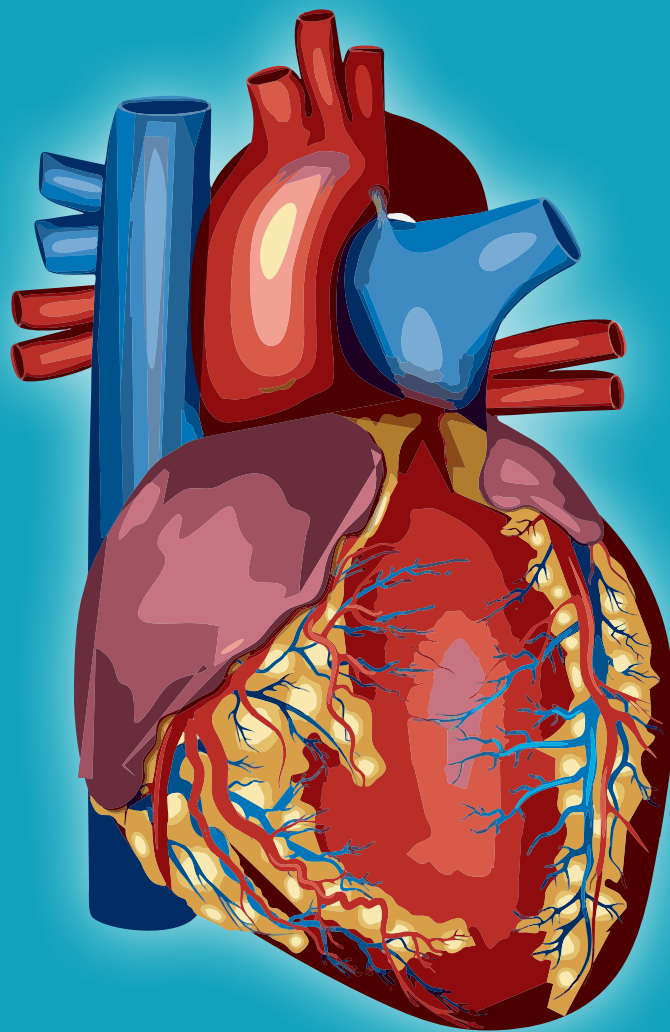


# NOUȚĂȚI *în cardiologie*



**Editori:**  
**Bogdan Alexandru POPESCU**  
**Elisabeta BĂDILĂ**

**2022**



**ONLINE**

[www.adresarevistei.ro](http://www.adresarevistei.ro)



# NOUTĂȚI în cardiologie

© Toate drepturile editoriale aparțin Societății Române de Cardiologie.

## COORDONATORI GRUPURI DE LUCRU DIN CADRUL SRC (MANDATUL 2020-2023):

### **Aritmii, Electrofiziologie și Dispozitive Implantabile**

Dragoș Cozma – Președinte, Ștefan Bogdan – Secretar

### **Ateroscleroză și Aterotromboză**

Ștefania Lucia Magda – Președinte, Dana Emilia Man – Secretar

### **Cardiologie de Urgență**

Valentin Chioncel – Președinte, Alexandru Nechita – Secretar

### **Cardiologie Intervențională**

Cristian Udroui – Președinte, Lucian Călmâc – Secretar

### **Cardiologie Pediatrică și Boli Cardiace Congenitale**

Eliza Cintează – Președinte, Cristina Rădulescu – Secretar

### **Cardiologie Preventivă și Recuperare Cardiovasculară**

Iulia Kulcsar – Președinte, Mihaela Suceveanu – Secretar

### **Cardiopatie Ischemică**

Dan Deleanu – Președinte, Răzvan Constantin Șerban – Secretar

### **Ecocardiografie și Alte Metode Imagistice**

Sorina Mihăilă Baldea – Președinte, Maria Magdalena Gurzun – Secretar

### **Hipertensiune Arterială**

Ana-Maria Vintilă – Președinte, Ana-Maria Balahura – Secretar

### **Insuficiență Cardiacă**

Antoni Petriș – Președinte, Vlad Vintilă – Secretar

# **NOUȚĂȚI** *în cardiologie*

## **CAPITOLE PREZENTATE SI DISCUTATE DE:**

**Ionel ARMAT**, București

**Ana-Maria BALAHURA**, București

**Adrian BĂLAN**, București

**Vlad BĂTĂILĂ**, București

**Sorina Mihăilă BÂLDEA**, București

**Carmen C. BELADAN**, București

**Lucian CĂLMĂC**, București

**Andreea CĂLIN**, București

**Valentin CHIONCEL**, București

**Eliza CINTEZĂ**, București

**Alexandru G. COTOBAN**, București

**Ruxandra DRĂGOI**, București

**Ioana Adriana GHIORGHIU**, București

**Cosmin GORA**, București

**Maria-Magdalena GURZUN**, București

**Mihaela HORUMBĂ**, București

**Diana IANCU**, București

**Ștefania Lucia MAGDA**, București

**Radu Ștefan MIFTODE**, Iași

**Diana MIHALCEA**, București

**Ovidiu MITU**, Iași

**Ștefan-Ionuț MOROI**, București

**Alexandru NECHITA**, București

**Claudia NIȚU**, București

**Cătălin PESTREA**, Brașov

**Antoni Octavian PETRIȘ**, Iași

**Bogdan A. POPESCU**, București

**Cristina-Ramona RĂDULESCU**, București

**Alina SCRIDON**, Târgu-Mureș

**Elisa ȘERBAN**, București

**Dan ȘTEFAN**, București

**Radu VĂTĂȘESCU**, București

**Dragos VINEREANU**, București

**Ana-Maria VINTILĂ**, București

**Cristiana VOICU**, București

# cuprins

interactiv



Prefață .....	6
<b>ARITMI, ELECTROFIZIOLOGIE ȘI DISPOZITIVE IMPLANTABILE</b>	
Stimularea cardiacă fiziologică .....	7
<b>ATEROSCLEROZĂ ȘI ATEROTROMBOZĂ</b>	
Noutăți în tratamentul dislipidemiei-update 2021-2022 .....	17
Abordări terapeutice actuale în ateroscleroză in loc de Noutăți în cardiologie 2022 .....	23
<b>CARDIOLOGIE EXPERIMENTALĂ</b>	
Mecanismele implicate în complicațiile cardiovasculare asociate infecției cu SARS-CoV-2 .....	28
Următoarea frontieră în insuficiența cardiacă: transplantul de cord animal la om .....	34
<b>CARDIOLOGIE PEDIATRICĂ ȘI BOLI CARDIACE CONGENITALE</b>	
Noutăți în cardiologia intervențională pediatrică .....	41
Sindromul inflamator multisistemic pediatric post COVID-19 .....	53
<b>CARDIOLOGIE DE URGENȚĂ</b>	
Actualități în cardiologia de urgență .....	62
<b>CARDIOLOGIE INTERVENȚIONALĂ</b>	
Actualități în ghidarea funcțională a tratamentului stenozelor coronariene .....	72
Dubla antiagregare plachetară după PCI la pacienții cu risc hemoragic înalt .....	78
<b>ECOCARDIOGRAFIE ȘI ALTE METODE IMAGISTICE</b>	
Noutăți în diagnosticul imagistic al sindromului coronarian cronic .....	82
Noi perspective imagistice în regurgitarea tricuspidiană secundară: de la mecanisme la management .....	89
<b>HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ</b>	
Noutăți în terapia farmacologică a hipertensiunii arteriale .....	98
Noutăți în terapia intervențională a hipertensiunii arteriale .....	105
<b>INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ</b>	
Păstrăm încă speranța în eficiența terapiei insuficienței cardiace cu fracție de ejeecție păstrată? .....	111
<b>VALVULOPATHII</b>	
Alegerea momentului și a tipului de intervenție în stenoza aortică .....	117

# Prefață

Dragi colegi,

Avem bucuria de a vă prezenta noua ediție a volumului „Noutăți în Cardiologie”, publicație care s-a dovedit de un real folos în rândul practicienilor din acest domeniu. Dacă ediția precedentă s-a concentrat pe expunerea celor mai recente studii, Societatea Română de Cardiologie își propune să realizeze în volumul de față o prezentare atât a ultimelor date provenite din studii clinice, cât și a actualităților în diagnosticul și tratamentul diferitelor patologii cardiovasculare.

Această publicație este rezultatul colaborării dintre membrii Grupurilor de Lucru ale Societății Române de Cardiologie, a căror muncă reflectă valoarea științifică a acestui document. Dorim să le mulțumim tuturor autorilor pentru contribuția la perfecționarea practicii medicale bazate pe dovezi.

Prezentarea informațiilor într-un mod structurat facilitează parcurgerea cu ușurință a datelor expuse, pentru a putea fi integrate în practica medicală de zi cu zi. Prin temele abordate, de la prevenție cardiovasculară, progrese în imagistica multimodală cardiacă, noutăți farmacologice, intervenționale și chirurgicale, până la ultimele date privind înțelegerea patologiei SARS-CoV-2, această publicație vine în sprijinul tuturor cadrelor medicale.

Sperăm că ediția 2022 a volumului „Noutăți în Cardiologie” se va ridica la nivelul așteptărilor dumneavoastră, scopul publicației fiind să ajute la creșterea calității actului medical, mai ales pentru tinerii cardiologi în formare.

Bogdan Alexandru Popescu  
Elisabeta Bădilă

# Stimularea cardiacă fiziologică

Radu VĂTĂȘESCU<sup>1,2</sup>, Cătălin PESTREA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Urgență București

<sup>3</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov

## Definiție

Stimularea cardiacă fiziologică presupune stimularea directă a structurilor specializate ale sistemului His-Purkinje cu scopul de a menține sau restabili activarea fiziologică a ventriculilor, diferit de activarea asincronă produsă de stimularea ventriculară standard a ventriculului drept (VD). Stimularea fiziologică se poate efectua prin poziționarea unor sonde la nivelul fasciculusului His (FH) sau mai distal, la nivelul ramului stâng al acestuia (Figura 1A).

## Stimularea fasciculusului His

Stimularea fasciculusului His a fost descrisă în 1967 pe un model canin de stimulare temporară cu electrozi plasați intramiocardic prin abord epicardic<sup>1</sup>. Ulterior, același grup a descris înregistrarea potențialelor fasciculusului His la om prin abord percutan endocardic<sup>2</sup>. În 1970 a fost realizată prima stimulare a fasciculusului His (SFH) la om pe o sondă multipolară plasată endocavitar în timpul studiului electrofiziologic la nivelul foiței septale a valvei tricuspide<sup>3</sup>, iar în 1977 a fost raportată corecția temporară a blocului de ram stâng (BRS) prin SFH în timpul studiului electrofiziologic invaziv<sup>4</sup>, urmată

în 1993 de demonstrarea posibilității de a stimula și captura fasciculusul His pe sonde endocardice temporare și la pacienții cu bloc atrioventricular (BAV) suprahisian<sup>5</sup>. În 1992 a fost descris primul model animal de SFH cronică pe sonde de stimulare permanentă cu fixare activă<sup>6</sup>. De abia în anul 2000 a fost publicat primul studiu de SFH permanentă la om (pe sonde standard cu fixare activă poziționate cu ajutorul stiletului conformat manual) la 12 din 18 pacienți cu QRS îngust, fibrilație atrială (FiA) permanentă, FEVS < 40% la care s-a practicat în aceeași procedură ablația de nod atrioventricular (NAV) pentru control de frecvență<sup>7</sup>. Ulterior SFH permanentă a fost raportată cu o rată de succes de 65% și la pacienții cu BAV utilizând de asemenea sonde cu fixare activă plasate pe stilet<sup>8</sup>. De menționat că în toate aceste studii inițiale pentru poziționarea sondei ventriculare dedicate SFH a fost utilizat drept reper radiologic un cateter de diagnostic plasat endocavitar pe calea venei femurale superficiale în zona în care se înregistrează potențialul FH.

Date relativ recente de disecție au definit 3 tipuri principale de FH<sup>9</sup>. Tipul I (47%) este caracterizat printr-un traseu relativ superficial, tangent pe

marginea inferioara a septului membranos. Tipul II (32%) este caracterizat printr-un traiect profund în grosimea miocardului septal, discret separat de septul membranos. Tipul III (21%) prezintă un traseu foarte superficial subendocardic (practic nu este deloc înconjurat de miocard). Identificarea acestor tipuri anatomice a dus la dezvoltarea în ultimii 15 ani a unor materiale dedicate de implant, care să permită o cartografiere mai ușoară a zonei FH, un suport mai bun și/sau o penetrabilitate mai mare a sondei de stimulare. Astfel, toți producătorii oferă în prezent catetere-ghid cu curbe tridimensionale dedicate (curbe multiple și/sau variabile adaptate dimensiunilor cordului), care permit în majoritatea cazurilor utilizarea unor sonde standard cu fixare activă, iar unii producători oferă sonde cu diametru redus și fără lumen (care nu pot fi poziționate fără cateter de suport), special dedicate stimulării cardiace fiziologice. Acest fapt a dus la creșterea ratei de succes la mult peste 80% în centrele cu volum mare (vezi mai jos rezultatele acute la tehnica de implant).

În prezent au fost definite prin consens mai multe tipuri de SFH<sup>10</sup>. La pacienții **fără tulburare de conducere intraventriculară** (cu QRS de bază îngust), SFH *selectivă* (vezi figura 2B) este definită prin:

- intervalul H-QRS (electrograma His – începutul QRS) este egal cu cel S-QRS (artefact de stimulare – începutul QRS)
- electrograma locală ventriculară de pe sonda de stimulare nu este captată (alipită) de artefactul de stimulare și intervalele HV și SV sunt egale (sau diferența dintre ele este <10 ms)
- morfologia QRS stimulat este identică cu cea a QRS nativ, la fel și repolarizarea
- există un singur prag de captură (cel al FH), dar la energii de stimulare foarte mari se poate obține concomitent captura miocardului ventricular local și/sau a celui atrial.

SFH *neselectivă* (vezi figura 2B) este caracterizată prin captura concomitentă a FH și a miocardului local și este definită prin:

- există de obicei o undă pseudo-delta pe QRS sugerând captură anteroseptală, S-QRS este de obicei o, intervalul S - final QRS este decât H-final QRS
- electrograma V locală este captată de artefactul de stimulare
- QRS stimulat este îngust dar discret mai larg decât QRS nativ (de obicei cu o durată egală cu intervalul H - început QRS), însă cu axa QRS stimulat și rata depolarizării (dV/dt) similare cu cele ale celui nativ
- există de obicei 2 praguri de captură, ale miocardului ventricular și ale FH, evidențiate la scăderea progresivă a energiei de stimulare, fie (de obicei) prin trecerea de stimulare neselectivă la captură pură de miocard, fie (mai rar) prin trecerea de la captură neselectivă la cea selectivă.

În cazul pacienților **cu QRS larg de bază**, dincolo de criteriile de captură selectivă / nonselectivă, se mai adaugă și criteriile de corecție a tulburării de conducere intraventriculare.

SFH *selectivă cu corecție* adaugă și îngustarea QRS (normalizare sau doar corecție parțială), iar la testare se vor evidenția maximum 2 praguri de stimulare, cel de corecție și cel de captură a FH (care pot fi identice dacă stimularea se face distal de sediul blocului). SFH *neselectivă cu corecție* este de obicei asociată cu îngustarea QRS (poate lipsi în cazul unor intervale H-V extrem de lungi) și normalizarea axului QRS și a ratei de depolarizare în toate planurile și cu existența a 3 praguri de captură (neselectivă cu corecție, neselectivă fără corecție și captură miocardică pură).

Tehnica actuală de implant<sup>11</sup> presupune poziționarea fluoroscopică sau chiar non-fluoroscopică (cu ajutorul sistemelor de navigație 3D) a sondei de stimulare în zona de proiecție a FH (vezi figura 1B) pe baza semnalelor unipolare de la electrodul-șurub distal (vizualizate la viteza de 50-100 mm/s fie prin intermediul sistemului de electrofiziologie fie



pe ecranul analizorului. În momentul în care electrogramele înregistrate sunt compatibile cu electrograma FH (preferabil distal, vezi figura 2A) se stimulează în configurație unipolară la o durată a impulsului de 1 ms pentru a confirma captura FH. Dacă există captura eficientă se fixează sonda (de obicei 4-5 rotații orare) și se testează pragul de stimulare după retragerea parțială a cateterului ghid și/sau a stiletului sondei în așa fel încât poziția porțiunii distale (intraventriculare) a sondei să fie cât mai aproape de cea finală estimată. Pragurile de captură ale FH sunt de obicei semnificativ mai mari decât cele ale miocardului ventricular, un prag acceptabil fiind  $< 2,5V/1\text{ ms}$  în configurație unipolară (praguri mai mari recomandă căutarea altor poziții de stimulare fiziologică). La cca 1/3 din cazuri se vizualizează curent de leziune a FH, situație asociată de obicei cu praguri de stimulare lente. De asemenea, detecțiile sunt semnificativ mai mici în SFH decât în stimularea standard (mai ales când sonda este implantată în porțiunea proximală a FH, aproape de inelul tricuspidian).

Prin utilizarea materialelor dedicate succesul procedural acut al SFH în centrele cu experiență poate depăși 85-95% (93-97% în BAV suprahisian și cca. 76% în cel infrahisian). În cazul pacienților cu BRS, corecția prin SFH selectivă sau neselectivă este realizată la cca. 2/3 din pacienți (deși unele centre raportează și rate de 90%) și adesea la energii de stimulare mari, nesustenabile pe termen lung. Datele actuale din centre cu volum mare cât și din studii multicentrice demonstrează că parametrii de stimulare se mențin stabili pe termen lung la majoritatea pacienților, rata însumată a depoziționărilor și/sau a creșterilor de prag de stimulare de peste  $5V/0,5$  și/sau a deficitelor de detecție nedepășind 5-7%.<sup>12</sup>

Multiple studii au demonstrat eficiența clinică a SFH, care prin comparație cu stimularea convențională la nivelul VD produce conservarea sau chiar ameliorarea FEVS, diminuarea manifestărilor de

ICC (inclusiv reducerea ratei spitalizărilor și a clasei funcționale NYHA) și creșterea calității vieții, motiv pentru care în ghidul ESC din 2021 dedicat stimulării cardiace au apărut indicații de SFH (deocamdată de clasa II)<sup>13</sup>.

