiovascular Risk Reduction: the Hygia Chronotherapy Trial

**Autori:** Hygia Project Investigators.

**Referință bibliografică:** Eur Heart J 2019; 41(48): 4565-4576.

**Patologia:** hipertensiune arterială.

**Scopul studiului:** De a testa ipoteza conform căreia terapia antihipertensivă reduce mai mult riscul cardiovascular în administrare seara la culcare vs. dimineața la trezire.

**Design-ul studiului:** Studiu multicentric, controlat, cu design tip PROBE (prospectiv, randomizat, open-label, orb, cu endpoint definit).

**Pacienți:** Au fost incluși 19084 de adulți peste 18 ani, confirmați hipertensivi prin monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale (MATA) pe 48 de ore.

**Criteriile de excludere au fost:** sarcina, istoricul de dependență de alcool sau narcotice, imunodeficiențe primare, hipertensiune arterială secundară, boală cardiovasculară asociată cu anumite situații clinice (angină instabilă, insuficiență cardiacă, aritmii amenințătoare de viață, fibrilație atrială, insuficiență renală, retinopatie hipertensivă grad III-IV), intoleranță la purtarea dispozitivelor de MATA, imposibilitatea de a comunica și de a se adapta la cerințele studiului. Nu au fost incluse persoanele a căror activitate profesională se desfășura prin rotație sau în ture de noapte.

Pacienții au fost alocați randomizat în raport 1:1 pe două brațe paralele de studiu – un braț pentru administrarea întregii medicații antihipertensive seara la culcare ( $n = 9552$  de pacienți), și unul pentru administrarea medicației antihipertensive dimineața la trezire ( $n = 9532$  de pacienți). Medicația antihipertensivă a rămas la alegerea investigatorului și a constat din cel puțin un medicament antihipertensiv în administrare zilnică.

**Durata de urmărire:** Studiul s-a desfășurat între 2008 și 2018, și a fost proiectat pentru o perioadă de urmărire de minim un an per pacient și o mediană de urmărire de 5 ani pentru întreagă populație de studiu. La finalul studiului, perioada de urmărire mediană a fost de 6,3 ani (interquartile range 4,1-8,3 ani).

**Regimurile terapeutice comparate:** Administrarea întregii medicații antihipertensive seara la culcare vs. administrarea medicației antihipertensive dimineața la trezire.

**Obiectivele („endpoints”) principale și secundare urmărite:**

**Obiectivul principal a fost de tip „outcome” compozit din următoarele:** infarct miocardic, revascularizare coronariană, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral ischemic, accident vascular cerebral hemoragic și deces prin boală cardiovasculară.

**Obiectivele secundare urmărite au fost următoarele:** accident vascular cerebral, evenimente coronariene (deces prin boală cardiovasculară, infarct miocardic, revascularizare coronariană) și evenimente cardiace (evenimente coronariene și insuficiență cardiacă).

**Rezultate:** Pacienții care au primit terapia la trezire au avut un necesar mai mare de medicație. În rândul acestora s-a observat o proporție mai mare de diuretice și mai mică de blocante ale canalelor de calciu utilizate. La pacienții care au primit terapia la culcare s-a înregistrat un nivel mai redus al creatininei și LDL, un nivel mai mare al RFG și HDL și o medie a tensiunii arteriale (sisto-

lice și diastolice) nocturne (dar nu și diurne) mai mică. De asemenea, proporția de non-dipper a fost mai mică la sfârșitul studiului în rândul pacienților care au primit terapia antihipertensivă la culcare (37% vs. 50%,  $p < 0,001$ ). Pe durata studiului, un număr de 3246 de participanți au suferit un eveniment cardiovascular. Cei randomizați pe brațul de administrare a medicației la culcare au înregistrat un risc mai mic de evenimente cardiovasculare – risc pentru outcome-ul primar compozit (HR 0,55 CI 95% 0,50-0,61,  $p < 0,001$ ), și risc pentru outcome-urile secundare – accident vascular cerebral, evenimente coronariene sau cardiace. Curbele Kaplan-Meier au arătat o supraviețuire „*event-free*” – fără evenimente de tip outcome primar (log-rank 140,1;  $p < 0,001$ ) sau secundar (log-rank 174,0;  $p < 0,001$ ), semnificativ mai bună pentru cei tratați la culcare versus cei tratați la trezire. Beneficiul mai mare a fost constatat indiferent de variatele influențe (vârstă, sex, LDL, diabet, insuficiență renală, fumat, HDL, istoric de eveniment cardiovascular, tensiune arterială sistolică nocturnă medie), și, în special de cei naivi la terapia antihipertensivă sau fără istoric de evenimente cardiovasculare la randomizare.

Efectul controlului eficient al profilului presional la monitorizările MATA / 48 de ore pe termen lung s-a tradus în atenuarea considerabilă a riscului cardiovascular. Cel mai puternic predictor al unui risc scăzut, dincolo de variabile ca vârstă, sex masculin, HDL, fumat, diabet și insuficiență renală, a fost scăderea progresivă a mediei presionale sistolice în cei 6,3 ani de urmărire.

**Concluzii:** Administrarea întregii medicații antihipertensive seara la culcare (în comparație cu dimineața la trezire) a condus la o scădere cu 45% a riscului cardiovascular măsurat ca obiectiv compozit de evenimente cardiovasculare. Efectul este cel puțin parțial și se datorează atingerii țintelor presionale ambițioase pentru o revenire la ritmul circadian presional fiziologic, ameliorării funcției renale și redistribuției favorabile a profilului lipidic. Efectul a fost independent de sex, vârstă, antihipertensivul utilizat, diabet, insuficiența renală și istoricul de evenimente cardiovasculare.

**Implicații practice:** Pentru scăderea riscului pacientului cu patologie cardiovasculară trebuie luată în considerare reorganizarea schemei terapeutice antihipertensive în vederea administrării ei înainte de culcare, ținând la normalizarea profilului presional circadian și la scăderea pe termen lung a valorilor tensionale într-o manieră sigură, lipsită de reacții adverse.

---

Emma Alexandra Weiss, Spitalul Clinic de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

---

# Association Between Use of Preoperative Antihypertensive Medication and 90-Day Mortality after Non-Cardiac Surgery: a Retrospective Cohort Study

**Autori:** Chami Im, Tak Kyu Oh T, In-Ae Song, et al.

**Referință bibliografică:** Am J Hypertens 2020 May 21; 33(6): 534-542.

**Patologia:** hipertensiune arterială.

**Scopul studiului:** De a determina dacă screening-ul și tratamentul antihipertensiv eficient administrat înainte de intervențiile chirurgicale electiv, non-cardiace, sunt asociate cu mortalitatea la 90 de zile postoperator.

**Design-ul studiului:** Studiu retrospectiv, de cohortă, unicentric, desfășurat într-un centru terțiar de îngrijire (din cadrul unui spital universitar) prin analiza datelor stocate în sistemul informatic.

**Pacienți:** Au fost înrolați 35.589 de pacienți hipertensivi, cu vârsta peste 18 ani, internați în perioada ianuarie 2012–Decembrie 2018 într-o singură unitate spitalicească în vederea unei intervenții chirurgicale electiv non-cardice. Au fost incluși numai pacienții diagnosticați anterior cu hipertensiune arterială, cu valori tensionale stabile și fără hipertensiune arterială secundară. În cazul pacienților care au suferit mai multe intervenții chirurgicale pe perioada urmăririi, a fost luată în considerare doar prima intervenție.

În funcție de medicația preexistentă, pacienții au fost împărțiți în două grupuri: HTN MED, cei cu tratament antihipertensiv recomandat cu cel puțin o lună pre-operator, și non-HTN MED, pacienți hipertensivi, dar fără medicație antihipertensivă în ultima lună. De menționat că administrarea medicației s-a făcut până în dimineața intervenției chirurgicale și a fost reluată la 1-2 zile postoperator.

**Durata de urmărire:** S-a urmărit supraviețuirea pacienților la 90 de zile postoperator, iar data decesului tuturor pacienților, inclusiv a celor pierduți din urmărire, a fost preluată din baza de date a statului.

**Regimurile terapeutice comparate:** Tratament antihipertensiv cu minim o lună pre-operator vs. absența tratamentului antihipertensiv preoperator.

### **Obiectivele principale și secundare urmărite:**

**Obiectivul primar** a fost reprezentat de mortalitatea la 90 de zile postoperator.

**Obiectivul secundar** a fost durata de supraviețuire după intervenția chirurgicală non-cardiacă.

**Rezultate:** Din totalul celor 35.589 de adulți hipertensivi înrolați, după formarea celor două grupuri și compararea scorurilor de propensiune, au fost analizate datele a 12.410 pacienți. Mortalitatea la 90 de zile a fost cu 41% mai mică în grupul HTN MED (OR 0,59, CI 95% 0,41-0,85;  $p=0,005$ ). Rezultate echivalente au fost obținute prin regresie multiplă la nivelul întregii cohorte (OR 0,54, CI 95% 0,41-0,72;  $p<0,001$ ). Durata de supraviețuire după intervenția chirurgicală non-cardiacă a fost semnificativ mai mică în grupul non-HTN MED selectat prin compararea scorurilor de propensiune ( $p<0,001$ ).

**Limitele studiului:** Analiza retrospectivă a datelor implică prezența unor valori lipsă ale unor variabile incluse, care, în ciuda corecției prin metode statistice specifice, pot altera rezultatele finale. Caracterul unicentric al studiului face ca rezultatele să nu poată fi extrapolate cu ușurință la populații de hipertensivi din alte zone geografice. Nu a fost efectuată analiza în funcție de clasele

de antihipertensive utilizate. Tipul și calitatea îngrijirilor postoperatorii, inclusiv tratamentul antihipertensiv urmat postoperator, nu au fost analizate.

**Concluzii:** Utilizarea preoperatorie a medicației antihipertensive a asociat o mortalitate la 90 de zile mai redusă în rândul pacienților hipertensivi expuși la intervenții chirurgicale electiv non-cardiace și o durată de supraviețuire mai mare la distanță de intervenția chirurgicală.

**Implicații practice:** Acesta este primul studiu care ilustrează cum screening-ul hipertensiunii arteriale și tratamentul antihipertensiv corect condus pot fi benefice în reducerea mortalității preoperatorii și îmbunătățirea ratei de supraviețuire.

---

Ana-Maria Vintilă, Mihaela Horumbă, Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic Colțea, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

---

## Association between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality among Persons with Low-Estimated Glomerular Filtration Rate

**Autori:** Qiao Y, Shin J-I, Chen TK, et al.

**Referință bibliografică:** JAMA Intern Med 2020; 180(5): 718-726.

**Patologia:** hipertensiune arterială.

**Scopul studiului:** Plecând de la premisa că tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și cu blocanți ai receptorilor de angiotensină II (BRA) ar trebui întrerupt la pacienții a căror rată de filtrare glomerulară estimată (RFGe) se reduce semnificativ, studiul de față și-a propus să investigheze dacă oprirea acestor clase de medicamente influențează riscul de mortalitate, evenimentele majore cardiovasculare și boala cronică de rinichi stadiul final (ESRD), atunci când RFGe scade sub 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Design-ul studiului:** Studiu retrospectiv, care a inclus o cohortă potrivită după scoruri de propensitate, selectată din sistemul de sănătate Geisinger ce deservește 45 de regiuni din Pennsylvania centrală și de nord-est.

**Pacienți:** Inițial au fost identificați 162.654 de subiecți la care s-a inițiat tratament cu IECA sau BRA în perioada 1 ianuarie 2004–31 decembrie 2018; dintre aceștia, la 10.810 pacienți s-a înregistrat scăderea RFG sub 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> după inițierea terapiei. Au fost excluși pacienții la care medicația



a fost întreruptă înainte de scăderea RFG<sub>e</sub> sub nivelul menționat anterior (5402 pacienți). A fost stabilit un interval de 6 luni după deteriorarea funcției renale. În analiza primară, începutul monitorizării (T0) a fost considerat la 6 luni după ziua documentării scăderii RFG<sub>e</sub> sub 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Au fost excluși: subiecții care au reluat terapia în cele 6 luni anterioare T0; cei al căror T0 era după sfârșitul perioadei de monitorizare; cei la care s-a constatat absența datelor despre valoarea potasiului seric și a tensiunii arteriale sistolice în anul premergător scăderii RFG<sub>e</sub>; pacienții cu vârsta sub 18 ani; pacienții cu cancer; pacienții care au decedat înainte de T0; pacienții cu boală cronică de rinichi stadiul final la momentul T0.

În final, au fost selectați și incluși în actualul studiu 3909 pacienți. Potrivirea după scoruri de propensitate a condus la selecția pentru comparație a 2410 pacienți – 1205 care au întrerupt terapia cu IECA sau BRA (98% din totalul pacienților din acest grup) și 1205 pacienți control care au continuat terapia.

**Durata de urmărire mediană a fost:** de 2,9 ani.

**Regimurile terapeutice comparate:** Întreruperea vs. continuarea terapiei cu IECA sau BRA în decurs de 6 luni după documentarea scăderii RFG<sub>e</sub> sub 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Obiectivele („endpoints”) principale și secundare urmărite:**

**Obiectivul principal** a urmărit mortalitatea în cei 5 ani care au urmat momentului T0.

**Obiectivele secundare** au inclus evenimentele majore cardiovasculare (MACE) și ESRD. MACE au fost definite ca deces, infarct miocardic, angioplastie coronariană, bypass apărute după momentul T0.

**Rezultate:** Din cei 3909 pacienți care au primit IECA sau BRA și care au avut documentată scăderea RFG<sub>e</sub> sub 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, un număr de 1235 au întrerupt terapia în următoarele 6 luni și 2674 au continuat. Vârsta medie a

Întregului lot de pacienți a fost de  $73,7 \pm 12,6$  ani; 61,6% au fost femei. Bolnavii care au întrerupt tratamentul au fost în special bărbați, au avut o RFGe mai redusă, nivel mai crescut al potasiului seric, o prevalență mai mare a insuficienței cardiace congestive și a terapiei cu antiagregante plachetare la momentul scăderii RFGe; diabetul a fost, însă, mai puțin prevalent și tratamentul cu statină și betablocant a fost prezent în procent mai redus.

Un număr de 434 de pacienți (35,1%) dintre cei care au întrerupt terapia și 786 (29,4%) din cei care au continuat tratamentul în cele 6 luni după scăderea RFGe sub  $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  au decedat în perioada de urmărire medie de 2,9 ani după T0, diferență semnificativă statistic. De notat că 347 de pacienți (28%) din cei 1235 din grupul cu discontinuitatea tratamentului au reluat administrarea acestuia în perioada de follow-up.

Riscul de MACE a fost semnificativ mai mare în grupul pacienților care au întrerupt terapia după scăderea RFGe (40% vs. 34%); de asemenea, procentul pacienților care au dezvoltat ESRD în 5 ani după întreruperea terapiei a fost mai mare (7% vs. 6,6%), fără a atinge semnificație statistică.

În analiza cohortei de 2410 pacienți potriviți după scorurile de propensitate, întreruperea terapiei cu blocanții sistemului renină-angiotensină s-a asociat cu un risc crescut de mortalitate [HR 1,39; 95% CI 1,20-1,60] și evenimente adverse cardiovasculare [HR 1,37; 95% CI 1,20-1,56]. Nu s-au înregistrat, însă, diferențe semnificative statistic în ceea ce privește riscul de ESRD (HR 1.19; 95% CI 0,86-1,65).

Riscul de mortalitate și MACE nu au fost influențate de istoricul de accident vascular, diabet, insuficiență cardiacă sau boală coronariană. Prezența diabetului a modificat asocierea întreruperii terapiei cu IECA sau BRA și ESRD (HR 1,56 vs. HR 0,61 la pacienții fără diabet,  $p=0,01$ ).

**Concluzii:** Rata de mortalitate și de evenimente adverse cardiovasculare a fost mai mare în rândul pacienților care au întrerupt tratamentul cu IECA sau

BRA în următoarele 6 luni de la scăderea semnificativă a RFG<sub>e</sub> sub 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> în comparație cu pacienții care au continuat terapia, fără creșterea riscului de progresie a bolii renale.

**Implicații practice:** Continuarea terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu blocanți ai receptorilor de angiotensină II la pacienți la care se înregistrează declinul chiar semnificativ al funcției renale se poate asocia cu beneficii cardiovasculare, fără afectarea semnificativă a bolii cronice de rinichi stadiul final.

Elisabeta Bădilă, Spitalul Clinic de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București.

## Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension

**Autori:** Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, et al.

**Referință bibliografică:** JAMA Intern Med. 2020; 180(4): 542-551.

**Patologia:** hipertensiune arterială.

**Scopul studiului:** De a compara eficacitatea și profilul de siguranță al clortalidonei vs. hidroclorotiazidei ca primă linie terapeutică în hipertensiune.

**Design-ul studiului:** Studiu de cohortă comparativ, retrospectiv, multicentric, observațional, care a făcut parte din inițiativa OHDSI (*Observational Health Data Sciences and Informatics*) pentru generarea de dovezi la scară largă și evaluarea într-o rețea de baze de date pentru hipertensiune (*Large-Scale Evidence Generation and Evaluation in a Network of Databases for Hypertension initiative*).

**Pacienți:** Au fost utilizate 3 baze de date OHDSI (2 baze de date de asigurări sociale și o bază de date electronică de dosare medicale) care au inclus pacienți la care s-a prescris monoterapie antihipertensivă, evaluați în perioada 2001-2018. În studiu au fost incluși toți pacienții la care s-a inițiat monoterapie antihipertensivă cu clortalidonă sau hidroclorotiazidă. Au fost excluși pacienții care au primit anterior orice tip de medicație antihipertensivă și cei la care s-a inițiat altă clasă de medicație în mai puțin de 7 zile de la începutul terapiei cu

clortalidonă sau hidroclorotiazidă. Cei la care s-a inițiat o altă clasă antihipertensivă după 7 zile, au fost menținuți în analiză.

**Durata de urmărire:** 7 ani.

**Regimurile terapeutice comparate:** clortalidona vs. hidroclorotiazidă, administrate ca primă monoterapie antihipertensivă.

### Obiective principale și secundare urmărite:

**Obiectivul principal** a fost reprezentat de spitalizările pentru infarct miocardic acut, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic și obiectivul compus incluzând cele 3 evenimente anterior menționate alături de moartea subită cardiacă.

**Obiectiv secundar urmărit:** Obiectivul de siguranță a inclus analiza a 51 de elemente între care tulburări electrolitice (hipopotasemie, hiponatremie), boală renală acută sau cronică și gută. Riscul de evenimente adverse a fost evaluat începând cu prima zi de la inițierea tratamentului.

**Rezultate:** Au fost evaluați 730.225 de pacienți cu vârsta medie  $51,5 \pm 13,3$  ani (61,6% femei). Au primit clortalidonă 39.918 pacienți, din care 149 (0,37%) au prezentat evenimente prespecificate, iar 693.337 de pacienți au primit hidroclorotiazidă, din care 3089 (0,44%) au avut un eveniment prespecificat.

Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește riscul de infarct miocardic, spitalizări pentru insuficiență cardiacă sau accident vascular cerebral între pacienții care au primit clortalidonă vs. cei sub tratament cu hidroclorotiazidă.