Multiple studii retrospective și prospective randomizate (inclusiv de tip cross-over) au demonstrat eficiența superioară a SFH prin comparație cu stimularea VD standard la pacienții cu indicații de stimulare pentru bradicardie, în special aceia la care procentul de stimulare estimat este mare și/sau au un grad de disfuncție sistolică de VS pre-existent. Două studii recente pe un număr mare de pacienți cu indicații de stimulare pentru bradicardie au arătat că, prin comparație cu stimularea standard a VD (chiar și septală), SFH reduce mortalitatea, spitalizările și necesarul de upgrade la stimulare biventriculară, beneficiu semnificativ mai ales la pacienții la care procentul de stimulare este  $>20\%$ , cu prețul unor proceduri mai laborioase, cu fluoroscopie mai prelungită și cu praguri de stimulare acute și cronice mai mari<sup>14</sup>, iar aceste beneficii se mențin și pe termen lung<sup>15</sup>. De asemenea, datele ultimilor ani demonstrează fezabilitatea și superioritatea SFH prin comparație cu cea standard pentru tulburările de conducere asociate procedurilor de protezare valvulară<sup>16</sup>. SFH este de luat în calcul pentru tulburările de conducere (BAV, FiA cu ritm lent simptomatică) mai ales cele suprahisiene, dar și cele infrahisiene, post-ablație de NAV pentru controlul FiA permanente (*ablate & pace*), BAV periprotezare de valva aortică (chirurgicală sau post-TAVI). Posibili candidați de SFH ar fi și pacienții cu boală de nod sinusal la care se estimează o probabilitate înaltă de evoluție către necesar de stimulare ventriculară frecventă. Ghidul ESC din 2021<sup>13</sup> recomandă (clasă IIa) adăugarea unei sonde suplimentare (de siguranță) de stimulare în VD la pacienții stimulo-dependenți, la cei cu BAV de grad înalt sau infranodal, la cei cu praguri înalte de captură a FH sau atunci când detecția este deficitară. De asemenea, o sondă

adițională în VD ar putea fi utilă la cei cu BAV după unele tipuri de TAVI care pot da leziuni mai distale ale FH (de ex. Medtronic Core Valve).

Multiple studii mici retrospective au arătat că SFH poate corecta BRS la o mare parte dintre pacienții cu disfuncție sistolică de VS concomitentă și poate fi o alternativă la stimularea biventriculară pentru terapia de resincronizare cardiacă (TRC). În 2015 un studiu mic unicentric randomizat de tip cross-over (29 pacienți cu BRS și CMD, din care follow-up complet doar la 12) a arătat că SFH cu corecție este cel puțin similară stimulării biventriculare<sup>17</sup>. Cel mai mare studiu de fezabilitate a SFH la pacienții cu BRS și insuficiență cardiacă congestivă (ICC), prospectiv pe termen lung, a inclus 74 de pacienți<sup>18</sup>. SFH cu corecție a fost posibilă la doar 56 de pacienți (18 pacienți fie au avut praguri foarte mari de corecție, fie nu s-a reușit fixarea adecvată a sondei, fie SFH nu a produs corecția BRS), dar pe o urmărire medie de 3 ani această mică cohortă s-a comportat ca un grup omogen de super-responderi la TRC. Studiul His-SYNC<sup>19</sup> a fost primul studiu prospectiv randomizat multicentric care a comparat SFH cu stimularea biventriculară, demonstrând pe analiza intention-to-treat că SFH produce o îngustare semnificativ mai importantă a QRS și o tendință de răspuns ecocardiografic superior, dar fără diferențe pe mortalitate și pe rata spitalizărilor. Foarte recent a fost publicat cel mai mare studiu prospectiv, monocentric, simplu-orb, controlat, care a randomizat 1/1 50 de pacienți cu BRS, FEVS<35% și ICC NYHA II-IV<sup>20</sup>. Analiza intention-to-treat a arătat că prin comparație cu stimularea biventriculară, SFH cu corecție (reușită doar la 72% dintre pacienți) a produs la 6 luni o creștere a FEVS nesemnificativ superioară (creștere semnificativă statistic la analiza per-protocol) cu prețul unor praguri de stimulare acute și pe termen mediu semnificativ mai mari. Cea mai recentă meta-analiză adunând datele studiilor publicate până în prezent arată că SFH pentru TRC produce o îngustare

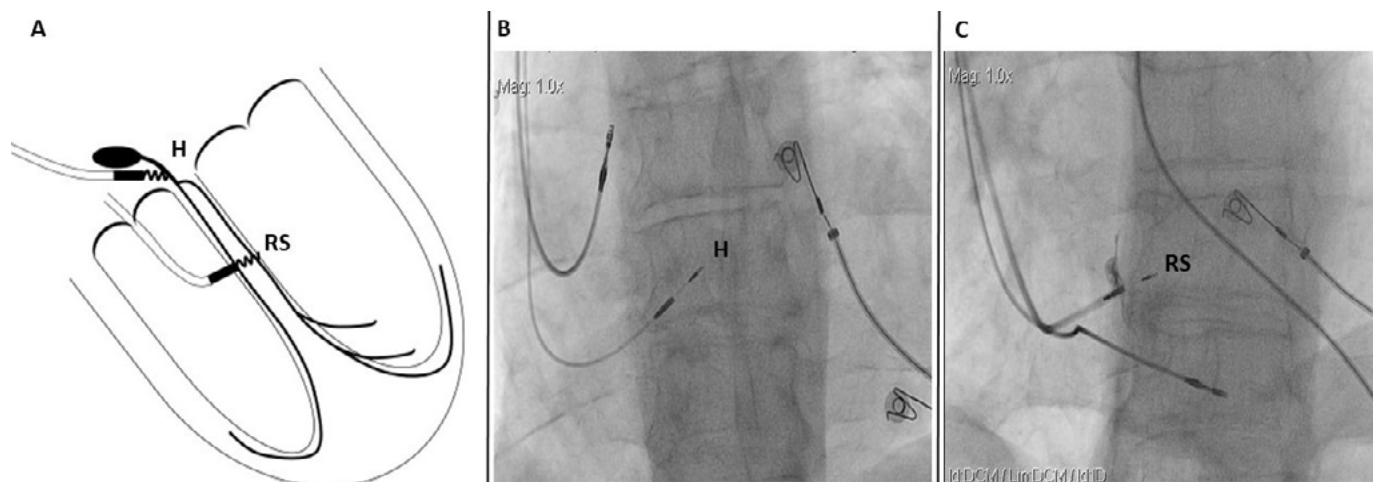
semnificativ mai mare a QRS, o creștere semnificativ mai mare a FEVS și o ameliorare semnificativ mai mare a clasei funcționale NYHA prin comparație cu stimularea biventriculară<sup>21</sup>.

Ghidul ESC din 2021 menționează ca SFH la pacienții cu disfuncție sistolică de VS preexistentă este acceptabilă dacă menține QRS îngust la cei cu QRS îngust de bază sau dacă produce corecția QRS la cei cu QRS larg de bază, altfel acei pacienți rămân cu indicație de stimulare biventriculară. De asemenea, există o indicație de clasa IIa de SFH la pacienții cu indicație de TRC, dar la care nu se reușește stimularea biventriculară sau nu răspund la aceasta.

## Stimularea permanentă a ariei ramului stâng

### Introducere

Stimularea permanentă a fasciculusului His este considerată cea mai fiziologică metodă de stimulare ventriculară, deoarece utilizează simultan atât ramul stâng, cât și cel drept pentru a activa rapid și sincron ambele ventricule. Cu toate acestea, experiența de peste zece ani cu acest tip de stimulare a dezvăluit anumite limitări ce au scăzut entuziasmul inițial și au creat o reticență în adoptarea ei pe scară largă: dificultatea tehnică a procedurii, un prag crescut de stimulare ce duce la o deplețiune prematură a bateriei și lipsa de eficiență în tulburările de conducere aflate distal de fasciculusul His<sup>22</sup>. Ideea stimulării ramului stâng a apărut din dorința de a păstra beneficiile stimulării sistemului de conducere, în același timp căutând o țintă de stimulare mai facilă din punct de vedere anatomic. Spre deosebire de ramul drept, care este un fasciculus cilindric ce continuă fasciculusul His până spre apexul ventriculusului drept, ramul stâng se ramifică imediat după emergență în fascicule anterioare, posterioare și centrale, realizând astfel o rețea bogată de fibre situată subendocardic stâng, oferind o arie țintă mult mai largă de stimulare, de unde și denumirea



**Figura 1.** A. Schemă care ilustrează poziția sondei în stimularea de fascicul His (H) și în stimularea ariei ramului stâng (RS). B. Imagine de fluoroscopie în incidență postero-anterior, care arată poziția sondei de stimulare a fascicului His (H) la nivelul porțiunii anteroseptale a joncțiunii atrioventriculare. C. Imagine de fluoroscopie în incidență oblic anterior stâng, care arată poziția sondei de stimulare a ariei ramului stâng (RS). De observat substanța de contrast administrată pe cateter care delimitează endocardul drept, evidențiind astfel gradul de penetrare a sondei în grosimea septului.

mai corectă de figura stimulare a ariei ramului stâng<sup>23</sup> (vezi figura 1A).

Primele noțiuni de penetrare a septului interventricular pentru a stimula endocardul stâng au fost publicate de Printzen et al. în 2003 într-un studiu pe inimi canine în care au arătat că stimularea septală stângă generează o activare a ventriculului stâng similară cu cea nativă<sup>24</sup>. Ulterior, același colectiv a translatat acest studiu la oameni, utilizând o sondă special creată, cu un helix lung, cu ajutorul căreia au reușit pătrunderea progresivă în grosimea septului interventricular. Astfel, au demonstrat că stimularea endocardului septal stâng produce un complex QRS mai îngust și o creștere a contractilității ventriculului stâng comparativ cu stimularea apicală și septală dreaptă<sup>25</sup>.

### ***Tehnica stimulării ariei ramului stâng***

Tehnica actuală de stimulare a ariei ramului stâng, practică în majoritatea laboratoarelor din lume, a fost descrisă pentru prima dată de Huang et al. în 2017 și utilizează aceleași materiale și recomandări de organizare a sălii de operație pe care le întâlnim

în stimularea hisiană, dintre care de foarte mare ajutor sunt monitorizarea în doisprezece derivații și posibilitatea de a înregistra electrograma endocavitară de la vârful sondei de stimulare<sup>26</sup>.

Pe scurt, după identificarea electrogramei fascicului His, teaca precurbată (deflectabilă sau nondeflectabilă) în care este introdusă sonda de stimulare cu helixul expus este avansată aproximativ 1,5 cm la nivelul septului bazal în ventriculul drept (VD) pe linia care unește locația fascicului His de apex. Locul considerat „ideal” la nivelul endocardului septal drept pentru a iniția penetrarea este cel unde stimularea generează un complex de tip „W” cu discordanță de polaritate electrică între derivațiile DII și DIII (pozitiv DII și izoelectric sau negativ DIII) și între derivațiile aVL și aVR (pozitiv aVL și negativ aVR). Odată identificat acest loc, printr-o ușoară rotație anti orară, se menține contactul și perpendicularitatea tecii pe sept și prin rotații orare rapide ale sondei se urmărește avansarea acesteia, sub ghidaj fluoroscopic în incidență oblică anterioară stângă, în grosimea septului interventricular (vezi figura 1C). După ce vârful a pătruns

câțiva milimetri se opresc rotațiile și se verifică prin stimulare atingerea endocardului stâng și mai ales captura ramului stâng. Scopul final este obținerea unui complex îngust de tip Qr sau qR în derivația V1<sup>26</sup>. De asemenea, un alt argument pentru oprirea rotațiilor este apariția unor extrasistole ventriculare cu aspect de bloc de ramură dreaptă, ce sugerează atingerea endocardului stâng<sup>27</sup>. Ca și principii generale, cu cât sonda se apropie de partea stângă a septului, analiza unipolară la vârful sondei evidențiază o scădere a impedanței și a detecției și o diminuare a curentului de leziune miocardic.

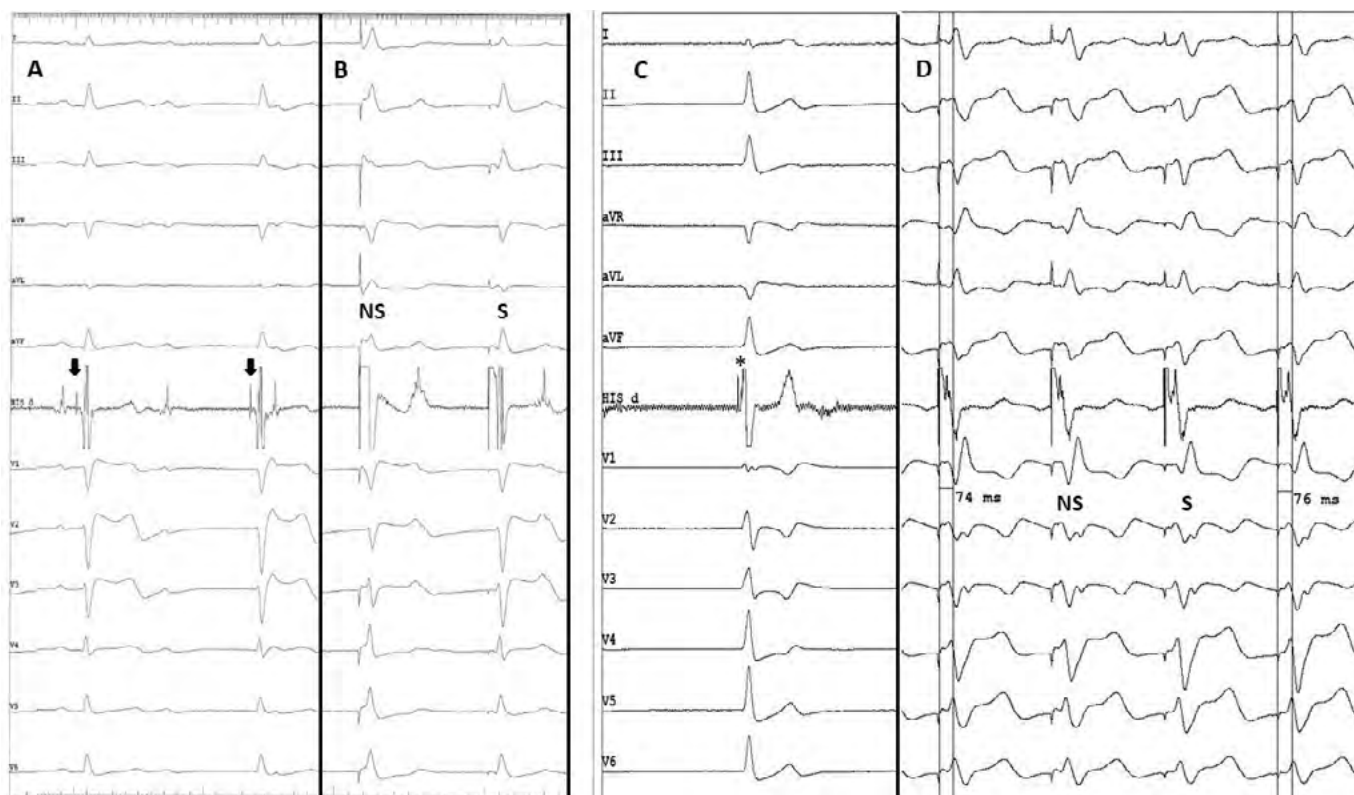
### **Criterii de evaluare a capturii ramului stâng**

Spre deosebire de stimularea fascicului His, este mult mai dificilă aprecierea capturii ramului stâng pe criterii pur morfologice. Și în lipsa angajării

ramului stâng, stimularea pur miocardică septală stângă produce un complex QRS relativ îngust cu aspect asemănător blocului de ramură dreaptă.

Prin urmare, au fost dezvoltate criterii adiționale, care pe lângă un aspect al complexului stimulat de tip qR sau Qr, pot să diferențieze între stimularea ramului stâng și stimularea pur septală. Dintre acestea, cele mai folosite sunt<sup>28</sup>:

- Un timp de activare al ventriculului stâng (măsurat ca durata de la artefactul de stimulare până la vârful R din V5 sau V6) mai mic de 80 ms (90 ms dacă QRS-ul de bază este larg) ce se menține atât la amplitudini mari, cât și la amplitudini mici de stimulare (vezi figura 2D),
- Înregistrarea unui potențial de ram stâng (vezi figura 2C).



**Figura 2.** A. Traseu ECG ilustrând un bloc atrioventricular suprahisian. Pe electrograma endocavitară (HIS d) se observă un potențial de fascicul His amplu (săgeți negre). B. Stimularea la acest nivel evidențiază o tranziție de la stimulare neselectivă (NS) la selectivă (S) a fascicului His. C. Traseu ECG ilustrând un ritm jonțional. Pe electrograma endocavitară (HIS d) se evidențiază un potențial amplu de ram stâng (asterisc). D. Stimularea la acest nivel produce un complex QRS îngust cu aspect de BRD în V1 și trecere de la stimulare neselectivă (NS) la stimulare selectivă (S) a ramului stâng cu un timp de activare al VS constant de 74 ms.

- Dovada tranziției în momentul scăderii amplitudinii de la stimulare neselectivă la stimulare selectivă a ramului stâng sau de la stimulare neselectivă la stimulare pur miocardică (vezi figura 2D).
- Dovada capturii mai multor structuri (sistem de conducere și miocard) prin manevre de stimulare ventriculară programată.