În privința profilului de siguranță, clortalidona s-a asociat cu un risc semnificativ mai crescut de hipopotasemie (RR 2,72; CI 95% 2,38-3,12), hiponatremie (RR 1,31; CI 95% 1,16-1,47), hipomagnezie (RR 1,57, CI 95% 1,16-2,12), insuficiență renală acută (RR 1,37; CI 95%, 1,15-1,63), boală cronică de rinichi (RR 1,42; CI 95% 1,09-1,42), diabet zaharat de tip 2 (RR 1,21; CI 95%, 1,12-

1,3), sincopă (RR 1,19; CI 95%, 1,07-1,33), vărsături (RR 1,14; CI 95%, 1,04-1,25), disfuncție sexuală (RR 1,18; CI 95%, 1,07-1,3) și reacții de tip anafilactic (RR 2,96; CI 95%, 1,46-5,97). Clortalidona s-a asociat însă cu un risc mai mic de anemie (RR 0,91; CI 95%, 0,84-0,94), depresie (RR 0,91; CI 95%, 0,84-0,99), demență (RR 0,73; CI 95%, 0,54-0,98) sau anxietate (RR 0,91; CI 95%, 0,85-3,12).

**Concluzie:** Analiza efectuată pe un număr mare de pacienți hipertensivi care au primit ca primă terapie antihipertensivă două diuretice tiazidice nu susține utilizarea clortalidonei în defavoarea hidroclorotiazidei. Nu s-a evidențiat un beneficiu cardiovascular semnificativ al clortalidonei comparativ cu hidroclorotiazidă, în schimb a fost observat un risc crescut de apariție a dezechilibrelor electrolitice și a disfuncției renale la utilizarea celeie dintâi.

**Implicații practice:** Ghidul American de Management al Hipertensiunii Arteriale recomandă utilizarea clortalidonei ca medicație diuretică tiazidică în defavoarea hidroclorotiazidei. Studiul de față, însă, arată că această indicație necesită revizuire, utilizarea clortalidonei ca medicație de primă linie în tratamentul hipertensiunii arteriale fiind asociată cu un risc mai mare de injurie renală și diselectrolitemii fără a dovedi un beneficiu cardiovascular aditiv față de hidroclorotiazidă.

---

Daniela Bartoș, Spitalul Clinic de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

---

# The Effects of Antihypertensive Class on Gout in Older Adults: Secondary Analysis of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

**Autori:** Juraschek SP, Simpson LM, Davis BR et al.

**Referință bibliografică:** Journal of Hypertension 2020; 38: 954-960.

**Patologia:** hipertensiune arterială.

**Scopul studiului:** Scopul studiului a fost de a evalua efectul diferitelor clase de medicație antihipertensivă asupra riscului de a dezvolta simptome de gută.

**Design-ul studiului:** Acest studiu reprezintă o analiză secundară a studiului ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*). ALLHAT a fost un trial randomizat, controlat, dublu-orb, care a comparat efectul primei trepte terapeutice antihipertensive asupra prevenției evenimentelor majore cardiovasculare – boală coronariană fatală sau infarct miocardic non-fatal. Apariția evenimentului gută a fost identificată prin rapoartările pacienților în cadrul sistemului de asigurări medicale și a sistemului de asigurare a veteranilor (*Centers for Medicare and Medicaid Services and Veterans Affairs*).

**Pacienți:** Au fost incluși adulți cu tensiunea arterială sistolică peste 140 mm Hg sau tensiunea arterială diastolică peste 90 mmHg și care asociau cel puțin

un factor de risc pentru boală coronariană aterosclerotică. Au fost excluși pacienții care au prezentat un infarct miocardic, accident vascular cerebral sau angină în ultimele 6 luni anterior studiului, cei cu insuficiență cardiacă simptomatică sau fracție de ejeție a ventriculului stâng sub 35%, creatinină serică  $>2$  mg/dl, o tensiune arterială sistolică mai mare de 180 mmHg, sau diastolică mai mare de 110 mmHg. Din această analiză secundară au fost excluși și pacienții sub 65 de ani sau cei care nu au avut asigurări sociale sau Medicare valide, care să permită urmărirea pasivă prin intermediul bazelor de date ale asigurărilor sociale a raportării evenimentelor de tip gută în perioada studiului.

Participanții au fost randomizați aleatoriu la amlodipină (N - 9048), clortalidonă (N - 15.255), doxazosin (N - 9061) sau lisinopril (N - 9054). Brațul cu doxazosin a fost încheiat mai devreme după observarea unei rate de evenimente cardiovasculare substanțial mai mare comparativ cu clortalidona. Studiul ALLHAT a presupus oprirea tratamentului cu beta blocant (atenolol) înainte de înrolare cu excepția pacienților care au avut indicație strictă prin prisma bolilor asociate hipertensiunii. Acești pacienți au fost evaluați în cadrul analizei secundare dacă la o lună de urmărire în cadrul studiului pacienții au raportat folosirea atenololului.

**Durata de urmărire:** Urmărirea medie a fost de 4,9 ani.

**Regimurile terapeutice comparate:** Amlodipina vs. clortalidona vs. doxazosin vs. lisinopril.

### **Obiectivele primare și secundare urmărite:**

**Obiectivul primar** a fost incidența cumulată și riscul relativ de apariție a gutei în perioada de studiu și post-studiu, la pacienții peste 65 de ani care au primit medicație antihipertensivă.

**Obiectiv secundar:** Incidența cumulată și riscul relativ de apariție a gutei în perioada de studiu și post-studiu, la pacienții peste 65 de ani care au raportat folosirea atenololului.

**Rezultate:** Au fost evaluați 23.964 de participanți cu o vârstă medie de 69,8



$\pm 6,8$  ani, 45% femei și 31% afro-americieni. Folosirea atenololului a fost raportată de 928 de participanți. Pe durata urmăririi, de 4,9 ani, au fost documentate 597 de raportări de gută prin sistemul de baze de date naționale. Incidența cumulată la 5 ani de gută (ajustată pentru vârstă, rasă și sex) a fost cea mai mică pentru amlodipină, de 1,59 per 100 persoane-ani vs. 2,47 per 100 persoane-ani pentru clortalidonă și 1,93 per 100 persoane-ani pentru lisinopril. Amlodipina a redus riscul de gută cu 37% comparativ cu clortalidona (CI 95% 0,51-0,78) și cu 26% față de lisinopril (CI 95% 0,58-0,94). Reducerea riscului de gută a fost observată în principal după un an de urmărire. Folosirea lisinoprilului nu a scăzut semnificativ riscul de gută comparativ cu clortalidona. Folosirea atenololului nu a fost asociată cu riscul de gută (risc ajustat 1,18; CI 95% 0,78-1,8).

**Concluzii:** Amlodipina este asociată cu un risc mai mic de apariție a gutei comparativ cu lisinoprilul sau clortalidona, aspect care nu a mai fost raportat anterior.

**Implicații practice:** Ghidul European de Hipertensiune Arterială recomandă ca alegerea inițială a terapiei antihipertensive să includă o combinație din trepidul inhibitor de enzimă de conversie/sartan sau blocant de canal calcic dihidropiridinic sau diuretic tiazid/tiazid like, în timp ce betablocantele sunt asociate în situații specifice de insuficiență cardiacă sau boală coronariană. Alegerea, însă, trebuie să fie dictată de profilul de risc și comorbidități ale pacientului. Studiul de față sugerează că la pacienții hipertensivi cu risc crescut de apariție a gutei sau la care guta reprezintă o problemă principală, medicamentul de ales, asociat cu cel mai mic risc de simptomatologie de gută, este amlodipina.

Ana-Maria Balahura, Spitalul Clinic de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.



# Insuficiență Cardiacă



SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE



## Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction – DAPA HF Trial

**Autori:** McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.

**Referință bibliografică:** N Engl J Med. 2019; 381: 1995-2008.

**Patologia:** insuficiență cardiacă, diabet zaharat tip 2.

**Scopul studiului:** Scopul studiului DAPA-HF a fost să evalueze eficacitatea și siguranța tratamentului cu dapagliflozin, un inhibitor de SGLT2, la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție scăzută, indiferent dacă asociază sau nu diabet zaharat (DZ) tip 2.

**Design-ul studiului:** Studiu multicentric (efectuat în 410 centre din 20 de țări), randomizat prospectiv, de faza 3, placebo controlat.

**Pacienți:** 4744 de pacienți cu insuficiență cardiacă în clasa funcțională NYHA II, III, sau IV și fracție de ejeție a ventriculului stâng  $\leq 40\%$ . Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru terapie cu dapagliflozin (10 mg pe zi) sau placebo, în plus față de terapia optimă standard pentru insuficiență cardiacă. La momentul randomizării, din fiecare braț investigational, 45% din pacienți au avut DZ tip 2 (42% cu diagnostic anterior de DZ și 3% cu DZ nou diagnosticat).

**Criterii de includere:** Pacienți cu vârstă  $\geq 18$  ani și insuficiență cardiacă cronică (documentată cu cel puțin două luni înainte de înrolare) cu fracție de ejeție a ventriculului stâng  $\leq 40\%$ . Au fost înrolați doar pacienți simptomatici (clasa funcțională NYHA II, III, sau IV) sub terapie optimă pentru insuficiență cardia-

că (farmacologică sau non-farmacologică). Parametrii paraclinici au vizat eGRF  $\geq 30$  ml/min/1,73 și nivelul crescut al peptidelor natriuretice (la pacienții în ritm sinus: NTproBNP  $\geq 600$  pg/ml sau NTproBNP  $\geq 400$  pg/ml dacă au fost spitalizați pentru IC în ultimele 12 luni; la pacienții în fibrilație atrială sau flutter atrial: NTproBNP  $\geq 900$  pg/ml).

**Criterii de excludere:** Tratament activ/recent sau efecte adverse/intoleranță la SGLT2; DZ tip 1; disfuncție renală severă (eGRF  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sau boală renală rapid progresivă la momentul randomizării; hipotensiune arterială simptomatică sau TA sistolică  $< 95$  mmHg; bradicardie/tulburări de ritm simptomatice; etiologii rare ale insuficienței cardiace cronice (cardiomiopatie restrictivă, pericardită constrictivă cardiomiopatie hipertrofică obstructivă) sau miocardită activă; istoric recent (în ultima lună) de insuficiență acută sau cronică decompensată sau prezența cu 12 săptămâni înainte de înrolare a oricăror situații; accident vascular cerebral; infarct miocardic acut; angină instabilă; re-vascularizare miocardică sau terapie de resincronizare cardiacă.

**Durata de urmărire:** Durata medie de urmărire a fost 18,2 luni.

**Regimurile terapeutice comparate:** Dapagliflozin 10 mg/zi vs. placebo. Pacienții din ambele brațe au primit terapie optimă standard, conform ghidurilor de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută (farmacologică și/sau non-farmacologică). Medicația antidiabetică orală (cu excepția SGLT2-I) sau insulină iv s-a menținut la diabetici, în doze ajustate.

**Obiectivele studiului** au vizat atât eficacitatea cât și siguranța tratamentului cu dapagliflozin în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție scăzută.

**Obiectivul primar** de eficacitate a cuprins agravarea insuficienței cardiace sau deces de cauză cardiovasculară.

**Obiectivele secundare** de eficacitate au inclus:

- 1) un obiectiv compus din spitalizarea pentru insuficiența cardiacă sau deces cardiovascular;

- 2) numărul total de spitalizări pentru insuficiența cardiacă (inclusiv repetate) și deces cardiovascular;
- 3) modificări în simptomele insuficienței cardiace și a statusului funcțional la 8 luni, bazate pe chestionarul Kansas City pentru cardiomiopatii;
- 4) impactul asupra funcției renale, compus din: agravarea funcției renale, definită prin scăderea marcată a ratei de filtrare glomerulară (eGFR) cu  $\geq 50\%$  sau boală renală cronică stadiu final (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pentru  $\geq 28$  de zile sau necesar de dializă sau transplant renal) sau deces de cauză renală;
- 5) deces de altă cauză, non-cardiovasculară sau renală.

Obiectivele legate de siguranță au vizat întreruperea medicației de studiu ca urmare a unui eveniment advers sever: depleție volemică, agravarea funcției renale, hipoglicemie severă, cetoacidoză diabetică, amputație, fracturi osoase sau gangrena Fournier.

**Rezultate:** Obiectivul primar a fost atins la 386 (16,3%) din pacienții din grupul dapagliflozin și la 502 (21,2%) din grupul placebo. Nevoia de spitalizare și de terapie parenterală pentru insuficiență cardiacă (10% în grupul dapagliflozin vs. 13,6% placebo) cât și mortalitatea de cauză cardiovasculară (9,6% vs. 11,5%) au fost mult reduse la pacienții tratați cu dapagliflozin vs. placebo. Efectul s-a păstrat și la analiza pe subgrupuri, inclusiv la pacienții fără diabet la înrolare. Pe durata studiului, numărul de pacienți care ar fi trebuit tratați cu dapagliflozin pentru a preveni un eveniment primar (NNT) a fost de 21 (95% CI 15-38). În ceea ce privește obiectivele secundare, s-a constatat o reducere a spitalizării pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară la cei din brațul investigational cu dapagliflozin (HR 0,75; 95% CI 0,65-0,85;  $p < 0,0001$ ). De asemenea, pacienții cu dapagliflozin au prezentat îmbunătățirea calității vieții cu ameliorarea simptomelor pentru insuficiență cardiacă la 8 luni de la tratament (6,1% vs 3,3%,  $p < 0,0001$ ). Nu s-au observat diferențe semni-

ficative din punct de vedere statistic între grupuri în ceea ce privește impactul asupra funcției renale sau mortalitatea de altă cauză. Pe durata studiului, evenimentele adverse severe și ușoare care să conducă la întreruperea medicației de studiu au fost ne semnificative.

**Concluzii:** Tratamentul cu dapagliflozin asociat terapiei optime standard pentru insuficiența cardiacă reduce riscul de spitalizare și mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de eje cție scăzută (FEVS  $\leq 40\%$ ), indiferent de prezența sau absența diabetului zaharat tip 2. Totodată, este dovedită ameliorarea calității vieții și reducerea simptomatologiei la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de eje cție scăzută.

**Implicații practice:** Asistăm la o schimbare în schemele de tratament ale pacientului cu insuficiență cardiacă și fracție de eje cție scăzută, prin noua terapie cu inhibitori de SGLT2. Eficiența și utilitatea la pacientul non-diabetic generează implicații clinice potențial imense inhibitorii de SGLT2, și în particular dapagliflozin, par a depăși titlul de medicamente antidiabetice și constituie o nouă abordare a managementului global al insuficienței cardiace.

---

Vlad Vintilă, Alexandra Chitroceanu, Spitalul Universitar de Urgență, București.

---



## Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure (EMPEROR-Reduced Trial)

**Autori:** Packer M, Anker SD, Butler J, et al. (EMPEROR-Reduced Trial Investigators).

**Referință bibliografică:** N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.

**Patologia:** insuficiență cardiacă.

**Scopul studiului:** Să evalueze influența tratamentului cu empagliflozin pe evenimentele adverse cardiace și renale la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC).

**Design-ul studiului:** Studiu randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, placebo-controlat.

**Pacienți:** Au fost urmăriți 7220 de pacienți. Dintre aceștia, 3730 de pacienți au fost randomizați 1:1 în două grupuri: un grup de 1863 de pacienți care au primit tratament cu empagliflozin și un grup de 1867 de pacienți care au primit placebo, în plus față de tratamentul standard, optim pentru insuficiența cardiacă.

**Criterii de includere:** Pacienții adulți cu vârsta  $\geq 18$  ani, cu insuficiență cardiacă cronică (în clasa funcțională II, III și IV NYHA) și cu fracție de ejeție  $\leq 40\%$  au fost eligibili pentru studiu. Toți pacienții au primit tratament pentru IC conform ghidurilor în vigoare, incluzând tratament medicamentos cu diuretice, inhibitori ai sistemului renină-angiotensină și neprilysin, betablocante, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi și, când a fost necesară, terapie intervențională cu device-uri.

Intenția studiului a fost să înroleze pacienți la risc înalt de a dezvolta un eveniment sever de insuficiență cardiacă. Ca atare, numărul de pacienți cu FEVS  $\geq 30\%$  a fost limitat prin introducerea drept criteriu de eligibilitate suplimentară: fie 1) istoric de internare pentru IC decompensată în ultimele 12 luni, sau 2) un nivel de NT-pro BNP de minim 600 pg/dl la pacienții cu FEVS  $\leq 30\%$ , minim 1000 pg/ml la pacienții cu FEVS între 31-35% și de minim 20.500 pg/ml la pacienții cu FEVS între 36-40%. Intervalele limită ale nivelurilor serice de NT-proBNP au fost dublate la pacienții cu fibrilație atrială.

**Durata de urmarire:** Durata mediană de urmărire a fost de 16 luni.

**Regimurile terapeutice comparate:** 10 mg empagliflozin vs. placebo, adăugat la terapia standard, optimă pentru IC.

### Obiectivele:

**Obiectivul primar** al studiului a fost un eveniment compus din deces de cauză cardiovasculară sau spitalizare pentru insuficiența cardiacă - prim eveniment după înrolarea în studiu.

**Obiectivele secundare** ale studiului au fost:

- 1) evenimente de insuficiență cardiacă decompensată cumulate (prim eveniment și evenimente recurente);
- 2) declinul în rata de filtrare glomerulară în timpul tratamentului. Obiectivele legate de siguranță au vizat întreruperea medicației de studiu ca urmare a unui eveniment advers sever.

**Rezultate:** Pe durata perioadei de urmărire, au apărut 361 de evenimente primare în grupul cu empagliflozin (la 19,4% din 1863 de pacienți) și 462 de evenimente primare în grupul placebo (24,7% din 1867 de pacienți) (HR 0,75; 95% CI 0,65-0,86;  $p < 0,001$ ). Efectul empagliflozin pe evenimentele adverse primare a fost independent de prezența/absența diabetului zaharat. Numărul total de spitalizări pentru IC a fost mai mic în grupul cu empagliflozin compa-

rativ cu grupul placebo (HR 0,70; 95% CI 0,58-0,85;  $p < 0,001$ ). Rata anuală de declin a RFG a fost mai mică în grupul cu empagliflozin decât în grupul placebo (0,55 vs. -2,28 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> suprafață corporală pe an,  $p < 0,001$ ). Mai mult, pacienții cu empagliflozin au avut un risc mai mic de evenimente adverse renale. Infecțiile asimptomatice de tract genito-urinar au fost mai frecvente în grupul cu empagliflozin.

**Concluzii:** Pacienții cu insuficiență cardiacă cu FEVS  $< 40\%$ , care au primit empagliflozin, pe lângă tratamentul standard optim pentru insuficiența cardiacă, au avut risc mai mic de deces cardiovascular și spitalizare pentru insuficiența cardiacă comparativ cu grupul placebo, independent de prezența sau absența diabetului zaharat.

**Implicații practice:** Pe lângă terapia cu blocanți ai sistemului renină-angiotensină/neprylisin, inhibitorii de SGLT2 reprezintă o nouă clasă terapeutică cu impact pe mortalitate și morbiditate la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă. Deși prin mecanisme încă necunoscute, eficiența acestora și la pacienții non-diabetici cu insuficiență cardiacă generează implicații clinice deosebite, întrucât inhibitorii de SGLT2 pot deveni o nouă clasă recomandată pentru managementul global în insuficiența cardiacă.