### **Fezabilitatea stimulării ariei ramului stâng**

Recent, a fost prezentat publicului cel mai mare registru multicentric de stimulare a ariei ramului stâng, ce a cuprins un total de 2533 de pacienți cu indicație de stimulare, atât pentru bradidisritmii, cât și pentru insuficiență cardiacă<sup>29</sup>. Axat în principal pe fezabilitate și siguranță, acest studiu desfășurat în 14 centre din Europa a arătat o rată de succes de aproximativ 80% la începutul experienței, care ajunge la peste 90% odată ce a fost parcursă curba de învățare estimată la aproximativ 150 de cazuri. De menționat că succesul procedural a fost de 91,6% pentru tratamentul bradidisritmiilor și semnificativ mai mic, de doar 76,8%, pentru indicații de resincronizare cardiacă, principalele predictoare ale eșecului procedural fiind durata complexului QRS de bază, o fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă și prezența insuficienței cardiace<sup>29</sup>.

Cel mai frecvent, eșecul este cauzat de imposibilitatea penetrării septului interventricular. Un sept fibros, lipsa de suport oferită de teacă, lipsa orientării perpendiculare pe sept, țesut endocardic blocat în helixul sondei sau prinderea helixului în cordajele valvei tricuspide pot fi responsabile de eșecul procedural<sup>30</sup>.

### **Complicații procedurale**

Cea mai frecventă complicație întâlnită este perforarea intraprocedurală a septului interventricular, cu pătrunderea sondei în cavitatea ventriculului stâng. Descrisă până la 4% din pacienți, această situație este recunoscută printr-o scădere

dramatică a detecției și impedanței, precum și prin lipsa capturii miocardice cu vârful sondei. Managementul presupune retragerea sondei în ventriculul drept și re-poziționarea ei în altă parte a septului. Având în vedere diametrul redus al sondei, probabilitatea unor sechele pe termen lung este extrem de redusă. Depoziționarea sondei este rară deoarece sonda este bine fixată în grosimea septului. Alte complicații descrise cu o frecvență sub 1% sunt: perforarea tardivă a septului, durere cardiacă acută în momentul fixării sondei, sindrom coronarian acut prin lezarea arterei septale, fistulă arterială coronară<sup>29</sup>.

### **Aplicații clinice ale stimulării ariei ramului stâng**

O limitare importantă a extinderii procedurilor de stimulare fiziologică, și în special a mai recente stimulări a ariei ramului stâng, este lipsa dovezilor din trialuri randomizate. Cu toate acestea, există suficiente dovezi din studii observaționale care au permis elaborarea unor indicații pentru stimularea fiziologică, pătrunse în ghidurile de practică medicală.

Una din aceste indicații sunt tulburările de conducere atrioventriculare cu necesar crescut de pacing ventricular (peste 40%) pentru a preveni apariția cardiomiopatiei indusă de stimularea pe termen lung a VD<sup>31</sup>. În această situație, stimularea ariei ramului stâng oferă un avantaj important față de stimularea fasciculului His, deoarece este eficientă și în afectări distale ale sistemului de conducere. Într-o meta-analiză ce a evaluat comparativ stimularea ariei ramului stâng cu stimularea convențională a VD, Liu et al. au arătat ca stimularea ariei ramului stâng a produs un complex semnificativ mai îngust, cu praguri de stimulare și detecție similare cu stimularea VD, dar cu prețul unui timp de fluoroscopie mai lung. În plus, evaluarea ecocardiografică a acestor pacienți a arătat un sincronism intraventricular semnificativ mai bun comparativ cu stimularea VD, iar parametrii electrice s-au menținut constanți pe toată durata monitorizării<sup>32</sup>.

Ca o dovadă a eficienței acestui tip de stimulare în tulburările de conducere atrioventriculare distale, Vijayaraman et. al au evaluat pacienți cu indicație de cardiostimulare după implantarea valvei aortice transcater. La acești pacienți, stimularea fascicului His a avut un succes de 63%, comparativ cu 93% în cazul stimulării ariei ramului stâng<sup>33</sup>.

O altă indicație din ce în ce mai studiată pentru stimularea fiziologică este resincronizarea cardiacă la pacienții cu fracție de ejeție redusă și bloc major de ramură stângă, ca o alternativă la stimularea biventriculară. Într-unul din cele mai mari studii non-randomizate multicentrice pe această temă, Vijayaraman et al. au evaluat 325 de pacienți cu indicație de resincronizare cardiacă, având un complex QRS larg atât cu aspect de BRS, cât și non-BRS<sup>34</sup>. Succesul procedural pentru stimularea ariei ramului stâng a fost de 85%, reușind o îngustare semnificativă statistic a complexului QRS de la  $152 \pm 32$  la  $137 \pm 22$  ms. De asemenea, după o perioadă de urmărire în medie de 6 luni, fracția de ejeție a crescut semnificativ de la  $33 \pm 10\%$  la  $44 \pm 11\%$ . De asemenea, o meta-analiză recentă ce a inclus patru studii non-randomizate, a arătat că stimularea ariei ramului stâng a fost superioară statistic stimulării biventriculare convenționale în ceea ce privește durata complexului QRS, creșterea fracției de ejeție, scăderea volumelor ventriculului stâng și ameliorării clasei funcționale NYHA după o perioadă de urmărire de 6-12 luni. În plus, acești pacienți au avut o rată a șansei mai mare de a obține un răspuns clinic și ecocardiografic după terapia de resincronizare<sup>35</sup>.

### **Dirrecții de viitor**


Timpul scurt de la implementarea în practica clinică a stimulării ariei ramului stâng ridică o serie de întrebări la care numai trecerea timpului și acumularea experienței pot răspunde. Spre exemplu, o porțiune importantă a sondei (de multe ori peste un cm) se află în grosimea septului, și nu se cunoaște

efectul în timp al contracției miocardice asupra integrității acesteia. Există temerea unor complicații tromboembolice dacă unele spire ale helixului pătrund în cavitatea ventriculară stângă. De asemenea, nu există experiență cu extragerea acestor sonde și nu se știe în ce măsură acest lucru va afecta miocardul septal. Cu siguranță, există o preocupare de viitor pentru a găsi un design mai eficient al tecilor și sondelor pentru a crește succesul și siguranța procedurală, parametri ce trebuie evaluați în tria-luri randomizate prospective<sup>30</sup>.

### **Bibliografie:**

1. Scherlag BJ, Kosowsky BD, Damato AN: A technique for ventricular pacing from the His bundle of the intact heart. *J Appl Physiol* 54:6.1967;22:584-587.
2. Scherlag BJ, Lau SH, Helfant RH, Berkowitz WD, Stein E, Damato AN: Catheter technique for recording His bundle activity in man. *Circulation* 1969;39:13-18.
3. Narula OS, Scherlag BJ, Javier RP, Hildner FJ, Samet P: Analysis of the A-V conduction defect in complete heart block utilizing His bundle electrograms. *Circulation* 1970;41:437-448.
4. Narula OS. Longitudinal dissociation in the His bundle. Bundle branch block due to asynchronous conduction within the His bundle in man. *Circulation*. 1977;56(6):996-1006
5. Ortega DF, Salazar AI, Barja LD, Chirife R. Pacing and Clinical Electrophysiology 1993; 16(1): 1082-1083
6. Karpawich P, Gates J, Stokes K. Septal His-Purkinje ventricular pacing in canines: a new endocardial electrode approach. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15:2011-2015
7. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K: Permanent, direct His-bundle pacing: A novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation* 2000;101:869-877.
8. Barba-Pichardo R, Morina-Vazquez P, Venegas-Gamero J, Maroto- Monserrat F, Cid-Cumplido M, Herrera-Carranza M: [Permanent His- bundle pacing in patients with infra-Hisian atrioventricular block]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:553-558.
9. Kawashima T, Sasaki H: A macroscopic anatomical investigation of atrioventricular bundle locational variation relative to the membranous part of the ventricular septum in elderly human hearts. *Surg Radiol Anat* 2005;27:206-213.
10. Vijayaraman P, et al. Permanent His bundle pacing: Recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of

- definitions, implant measurements, and follow-up. *Heart Rhythm*. 2018
11. Ponnusamy SS, Vijayaraman P. How to Implant His Bundle and Left Bundle Pacing Leads: Tips and Pearls. *Card Fail Rev* 2021;7:e13
  12. Scheetz SD, Upadhyay GA. Physiologic Pacing Targeting the His Bundle and Left Bundle Branch: a Review of the Literature. *Curr Cardiol Rep*. 2022
  13. Glikson M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021.
  14. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, et al. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2319–30.
  15. Zanon F, Abdelrahman M, Marcantoni L, Naperkowski A, Subzposh FA, Pastore G, et al. Long term performance and safety of His bundle pacing: a multicenter experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(9):1594–601.
  16. Shah K, Williamson BD, Kutinsky I, Bhardwaj R, Contractor T, Turagam MK, Mandapati R, Lakkireddy D, Garg J. Conduction system pacing in prosthetic heart valves. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022
  17. Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, Lobel R, Winget J, Koehler J, et al. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: a crossover design comparison. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1548–57.
  18. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, et al. Long-term outcomes of His bundle pacing in patients with heart failure with left bundle branch block. *Heart* 2019;105(2):137–43.
  19. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, Verma N, Dandamudi G, Sharma PS, et al. His corrective pacing or biventricular pacing for cardiac resynchronization in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):157–9.
  20. Vinther M, Risum N, Svendsen JH, Mogelvang R, Philbert BT. A randomized trial of His pacing versus biventricular pacing in symptomatic HF patients with left bundle branch block (His-ALTERNATIVE). *JACC Clinical Electrophysiology*. 2021
  21. Gui Y, Ye L, Wu L, Mai H, Yan Q, Wang L. Clinical Outcomes Associated With His-Purkinje System Pacing vs. Biventricular Pacing, in Cardiac Resynchronization Therapy: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Feb 11;9:707148.
  22. Keene D, Arnold AD, Jastrzębski M, et al. His bundle pacing, learning curve, procedure characteristics, safety, and feasibility: Insights from a large international observational study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019 Oct;30(10):1984–1993. doi: 10.1111/jce.14064. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31310403; PMCID: PMC7038224.
  23. Padala SK, Cabrera JA, Ellenbogen KA. Anatomy of the cardiac conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021 Jan;44(1):15–25. doi: 10.1111/pace.14107. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33118629.
  24. Peschar M, de Swart H, Michels KJ, et al. Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:1218–1226.
  25. Mafi-Rad M, Luermans JG, Blaauw Y, et al. Feasibility and Acute Hemodynamic Effect of Left Ventricular Septal Pacing by Transvenous Approach Through the Interventricular Septum. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 Mar;9(3):e003344. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003344. PMID: 26888445.
  26. Huang W, Chen X, Su L, et al. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing. *Heart Rhythm*. 2019 Dec;16(12):1791–1796. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.06.016. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31233818.
  27. Jastrzębski M, Kiełbasa G, Moskal P, et al. Fixation beats: A novel marker for reaching the left bundle branch area during deep septal lead implantation. *Heart Rhythm*. 2021 Apr;18(4):562–569. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.12.019. Epub 2020 Dec 25. PMID: 33359876.
  28. Liu P, Wang Q, Sun H, et al. Left Bundle Branch Pacing: Current Knowledge and Future Prospects. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Mar 23;8:630399. doi: 10.3389/fcvm.2021.630399. PMID: 33834042; PMCID: PMC8021709.
  29. MELOS: LBB Area Pacing Promising for Bradyarrhythmias, HF – *Medscape*, Apr 15, 2022.
  30. Ponnusamy SS, Arora V, Namboodiri N, et al. Left bundle branch pacing: A comprehensive review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 Sep;31(9):2462–2473. doi: 10.1111/jce.14681. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32681681.
  31. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Aug 20;74(7):e51–e156. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.044. Epub 2018 Nov 6. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019 Aug 20;74(7):1016–1018. PMID: 30412709.
  32. Liu X, Li W, Wang L, et al. Safety and efficacy of left bundle branch pacing in comparison with conventional right ventricular pacing: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jul 9;100(27):e26560. doi: 10.1097/MD.00000000000026560. PMID: 34232199; PMCID: PMC8270617.
  33. Vijayaraman p, Cano O, Koruth JS, et al. His-Purkinje conduction system pacing following transcatheter aortic valve replacement— feasibility and safety. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(6):649–657.
  34. Vijayaraman P, Ponnusamy S, Cano Ó, et al. Left Bundle Branch Area Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy:



Results From the International LBBAP Collaborative Study Group. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021 Feb;7(2):135-147. doi: 10.1016/j.jacep.2020.08.015. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33602393.

35. Liu J, Sun F, Wang Z, et al. Left Bundle Branch Area Pacing vs. Biventricular Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021 May 24;8:669301. doi: 10.3389/fcvm.2021.669301. PMID: 34109227; PMCID: PMC8180564.



# Noutăți în tratamentul dislipidemieii-update 2021-2022

Elisa ȘERBAN<sup>1</sup>, Ștefania Lucia MAGDA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Universitar de Urgență București

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

## Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism

**Autori:** Arash Haghikia, Friederike Zimmermann, Paul Schumann, Andrzej Jasina, Johann Roessler, David Schmidt, Philipp Heinze, Johannes Kaisler, Vanasa Nageswaran, Annette Aigner, Uta Ceglarek, Roodline Cineus, Ahmed N Hegazy, Emiel P C van der Vorst, Yvonne Döring, Christopher M Strauch, Ina Nemet, Valentina Tremaroli, Chinmay Dwibedi, Nicolle Kränkel, David M Leistner, Markus M Heimesaat, Stefan Bereswill, Geraldine Rauch, Ute Seeland, Oliver Soehnlein, Dominik N Müller, Ralf Gold, Fredrik Bäckhed, Stanley L Hazen, Aiden Haghikia, and Ulf Landmesser.

**Referință bibliografică:** Published online 2021 Oct 1. doi: 10.1093/eurheartj/ehab644. Eur Heart J. 2022 Feb 7; 43(6): 518–533.

**Domeniu:** Tratament dislipidemie

**Scopul studiului:** Analiza efectelor imunomodulatorii ale acidului propionic (derivat din microbiota intestinală) asupra metabolismului intestinal al colesterolului.

**Design-ul studiului și pacienți:** Studiu randomizat, dublu-orb realizat pe o cohortă de 62 de pacienți cu nivel al LDL (low-density lipoprotein) colesterol > 115mg/dl baseline, desfășurat pe parcursul a 8 săptămâni, în care subiecții au fost randomizați să primească fie placebo (500mg), fie acid propionic (PA) (500mg) de două ori pe zi.

**Durata de urmărire:** 8 săptămâni

**Obiective urmărite:** Studiul are la bază ipoteza că acizii grași cu lanț scurt (SCFAs) precum acidul acetic, acidul butiric și acidul propionic, proveniți din fermentarea fibrelor alimentare, reprezintă o sursă de energie pentru celulele epiteliale intestinale dar au și proprietăți de reglare a homeostaziei sistemului imun, a proliferării celulare și a metabolismului intestinal al colesterolului<sup>1-3</sup>.

**Rezultate:** Inițial s-a evaluat interdependența dintre microbiota intestinală și nivelul de lipide din plasma șoarecilor antibiotratați Apoe<sup>-/-</sup> (ABS) (depleție a microbiotei) cărora li s-a administrat fie mâncare standard (SCD-standard chow), fie mâncare bogată în grăsimi (high-fat diet-HFD) pentru

6 săptămâni, observându-se o creștere semnificativă a colesterolului total, a fracțiunii VLDL (very low-density lipoprotein) și LDL la cei antibiotratați comparativ cu lotul control, indiferent de tipul de dietă. Mai mult, creșterea nivelului seric de colesterol a fost acompaniat de creșterea în dimensiuni a leziunilor aterosclerotice după 6 săptămâni în cazul ambelor diete, la șoarecii cu depleție a microbiotei. Ulterior s-a examinat efectul PA exogen administrat pe cale orală zilnic (200mg/kg), observându-se o scădere semnificativă a colesterolului total, LDL și VLDL la subiecții antibiotratați cu dietă HFD, cu efect de atenuare a leziunilor aterosclerotice deja existente, însă fără a atinge semnificația statistică.

În vederea elucidării mecanismului de acțiune al PA la nivel intestinal, s-a investigat potențialul său rol reglator asupra expresiei Npc1l1 (Niemann-Pick C1-like protein 1)<sup>4</sup>, un important transportor transmembranal responsabil de absorbție a colesterolului. S-a observat că tratamentul cu PA modulează capacitatea de absorbție intestinală a sterolilor, activitate direct proporțională cu scăderea expresiei Npc1l1 la nivel intestinal. De asemenea s-a observat că PA determină o creștere a numărului de celule T

reglatoare<sup>5</sup> și a nivelului interleukinei 10 (IL-10) în micromediul intestinal, ceea ce determina ulterior supresia expresiei transportorului Npc1l1.

În vederea explorării relevanței clinice a acestor informații, s-a inițiat ulterior un studiu pe subiecți umani randomizat, dublu-orb, ce a demonstrat că administrarea orală a 500mg de PA de două ori pe zi timp de 8 săptămâni poate reduce semnificativ valoarea LDL [PA vs. placebo–15.9 mg/dL (–8.1%) vs. –1.6 mg/dL (–0.5%), P = 0.016], a colesterolului total [PA vs. placebo–19.6 mg/dL (–7.3%) vs. –5.3 mg/dL (–1.7%), P = 0.014] și a non-HDL [PA vs. placebo: –18.9 mg/dL (–9.1%) vs. –0.6 mg/dL (–0.5%), P = 0.002] la subiecții cu valori crescute ale LDL baseline.

**Concluzii și implicații practice:** Studiul descrie o nouă cale imun-mediată ce interconectează PA derivat din microbiota intestinală cu expresia Npc1l1 și implicit cu homeostazia intestinală a colesterolului. Aceste rezultate creează premisa că sistemul imun intestinal poate deveni un potențial target terapeutic în controlul dislipidemiei, introducând astfel o nouă cale în prevenția bolilor cardiovasculare.

## **PCSK9 inhibitor recaticimab for hypercholesterolemia on stable statin dose: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1b/2 study**

**Autori:** Mingtong Xu, Xiaoxue Zhu, Junyan Wu, Yuling Zhang, Dong Zhao, Xuhong Wang, Yanhua Ding, Yu Cao, Chengqian Li, Wei Hu, Jianlong Sheng, Zhu Luo, Zeqi Zheng, Jinfang Hu, Jianying Liu, Xiaoyang Zhou, Aizong Shen, Xiaomei Ding, Yongdong Zhang, Yonggang Zhao, Yijing Li, Sheng Zhong, Shimin An, Jianjun Zou, and Li Yang.

**Referință bibliografică:** Published online 2022 Jan 25. doi: 10.1186/s12916-022-02252-0. BMC Med. 2022; 20: 32.

**Domeniu:** Tratament dislipidemie

**Scopul studiului:** Recaticimab (SHR-1209, anti-corp monoclonal umanizat anti-PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)) a demonstrat

(studiu de fază 1a)<sup>6</sup> o reducere de 50%-65% a valorilor LDL-c în cazul subiecților sănătoși. Scopul prezentului studiu este de a evalua eficacitatea și siguranța recaticimab în cazul pacienților cu hipercolesterolemie.

**Design-ul studiului și pacienți:** Studiu randomizat, dublu-orb, de fază 1b/2 recaticimab sau placebo,

realizat în 11 centre din China pe 110 pacienți cu hipercolesterolemie sub doză stabilă de atorvastatină. Pacienții eligibili au avut între 18-65 ani, nivele ale LDL-c > 2.6mmol/L în cazul celor aflați deja sub tratament hipolipemiant sau >3.4mmol/L la cei fără tratament anterior randomizării, cu nivel al trigliceridelor serice de sub 4.5mmol/L și un index de masă corporală (IMC) între 18-35kg/m<sup>2</sup>. S-au exclus pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Toți pacienții introduși în studiu au primit atorvastatina între 10 și 40mg/zi timp de 28 de zile înainte de randomizare și au continuat tratamentul pe tot parcursul studiului.

Pacienții au primit diferite doze: 75mg la 4 săptămâni (75Q4W), 150 mg la 8 săptămâni (150Q8W), 300 mg la 12 săptămâni (300Q12W), 150 mg la 4 săptămâni (150Q4W), 300 mg la 8 săptămâni (300Q8W), și 450 mg la 12 săptămâni (450Q12W). La fiecare doză alocată, pacienții au fost randomizați 5:1 recaticimab vs. placebo, doze administrate subcutanat în zona abdominală timp de 16 săptămâni pentru cei Q4W și Q8W sau 24 de săptămâni pentru Q12W, urmând o perioadă de follow-up de 12 săptămâni.

**Durata de urmărire:** Studiul a fost compus dintr-o perioadă de screening (sub tratament doar cu atorvastatina), una de administrare recaticimab vs. placebo și de urmărire timp de 12 săptămâni.

**Obiective urmărite:** End-point-ul primar a fost diferența procentuală între valoarea LDL-c de baseline și cea de la finalul tratamentului. End-point-urile secundare au inclus diferențele procentuale între valorile de baseline vs. finalul tratamentului ale colesterolului total, HDL-c, non-HDL-c, trigliceride, apolipoproteine (ApoB, ApoA1, Lp (a)) și PCSK9 liber. Toți acești parametri au fost măsurați la fiecare vizită.

**Rezultate:** Din cei 110 pacienți randomizați, 107 (97.3%) au finalizat schema de tratament. Cei din brațul recaticimab au avut complianță terapeutică bună, 95.0-100% dintre ei primind peste 80% din medicația prescrisă în diferite doze. Comparativ cu placebo, s-a observat o scădere procentuală semnificativă a valorilor LDL-c în cadrul tuturor subgrupurilor indiferent de doză (media LS a reducerii procentuale a LDLc între -48.37 până la 59.51%, media LS a reducerii absolute între 1.59-1.92). O scădere rapidă și susținută a colesterolului total, non-HDL-c, ApoB și Lp (a) a fost observată în cadrul tuturor subgrupurilor recaticimab, fără modificări semnificative statistic în cazul HDL-c, trigliceride și ApoA1. În ceea ce privește nivelul seric al PCSK9 liber, s-a observat o tendință de rebound înaintea următoarei doze de medicație, însă cu menținerea valorilor sub nivelul de baseline în cazul subgrupurilor 75Q4W, 150Q4W și 300Q8W.

Siguranța a fost evaluată prin TEAEs (treatment-emergent adverse events), incidența lor fiind similară în cadrul celor două brațe recaticimab (74.7% [68/91]) sau placebo (73.7% [14/19]). Cele mai frecvente TEAEs au fost infecțiile de tract respirator superior (19.8% recaticimab versus 15.8% placebo), creșterea alanin aminotransferazei (ALT) (9.9% versus 10.5%), creșterea glicemiei serice (8.8% versus 0) și creșterea gama glutamiltransferazei (GGT) (6.6% versus 0).

**Concluzii și implicații practice:** Rezultatele studiului susțin utilizarea recaticimab la pacienții cu hipercolesterolemie deja aflați sub tratament cu statină, oferind o nouă și eficientă opțiune terapeutică. De asemenea, sunt în curs de organizare studii mari de fază 3 pentru recaticimab în monoterapie sau terapie combinată.

## A Head-to-Head Comparison of a Free Fatty Acid Formulation of Omega-3 Pentaenoic Acids Versus Icosapent Ethyl in Adults With Hypertriglyceridemia: The ENHANCE-IT Study

**Autori:** Kevin C. Maki, Harold E. Bays, Christie M. Ballantyne, James A. Underberg, John J. P. Kastelein, Judith B. Johnson, James J. Ferguson

**Referință bibliografică:** Published online 2022 Mar 1. doi: 10.1161/JAHA.121.024176. : J Am Heart Assoc. 2022 Mar 15; 11(6): e024176.

**Domeniu:** Tratament dislipidemie

**Scopul studiului:** MAT9001 este o formulă de acizi grași liberi (FFA-free fatty acid) omega-3 ce conține acid eicosapentaenoic (EPA) și acid docosapentaenoic (DPA). Comparat cu icosapent ethyl (EPA-ethyl esters [EE]), EPA+DPA-FFA pare să producă o concentrație de EPA mai mare în plasmă și o scădere mai mare a valorilor trigliceridelor serice<sup>7</sup>. Acest trial compară răspunsul farmacodinamic și nivelul omega-3 din plasmă, secundare administrării EPA-EE/EPA+DPA-FFA la pacienți cunoscuți cu hipertrigliceridemie aflați deja sub dietă hipolipidică.

**Design-ul studiului și pacienți:** Studiu randomizat, deschis, crossover ce a analizat comparativ efectele a 4g/zi EPA+DPA-FFA versus 4g/zi EPA-EE, asupra trigliceridelor serice, a altor molecule (apolipoproteine, lipoproteine, PCSK9, hs-CRP (proteină C reactivă cu sensibilitate înaltă)) cât și a nivelului plasmatic de acizi omega-3 cu lanț lung la subiecți cu hipertrigliceridemie ((1.70–5.64 mmol/L [150–499 mg/dL]) aflați sub dietă - Therapeutic Lifestyle Changes (TLC).

Trialul s-a desfășurat în 8 centre din SUA și a inclus 100 de subiecți. Au fost considerați eligibili pacienții aflați deja sub medicație cu statină +/- ezetimib, dar au fost excluși cei sub tratament cu orice alt tip de medicație hipolipemiantă, incluzând fibrati, inhibitori de PCSK9 sau alte forme de acizi omega-3.

În ziua 1 a perioadei de tratament, subiecții eligibili au fost randomizați să primească una dintre cele două variante de tratament secvențial: EPA-EE pe parcursul primei perioade (2 tablete a câte 1g de 2 ori pe zi timp de 28 de zile, ulterior pauză minim 28 de zile) și EPA+DPA-FFA pe parcursul celei de-a doua (2 tablete a câte 1g de 2 ori pe zi timp de 28 de zile) sau vice versa. De asemenea, pacienții au fost instruiți să nu consume mai mult de o masă pe săptămână care să conțină pește sau fructe de mare și să evite consumul acestora cu cel puțin 48 de ore înaintea fiecărei vizite.

**Durata de urmărire:** Studiul a inclus 4 săptămâni de dietă TLC, urmată de 2 perioade a câte 28 de zile de administrare a medicației, cu o pauză între ele de minim 28 de zile.

**Obiective urmărite:** End point-ul primar a fost scăderea procentuală a valorilor TG față de baseline. End-point-urile secundare au fost reprezentate de efectul compușilor de omega-3 asupra altor molecule precum ApoB, ApoA1, ApoC3, PCSK9, colesterol total.

**Rezultate:** EPA+DPA-FFA și EPA-EE au redus TG serice cu 20.0% respectiv 15.1% (P=0.041). EPA+DPA-FFA, comparativ cu EPA-EE realizează o reducere semnificativ mai mare a colesterolului total (5.7% versus 3.5%, P=0.043) și a VLDL-c (15.0% versus 10.9%, P=0.033).

În cadrul ambelor brațe s-a observat o reducere a ApoB, ApoA1, ApoC3 și PCSK9, dar fără diferențe semnificative statistice. Valoarea serică a Hs-CRP a scăzut cu 5.8% după EPA+DPA-FFA dar a crescut cu 8.5% după terapia cu EPA-EE (P=0.034), iar DHA

a crescut cu 1.7% după EPA+DPA-FFA și a scăzut cu 3.3% după tratamentul cu EPA-EE (P=0.011). În ceea ce privește farmacocinetica, studiul a demonstrat o biodisponibilitate mai mare a EPA+DPA-FFA comparativ cu EPA-EE. Nu au fost raportate evenimente adverse semnificative secundare niciuneia dintre cele 2 terapii.

**Concluzii și implicații practice:** Studiul demonstrează biodisponibilitatea crescută a EPA proveniți

din EPA+DPA-FFA, comparativ cu EPA-EE și susține eficacitatea sa în reducerea TG și a hs-CRP, fără creșteri ale valorilor LDL-c, sugerând potențialele efecte benefice ale acestei formule de FFA în reducerea riscului cardiovascular la pacienții cu hipertrigliceridemie.

## Effect of Vupanorsen on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients With Elevated Cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70

**Autori:** Brian A. Bergmark, Nicholas A. Marston, Candace R. Bramson, Madelyn Curto, Vesper Ramos, Alexandra Jevne, Julia F. Kuder, Jeong-Gun Park, Sabina A. Murphy, Subodh Verma, Wojtek Wojakowski, Steven G. Terra, Marc S. Sabatine, Stephen D. Wiviott

**Referință bibliografică:** Published online 2022 Apr 3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059266. Circulation. 2022 May 3; 145(18): 1377-1386.

**Domeniu:** Tratament dislipidemie

**Scopul studiului:** Vupanorsen, un N-acetil galactosamine-oligonucleotid antisens ce inhibă mRNA ANGPTL3 (angiopietin-like protein 3) la nivel hepatic, reduce nivelul non-HDL colesterol la adulții cunoscuți cu hipercolesterolemie, deja aflați sub tratament cu statină. ANGPTL3 are capacitatea de a inhiba diverse lipaze, inclusiv lipoprotein lipaze, afectând astfel metabolismul lipoproteinelor bogate în lipide<sup>8</sup>. Un trial de fază 2a ce a analizat efectele vupanorsen la pacienții cu hipertrigliceridemie, steatoză hepatică și diabet zaharat tip II, a demonstrat potențialul său de reducere a trigliceridelor serice și a non-HDL-c, în doze de maxim 80mg/zi<sup>9</sup>. TRANSLATE (Targeting ANGPTL3 with an Antisense Oligonucleotide in Adults with Dyslipidemia)-TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 70 are ca scop analizarea efectelor escalării dozelor de vupanorsen asupra non-HDL-c la pacienții hipercolesterolemici deja sub tratament cu statină.

**Design-ul studiului și pacienți:** TRANSLATE-TIMI 70 est un studiu randomizat, dublu-orb, de fază 2b, vupanorsen vs. placebo în diferite doze, realizat pe 286 de subiecți din 55 de centre din 3 țări. Subiecții au fost randomizați 2:1:1:2:1:2:2:2 placebo vs. 1 din 7 doze de vupanorsen subcutan (80 mg, 120 mg, sau 160 mg la 4 săptămâni sau 60 mg, 80 mg, 120 mg, sau 160 mg la fiecare 2 săptămâni). Au fost selectați pacienți de peste 40 de ani, cu non-HDL-C  $\geq 100$  mg/dL și TG între 150-500 mg/dL. Au fost excluși cei cu steatoză hepatică sau alte afecțiuni hepatice preexistente, cei cu DZ tip II dezechilibrat (HbA1c peste 9.5%), ALT, AST  $> 2x$  limita superioară a normalului.

**Durata de urmărire:** Perioada de administrare a medicației a fost de 24 de săptămâni, fiecare subiect fiind urmărit ulterior timp de 12 săptămâni după ultima doză de medicație.

**Obiective urmărite:** End-point-ul primar a fost scăderea procentuală a non-HDL-c după 24 de săptămâni comparativ cu valorile de baseline. End-point-urile secundare au inclus modificările procentuale ale TG, LDL-c, ApoB și ANGPTL3 la 16 și 24 de săptămâni.

**Rezultate:** Administrarea vupanorsen a dus la reducerea considerabilă a non-HDL în cazul tuturor dozelor administrate în procente de 22.0% în cazul brațului 60mg la 2 săptămâni până la 27.7% pentru brațul 80mg la 2 săptămâni ( $p < 0.001$ ). Reducerea non-HDL-c a fost evidentă după 4 săptămâni de la inițierea terapiei și a persistat pe toată perioada studiului. Reducerea nivelului ANGPTL3 s-a produs în procente de 69.9% în brațul 80 mg la săptămâni până la 95.2% în cadrul brațului 160 mg la fiecare 2 săptămâni (all  $P < 0.001$ ). În ceea ce privește rezultatele end-point-urilor secundare, s-a obținut o reducere a nivelului TG în procente de 41.3%-56.8%, cu efecte mai modeste asupra LDL-c și ApoB. Nu s-au observat scăderi semnificative ale funcției renale sau ale valorilor trombocitelor serice, însă s-au observat creșteri ale ALT sau AST  $> 3 \times$  limita superioară a normalului, mai ales în cazul dozelor mari (160mg). De asemenea a existat o creștere depentă de doză a steatozei hepatice cu până la 76% creștere relativă comparativ cu baseline, observată mai ales în cadrul brațului 160mg/2 săptămâni.

**Concluzii și implicații practice:** Vupanorsen, un oligonucleotid antisens conjugat, inhibă ANGPTL3 la nivel hepatic, având ca efect reducerea non-HDL-c și a TG în cazul tuturor dozelor studiate. Escaladarea dozelor în prezentul studiu a obiectivat o creștere mai frecventă a enzimelor hepatice și a procentului de lipide intrahepatice secundară administrării dozelor mari de medicație.

## Bibliografie:

- Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013;341:569-573.
- Haghikia A, Jörg S, Duscha A, Berg J, Manzel A, Waschbisch A, Hammer A, Lee DH, May C, Wilck N, Balogh A, Ostermann AI, Schebb NH, Akkad DA, Grohme DA, Kleinewietfeld M, Kempa S, Thöne J, Demir S, Müller DN, Gold R, Linker RA. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine. *Immunity* 2015;43:817-829.
- Duscha A, Gisevius B, Hirschberg S, Yissachar N, Stangl GI, Eilers E, Bader V, Haase S, Kaisler J, David C, Schneider R, Troisi R, Zent D, Hegelmaier T, Dokalis N, Gerstein S, Del Mare-Roumani S, Amidror S, Staszewski O, Poschmann G, Stühler K, Hirche F, Balogh A, Kempa S, Träger P, Zaiss MM, Holm JB, Massa MG, Nielsen HB, Faissner A, Lukas C, Gatermann SG, Scholz M, Przuntek H, Prinz M, Forslund SK, Winklhofer KF, Müller DN, Linker RA, Gold R, Haghikia A. Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by an immunomodulatory mechanism. *Cell* 2020;180:1067-1080.e16.
- Altmann SW, Davis HR, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, Iyer SPN, Maguire M, Golovko A, Zeng M, Wang L, Murgolo N, Graziano MP. Niemann-pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303:1201-1204.
- Biton M, Haber AL, Rogel N, Burgin G, Beyaz S, Schnell A, Ashenberg O, Su CW, Smillie C, Shekhar K, Chen Z, Wu C, Ordovas-Montanes J, Alvarez D, Herbst RH, Zhang M, Tirosh I, Dionne D, Nguyen LT, Xifaras ME, Shalek AK, von Andrian UH, Graham DB, Rozenblatt-Rosen O, Shi HN, Kuchroo V, Yilmaz OH, Regev A, Xavier RJ. T helper cell cytokines modulate intestinal stem cell renewal and differentiation. *Cell* 2018;175:1307-1320.e22.
- Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability Study Following A Single Subcutaneous Injection of SHR-1209 in Healthy Subjects. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03634436.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380:11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792.
- Shimizu-gawa T, Ono M, Shimamura M, Yoshida K, Ando Y, Koishi R, Ueda K, Inaba T, Minekura H, Kohama T, et al. ANGPTL3 decreases very low density lipoprotein triglyceride clearance by inhibition of lipoprotein lipase. *J Biol Chem*. 2002;277:33742-33748. doi: 10.1074/jbc.M203215200.
- Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ, Hurh E, Kingsbury J, Bartlett VJ, Figueroa AL, Piscitelli P, Singleton W, Witztum JL, et al.; Vupanorsen Study Investigators. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. *Eur Heart J*. 2020;41:3936-3945. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa689.