Sorina Mihăilă Baldea, Spitalul Universitar de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

## Dapaglifozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

**Autori:** Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. (DECLARE-TIMI 58 Investigators).

**Referință bibliografică:** N Engl J Med. 2019 Jan 24; 380(4): 347–57.

**Patologia:** boală aterosclerotică, insuficiență cardiacă.

**Scopul studiului:** Să investigheze siguranța și eficiența din punct de vedere cardiovascular și renal a dapaglifozinei versus placebo la pacienții cu diabet zaharat (DZ) tip 2 și boală aterosclerotică cardiovasculară diagnosticată sau la risc pentru aceasta.

**Design-ul studiului:** Multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, randomizat, de faza 3b.

**Pacienți:** 17.160 de pacienți cu DZ tip II, dintre care 6974 de pacienți (40,6%) cu boală cardiovasculară aterosclerotică cunoscută (cohorta de prevenție secundară) și 10.168 de pacienți (59,4%) cu multipli factori de risc pentru boala cardiovasculară aterosclerotică (cohorta de prevenție primară). Pacienții au fost înrolați în 882 de centre din 32 de țări.

**Criterii de includere:** Vârsta  $\geq 40$  de ani pentru participanții cu boală cardiovasculară aterosclerotică cunoscută (definită ca boală coronariană ischemică, boală cerebrovasculară ischemică sau boală arterială periferică) sau bărbați cu vârsta  $\geq 55$  de ani, respectiv femei cu vârsta  $\geq 60$  de ani, cu  $\geq 1$  factor de risc cardiovascular tradițional (hipertensiune, dislipidemie, fumător), diabet zaharat tip II, hemoglobină glicozilată (HbA1c)  $\geq 6,5\%$  și  $< 12\%$ , RFG  $\geq 60$  ml/min.

**Criterii de excludere:** Tratament cu pioglitazonă sau rosiglitazonă, tratament anterior cu inhibitor de co-transportor sodiu-glucoză 2 (SGLT2-i), corticoterapie, evenimente cardiovasculare recente (<8 săptămâni anterior randomizării), hipertensiune arterială necontrolată la randomizare, DZ tip I, istoric de cancer vezical, istoric de malignitate în ultimii 5 ani, cistită cronică și/sau infecții de tract urinar recurente, speranță redusă de viață, graviditate, non-complianță preconizată, HbA1c <6,5% sau  $\geq 12\%$ , hepatocitoliză, hiperbilirubinemie, RFG <60 ml/min, hematurie.

**Durata de urmărire:** Durata mediană de urmărire a fost de 4,2 ani.

**Regimurile terapeutice comparate:** Tratamentul activ-controlat a inclus dapaglifozină, 10 mg/zi versus placebo. Pacienții din ambele brațe au primit medicație standard pentru diabet zaharat tip II, comorbidități și factori de risc cardiovascular.

### Obiectivele principale și secundare urmărite:

**Obiectivul primar** de siguranță a constat în evenimente cardiovasculare adverse majore (MACE), definite prin deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic. Cele două obiective primare de eficacitate au fost MACE și un compozit format din deces de cauză cardiovasculară și spitalizare pentru insuficiență cardiacă.

#### Obiective secundare de eficacitate:

- 1) un obiectiv compozit format din scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) cu peste 40%, boală renală terminală nou instalată sau deces de cauză cardiovasculară sau renală;
- 2) deces de orice cauză.

**Rezultate:** Vârsta medie a pacienților a fost de  $64,0 \pm 6,8$  ani, 37,4% (6422 / 17.160) fiind femei. Durata mediană a diagnosticului de DZ tip II a fost de 11 (6,0-16,0) ani, cu o valoare medie a HbA1c de  $8,3 \pm 1,2\%$ . Valoarea medie a RFG a fost de 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 45% din pacienți având RFG între 60-90 ml/

min./1,73 m<sup>2</sup>. Înainte de înrolare, 10% din pacienți aveau istoric de IC. În ceea ce privește tratamentul antidiabetic la momentul înrolării, 41% din pacienți se aflau sub insulinoterapie, iar 82% urmau tratament cu metformin. Totodată, 75% din pacienți aveau tratament hipolipemiant (statină și/sau ezetimib) și 81,3% aveau tratament cu inhibitor de enzimă de conversie sau sartan. De menționat că nu au existat diferențe semnificative între cele două loturi în ceea ce privește caracteristicile de bază.

Dapagliflozina a îndeplinit obiectivul primar de siguranță vs. placebo în ceea ce privește MACE (8,8% vs. 9,4%, HR 0,93; 95% CI 0,84-1,03,  $p<0,001$  pentru non-inferioritate). Cât despre eficiență, tratamentul cu dapagliflozină a dus la o rată a mortalității de cauză cardiovasculară sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă cu 17% mai redusă decât placebo (4,9% vs. 5,8%; HR 0,83; 95% CI 0,73-0,95;  $p=0,005$ ). De menționat că nu există diferențe între grupuri în privința ratei mortalității de cauză cardiovasculară (HR 0,98; 95% CI 0,82-1,17), diferența obiectivului primar de eficacitate compozit fiind cauzată de rata scăzută de spitalizare pentru insuficiență cardiacă în grupul sub dapagliflozină (HR 0,73; 95% CI 0,61-0,88;  $p<0,005$ ). În plus, eficacitatea dapagliflozinei în ceea ce privește mortalitatea cardiovasculară sau spitalizarea pentru insuficiență cardiacă se menține atât în subgrupul de pacienți cu boală cardiovasculară aterosclerotică cunoscută (7,8% vs. 9,3%; HR 0,83; 95% CI 0,71-0,98), cât și în subgrupul de pacienți cu factori de risc pentru ateroscleroză (2,8% vs. 3,4%; HR 0,84; 95% CI 0,67-1,04).

În ceea ce privește obiectivele secundare ale studiului, incidența obiectivului compozit renal a fost 4,3% în grupul sub dapagliflozină și 5,6% în grupul placebo (HR 0,76; 95% CI 0,67-0,87), iar mortalitatea de orice cauză a fost similară între grupuri (6,2% vs. 6,6%; HR 0,93; 95% CI 0,82-1,04). În ceea ce privește reacțiile adverse, un procent mai scăzut de evenimente adverse majore s-au înregistrat în grupul sub dapagliflozină (hipoglicemie severă, injurie renală acută sau cancer vezical). Rata amputațiilor, fracturilor, deshidratării sau

hipersensibilității au fost similare între grupuri. Cetoacidoza diabetică (0,3% vs. 0,1%; HR 2,18; 95% CI 1,10-4,30;  $p=0,02$ ) și infecțiile genito-urinare (0,9% vs. 0,1%; HR 8,36; 95% CI 4,19-16,68;  $p<0,001$ ) au fost mai frecvente în grupul sub dapagliflozină vs. placebo.

**Concluzii:** Studiul DECLARE-TIMI 58 a arătat că dapagliflozina este non-inferioară față de placebo în ceea ce privește obiectivul primar de siguranță al evenimentelor cardiovasculare adverse majore. Într-o populație heterogenă de pacienți cu DZ tip II, cu sau fără boală aterosclerotică dovedită, tratamentul cu dapagliflozină a dus la o rată semnificativ mai scăzută de deces de cauză cardiovasculară sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă vs. placebo. Acest efect favorabil ar putea fi explicat prin rolul diuretic al SGLT2-i la nivel renal. Totodată, terapia cu SGLT2-i a redus semnificativ riscul de evenimente adverse renale.

**Implicații practice:** Rezultatele acestui studiu propun o schimbare de paradigmă de la tratamentul factorilor de risc pentru ateroscleroză către factorii de risc pentru insuficiența cardiacă. Inhibitorul de SGLT2 nu s-a dovedit eficient în scăderea evenimentelor cardiovasculare adverse majore (infarct miocardic, AVC ischemic, deces de cauză cardiovasculară), dar a dus la o scădere consistentă a spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă la pacientul diabetic. Luând în considerare faptul că diabetul zaharat este al treilea cel mai important predictor pentru insuficiența cardiacă după hipertensiunea arterială și infarctul miocardic, și că în populația studiată doar 10% din pacienți aveau insuficiență cardiacă preexistentă, se poate considera că inhibitorul de SGLT2 reprezintă o potențială strategie de tratament atât în prevenția cât și în încetinirea progresiei insuficienței cardiace la pacientul diabetic.

Claudiu Stoicescu, Cosmin Stuparu, Spitalul Universitar de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

## Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. The DEFINE-HF Trial

**Autori:** Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. (The DEFINE-HF investigators).

**Referință bibliografică:** Circulation 2019 Oct 29; 140(18): 1463-1476.

**Patologia:** insuficiență cardiacă.

**Scopul studiului:** Să investigheze efectele inhibitorilor cotransportorului 2 de sodiu-glucoză la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) cu fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă cu sau fără diabet zaharat (DZ).

**Design-ul studiului:** Design multicentric, randomizat, controlat, desfășurat pe o perioadă de 12 săptămâni.

**Pacienți:** Analiza a inclus 263 de pacienți diagnosticați cu IC cu fracție de ejeție a ventriculului stâng  $\leq 40\%$ , cu sau fără DZ, aflați în clasa NYHA II și III, cu valori crescute ale peptidelor natriuretice atriale și cu rata de filtrare glomerulară  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Durata de urmărire:** 12 săptămâni.

**Regimurile terapeutice comparate:** Dapagliflozin 10 mg/zi vs. placebo. Pacienții din ambele brațe au primit medicație standard pentru insuficiență cardiacă.



## Obiectivele principale și secundare urmărite:

### Obiectivele primare ale studiului au fost:

- 1) valoarea medie a NTproBNP la finalul studiului;
- 2) proporția pacienților care au avut o creștere cu cel puțin 5 puncte a scorului chestionarului Kansas City de IC și o scădere cu cel puțin 20% a valorii NT-pro-BNP la sfârșitul studiului.