# Abordări terapeutice actuale în ateroscleroză

Ovidiu MITU<sup>1,2</sup>, Radu Ștefan MIFTODE<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași

<sup>2</sup> Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon” Iași, Clinica de Cardiologie

## Single Ascending Dose Study of a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) Production in Individuals with Elevated Plasma Lipoprotein(a) Levels

**Autori:** Nissen SE, Wolski K, Balog C et al.

**Referință bibliografică:** JAMA. 2022 May 3; 327(17): 1679-1687.

**Patologia:** dislipidemie, lipoproteina(a).

**Scopul studiului:** Evaluarea tolerabilității și a efectelor adverse a unui ARN de mică interferență (siRNA) creat cu scopul de a reduce producția hepatică de apolipoproteina(a) (Lp(a)), precum și evaluarea modificărilor plasmatice ale concentrației de Lp(a) în funcție de diferitele doze administrate.

**Design-ul studiului:** Studiu de fază 1, prospectiv, monocentric, randomizat, cu scop de testare a eficacității, tolerabilității și siguranței unei noi medicații de tip siRNA (SLN360) asupra modificărilor plasmatice ale Lp(a), pe o perioadă de 6 luni.

**Pacienți:** 32 pacienți au fost randomizați pentru a primi 30 mg, 100 mg, 300 mg sau 600 mg de

SLN360 sau placebo, administrat subcutanat. Participanții au fost monitorizați în clinica de cercetare timp de 24 de ore, iar ulterior au avut mai multe vizite de follow-up pentru monitorizare și determinări biologice, ultima la 150 zile. Au fost incluși adulți, fără antecedente de boală cardiovasculară aterosclerotică, concentrație de Lp(a)  $\geq 150$  nmol/L, absența sarcinii, HbA1c  $< 6,5\%$  la non-diabetici sau  $< 8,5\%$  la cei cu diabet zaharat. Au fost excluși pacienții cu ciroză hepatică moderat-severă, virusuri hepatice B și C, HIV sau infecție activă cu SARS-CoV-2. Din punct de vedere biologic, au fost excluși cei cu trombocitopenie, transaminaze hepatice  $> 1,5$  ori limita superioară sau rată de filtrare glomerulară  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. De asemenea, au fost oprite medicațiile hipolipemiante cu cel puțin 8 săptămâni anterior includerii în studiu.

**Durata de urmărire:** 150 zile - cu 7 vizite de urmărire, ultima la 150 zile.

**Obiective:** Fiind primul studiu desfășurat pe subiecți umani pentru molecula SLN360, siguranța și tolerabilitatea au reprezentat principalul obiectiv urmărit. Obiectivul secundar și principala metodă de eficiență a fost determinarea concentrației de Lp(a) la începutul și la sfârșitul perioadei de monitorizare. Alte obiective secundare au vizat evaluarea schimbărilor parametrilor lipidici, precum și farmacocinetica plasmatică a SLN360.

**Rezultate:** Vârsta medie a fost 50 ani, cu 47% bărbați. Vizând obiectivul primar, efectele adverse au fost rare și de intensitate ușoară, constând în efecte care țin de locul puncției și cefalee, fără ca vreun subiect să se retragă din studiu. În privința obiectivelor secundare, scăderea mediei a Lp(a) a fost -20 nmol/L (-10% față de valoarea de bază) pentru grupul placebo,

respectiv -89 (-46%), -185 (-86%), -268 (-96%), -227 nmol/L (-98%) pentru dozele de 30, 100, 300, 600 mg SLN360. Scăderea principală a nivelului de Lp(a) a fost înregistrată între zilele 30-60, menținând valori apropiate până la 150 de zile. Colesterolul total a scăzut cu 18%, iar LDL colesterolul cu 26%, după administrarea dozei de 600 mg, cu reduceri mai scăzute în cazul celorlalte doze. SLN360 nu a modificat valoarea trigliceridelor sau HDL colesterolului.

**Concluzii:** În acest studiu de fază 1, desfășurat pe pacienți cu nivele crescute de Lp(a) și fără boală cardiovasculară pre-existentă, siRNA SLN360 a fost bine tolerat și s-a obținut o scădere plasmatică semnificativă a Lp(a) invers proporțională cu doza administrată. Această moleculă necesită validări ulterioare, cu perspective promițătoare în terapia hipolipemantă adiacentă medicațiilor care vizează parametrii lipidici standard.

## Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients with Acute Myocardial Infarction: the PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial

**Autori:** PACMAN-AMI INVESTIGATORS

**Referință bibliografică:** JAMA. 2022 May 10; 327(18):1771-1781.

**Patologia:** dislipidemie, ateroscleroză, infarct miocardic.

**Scopul studiului:** A fost de a demonstra eficacitatea administrării precoce de alirocumab asupra caracteristicilor plăcii de aterom la pacienții care au beneficiat de intervenție percutană coronariană (PCI) în caz de infarct miocardic acut (IMA).

**Design-ul studiului:** După realizarea PCI a leziunii culprit responsabile de infarct

(infarct-related artery - IRA), pacienții eligibili au beneficiat de imagistică intracoronariană pentru două leziuni non-IRA (stenoze coronariene 20-50% evaluate vizual) și au fost randomizați pentru a primi alirocumab sau placebo.

**Pacienți:** 300 de pacienți eligibili au fost randomizați și le-au fost administrat subcutanat, la fiecare două săptămâni, alirocumab 150 mg (n=148) sau placebo (n=152). Medicația a fost inițiată în primele 24 de ore după PCI de urgență a leziunii culprit, pe o perioadă de 52 de săptămâni, fără ajustarea dozei pe parcurs.



Toți pacienții au primit rosuvastatină 20 mg/zi, pe toată perioada de monitorizare.

Criteriile de includere au fost: vârsta  $\geq 18$  ani; tratarea cu succes prin PCI a leziunii IRA; două zone cu stenoză 20-50% pe artere non-IRA; LDL colesterol de bază  $\geq 125$  mg/dl în cazul tratamentului cu statină de mai puțin de 4 săptămâni sau  $\geq 70$  mg/dl în cazul tratamentului anterior cu doză stabilă de statină de cel puțin 4 săptămâni.

Criteriile de excludere au fost: leziuni de trunchi comun sau triconariene; istoric de by-pass aorto-coronarian; boală cronică de rinichi sau hepatică în forme avansate; intoleranță pre-existentă la statine.

**Durata de urmărire:** Tratamentul a fost administrat timp de 52 săptămâni.

**Obiective:** Obiectivul principal de eficiență a fost reprezentat de modificările în procentajul volumului de aterom (PAV) evaluat prin IVUS. Obiectivele secundare au inclus modificări în evaluarea indexului miezului lipidic maximal, precum și grosimea capişonului fibros minimal obținut prin OCT.

**Rezultate:** Din cei 300 de pacienți, 52,7% s-au prezentat cu STEMI, 82% bărbați, vârsta

medie 58 ani, 10% diabetici. S-a obținut o reducere semnificativă a PAV în grupul cu alirocumab comparativ cu grupul placebo (-2.13% vs. -0,92%,  $p < 0,001$ ). Modificările indexului miezului lipidic maximal a prezentat o reducere netă în grupul cu alirocumab (-79.42 vs. -37.60,  $p = 0.006$ ). Toate obiectivele secundare imagistice au prezentat diferențe semnificative în favoarea grupului cu alirocumab. Efectele adverse au fost scăzute în ambele brațe de studiu. LDL colesterolul a fost cu 54.7 mg/dl mai scăzut la finalul studiului în lotul tratat cu alirocumab ( $p < 0.001$ ).

**Concluzii:** Rezultatele trialului afirmă reducerea semnificativă a plăcii de aterom pe leziunile coronariene non-IRA, precum și regresia acesteia la pacienții care au fost revascularizați percutan pentru IMA și care au primit alirocumab 150 mg la 2 săptămâni încă din primele 24 de ore după PCI. Aceste date accentuează utilitatea inhibitorilor de PCSK9 în prevenția secundară la pacienții cu risc cardiovascular foarte înalt, în combinație cu doza crescută de statină. Astfel, inițierea precoce a acestor medicații se poate dovedi benefică la pacienții post IMA.

## Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study

**Autori:** PACIFIC-AF INVESTIGATORS

**Referință bibliografică:** Lancet. 2022 Apr 9; 399(10333):1383-1390.

**Patologia:** fibrilație atrială, anticoagulare orală cronică.

**Scopul studiului:** Obiectivul principal al PACIFIC-AF a fost acela de a determina doza optimă de asundexian, un inhibitor direct potent al factorului XI activat, și de a evalua

dacă tratamentul cu această nouă moleculă determină o incidență mai scăzută a hemoragiilor, comparativ cu apixaban, la pacienții cu fibrilație atrială. Fundamentarea studiului a avut în vedere existența unor multiple dovezi clinice dovezi care indică faptul că inhibarea FXIa ar putea reprezenta o metodă mai sigură de anticoagulare. Practic, s-a observat că

majoritatea pacienților cu deficit de FXI (sindromul Rosenthal sau hemofilia tip C) nu au sângerări spontane și nu dezvoltă hemartroze sau hematoame. În plus, sângerările amenințătoare de viață, inclusiv intracraniene sau gastrointestinale, de obicei nu fac parte din fenotipul deficitului sever (sau chiar total) de FXIa. Prin urmare, reducerea potențială a sângerărilor cu asundexian ar putea fi chiar mai mare în practica clinică generală, unde incidența evenimentelor hemoragice este mai mare comparativ cu cea obiectivată în mediul standardizat de desfășurare a unui studiu clinic.

**Design-ul studiului:** Studiu de fază 2 multicentric, randomizat, dublu-orb cu mascarea formei farmaceutice, care a comparat două doze de asundexian (20 mg, respectiv 50 mg pe zi) cu doza standard de apixaban (5 mg x2/zi) în terapia anticoagulantă a pacienților cu fibrilație atrială. Studiul a fost realizat în 93 de centre din 14 țări.

**Pacienți:** Cei 755 de pacienți eligibili (dintr-un total de 862 de pacienți evaluați între 30 ianuarie 2020 și 21 iunie 2021) au fost examinați și repartizați aleatoriu în 3 subgrupuri, fiindu-le administrate următoarele scheme de tratament anticoagulant: asundexian 20 mg o dată pe zi (249 cazuri), asundexian 50 mg o dată pe zi (254 cazuri), sau schema anticoagulantă standard constând în administrarea de apixaban (250 cazuri), în doza de 5 mg de două ori pe zi, cu eventuala reducere la 2.5 mg de două ori pe zi la pacienții care prezentau cel puțin două dintre următoarele criterii: vârsta  $\geq 80$  de ani, greutate corporală  $\geq 60$  kg, sau creatinina serică  $\geq 1.5$  mg/dL. Un total de 671 de pacienți au finalizat schema completă de tratament.

Criterii de includere:

- au fost înrolați pacienții eligibili cu fibrilație atrială, documentată prin electrocardiografie la momentul inițial

sau în precedentele 12 luni anterioare screeningului;

- un scor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  la bărbați sau  $\geq 3$  la femei;
- pacienții cu indicație de anticoagulare orală, însă fără tratament anticoagulant la momentul înrolării, sau cei deja tratați cu un DOAC dar care prezintă cel puțin un factor de risc pentru sângerare (istoric de sângerări ce au necesitat tratament medical în ultimele 12 luni, rata estimată a filtrării glomerulare 30-50 mL/min, sau indicație curentă pentru tratament cu aspirină).
- vârsta de minim 45 de ani, și capacitatea de a-și da consimțământul informat.

**Durata de urmărire:** Tratamentul a fost administrat timp de 12 săptămâni. Protocolul de studiu a presupus ca toți pacienții randomizați să fie evaluați la momentul screeningului, al randomizării, în săptămâna 4 și, respectiv, săptămâna 12. Evaluările telefonice au fost programate la 2 și, respectiv, 8 săptămâni, o vizită de monitorizare a siguranței terapeutice fiind efectuată la 14-21 de zile după încheierea perioadei de tratament.

**Obiective:** Obiectivul principal a fost evaluarea sângerărilor majore sau a celor non-majore relevante clinic, conform criteriilor Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază (ISTH). Obiectivele secundare de siguranță au inclus toate sângerările, atât sângerările majore sau sângerările non-majore relevante clinic, cât și sângerările minore, conform ISTH.

**Rezultate:** Asundexian în doza de 20 mg a dus la o inhibare de 81% a activității FXIa la concentrații minime și o inhibare de 90% la concentrații de vârf; asundexian 50 mg a determinat o inhibare de 92% la concentrațiile minime și de 94% la concentrațiile de vârf. Raportul incidențelor pentru endpointul primar dintre

asundexian o dată pe zi versus apixaban de două ori pe zi a fost 0.33 (IC 90% 0.09–0.97) pentru asundexian combinat (ambele doze), defalcat raportul fiind de 0.50 (0.14–1.68) pentru asundexian 20 mg, respectiv 0.16 (0.01–0.99) pentru asundexian 50 mg. Raportul incidențelor pentru toate evenimentele hemoragice pentru asundexian o dată pe zi versus apixaban de două ori pe zi a fost 0.42 (0.26–0.67) pentru asundexian combinat, mai precis 0.46 (0.23–0.83) pentru asundexian 20 mg și 0.38 (0.16–0.68) pentru asundexian 50 mg.

Rata de apariție a oricărui eveniment advers a fost similară în cele trei grupuri de tratament: 118 (47%) cu asundexian 20 mg, 120 (47%) cu asundexian 50 mg și 122 (49%) cu apixaban. Evenimentele adverse care au condus la întreruperea administrării tratamentului au fost, de asemenea, similare în cele trei loturi de tratament: 15 (6%) cu asundexian 20 mg, 16 (6%) cu asundexian 50 mg și 13 (5%) cu apixaban. A existat un singur deces în rândul pacienților tratați cu asundexian 20 mg, trei la în lotul cu asundexian 50 mg, și două la cei tratați cu apixaban.

**Concluzii:** Trialul clinic a avut trei concluzii majore. În primul rând, asundexian administrat o singură dată pe zi în dozele de 20 mg sau 50 mg, a condus la o suprimare semnificativă a FXIa, similară pentru ambele doze. În al doilea rând, tratamentul cu asundexian a dus la o scădere semnificativă a ratelor de sângerare, comparativ cu apixaban. Nu în ultimul rând, similar cu apixabanul, asundexianul a fost bine tolerat, numai 1 din 20 de participanți fiind nevoit să întreruie tratamentul din cauza unui eveniment advers. În ansamblu, aceste constatări se adaugă dovezilor din ce în ce mai numeroase în ceea ce privește utilitatea FXIa ca țintă terapeutică, reușind să ofere în o justificare concretă pentru derularea de viitoare studii de anvergură cu asundexian.

# Mecanismele implicate în complicațiile cardiovasculare asociate infecției cu SARS-CoV-2

Ruxandra DRĂGOI

Spitalul Universitar de Urgență București  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

## Introducere

Pandemia generată de infecția cu SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), ce a debutat în decembrie 2019 în regiunea Wuhan, China, s-a răspândit rapid în întreaga lume și a avut un impact fără precedent la nivel global. Numărul total de infecții confirmate până la momentul actual la nivel mondial este de peste 540 de milioane, iar numărul deceselor depășește 6 milioane<sup>1</sup>.

Secvențierea genomului viral a arătat că în proporție de 96,2% este similar cu cel al liliacului și unele studii au sugerat că acesta reprezintă potențialul rezervor al SARS-CoV-2, iar calea de transmitere inițială ar fi fost prin contactul direct sau consumul acestor animale<sup>2,3</sup>. Totuși atât sursele, cât și căile de transmitere rămân în continuare ambigue.

Inițial, s-a crezut că SARS-CoV-2 determină doar afectare pulmonară, însă pe măsură ce numărul cazurilor a crescut, s-a observat că afectarea cardiovasculară este relativ frecvent întâlnită la pacienții infectați și că patologia

cardiovasculară pre-existentă contribuie la morbiditatea și mortalitatea globală din COVID 19 (*Coronavirus disease 2019*).

Complicațiile cardiovasculare întâlnite, precum evenimentele trombotice, atât venoase, cât și arteriale, bolile inflamatorii cardiace, aritmiile sau disfuncția endotelială influențează semnificativ prognosticul acestor pacienți, iar înțelegerea mecanismelor de producere poate asigura un management adecvat.

## Interacțiunea cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

SARS-CoV-2 face parte din familia *Coronaviridae* și este un virus ARN (acid ribonucleic) anvelopat, monocatenar, cu polaritate pozitivă. Două treimi din genomul viral codifică 16 proteine non-structurale, în timp ce o treime codifică 4 proteine structurale esențiale, respectiv: glicoproteina transmembranară „spike” (S) – de legare, proteina nucleocapsidei (N), cu rol în sinteza ARN, proteina matricei (M), ce permite eliberarea ARN-ului viral în celula gazdă și proteina de

înveliș (E), precum și câteva proteine accesorii care interferează cu răspunsul imun înăscut al gazdei<sup>4</sup>.

Proteina transmembranară S este compusă din două subunități: S<sub>1</sub>, care prezintă afinitate pentru enzima de conversie a angiotensinei 2 (ECA2) și S<sub>2</sub>, care facilitează fuziunea cu membrana celulară. După ce se produce scindarea proteolitică a proteinei S, ce este favorizată de către o serin-protează, numită TMPRSS2 (*trans-membrane protein serine 2*), domeniul de legare de la nivelul S<sub>1</sub> recunoaște receptorul ECA2 de la nivelul celulelor gazdei și astfel reușește să pătrundă în interiorul lor. Odată ajuns în citoplasmă, genomul viral este eliberat și se replică, fiind înglobat ulterior în vezicule ce fuzionează cu membrana celulară pentru a elibera noul virus format<sup>5-7</sup>. ECA2 se găsește în special la nivelul celulelor epiteliale alveolare și enterocitelor de la nivelul intestinului subțire, organe ce sunt în contact direct cu virusul când acesta intră în organism, explicând astfel simptomatologia inițială respiratorie sau gastrointestinală<sup>8</sup>. ECA2 se găsește de asemenea la nivelul cardiomiocitelor, celulelor endoteliale și pericitelor vasculare și astfel poate determina, printr-un efect citotoxic direct, injurie miocardică și disfuncție endotelială<sup>9</sup>.