**Rezultate:** Toți pacienții au avut IC cronică, fără decompensări/acuteizări pe perioada studiului. Nu au existat diferențe semnificative statistice în ceea ce privește valoarea NTproBNP între cele două brațe (dapagliflozin și placebo) la 6 și 12 săptămâni (1133 pg/dL vs. 1191 pg/dL,  $p=0,43$ ). Un procent de 61,5% dintre pacienții tratați cu dapagliflozin și 50,4% dintre pacienții care au primit placebo au îndeplinit obiectivul primar la finalul studiului, indiferent de prezența sau absența DZ (OR ajustat 1,8; 95% CI 1,03-3,06;  $p=0,039$ ). Contribuția celor două obiective a fost asemănătoare: îmbunătățirea scorului la chestionarul Kansas City de IC 42,9 vs. 32,5% (OR ajustat 1,73; 95% CI 0,98-3,05) și reducerea NTproBNP 44,0 vs. 29,4% (OR ajustat 1,9; 95% CI 1,1-3,3).

**Concluzii:** La pacienții cu IC cu fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă, utilizarea de dapagliflozin alături de terapia standard pentru IC timp de 12 săptămâni nu a influențat valoarea medie a NTproBNP, dar a determinat o ameliorare semnificativă a statusului clinic al pacienților, bazat pe calitatea vieții și nivelul de peptide natriuretice. În plus, beneficiul dapagliflozinei la pacienții cu IC a fost dovedit indiferent de statusul glicemic (diabetici sau nondiabetici).

**Implicații practice:** Pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție a ventriculului stâng scăzută, cu sau fără diabet zaharat, beneficiază în urma adăugării de dapagliflozin la terapia standard cardiovasculară de o ameliorare a statusului clinic, bazat pe creșterea calității vieții și scăderea nivelului peptidelor natriuretice.

Diana Mihalcea, Spitalul Universitar de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

## Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System: the FIX-HF-5C2 Study

**Autori:** Wiegand P, Chan R, Jost C, et al.

**Referință bibliografică:** Circ. Heart Fail. 2020 Apr; 13(4): e006512.

**Patologia:** insuficiență cardiacă.

**Scopul studiului:** Testarea performanței, siguranței și efectului clinic în insuficiența cardiacă (IC) ale unui nou sistem de modulare a contractilității miocardice (MCM) – *Optimizer Smart System* – care utilizează două sonde.

**Design-ul studiului:** FIX-HF-5C2 este un studiu prospectiv, multicentric, cu un singur braț de înrolare, care a inclus pacienți cu IC clasa III sau IV NYHA ambulatorie, cu peste 90 de zile de tratament specific pentru IC conform ghidurilor, fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS)  $\geq 25\%$  și  $\leq 45\%$ , fără indicație de terapie de resincronizare, care au fost implantați cu dispozitive MCM, tip *Optimizer Smart System* cu două sonde.

**Pacienți:** 60 de pacienți din 7 centre (6 din Statele Unite ale Americii și 1 din Germania), cărora le-a fost implantat dispozitiv MCM *Optimizer Smart System* cu două sonde.

**Criterii de includere:** Vârsta peste 18 ani, IC clasă III sau IV NYHA în ciuda a cel puțin 90 de zile de tratament specific pentru IC, tratament medicamentos

de IC cu doze stabile cu cel puțin 30 de zile anterior înrolării, FEVS  $\geq 25\%$  și  $\leq 45\%$  măsurată prin ecocardiografie, defibrilator automat implantabil dacă era indicat, dar pacienți fără indicație de terapie de resincronizare.

**Criterii de excludere:**  $VO_2 < 9$  sau  $> 20$  ml  $O_2$  per kg; pacienți cu cauză corectabilă de IC (ex. valvulopatii); angină pectorală instabilă în ultimele 30 de zile, angină și/sau modificări ECG la proba de efort de la vizita de includere; spitalizare pentru IC cu necesar de tratament cu diuretic de ansă intravenos, medicație inotrop pozitivă sau hemofiltrare cu 30 de zile anterior; limitarea capacității de efort cauzată de o patologie asociată, alta decât IC; programare pentru revascularizare chirurgicală sau angioplastie percutană (PCI), istoric de revascularizare chirurgicală în ultimele 90 de zile sau PCI în ultimele 30 de zile; infarct miocardic acut în ultimele 90 de zile; terapie de resincronizare; antecedente de transplant cardiac; boală renală în stadiu de hemodializă; proteză mecanică tricuspidiană.

**Durata de urmărire:** Pacienții au fost evaluați la înrolare, la 12 și 24 de săptămâni post-implant.

**Regimurile terapeutice comparate:** Dispozitive MCM cu două sonde (fără sondă atrială, studiul de față, FIX-HF-5C2) comparativ cu dispozitive cu trei sonde (studiu precedent, FIX-HF-5C).

### **Obiectivele principale și secundare:**

**Obiectivul principal de eficiență** (comparativ cu pacienții din FIX-HF-5C, cu dispozitiv MCM cu trei sonde) a fost evaluarea toleranței la efort la 24 de săptămâni prin consumul maxim de oxigen ( $VO_2$ ) la testul de efort cardio-pulmonar și prin aprecierea clasei NYHA.

**Obiectivul principal de performanță** a fost evaluarea numărului mediu de semnale MCM livrate între vizita de două săptămâni și cea finală, comparativ cu studiul FIX-HF-5C.

**Obiectivul principal de siguranță** a fost procentul de pacienți cu complicații legate de dispozitiv în perioada de urmărire. Mortalitatea de orice cauză, mortalitatea cardiovasculară și internările pentru IC au fost, de asemenea, obiective de siguranță urmărite.

**Rezultate:** Din cei 153 de pacienți urmăriți, 60 au îndeplinit criteriile de includere și 59 au completat toate vizitele; 55 dintre aceștia (91,7%) au efectuat testul de efort cardio-pulmonar la 24 de săptămâni. Compararea caracteristicilor de bază între studiul de față (FIX-HF-5C2) și studiul precedent (FIX-HF-5C) a arătat:

- 15% dintre pacienții FIX-HF-5C2 erau în fibrilație atrială permanentă (comparativ cu 0% în FIX-HF-5C,  $p < 0,0005$ ).
- Pacienții din FIX-HF-5C2 au fost mai în vârstă ( $66,3 \pm 8,9$  vs.  $62,8 \pm 11,4$  ani;  $p = 0,049$ ), cu prevalență mai mică a diabetului zaharat (30% vs. 48,8%;  $p = 0,027$ ) și dimensiuni telediastolice ale ventriculului stâng mai reduse ( $57,7 \pm 6,8$  vs.  $60,2 \pm 7,0$  mm;  $p = 0,04$ ) comparativ cu pacienții din FIX-HF-5C.
- FEVS și  $VO_2$  maxim bazal au fost similare între cele două studii, dar pacienții din FIX-HF-5C2 au efectuat exercițiu timp prelungit comparativ cu cei din FIX-HF-5C ( $11,6 \pm 2,9$  vs.  $10,6 \pm 3,1$  minute;  $p = 0,044$ ).
- NTproBNP (care nu a fost evaluat în FIX-HF-5C) a fost minim crescut la evaluarea bazală (511 [219-867] pg/mL) și nu s-a modificat pe parcursul studiului (524 [245-1182] pg/mL) la 24 de săptămâni.
- Medicația pacienților a fost similară între cele două studii, cu excepția utilizării mai frecvente a inhibitorilor de receptor angiotensină/neprilizină și a antiaritmicelelor în FIX-HF-5C2.

**Performanța dispozitivului.** Dispozitivele MCM au fost programate pentru livrarea de terapie 5 ore/zi, distribuit uniform pe durata a 24 de ore. Media livrării

de MCM în cele 24 de săptămâni de studiu a fost echivalentă între cele două studii.

**VO<sub>2</sub> maxim.** VO<sub>2</sub> maxim bazal a fost similar între studiile FIX-HF-5C2 și FIX-HF-5C. În FIX-HF-5C2, însă, VO<sub>2</sub> maxim a crescut progresiv în timp (cu 1,13 ml/kg/min. de la evaluarea bazală la 24 de săptămâni), comparativ cu grupul control FIX-HF-5C (în care a scăzut cu 1,18 ml/kg/min. de la evaluarea bazală la 24 de săptămâni). Obiectivul primar, analiza Bayesiană a diferenței între grupuri, a fost 1,08 (interval de credibilitate Bayesiană 95% ICB: 0,38-1,78) ml/kg/min. la 12 săptămâni, și a crescut la 1,72 (ICB 95%: 1,02-2,42) ml/kg/min. la 24 de săptămâni, ambele cu înaltă semnificație statistică.

**Clasa NYHA.** Clasa funcțională NYHA a fost ameliorată cu cel puțin o clasă la 83,1% dintre pacienții FIX-HF-5C2 la 24 de săptămâni, comparativ cu 42,7% în FIX-HF-5C ( $p < 0,001$ ), a rămas nemodificată la 17% dintre pacienții FIX-HF-5C2 comparativ cu 56% în FIX-HF-5C și s-a agravat la 0% dintre pacienții FIX-HF-5C2 comparativ cu 1% în FIX-HF-5C.

**Obiective de siguranță.** În FIX-HF-5C2 a existat o singură complicație semnificativă (hematom de lojă). Astfel, FIX-HF-5C2 a avut rată de complicații procedurale de 1,7% comparativ cu 10,3% în FIX-HF-5C ( $p = 0,07$ ). Rata de malfuncții de dispozitiv a fost 0% în FIX-HF-5C2 vs. 8,1% în FIX-HF-5C ( $p = 0,03$ ). În FIX-HF-5C2 nu au fost descrise complicații de tip aritmie ventriculară. Nu au existat decese în cele 24 de săptămâni de studiu în FIX-HF-5C2, comparativ cu 4 decese în perioada de studiu în FIX-HF-5C.

**Concluzii:** Dispozitivul Optimizer Smart cu două sonde a redus necesarul de sonde pentru terapia MCM de la trei la două sonde și a permis livrarea MCM la pacienți cu aritmii atriale. Comparativ cu dispozitivul MCM cu trei sonde, dispozitivul cu două sonde a livrat terapie MCM comparabilă ca timp, similară ca eficiență și a ameliorat VO<sub>2</sub> maxim și clasa NYHA. Complicațiile procedurale au fost reduse față de dispozitivul cu trei sonde.

**Implicații practice:** Dezvoltarea sistemului MCM cu două sonde reprezintă un avans în acest tip de terapie pentru pacienții cu IC ce se încadrează în indicații, în special pentru cei cu aritmii atriale persistente/ permanente.

---

Maria-Claudia-Berence Șuran, Andreea Elena Velcea, Spitalul Universitar de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

---

# Impact of Left Ventricular Assist Device Implantation on Mitral Regurgitation: an Analysis from the Momentum 3 Trial

**Autori:** Kanwar MK, Rajagopal K, Itoh A, et al.

**Referință bibliografică:** J Heart Lung Transplant. 2020 Jun; 39 (6): 530-537.

**Patologia:** insuficiență cardiacă.

**Scopul studiului:** Să investigheze efectul implantării unui dispozitiv de asistare mecanică intracardiacă de tip HeartMate II (HMII) sau HeartMate3 (HM3) asupra prezenței și severității insuficienței mitrale la pacienți cu insuficiență cardiacă (IC) severă și efectul pe insuficiența mitrală al dispozitivului implantat asupra prognosticului pe termen lung.

**Design-ul studiului:** Studiu multicentric randomizat 1:1 care compară efectul HMII vs. HM3 la 1020 de bolnavi cu IC severă, cu sau fără IM înainte de implantare, urmăriți timp de 2 ani, privind supraviețuirea și efectele adverse majore, precum: accidentul vascular cerebral, malfuncția de pompă sau reoperare pentru înlocuirea pompei.

**Pacienți:** Din cei 1020 de pacienți incluși în studiul MOMENTUM 3 au fost selectați pentru analiza efectului pe IM 927 de bolnavi, după diverse motive de eliminare, dintre care cele mai importante au fost procedurile de corectare a IM fie înainte, fie după randomizare.

**Durata de urmărire:** 24 de luni.

**Regimurile terapeutice comparate:** A fost studiată evoluția bolnavilor cu IC refractară implantați cu pompă cu levitație magnetică și flux centrifugal (HM3) în comparație cu o pompă cu flux axial (HMII).

**Obiectivele principale și secundare urmărite:** Endpoints caracteristice studiului au fost comparate între cele două grupuri tratate, care au prezentat sau nu IM în momentul înrolării. Frecvența IM reziduale la o lună de la implant a fost, de asemenea, evaluată.

**Obiectivul primar** a fost un endpoint compozit format din supraviețuirea la 2 ani fără accident vascular cerebral dizabilant (cu Scor Rankin modificat  $<3$ ) sau reintervenție pentru a scoate/schimba device-ul în primii doi ani de la implant.

**Obiectivele secundare** ale studiului au fost: apariția accidentului vascular cerebral, apariția fenomenelor trombotice legate sau nu în mod direct de pompă și reoperația, fie pentru a explanta pompa disfuncțională, fie pentru a o înlocui.

**Rezultate:** Au fost implantate 927 de pompe la pacienți care nu avuseseră o procedură prealabilă sau concomitentă de corectare a IM. Dintre aceștia, 403 (43,5%) aveau în momentul implantării pompei o IM semnificativă. La o lună după implantare mai aveau IM 6,2% din pacienții implantați cu HM3 și 14,3% din cei implantați cu HMII (RR 0,43; 95% IC 0,22-0,84;  $p=0,01$ ). IM reziduală la o lună nu a influențat mortalitatea la 2 ani pentru niciunul din tipurile de pompă. Nici IM înainte de implantare nu a influențat mortalitatea la 2 ani sau efectele secundare majore. Analiza multivariată a arătat că prezența IM post-implant este mai frecventă când a existat o IM severă prealabilă, când ventriculul stâng a fost mai dilatat și când s-a folosit varianta HMII de pompă.

**Concluzii:** Insuficiența mitrală reziduală a fost mai frecventă după implantarea HMII în comparație cu HM3, dar în ambele variante ea nu a influențat mor-



talitatea sau efectele secundare majore la 2 ani. IM prealabilă nu a influențat mortalitatea la 2 ani.

**Implicații practice:** Studiul sugerează posibilitatea renunțării la proceduri de corectare a insuficienței mitrale la bolnavi cu insuficiență cardiacă severă ce urmează a primi un dispozitiv de asistare ventriculară mecanică de tip HMII sau HM3.

## Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (studiul PARAGON-HF)

**Autori:** Solomon SD, McMurray JJV, Anand LS, et al. (PARAGON-HF investigators).

**Referință bibliografică:** N Engl J Med 2019; 381: 1609-1620.

**Patologia:** insuficiență cardiacă.

**Scopul studiului:** Să investigheze efectul sacubitril/valsartan asupra spitalizării pentru insuficiență cardiacă și a decesului de cauze cardiovasculare la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată (HFpEF).

**Design-ul studiului:** Studiu multicentric, dublu-orb, activ-randomizat și controlat.

**Pacienți:** Analiza a inclus 4822 de pacienți cu HFpEF randomizați 1:1 pe sacubitril/valsartan sau valsartan. Pacienții au fost înrolați în 848 de centre din 43 de țări, pe durata a 3 ani.

**Durata de urmărire:** 35 de luni (dispersie 30-41).

**Regimurile terapeutice comparate:** După înrolare, toți pacienții au primit tratament cu valsartan, jumătate din doza țintă, ulterior sacubitril/valsartan, jumătate din doza țintă pentru evaluarea criteriilor de siguranță. Tratamentul activ-controlat a inclus sacubitril/valsartan 97/103 mg de 2 ori/zi vs. valsartan 160 mg de 2 ori/zi. În afara acestei comparații, pacienții din ambele brațe au primit medicație standard pentru insuficiență cardiacă. A fost oprită orice medicație cu efect asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, cu excepția anatagoniștilor de receptor mineralocorticoid [MRA].

## Obiectivele principale și secundare urmărite:

**Obiectivul primar** a fost compus din numărul de spitalizări pentru insuficiență cardiacă și decese de cauze cardiovasculare. S-au evaluat și componentele obiectivului primar explorate individual, precum și obiective secundare: ameliorarea clasei funcționale NYHA, agravarea funcției renale, ameliorarea scorului KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) la 8 luni și siguranța tratamentului.

**Criterii de includere:** Vârsta  $\geq 50$  de ani, insuficiență cardiacă clasa NYHA  $\geq 2$  sau simptome sugestive de insuficiență cardiacă ce au necesitat tratament diuretic în ultimele 30 de zile, fracție de ejeecție a ventriculului stâng  $\geq 45\%$  (evaluată în ultimele 6 luni), nivel al NTproBNP  $> 300$  pg/ml sau  $> 900$  pg/ml la pacienții cu flutter sau fibrilație atrială (iar pentru cei spitalizați pentru insuficiență cardiacă în ultimele 9 luni: NTproBNP  $> 200$  pg/dl sau  $> 600$  pg/dl dacă asociau și fibrilație atrială sau flutter) sau dovada bolii structurale cardiace (dilatatare atrială stângă sau hipertrofie ventriculară stângă).

**Criterii de excludere:** Gravitate, malignitate, speranță redusă de viață, hipersensibilitate la produsul investigațional sau la IEC sau BRA, istoric de angioedem, expunere anterioară la produsul investigațional, hipotensiune arterială  $< 110$  mmHg TA sistolică la screening sau  $< 100$  mmHg TA sistolică la randomizare, hipertensiune arterială  $\geq 180$  mmHg TA sistolică la screening sau  $> 150$  mmHg, dar  $< 180$  mmHg TA sistolică la screening sub tratament cu 3 sau mai multe antihipertensive, o rată de filtrare glomerulară  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> suprafață corporală (screening sau randomizare) sau o scădere a filtrării glomerulare  $> 35\%$  între screening și randomizare, stenoză bilaterală de arteră renală, hiperpotasemie  $> 5,2$  mmol/L la screening (sau  $> 5,4$  mmol/L la randomizare); insuficiență hepatică (transaminaze peste 3 x limita superioară a normalului, bilirubina  $> 1,5$  mg/dl); deficite metabolice sau de absorbție; orice evaluare anterioară a fracției de ejeecție a ventriculului stâng  $< 40\%$ , decompensare acută a insuficienței cardiace care să necesite terapie agresivă cu diuretic, vasodilatator

și/sau inotrop pozitiv; alte cauze de dispnee (bronhopatie cronică obstructivă, hipertensiune pulmonară, anemie, obezitate), istoric de cardiomiopatie dilatativă, miocardită virală, cardiopatie indusă de chimioterapie, patologie primară a cordului drept, pericardită constrictivă, cardiopatie hipertrofică obstructivă, boli infiltrative cardiace; valvulopatii semnificative hemodinamic; accident vascular cerebral inclusiv tranzitor sau intervenție la nivel carotidian în ultimele 3 luni;

**Rezultate:** Au fost înregistrate 894 de evenimente primare (690 de spitalizări pentru insuficiență cardiacă și 204 decese de cauză cardiovasculară) la 526 de pacienți din grupul sacubitril/valsartan și 1009 evenimente (797 de spitalizări pentru insuficiență cardiacă și 212 decese de cauză cardiovasculară) la 557 de pacienți aflați sub tratament cu valsartan (RR 0,87; 95% CI: 0,75-1,01;  $p=0,06$ ). Diferențele nu au fost semnificative statistic.