### **Mecanisme ipotetice directe implicate în afectarea cardiovasculară din infecția cu SARS-CoV-2**

Până în prezent au fost descrise 5 mecanisme directe prin care SARS-CoV-2 poate determina complicații cardiovasculare și care pot acționa atât separat, cât și împreună.

Primul mecanism este reprezentat de efectul citotoxic al virusului asupra endoteliului, care are un rol esențial în inducerea statusului procoagulant și hiperinflamator din COVID 19. Celulele endoteliale constituie o interfață între

sistemul circulator și țesuturile din jur și joacă un rol important în reglarea sistemului imun, reacțiile inflamatorii, funcția trombocitelor și coagularea. Infecția directă a acestor celule conduce la disfuncție endotelială, cu un spectru variat de manifestări. Prin apoptoza lor apare distrugerea integrității vasculare, cu creșterea permeabilității și expunerea membranei bazale la trombocitele circulante, ceea ce poate promova hipercoagulabilitatea prin inițierea agregării plachetare. Creșterea permeabilității vasculare se produce atât prin distrugerea integrității vasculare, cât și prin acumularea de bradikinină secundară interacțiunii directe dintre SARS-CoV-2 și ECA2<sup>10</sup>.

În cadrul disfuncției endoteliale apare de asemenea secreția de citokine și molecule de adeziune intercelulară, cu scopul de a atrage celulele inflamatorii din circulație, promovând în acest fel hiperinflamația<sup>11</sup>. Activarea endotelială, citokinele inflamatorii și reactivitatea trombocitară crescută determină creșterea nivelurilor serice de factor von Willebrand, inhibitor al activatorului plasminogenului, fibrinogen, factori V, VII, VIII și IX ai coagulării și tromboxan și scăderea expresiei antitrombinei și proteinei C<sup>12</sup>.

Așadar, injuria endotelială are un rol important în coagulopatia ce apare în infecția cu SARS-CoV-2, deoarece produce un status procoagulant și proinflamator, ce contribuie la complicațiile trombotice arteriale și venoase, atât macro-, cât și micro-vasculare.

Al doilea mecanism este reprezentat de efectul citotoxic direct asupra cardiomiocitelor. Această ipoteză este susținută prin mai multe dovezi. Astfel, în urma studiilor ultrastructurale și moleculare s-a identificat SARS-CoV-2 în cardiomiocitele pacienților cu miocardită asociată COVID 19<sup>13</sup>. Mai mult, un studiu *in vitro* a arătat că expunerea la SARS-CoV-2 a cardiomiocitelor

derivate din celule stem pluripotente induse a condus, prin legarea virusului de aceste celule, la citotoxicitate, moarte celulară și afectarea contractilității miocardice<sup>14</sup>.

Al treilea mecanism ipotetic este susținut de către un studiu care arată că celulele stromale cardiace pot fi infectate de către virus și permit replicarea intracelulară virală concordant cu nivelul de ECA2. Aceasta înseamnă că miocardul *per se* ar putea fi locul unde se produce infecția cu SARS-CoV-2, precum și replicarea virală. Pe de altă parte, același studiu arată însă că expunerea la virus a determinat un răspuns proinflamator independent de ECA2, ce determină creșterea sintezei citokinelor inflamatorii și componentelor matricei extracelulare implicate în fibroză cardiacă<sup>15</sup>.

Al patrulea mecanism patogenetic potențial sugerează că infecția virală se propagă în miocard nu numai prin penetrarea și replicarea virală în celule și eliberarea ulterioară a virusului în compartimentul extracelular, ci și prin difuziune directă de la o celulă la alta, prin așa-numitele „sinapse virale”<sup>16</sup>.

Ultimul mecanism ipotetic susține că afectarea cardiovasculară directă din infecția cu SARS-CoV-2 apare secundar formării unor sinciții, prin fuziunea celulelor vecine care exprimă pe suprafața lor proteina virală S<sup>17</sup>.

În timp ce primele două mecanisme au fost intens studiate, ultimele trei reprezintă mai degrabă supoziții ce necesită o investigație mai aprofundată, atât *in vitro*, cât și *in vivo*.

### Mecanisme ipotetice indirecte implicate în afectarea cardiovasculară din infecția cu SARS-CoV-2

Până în prezent au fost descrise diferite mecanisme ce nu implică infectarea directă a celulelor sistemului cardiovascular. Cele mai

importante dintre acestea sunt: sindromul de eliberare de citokine și dereglarea SRAA.

Sindromul de eliberare de citokine, denumit și „furtuna citokinelor”, reprezintă un răspuns inflamator sistemic ce poate să apară ca urmare a activării exagerate a răspunsului imun înăscut în urma unei infecții virale. Este caracterizat de permeabilitate și extravazare vasculară crescută, coagulare intravasculară diseminată și imunodeficiență și poate induce sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) și insuficiență multiplă de organ<sup>18</sup>. Acesta are așadar un rol esențial în dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare din COVID-19.

Infectarea cu SARS-CoV-2 a monocitelor, macrofagelor și celulelor dendritice determină o secreție exagerată a mai multor citokine proinflamatorii, precum interleukina (IL) 6, IL-2, IL-1, IL-5, factorul de necroză tumorală (TNF)  $\alpha$ , interferonul- $\gamma$  și chemokine<sup>19</sup>. Dintre toate acestea, IL-6 joacă un rol central în hiperinflamația din infecția cu SARS-CoV-2, fiind un mediator între activitatea pro- și cea anti-inflamatorie.

IL-6 are două tipuri de receptori: solubili (sIL-6R), prin intermediul cărora activează răspunsul proinflamator prin transsemnalizare și cei legați de membrană (mIL6-R), prin intermediul cărora activează răspunsul antiinflamator prin semnalizare clasică. Atunci când e stimulată de către antigen, IL-6 se leagă inițial de sIL-6R și determină producția de citokine proinflamatorii și chemokine, incluzând IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-1RA, TNF, factorul stimulator al coloniilor de macrofage, hormonul adrenocorticotrop și cortizol. Când concentrația de mIL-6R o depășește pe cea de sIL-6R, atunci IL-6 se va lega de acesta din urmă și va duce la un răspuns antiinflamator<sup>20</sup>. La pacienții cu infecție SARS-CoV-2, pe lângă nivelul seric crescut al IL-6, s-a decelat și o concentrație plasmatică crescută a

sIL-6R, de aici rezultând și răspunsul proinflamator exagerat<sup>21</sup>. Prin semnalizarea clasică se produc o serie de efecte asupra celulelor sistemului imun dobândit, precum celulele T și B, dar și asupra celor ale sistemului imun înăscut, respectiv neutrofile, macrofage și celule NK (*natural killer*), care contribuie la „furtuna citokinelor”<sup>22</sup>. Prin transsemnalizare, IL-6 se leagă de sIL-6R și formează un complex cu gp130, o proteină membranară tip I glicozilată, ce se găsește pe suprafața aproape a tuturor celulelor și activează în acest mod calea JAK-STAT3 (*Janus kinase - signal transducer and activator of transcription 3*) în întreg organismul, inclusiv în celulele endoteliale. Activarea acestora determină pe lângă secreția de VEGF (*vascular endothelial growth factor*), cu rol în creșterea permeabilității vasculare, și secreția de MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), cu rol în recrutarea monocitelor și a IL-8, cu rol în recrutarea neutrofilelor, și creșterea secreției de IL-6, precum și scăderea expresiei E-caderinei la nivelul celulelor endoteliale<sup>23</sup>. Creșterea secreției de VEGF și scăderea expresiei E-caderinei determină creșterea permeabilității și extravazării vasculare, ceea ce contribuie și la hipotensiunea și la disfuncția pulmonară descrise în SDRA. La nivelul miocardului, IL-6 poate avea un rol protector într-o primă fază, prin limitarea replicării virale, însă expunerea la niveluri crescute sau pe o perioadă mai lungă de timp poate determina inflamație, așa cum apare în miocardita descrisă la pacienții cu infecție SARS-CoV-2, sau chiar fibroză miocardică<sup>24</sup>.

Dereglarea SRAA din infecția cu SARS-CoV-2 se produce printr-o hiperactivare a acesteia. Așa cum am descris mai sus, ECA2, enzima care activează în mod fiziologic SRAA prin metabolizarea angiotensinei (Ang) II în Ang 1-7, reprezintă receptorul pentru intrarea în celulă și replicarea virală a SARS-CoV-2. ECA1

(enzima de conversie a Ang I) determină, așa cum îi spune și numele, conversia Ang I în Ang II. Aceasta din urmă joacă un rol important în funcționarea sistemului cardiovascular, prin menținerea homeostaziei apei și electroliților, prin controlul tensiunii arteriale și al rezistenței vasculare sistemice. Ang II are, de asemenea, funcții proinflamatorii, proliferative și profibrotice, care pot fi benefice în timpul unei infecții sau în context de hipoxemie, dar care pot fi dăunătoare în condițiile unei activări prelungite, așa cum se întâmplă uneori în COVID 19<sup>25</sup>. ECA2, prin conversia Ang II în Ang1-7, reglează și antagonizează efectele Ang II.

S-a observat că după interacțiunea dintre proteina virală S și ECA2 apare o scădere a expresiei ECA2 în celulele epiteliale de la nivelul alveolelor pulmonare<sup>5</sup>. Scăderea ECA2 induce creșterea nivelului plasmatic al Ang II. La pacienții cu forme severe de COVID 19, nivelurile plasmatice crescute ale Ang II s-au corelat cu încărcătura virală totală și cu gradul de afectare pulmonară<sup>26</sup>. Ang II inhibă producția de oxid nitric și astfel induce vasoconstricție și creșterea permeabilității vasculare, ceea ce reduce hipoxemia și facilitează extravazarea citokinelor la locul inflamației. Scăderea ECA2 și activarea SRAA determină în plus disfuncție endotelială și afectarea mai multor organe, inclusiv a cordului, plămânilor și rinichilor<sup>27</sup>.

Pe lângă aceste două mecanisme principale indirecte pentru afectarea cardiovasculară din infecția cu SARS-CoV-2 s-au mai descris imunotromboza și alterarea profilului imun celular.

Hipercoagulabilitatea descrisă în cazurile severe de COVID 19, ce predispune la microtromboze în diferite organe, precum inima, plămâni, creierul și rinichii, este considerată principala cauză a insuficienței multiple de organ ce apare la unii pacienți. Hiperinflamația din infecția cu SARS-CoV-2 produce anomalii

hemostatice severe, asemănătoare celor din coagularea intravasculară diseminată, manifestate prin creșterea produșilor de degradare a fibrinei (D-dimeri), scăderea trombocitelor și modificări ale timpilor de coagulare, toate acestea fiind markeri de prognostic negativ<sup>28</sup>. Pe lângă disfuncția endotelială, hiperactivarea monocitelor, neutrofilelor și trombocitelor joacă, de asemenea, un rol important în acest proces. Monocitele circulante și celulele endoteliale activate exprimă factorul tisular, care induce cascada coagulării, ceea ce determină apariția depozitelor și formarea trombilor de fibrină. Neutrofilele sunt recrutate din celulele endoteliale activate și determină producerea de rețele extracelulare de neutrofile (NET) formate din ADN, enzime oxidante eliberate de neutrofile, precum mieloperoxidaza, și care constituie un suport pentru formarea trombului, capturând trombocitele, hematiile și moleculele procoagulante. NET furnizează astfel o legătură între inflamație, imunitatea înăscută, tromboză, stresul oxidativ și bolile cardiovasculare, prin inducerea în miocard de microtromboze și ischemie miocardică difuză<sup>29</sup>.

În infecția cu SARS-CoV-2 s-au observat câteva alterări ale profilului celulelor sistemului imun, precum creșterea numărului de precursori ai neutrofilelor și de neutrofile mature disfuncționale, care pot avea funcții imunosupresive, și reducerea numărului limfocitelor T și a monocitelor non-clasice, cu posibil rol în inducerea microtrombozelor<sup>30</sup>.

### Complicațiile cardiovasculare pe termen lung asociate infecției cu SARS-CoV-2

Recent a fost publicat un articol în care s-a arătat că infecția cu SARS-CoV-2 predispune la apariția complicațiilor cardiovasculare nu numai în perioada acută a bolii, ci și pe termen

lung, respectiv pe o perioadă de urmărire între 30 de zile și 12 luni. Printre acestea se numără bolile cerebrovasculare, aritmiile (fibrilația sau flutterul atrial, tahicardia sau bradicardia sinusală, aritmiile ventriculare), bolile inflamatorii cardiace (miocardita, pericardita), boala cardiacă ischemică, cardiopatia non-ischemică, insuficiența cardiacă, șocul cardiogen, stopul cardiac și complicațiile trombotice (tromboembolismul pulmonar și trombozele venoase profunde și superficiale). Mecanismele nu sunt încă pe deplin înțelese, însă sunt incriminate invazia directă și persistentă a cardiomiocitelor cu inducerea morții celulare, precum și a celulelor endoteliale cu apariția endotelitei, alterări ale transcripției la nivelul mai multor celule din miocard, microangiopatia și coagulopatia mediate de complement, dereglarea SRAA și scăderea expresiei ECA2, persistența anormală a unui răspuns imun hiperactivat cu menținerea unui nivel crescut de citokine proinflamatorii<sup>31</sup>.

O altă ipoteză pentru activarea persistentă a cascadei imuno-inflamatorii-procoagulante, demonstrată *in vitro*, este aceea că se poate produce o integrare a genomului SARS-CoV-2 în ADN-ul celulelor umane infectate<sup>32</sup>.

### Concluzii

De la debutul pandemiei COVID 19 și până în prezent s-au publicat multiple cercetări privind complicațiile cardiovasculare ce se pot asocia cu infecția cu SARS-CoV-2. A fost un efort susținut, la nivel mondial, cu scopul de a înțelege mecanismele fiziopatologice ce stau la baza acestor complicații și astfel de a putea găsi soluția optimă pentru prevenție și tratament. Cercetările în acest domeniu continuă, deoarece pe de o parte unele dintre mecanismele incriminate rămân la stadiul de supoziții și necesită confirmări din mai multe studii, iar pe de



**altă parte pentru că urmările infecției cu SARS-CoV-2 se vor răsfrânge pe o perioadă lungă de timp.**

## Bibliografie

1. Worldometers.info, Dover, Delaware, U.S.A., <https://www.worldometers.info/coronavirus>, 2022.
2. Giovanetti M, Benvenuto D, Angeletti S, et al. The first two cases of 2019-nCoV in Italy: Where they come from? *Journal of Medical Virology*. 2020;92:518-521.
3. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-273.
4. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7:11.
5. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*. 2005;11:875-879.
6. Tortorici MA, Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res*. 2019;105:93-116.
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-280.
8. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology*. 2004;203:631-637.
9. Fox SE, Li G, Akmatbekov A, et al. Unexpected Features of Cardiac Pathology in COVID-19 Infection. *Circulation*. 2020;142:1123-1125.
10. Abassi Z, Skorecki K, Hamo-Giladi DB, et al. Kinins and chymase: the forgotten components of the renin-angiotensin system and their implications in COVID-19 disease. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2021; 320:L422-L429.
11. Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, et al. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20:389-391.
12. Stefely JA, Christensen BB, Gogakos T, et al. Marked factor V activity elevation in severe COVID-19 is associated with venous thromboembolism. *American Journal of Hematology*. 2020;95:1522-1530.
13. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:911-915.
14. Sharma A, Garcia G Jr., Wang Y, et al. Human iPSC-Derived Cardiomyocytes Are Susceptible to SARS-CoV-2 Infection. *Cell Rep Med*. 2020;1:100052.
15. Amendola A, Garoffolo G, Songia P, et al. Human cardio-sphere-derived stromal cells exposed to SARS-CoV-2 evolve into hyper-inflammatory/pro-fibrotic phenotype and produce infective viral particles depending on the levels of ACE2 receptor expression. *Cardiovasc Res*. 2021;117:1557-1566.
16. Zhong P, Agosto LM, Munro JB, et al. Cell-to-cell transmission of viruses. *Curr Opin Virol*. 2013;3:44-50.
17. Buchrieser J, Dufloo J, Hubert M, et al. Syncytia formation by SARS-CoV-2-infected cells. *Embo j*. 2020;39:e106267.
18. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6:56.
19. Mahmud-Al-Rafat A, Majumder A, Taufiqur Rahman KM, et al. Decoding the enigma of antiviral crisis: Does one target molecule regulate all? *Cytokine*. 2019;115:13-23.
20. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813:878-888.
21. de Queiroz TM, Lakkappa N, Lazartigues E. ADAM17-Mediated Shedding of Inflammatory Cytokines in Hypertension. *Frontiers in Pharmacology*. 2020; 11:1154.
22. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, et al. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*. 2019;50:1007-1023.
23. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016;8:959-970.
24. Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015;74:62-68.
25. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med*. 2010;2:247-257.
26. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63:364-374.
27. Kassiri Z, Zhong J, Guo D, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Circ Heart Fail*. 2009;2:446-455.
28. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:e38.
29. Döring Y, Libby P, Soehnlein O. Neutrophil Extracellular Traps Participate in Cardiovascular Diseases: Recent Experimental and Clinical Insights. *Circ Res*. 2020;126:1228-1241.
30. Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, et al. Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. *Cell*. 2020;182:1419-1440.
31. Xie Y, Xu E, Bowe B, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine*. 2022;28:583-590.
32. Zhang L, Richards A, Barrasa MI, et al. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2021;118:e2105968118.

# Următoarea frontieră în insuficiența cardiacă: transplantul de cord animal la om

Alina SCRIDON

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

## Introducere

Anul 2022 a adus o premieră în domeniul transplantării cardiace – primul pacient cu insuficiență cardiacă avansată care a supraviețuit mai mult de câteva săptămâni după un transplant cardiac cu un cord porcine. Progresele înregistrate în tratamentul bolilor cardiovasculare au dus la scăderea incidenței ajustate în funcție de vârstă a insuficienței cardiace. În contextul îmbătrânirii continue a populației, incidența globală a insuficienței cardiace este însă în continuă creștere<sup>1</sup>. În rândul populației adulte europene, prevalența calculată a insuficienței cardiace este de circa 12%<sup>1</sup>, însă, dat fiind numărul mare de cazuri nediagnosticate, prevalența reală este cu mare probabilitate mult mai ridicată de atât<sup>2</sup>. Odată diagnosticați, pacienții cu insuficiență cardiacă sunt spitalizați în medie o dată în fiecare an<sup>3</sup>, iar în contextul creșterii și îmbătrânirii populației și creșterii prevalenței comorbidităților, se estimează că numărul spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă va crește considerabil, cu până la 50% în următorii 25 de ani<sup>4</sup>. Deși prognosticul pacienților cu

insuficiență cardiacă s-a ameliorat considerabil de-a lungul ultimelor decenii, acesta rămâne în continuare unul rezervat.

În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă avansată, refractară la tratamentul medicamentos și/sau bazat pe dispozitive medicale, în absența unor contraindicații absolute (Tabel 1), transplantul cardiac rămâne ultima opțiune terapeutică<sup>5</sup>. Acesta ameliorează semnificativ calitatea vieții și statusul funcțional. Supraviețuirea la 1 an este de circa 90%, pacienții supraviețuind în medie 12,5 ani post-transplant<sup>6,7</sup>. Criteriile pentru donatori au fost extinse, în special în Europa, permițând prelevarea cordului de la pacienți cu vârste mai înaintate<sup>5</sup>. Cu toate acestea, disponibilitatea redusă a donatorilor de organe, în paralel cu creșterea continuă a numărului de pacienți cu insuficiență cardiacă, rămâne o problemă majoră a transplantului cardiac. Conform rapoartelor Eurotransplant, peste 17% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă decedază în așteptarea unui transplant cardiac<sup>8</sup>.

**Tabel 1.** Contraindicații ale transplantului cardiac<sup>5</sup>

Infecție acută*
Boală arterială periferică sau cerebrovasculară severă
Hipertensiune pulmonară ireversibilă farmacologic
Neoplazie cu prognostic rezervat
Disfuncție ireversibilă hepatică (ciroză hepatică) și/ sau renală (clearance creatinină < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )**
Boală sistemică cu afectare multiplă de organ Alte comorbidități severe cu prognostic rezervat
Indice de masă corporală pre-transplant >35 kg/m <sup>2</sup> ***
Abuz de droguri sau de alcool
Instabilitate psihologică ce periclitează urmărirea corespunzătoare și regimul terapeutic intensiv post- transplant
Suport social insuficient pentru a asigura o urmărire ambulatorie adecvată

\*Contraindicație relativă

\*\*Poate fi luat în considerare transplantul combinat cord-ficat/  
cord-rinichi

\*\*\*Se recomandă scădere ponderală pentru atingerea unui indice de  
masă corporală <35 kg/m<sup>2</sup>

## Scurt istoric al xenotransplantării cardiace

Utilizarea de organe animale pentru a înlocui organele umane deficiente ar putea reprezenta soluția pentru deficitul de organe disponibile pentru transplant. Ideea de a realiza transplanturi inter-specii (xenotransplanturi) datează de mai bine de 300 de ani. Date fiind asemănările multiple inter-specii, primatele non-umane au fost considerate inițial ca cei mai potriviți donatori.

În anul 1964, James Hardy transplanta pentru prima dată un cord de cimpanzeu la un pacient semicomatos<sup>9</sup>. Pacientul deceda la mai puțin de 2 ore post-transplant, în urma unei reacții hiperacute de rejet. Trei ani mai târziu, în anul 1967, Christiaan Barnard realiza la Cape Town primul alotransplant ortotopic cardiac.

Zece ani mai târziu, în anul 1977, Barnard transplanta însă ortotopic, la alți doi pacienți, un cord de babuin și unul de cimpanzeu. Și acești pacienți decedau la câteva zile post-transplant, tot în urma unor reacții de rejet. Au urmat și alte experiențe similare, utilizând inclusiv corduri de porc, cu rezultate la fel de dezamăgitoare, tot în urma unor reacții de rejet<sup>9</sup>.

În cele peste trei decenii de experiență în domeniul xenotransplantării, la începutul anilor 2000, devenise evident că răspunsul imun al organismului uman la un cord provenit de la o altă specie avea să reprezinte o piedică greu de depășit. În paralel, se încerca rafinarea tehnicilor de xenotransplantare prin studii experimentale de transplant cardiac de la porc la primate non-umane, în speranța realizării în final a transplantului de cord porcine la om. Dimensiunile apropiate dintre cele două specii și faptul că porcul are caracteristici structurale și funcționale ale sistemului circulator foarte asemănătoare cu cele de la om au plasat treptat porcinele ca specie preferată de donator<sup>9</sup>.

## Depășirea barierelor imunologice legate de xenotransplantul cardiac

### *Reacția hiperacută de rejet*

Atunci când cordul porcine e transplatat la om, imediat după declampajul aortic, sângele uman perfuzează arterele coronare ale cordului porcine transplatat. Anticorpi prezenți în mod natural în circulația umană se leagă de antigene exprimate la suprafața endoteliului vascular porcine și activează cascada complementului, ducând la lezarea rapidă, în interval de câteva minute, a cordului transplatat<sup>10</sup>. Răspunsul imun care apare e asemănător celui produs în cazul transplantului unui organ provenit de la un pacient cu alt grup sanguin și e caracterizat, din punct de vedere morfopatologic, prin

aparitia de tromboze difuze, hemoragii interstițiale și edem<sup>11</sup>. La baza acestei reacții imune se află în special un tip particular de antigen porcin, *galactoză- $\alpha$ 1,3-galactoză* (Gal), împotriva căruia organismul uman dezvoltă anticorpi încă din primele luni de viață, ca răspuns la colonizarea tractului gastrointestinal de către microorganisme care exprimă acest antigen<sup>12</sup>. Pentru a depăși această problemă, soluțiile propuse inițial au fost similare celor utilizate în cazul incompatibilității de grup sanguin și s-au bazat pe (1) eliminarea din organismul primitorului a rezervei de anticorpi anti-Gal prin plasmafereză, imunoabsorbție sau administrarea de oligozaharide sintetice Gal care să se lege de anticorpii anti-Gal și să se fie eliminate împreună cu aceștia sub formă de complexe imune și (2) eliminarea sau inhibiția complementului<sup>9</sup>.

### **Reacția de rejet umoral acut**

Toate aceste strategii, singure sau în diverse combinații, au reușit să combată eficient reacția hiperacută de rejet. Nici una dintre ele nu s-a dovedit eficientă însă pe termen lung, reapariția anticorpilor anti-Gal, a complementului sau a ambelor cel mai frecvent, ducând în final la lezarea graftului, câteva zile sau săptămâni mai târziu, printr-o reacție de rejet umoral acut, similară din punct de vedere morfopatologic reacției hiperacute de rejet.

Soluția pentru ambele probleme a venit în cele din urmă de la ingineria genetică. Într-o primă etapă, au fost introduse în genomul porcin gene ce codifică proteine reglatoare ale complementului uman (CD46, CD55, CD59), capabile să prevină răspunsul imun mediat de complement<sup>13</sup>. În etapa următoare a fost ștearsă din genomul porcin gena care codifică  *$\alpha$ 1,3-galactoziltransferaza*, enzima responsabilă de aplicarea antigenului Gal la nivelul endoteliului vascular porcin<sup>14</sup>, alături de alte

două gene ce codifică molecule exprimate la porc, dar nu și la om, și împotriva cărora organismul uman dezvoltă anticorpi (*acidul N-glicolilneuraminic* – Neu5Gc;  *$\beta$ -1,4-N-acetil-galactozaminiltransferaza 2* – Sda).

### **Reacția de rejet acut celular**

Modificările genetice menționate au reușit să reducă considerabil și riscul unei alte complicații, cea de rejet acut celular, secundară infiltrării cu limfocite T a cordului transplantat și răspunsului imun adaptativ mediat de limfocitele T. Riscul rezidual de rejet acut celular a rămas însă chiar și așa unul considerabil, deși pare a fi mai redus decât în cazul unui alotransplant. Soluția pentru această problemă o reprezintă în acest moment imunosupresia farmacologică, utilizată și în cazul alotransplantului cardiac. În cazul transplantului inter-specii, dozele necesare de imunosupresoare sunt însă mult mai mari, asociind inevitabil și un risc mult mai crescut de complicații, în special de infecții intercurrente<sup>15</sup>. Astfel, s-a propus o abordare inovatoare, de utilizare a unor doze uzuale de imunosupresoare standard (ex., tacrolimus, ciclosporină, micofenolat mofetil, rapamicină) și adăugarea la acestea a unor anticorpi monoclonali (anti-CD154, anti-CD40, anti-CD20, anti-timocit-globulină) aflați în acest moment în stadiu experimental, capabili să blocheze costimularea imună<sup>16</sup>.

### **Microangiopatia trombotică**

În ciuda prevenirii eficiente a reacțiilor imune menționate anterior, supraviețuirea tot nu a putut depăși inițial o durată de câteva săptămâni, din cauza unei alte complicații – microangiopatia trombotică, urmată de coagulopatie de consum, apărute tot ca rezultat al unor incompatibilități imune între specii. Deși sistemele de coagulare sunt cvasi-similare la porc și la om,

Între ele există totuși o serie de diferențe semnificative (ex., inhibitorul căii factorului tisular de porc inhibă insuficient factorul X activat uman; trombomodulina porcină nu catalizează proteina C umană; factorul von Willebrand porcin stimulează exagerat agregarea plachetelor umane)<sup>17</sup> ce fac ca la expunerea elementelor sistemului hemostatic uman la contactul cu endoteliul vascular porcin să se formeze, prin activarea cronică și transformarea protrombotică a endoteliului, depozite de fibrină și agregate plachetare care vor duce la apariția de microtromboze coronariene și la coagulopatie de consum<sup>18</sup>. Soluția a oferit-o și de această dată tot ingineria genetică, prin inserția în genomul porcin a unor gene umane “anticoagulante” – a trombomodulinei, receptorului proteinei C endoteliale sau a inhibitorului căii factorului tisular<sup>19</sup>.

### ***Rejetul cronic - vasculopatia de graft***

În unele cazuri de xenotransplant cardiac de la porc la primate non-umane la care supraviețuirea a depășit 3 luni a fost raportată apariția rejetului cronic, manifestat sub forma unei vasculopatii de graft secundare activării cronice a endoteliului vascular<sup>20</sup>. Modificările genetice deja induse (ștergerea din genomul porcin a genei ce codifică *α1,3-galactoziltransferaza* și inserția genelor ce codifică CD46 și trombomodulina umană) și imunosupresia adresată costimulării imune par să reușească să protejeze însă cordul de vasculopatia de graft pe o durată de cel puțin 1-2 ani<sup>21</sup>.

### **Alte inovații necesare pentru a asigura succesul xenotransplantul cardiac**

Dincolo de barierele datorate imuno-discordanței dintre specii, cercetătorii au fost nevoiți să rezolve și o serie de alte probleme, legate de transplantul cardiac în general și de cel de

la porc la om în particular. Printre acestea, cele mai relevante s-au dovedit a fi dificultățile legate de prezervarea optimă a cordului de la prelevare și până la transplant, creșterea exagerată a țesutului cardiac post-transplant și riscul transmiterii de boli infecțioase de la porc la om.

### ***Prezervarea optimă a cordului porcin de la prelevare până la transplant***

În cazul cordului porcin, prezervarea cordului în condiții statice, ischemice, folosind soluții cristalinoide reci (+4°C), practică în cazul alo-transplantului cardiac, a fost urmată de disfuncția precoce a graftului și de necesitatea utilizării unor doze crescute de agenți inotrop pozitivi post-transplant<sup>22</sup>. Mai mult, cordul porcin este mult mai susceptibil la aritmii ventriculare maligne în contextul ischemiei-reperfuziei tipice unei proceduri de transplant. Supraviețuirea și menținerea funcției cordului porcin au putut fi însă mult ameliorate prin perfuzarea continuă a cordului porcin, inclusiv în timpul intervenției de transplant, cu soluții sanguine hipoterme (+8°C), oxigenate, bogate în hormoni și nutrienți<sup>22</sup>.

### ***Prevenirea creșterii exagerate a cordului porcin post-transplant***

O altă problemă specifică inimilor porcine este creșterea exagerată a țesutului cardiac porcin post-transplant, cordurile transplantate provenind nu de la porci adulți, ci juvenili. După transplant, organele porcine, inclusiv cordul, înregistrează o creștere marcată, în special în primele 2-3 luni, urmată de disfuncția mecanică severă a cordului transplantat și în final de deces. În cazul primatelor non-umane, problema creșterii exagerate a cordului post-transplant a fost rezolvată printr-o abordare triplă: reducerea presiunii arteriale a primitivului la valorile specifice pentru porc; administrarea de

temsirolimus, un agent antineoplazic ce atenuază proliferarea celulară; și reducerea precoce a dozei de corticoizi, care manifestă nu doar efecte imunosupresoare, ci și de promovare a creșterii celulare în cordul juvenil<sup>23</sup>.

### **Prevenirea transmiterii de boli infecțioase de la porc la om**

Transplantarea inter-specii a unui organ aduce cu sine și riscul de transmitere a unor boli infecțioase de la donator la primitor. Printre acestea se numără în special riscul de transmitere a unor retrovirusuri endogene porcine, înglobate în genomul porcilor. Deși opinia generală pare să fie că riscul ca aceste virusuri să cauzeze afecțiuni semnificative la om este foarte redus<sup>24</sup>, nu există până în acest moment date certe în acest sens. De asemenea, există riscul transmiterii altor boli infecțioase de la porc la om, în special cu citomegalovirusul porcine, care poate favoriza, prin stimularea eliberării de molecule de adeziune intercelulară și de citokine proinflamatorii, pierderea proprietăților fibrinolitice ale endoteliului vascular porcine, urmată de apariția de microtromboze și a coagulopatiei de consum<sup>25</sup>. Riscul de transmitere a unor astfel de infecții ar trebui să poată fi însă diminuat suficient de mult dacă animalele sunt obținute și crescute în condiții adecvate de biosecuritate.

### **Xenotransplantul cardiac de la porc la om – experiența anului 2022**

Pe parcursul ultimelor decenii au fost înregistrate progrese impresionante în domeniul xenotransplantării, care au adus transplantul cardiac de la porc la om cu un pas mai aproape de realitate, chiar dacă acesta nu este încă pregătit în acest moment nici măcar pentru trialuri clinice riguroase, conform criteriilor *Food and Drug Administration*. David Bennett, un pacient în vârstă de 57 de ani din Maryland, Statele

Unite, cu insuficiență cardiacă avansată, aflat pe suport circulator continuu de peste 2 luni și care fusese refuzat în multiple centre pentru un transplant cardiac standard, a oferit șansa ca toate aceste progrese să fie testate totuși la om. La 3 zile post-transplant, când pacientul depășise riscul unei reacții hiperacute de rejet, erau date publicității primele informații legate de acest caz. Din păcate, singurele informații provin în continuare din comunicate de presă și nu din articole științifice riguroase, așa cum ne-am fi așteptat, așa încât este imposibil de apreciat în detaliu acest caz. Am aflat totuși, din comunicatele de presă, că echipa implicată a realizat un total de 10 modificări în genomul porcine: inactivarea a trei gene porcine asociate rejetului mediat de anticorpi, inserția a șase gene umane asociate cu acceptarea imună și inactivarea unei alte gene porcine pentru a preveni creșterea excesivă a cordului porcine.

La exact 60 de zile post-transplant se afla, tot din comunicate de presă, că domnul Bennett a decedat, aparent în contextul unor infecții intercurrente survenite pe un organism deja debilitat. Însă, nu putem ignora faptul că intervalul de timp scurs până la deces coincide cu cel la care apar de regulă formele accelerate de vasculopatie de graft mediate imun și că tratamentul imunosupresor a fost redus exact în același moment, ca urmare a infecțiilor intercurrente survenite la acest pacient. Concluziile definitive în legătură cu cauza decesului acestui pacient vor putea fi stabilite ca urmare doar după finalizarea investigațiilor medicale și după publicarea, de manieră științifică, riguroasă, a tuturor detaliilor legate de acest caz.


### **Perspective**

Cazul domnului Bennett a adus transplantul cardiac de la porc la om cu un pas mai aproape de realitate. Rămân, cu toate acestea, o serie

de aspecte ce vor necesita atenția comunității științifice și medicale înainte de a atinge acest deziderat. Manipulările genetice induse și regimul imunosupresor inovativ dezvoltat (dacă acesta va fi aprobat pentru uz clinic) par să fi rezolvat, cel puțin parțial, problema imuno-discordanței dintre specii. Dacă vor fi necesare însă intervenții suplimentare, ingineria genetică are încă resurse în acest sens, precum modificarea complexului major de histocompatibilitate clasa I și/sau II, a antigenelor porcine leucocitare clasa II sau a altor molecule inhibitorii ale răspunsului imun<sup>26</sup>. Dacă tratamentul antiinflamator utilizat în prezent se va dovedi insuficient, ingineria genetică are resurse și în acest sens, prin manipularea unor transgene antiinflamatorii precum gena hemoxigenazei 1 sau a A20<sup>27</sup>. Ingineria genetică ar putea elimina de asemenea riscul legat de transmiterea retrovirusurilor endogene porcine, prin dezactivarea acestora din genomul porc<sup>28</sup>, dacă aceste virusuri se vor dovedi a fi o problemă reală în studiile ce vor urma.