Un procent mai mare de pacienți din grupul sacubitril/valsartan a înregistrat o îmbunătățire a scorului KCCQ de cel puțin 5 puncte (33,0% vs. 29,6%; OR 1,30; 95% CI 1,04-1,61). În grupul sacubitril/valsartan 15,0% dintre pacienți au prezentat o ameliorare a clasei funcționale NYHA la 8 luni, 76,3% nu au avut nicio modificare și 8,7% au prezentat o agravare a clasei funcționale, comparativ cu 12,6%, 77,8% și respectiv 9,6% în grupul valsartan (OR 1,45; 95% CI 1,13-1,86). Agravarea funcției renale a apărut la 33 de pacienți (1,4%) din grupul sacubitril/valsartan și la 64 de pacienți (2,7%) din grupul valsartan (HR 0,50; 95% CI 0,33-0,77). Pacienții din grupul sacubitril/valsartan au avut o incidență mai mare a hipotensiunii arteriale, dar probabilitate mai mică de creștere a creatininei sau potasiului seric. Între cele 12 subgrupuri predefinite, posibile beneficii ale tratamentului cu sacubitril/valsartan sunt mai evidente la pacienții cu fracție de ejeție mai redusă și la femei.

**Concluzii:** Terapia combinată sacubitril/valsartan adresată pacienților cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție prezervată a ventriculului stâng nu a determinat o scădere semnificativă a ratei de spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauze cardiovasculare.

**Implicații practice:** Beneficiul cunoscut al tratamentului combinat sacubitril/valsartan la pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție ventriculară stângă, coroborat cu datele prezentate în acest studiu deschide posibilitatea de explorare a efectului sacubitril/valsartan la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeecție modificată, dar care nu poate fi încadrată ca redusă.

Ana-Maria Vintilă, Spitalul Clinic Coltea, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

Mihaela Horumbă, Spitalul Clinic Coltea, București.

## Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction – VICTORIA Trial

**Autori:** Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. (VICTORIA Study Group).

**Referință bibliografică:** N Engl J Med 2020; 382 (20): 1883–1893.

**Patologia:** insuficiență cardiacă.

**Scopul studiului:** Să investigheze efectul vericiguat asociat tratamentului standard la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă (HFrEF) și istoric recent de spitalizare sau necesar de terapie diuretică intravenoasă.

**Design-ul studiului:** Multinațional, multicentric, dublu-orb, activ-randomizat și placebo-controlat. După obținerea consimțământului, pacienții au intrat într-o perioadă de screening (0-30 de zile), fără o perioadă de run-in. Doza inițială de vericiguat a fost de 2,5 mg, crescută ulterior în funcție de valorile tensiunii arteriale și simptomatologie.

**Pacienți:** Studiul s-a desfășurat în 616 centre din 42 de țări și a inclus 6857 de pacienți în faza de screening, dintre care 5050 au fost ulterior randomizați 1:1 pe brațul cu tratament activ sau pe brațul placebo. În cadrul brațului cu tratament activ, doza inițială de vericiguat a fost de 2,5 mg, creșterea ulterioară a dozelor la 5 mg și respectiv doza țintă de 10 mg fiind făcută în orb, în funcție de valorile tensiunii arteriale și simptomelor.

**Durata de urmărire:** Durata mediană de urmărire a fost de 10,8 luni.

**Regimurile terapeutice comparate:** Tratamentul activ-controlat a inclus vericiguat 2,5/5/10 mg vs. placebo.

## **Obiectivele principale și secundare urmărite:**

**Obiectivul principal** compozit a fost reprezentat de intervalul de timp până la mortalitatea de cauză cardiovasculară și spitalizarea pentru decompensarea insuficienței cardiace.

**Obiectivele secundare** urmărite au fost: intervalul de timp până la apariția mortalității de cauză cardiovasculară, intervalul până la spitalizare determinată de decompensarea insuficienței cardiace, intervalul până la mortalitatea de orice cauză, numărul de evenimente adverse, apariția hipotensiunii simptomatice sau sincopelor.

**Criterii de includere:** Vârsta  $\geq 18$  ani, istoric de insuficiență cardiacă clasa NYHA II-IV sub tratament standard înainte de episodul de decompensare, istoric recent de spitalizare pentru insuficiență cardiacă (în ultimele 6 luni) sau tratament diuretic intravenos (în ultimele 3 luni), niveluri crescute ale BNP  $\geq 300$  pg/ml la pacienții aflați în ritm sinusal și  $\geq 500$  pg/ml la pacienții aflați în fibrilație atrială, niveluri crescute ale NTproBNP  $\geq 1000$  pg/ml la pacienții aflați în ritm sinusal și  $\geq 1600$  pg/ml la cei aflați în fibrilație atrială – în ultimele 30 de zile, FEVS  $< 45\%$  evaluată în ultimele 12 luni, în cazul femeilor – paciente fără potențial reproductiv sau care sunt de acord să utilizeze metode contraceptive.

**Criterii de excludere:** Instabilitate clinică la momentul randomizării, utilizarea sau posibil necesar de utilizare a nitraților cu acțiune lungă, inhibitorilor de fosfodiesterază 5 (vardenafil, tadalafil, sildenafil) și al stimulatoarelor solubili de guanilat ciclaza (riociguat), pacienți aflați pe lista de transplant cardiac, pacienți cu necesar de suport inotrop intravenos sau propuși pentru implantarea unui dispozitiv de asistare VS, pacienți cu valvulopatie cu indicație chirurgicală sau în primele 3 luni post-intervenție, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, miocardită acută, amiloidoză, sarcoidoză, cardiomiopatie Takotsubo, endocardită,

pericardită constrictivă, cardiomiopatie tahiaritmică sau tahiaritmii necontrolate, cardiomiopatie post-transplant, cardiopatii congenitale, istoric recent de sindrom coronarian acut, revascularizare coronariană sau necesar de revascularizare la momentul randomizării, stenoze carotidiene simptomatice, istoric recent de AIT sau AVC, necesar de oxigenoterapie la domiciliu, boală renală cu eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau în program de dializă, insuficiență hepatică sau encefalopatie hepatică, criterii generale legate de graviditate, malignitate, speranță redusă de viață, hipersensibilitate la produsul investigațional, expunere anterioară la produsul investigațional.

**Rezultate:** Caracteristicile generale ale celor două grupuri au fost similare. Vârsta medie a pacienților a fost de 64 de ani, 24% fiind de sex feminin. La înrolare, 40% dintre pacienți erau încadrați în clasa NYHA III, iar FEVS medie a pacienților din studiu a fost de 29%. Un procent de 60% dintre pacienți aveau tratament preexistent cu asocierea de betablocant, blocant de receptori mineralocorticoizi și un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau sartan. 15% dintre pacienți primeau un inhibitor de receptor de angiotensină – neprilisină, iar 32% din pacienți aveau fie un defibrilator automat implantabil, fie un pacemaker bicameral, fie ambele.

Obiectivul compozit primar a fost înregistrat la 35,5% dintre pacienții ce au primit vericiguat și 38,5% din pacienții pe placebo (HR 0,90; 95% CI 0,82-0,98, p=0,02). Spitalizări pentru insuficiență cardiacă au fost înregistrate la 27,4% din pacienții pe vericiguat și 29,6% din pacienții pe placebo (HR 0,90, 95% CI 0,81-1,00). Mortalitatea între grupuri a fost similară (16,4% vericiguat vs 17,5% placebo, HR 0,93, 95% CI 0,81-1,06). Obiectivul compozit de mortalitate de orice cauză sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă a fost raportat la 37,9% din pacienții pe vericiguat și la 40,9% din cei din grupul placebo (HR 0,90; 95% CI 0,83-0,98, p=0,02). Aderența la tratament a fost foarte bună, peste 89% din pacienții incluși primind doza țintă de 10 mg de vericiguat la 12 luni de tratament.



Rata evenimentelor adverse majore a fost similară între grupuri (32,8% în grupul cu vericiguat vs. 34,7% în grupul placebo). Frecvențele hipotensiunii arteriale simptomatice (9,1% în grupul pe vericiguat vs. 7,9% în grupul placebo,  $p=0,12$ ) și a sincopei (4,0% în grupul vericiguat vs. 3,5% în grupul placebo,  $p=0,30$ ) au fost similare între cele 2 brațe de tratament.

**Concluzii:** Pacienții pe vericiguat au avut o rată mai mică de deces de cauză cardiovasculară sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă comparativ cu placebo. Beneficiul a fost observat începând cu luna 3 de tratament și s-a menținut pe întreaga perioadă de urmărire. Numărul de pacienți ce necesită tratament pentru a preveni un eveniment (NNT) este de 24.

Deși ratele de reducere a evenimentelor majore au fost mai mici comparativ cu cele din alte trialuri importante ce au inclus pacienți cu insuficiență cardiacă și FEVS scăzută (ex. PARADIGM-HF sau DAPA-HF), autorii notează numărul de pacienți NYHA III și valoarea de bază a NTproBNP mai crescute comparativ cu trialurile similare, rata anuală absolută de reducere a riscului pentru un eveniment major fiind similară cu acestea.

**Implicații practice:** Datele din studiul VICTORIA au arătat beneficiile aduse de tratamentul cu vericiguat la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă NYHA II-IV și fracție de ejeție redusă, cu un profil de siguranță favorabil. Introducerea în practica clinică a vericiguat va aduce informații interesante, ținând cont și de utilizarea din ce în ce mai crescută a medicației concomitente de generație nouă (ex. sacubitril-valsartan sau inhibitori SGLT-2) în tratamentul acestor pacienți, alături de clasele standard de tratament.

Alexandru Cotoban, Vladimir Bratu, Spitalul Universitar de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.