## Referințe bibliografice

1. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572-580.
2. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, et al. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014;16:772-777.
3. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, et al. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J* 2014;35:25-32.
4. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7-11.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726.
6. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1-23.
7. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report-2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1056-1066.
8. Reichart B, Guethoff S, Mayr T, et al. Discordant cardiac xenotransplantation: broadening the horizons. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:1-5.
9. Murthy R, Bajona P, Bhama JK, et al. Heart xenotransplantation: historical background, experimental progress, and clinical prospects. *Ann Thorac Surg* 2016;101:1605-1613.
10. Schuurman HJ, Pino-Chavez G, Phillips MJ, et al. Incidence of hyperacute rejection in pig-to-primate transplantation using organs from hDAF-transgenic donors. *Transplantation* 2002;73:1146-1151.
11. Rose AG, Cooper DK, Human PA, et al. Histopathology of hyperacute rejection of the heart: experimental and clinical observations in allografts and xenografts. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:223-234.
12. Galili U, Mandrell RE, Hamadeh RM, et al. Interaction between human natural anti-alpha-galactosyl immunoglobulin G and bacteria of the human flora. *Infect Immun* 1988;56:1730-1737.
13. Cozzi E, White DJ. The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans. *Nat Med* 1995;1:964-966.
14. Phelps CJ, Koike C, Vaught TD, et al. Production of alpha 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs. *Science* 2003;299:411-414.
15. McGregor CG, Davies WR, Oi K, et al. Cardiac xenotransplantation: recent preclinical progress with 3-month median survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:844-851.
16. Bühler L, Awwad M, Basker M, et al. High-dose porcine hematopoietic cell transplantation combined with CD40 ligand blockade in baboons prevents an induced anti-pig humoral response. *Transplantation* 2000;69:2296-2304.
17. Cowan PJ, Robson SC, d'Apice AJ. Controlling coagulation dysregulation in xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:214-221.
18. Bühler L, Basker M, Alwayn IP, et al. Coagulation and thrombotic disorders associated with pig organ and hematopoietic cell transplantation in nonhuman primates. *Transplantation* 2000;70:1323-1331.
19. Miwa Y, Yamamoto K, Onishi A, et al. Potential value of human thrombomodulin and DAF expression for coagulation control in pig-to-human xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2010;17:26-37.
20. Kuwaki K, Knosalla C, Dor FJ, et al. Suppression of natural and elicited antibodies in pig-to-baboon heart transplantation using a human anti-human CD154 mAb-based regimen. *Am J Transplant* 2004;4:363-372.
21. Mohiuddin MM, Singh AK, Corcoran PC, et al. Genetically engineered pigs and target-specific immunomodulation provide significant graft survival and hope for clinical cardiac xenotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1106-1114.

- 
22. Knosalla C. Success for pig-to-baboon heart transplants. *Nature* 2018;564:352-353.
  23. Längin M, Mayr T, Reichart B, et al. Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation. *Nature* 2018;564:430-433.
  24. Denner J. Advances in organ transplant from pigs. *Science* 2017;357:1238-1239.
  25. Reichart B, Längin M, Radan J, et al. Pig-to-non-human primate heart transplantation: The final step toward clinical xenotransplantation? *J Heart Lung Transplant* 2020;39:751-757.
  26. Pierson RN 3rd, Burdorf L, Madsen JC, et al. Pig-to-human heart transplantation: Who goes first? *Am J Transplant* 2020;20:2669-2674.
  27. Oropeza M, Petersen B, Carnwath JW, et al. Transgenic expression of the human A20 gene in cloned pigs provides protection against apoptotic and inflammatory stimuli. *Xenotransplantation* 2009;16:522-534.
  28. Niu D, Wei HJ, Lin L, et al. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science* 2017;357:1303-1307.



# Noutăți în cardiologia intervențională pediatrică

Eliza CİNTEZĂ<sup>1,2</sup>, Ionel ARMAT<sup>3</sup>, Adrian BĂLAN<sup>4</sup>, Cosmin GORA<sup>1</sup>, Dan ȘTEFAN<sup>1</sup>, Cristiana VOICU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Marie Sklodowska Curie”

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

<sup>3</sup>Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare și Transplant Târgu Mureș

<sup>4</sup>Spitalul Clinic Judetean de Urgență Cluj-Napoca

Cardiologia Pediatrică Intervențională a cunoscut o dezvoltare efervescentă în ultimii ani, atât în ceea ce privește îmbunătățirea tehnicilor imagistice și creșterea complexității acestora, cât mai ales în domeniul procedurilor intervenționale prin creșterea complexității, îmbunătățirea materialelor și a tehnicilor folosite. O gama nouă de dispozitive și stenturi a devenit disponibilă, unele dintre acestea aducând îmbunătățiri unor generații mai vechi de dispozitive.

## 1. Tehnici imagistice noi în cardiologia intervențională

Tehnicile imagistice aplicate procedurilor transcater au cunoscut o amplă dezvoltare în ultimii ani, atât în ceea ce privește creșterea calității imaginilor achiziționate prin apariția unor sonde de explorare ecocardiografică 3D (transtoracică și transesofagiană) extrem de performante inclusiv în domeniul cardiologiei pediatrice cât și prin apariția unor tehnici noi de fuzionare a imaginilor (*Fusion Imaging*), planificare CT și imprimare 3D (*3D printing*). De la apariția primului sistem de explorare ultrasonografică, în 1981 și până în prezent, tehnica imagistică

a cunoscut multe îmbunătățiri. Si pentru a le menționa pe cele mai importante de-a lungul timpului voi aminti evenimentele memorabile în istoria echocardiografiei - evaluarea Doppler color în 1985, dezvoltarea imagisticii de contrast și a armonicelor în 1996, imagistica 3D transtoracică în 2002, imagistica 3D transesofagiană în 2007, imagistica transesofagiană 2D pediatrică în 2009 și 3D preconizată în 2022, precum și de apariția sistemului EchoNavigator în 2013. Folosirea în cardiologia intervențională pediatrică a acestor tehnici imagistice noi au ca scop principal atât scăderea riscului operator la pacienții cu risc crescut, cât și **îmbunătățirea calității serviciului medical la pacienții cu risc scăzut.**

### 1.1 Angiografia rotațională 3D

Angiografia rotațională 3D este o tehnică imagistică asemănătoare CT-ului, care are la bază utilizarea razelor X pentru imagistica 3D. Prin această tehnică se pot obține volume 3D, prin însumarea mai multor imagini 2D, obținute în timpul procedurilor intervenționale. În prezent, tehnica este considerată gold-standard în detecția anevrismelor intracraniene.

În ceea ce privește managementul bolilor cardiace congenitale complexe, angiografia rotațională a câștigat tot mai mult teren, datorită faptului că într-un timp scurt, se pot obține imagini 3D live. Practic, imaginile sunt obținute prin rotirea la 360° a brațului C al angiografului, în jurul pacientului, în 5 până la 20 de secunde. Ulterior, cu ajutorul unui soft, se face reconstrucția 3D, pe baza imaginilor obținute, în mai puțin de 1 minut<sup>1</sup>.

În prezent, pentru a obține o evaluare mai fidelă a anatomiei sistemului cardiovascular, în bolile cardiace congenitale complexe și pentru a facilita intervențiile minim invazive din laboratorul de cateterism, imaginile obținute prin angiografie rotațională pot fi suprapuse peste imaginile live de fluoroscopie, în felul acesta realizându-se hărți 3D ale aparatului cardiovascular. În practica clinică, aceasta metodă și-a dovedit eficiența și superioritatea față de angiografia convențională, în mod particular, în următoarele situații: în evaluarea leziunilor obstructive de la nivelul tractului de ejecție al ventriculului drept, în implantarea percutană a valvei pulmonare, în evaluarea și corecția intervențională a coarctației de aortă, și în stentarea sau închiderea canalului arterial persistent<sup>2</sup>.

### **1.2 EchoNavigator**

Acesta este un software care permite fuzionarea imaginilor de ecografie transesofagiană (ETE), cu imaginile de fluoroscopie. Aceste două tehnici de evaluare dinamică sunt frecvent utilizate în multe proceduri de cardiologie intervențională congenitală, pentru ghidarea actului terapeutic. Acest lucru se face, de obicei, în paralel și necesită personal pregătit, iar operatorul trebuie să însușească mental cele două imagini obținute.

EchoNavigator permite contopirea celor două imagini pe un singur ecran. Imaginile de ETE sunt înregistrate automat, fuzionate cu cele de fluoroscopie, în așa fel încât cele două imagini se mișcă

sincron, chiar dacă brațul de angiografie este deplasat. Un alt avantaj al acestei metode îl reprezintă faptul că, în înregistrarea ecocardiografică pot fi marcate puncte de interes pentru intervenție, iar acestea sunt sincronizate automat cu imaginile de fluoroscopie și rămân fixe, independent de mișcarea ultrasunetului<sup>3,4</sup>. Mai multe studii arată faptul că această nouă tehnică reduce volumul de radiații pe care pacientul îl primește în timpul procedurii, și, de asemenea, scurtează timpul intervenției<sup>1</sup>.

### **1.3 VesselNavigator**

Acesta este un software nou, utilizat pentru fuzionarea imaginilor 3D obținute prin CT sau RMN, cu fluoroscopia. În felul acesta se creează o imagine 3D live, care permite urmărirea mai fidelă a ghidurilor, tecilor și diverselor dispozitive pentru diagnostic sau tratament intervențional. Pentru realizarea acestor imagini este necesară efectuarea prealabilă a unui CT sau RMN, și procesarea imaginilor, pentru a identifica și evidenția zonele anatomiche de interes. În etapa ulterioară se pot folosi markeri pentru a determina poziția unor elemente anatomiche importante pentru procedură. Markerii vor fi ulterior transpuși în imaginile de fluoroscopie. Acest aspect este deosebit de important, deoarece previne complicațiile care ar putea apărea în timpul procedurii, prin lezarea unor structuri sensibile, cum ar fi arterele coronare sau aparatul valvular.

Pasul următor îl reprezintă suprapunerea imaginilor și alinierea lor spațială. Acest lucru va permite ghidarea live în timpul intervenției, cu avantajul suplimentar al unui set de date 3D, integrat în imagistica fluoroscopică, care își menține orientarea și alinierea, indiferent de unghiul în care este achiziționată imaginea fluoroscopică. Această tehnică s-a dovedit a reduce expunerea la radiații și doza de contrast, în cazul procedurilor intervenționale complexe, cum ar fi înlocuirea percutană a valvei pulmonare<sup>5</sup>.

#### 1.4 Virtual reality (VR)

În prezent, VR este folosit cel mai frecvent pentru divertisment. Cu toate acestea, tehnica își face tot mai mult simțită prezența și în medicină. Un beneficiu al VR în practica medicală îl reprezintă capacitatea acesteia de a distra atenția pacienților de la diverse proceduri dureroase. S-a demonstrat că în cazul măsurării directe a presiunii pulmonare, procedura care necesită sedare, utilizarea VR a redus necesarul de substanțe analgezice, pacientul suportând mai ușor procedura, reducându-se astfel riscurile anestezice ale procedurii<sup>1</sup>.

În ceea ce privește bolile cardiace congenitale, acest instrument este tot mai des utilizat pentru explorarea anatomiei diverselor malformații complexe. Prin încărcarea unor imagini acurate obținute la CT sau RMN, medicul are posibilitatea de a manipula 3D imaginile obținute, și de a realiza, astfel, o planificare mai riguroasă a procedurii. În perspectivă, această tehnică va permite implantarea virtuală a dispozitivelor utilizate în cardiologia intervențională. Această metodă este diferită, deoarece este vorba de simularea pe o inimă care bate. Acest lucru va îmbunătăți planificarea procedurilor, ajutând la alegerea dimensiunii și modelului dispozitivului care urmează a fi utilizat. De asemenea, VR va permite o anticipare mai acurată a posibilelor complicații și aprecierea mai obiectivă a rezultatului postprocedural.

#### 1.5 Holografia

Holografia are la baza fenomenele fizice de interferență și difracție aplicate unui fascicul luminos de tip laser. Este o tehnică prin care un front de unde este înregistrat și reconstruit ulterior pentru a genera imagini 3D. Imaginile create se formează în timp real. Pot fi stocate în format digital. Acestea sunt vizualizate pentru a îmbunătăți înțelegerea complexității – imaginea poate fi desfăcută în mai multe segmente și analizate în detaliu<sup>6</sup>. Este o tehnică extrem de utilă în special în scop didactic și a

intrat mai puțin în practica medicală curentă deși se folosește de mai mulți ani.

## 2. Progrese în închiderea defectelor cardiace

### 2.1. Închiderea canalului arterial persistent la nou născuții prematuri

Îngrijirea cu succes a prematurilor de la vârste din ce în ce mai mici, reprezintă o dovadă a progresului pe care medicina îl face de la an la an. Persistența canalului arterial (PCA) semnificativ hemodinamic la această categorie de vârstă este asociată cu o creștere semnificativă a morbidității<sup>7</sup>. Pentru managementul acestor cazuri este nevoie de echipe de experți, dedicați tratării și îngrijirii acestora, este nevoie de însușirea tehnicii și de existența dispozitivelor potrivite. Închiderea minim invazivă a PCA este următoarea metodă terapeutică recomandată, în cazul în care închiderea comunicării nu este posibilă medicamentos.

Închiderea intervențională a PCA la nou născuții prematuri a fost luată în considerare încă din 2010<sup>8</sup>. Tehnici noi au fost descrise de către Zahn în 2015<sup>9</sup>, iar primul studiu publicat despre închiderea intervențională la prematurii cu greutate foarte mică s-a materializat în 2016 pe 24 de cazuri, folosind Amplatzer Vascular Plug II cu o rată de succes de 88%<sup>10</sup>. În ianuarie 2019 dispozitivul Amplatzer Piccolo Occluder a fost primul dispozitiv aprobat de FDA pentru închiderea minim invazivă a PCA la nou născuții cu greutate <700g<sup>11</sup>.

La această categorie de vârstă, frecvența complicațiilor periprocedurale este mai crescută, motiv pentru care, tehnica obișnuită de închidere percutană a PCA necesită îmbunătățiri. În general, procedura este realizată sub ghidaj fluoroscopic, fiind necesare două aborduri vasculare: un abord pe artera femurală, utilizat pentru realizarea angiografiei și un abord pe vena femurală, utilizat pentru implantarea device-ului.

În 2021 Georgiev et al. au publicat un studiu care este descrisă o nouă tehnică de abordare minim invazivă a PCA la prematuri<sup>12</sup>. În acest studiu au fost incluși 11 pacienți, cu greutatea între 800-1600g, care au beneficiat de închidere percutană a canalului arterial persistent prin ghidaj ecocardiografic transtoracic, utilizându-se doar abordul venos. Procedura a fost aplicată cu succes la toate cele 11 cazuri, durata intervențiilor a variat între 40 și 195 de minute, fără complicații majore intra- sau postprocedural.

Această nouă metodă de abordare a PDA la nou născuții prezintă multiple avantaje:

- eliminarea riscului de complicații locale asociate abordului arterei femurale;
- evitarea expunerii la radiații ionizante pentru pacientul prematur,
- lipsa injectării substanței de contrast;
- posibilitatea de a efectua procedura în secția de terapie intensivă nou născuți, fără a fi necesar transferul pacientului în sala de cateterism.

Pentru realizarea acestui obiectiv este nevoie de personal bine pregătit, cu experiență în cardiologia intervențională. Un aspect important în studiul publicat de Georgiev este legat de diferențele între măsurarea PCA prin ecocardiografie transtoracică sau prin angiografie. În acest sens au fost analizate 125 de cazuri de nou născuți prematuri, cu vârsta gestațională <27 de săptămâni, greutate între 600-1460g, care au beneficiat de închiderea percutană a PDA sub ghidaj ecografic, înaintea vârstei de 8 săptămâni. Studiul a demonstrat faptul că nu există diferențe semnificative între cele 2 metode de evaluare a diametrului și lungimii. Procedura a fost realizată cu succes în toate cazurile, fapt care demonstrează acuratețea ecocardiografiei transtoracice în măsurarea corectă a canalului arterial persistent și alegerea dispozitivului potrivit. Măsurarea neinvazivă prin ecocardiografie prezintă avantajul de a

evita expunerea la radiații și la toxicitatea substanței de contrast<sup>12-14</sup>.

## **2.2 Noutăți în închiderea defectelor septale atriale, folosind dispozitive bioresorbabile**

Închiderea defectului septal atrial (DSA) a fost descrisă pentru prima dată la oameni în 1976 de către King și Miller folosind un dispozitiv de tip dublă-umbrelă fabricat din oțel inoxidabil și Dacron, livrat printr-o teacă introdusă de 22 Fr<sup>15</sup>. Următoarele etape în dezvoltarea dispozitivului de închidere DSA au constat în apariția mai multor dispozitive cu una sau două umbrele (Rashkind Umbrella Device, 1983, Lock Clamshell, 1987, Sideris Buttoned Device, 1990 și Amplatzer ASD Device, 1995). Riscurile complicațiilor mai frecvent asociate cu închiderea intervențională a DSA constau în embolizare (3,5%), aritmii (2,5%), revărsat pericardic (<0,1%), tromboza/embolism pulmonar (<0,1%), complicații locale (1%) și eroziune în cazuri extrem de rare<sup>16</sup>. În ceea ce privește defectele septale atriale, în prezent, cele mai frecvent folosite branduri aparțin companiilor Amplatzer (Amplatzer Septal Occluder, ASO), Occlutech Figulla Occluder, Gore Cardioform ASD Septal Occluder, Cocoon Atrial Septal Occluder (Vascular Innovations), Cera ASD Occluder (Lifetech Scientific Corporation).

**Amplatzer Septal Occluder** a fost implantat pentru prima dată la oameni în 1995. Are avantajele de a fi ușor de folosit, cu un profil mic, cu zona centrală cu autocentrare, cu profil îmbunătățit și abilitatea de a fi recapturat de pe ambele părți și re-poziționat. Până în prezent sunt peste 500.000 de dispozitive implantate la nivel mondial. Structura de susținere este din nitinol, cu o grosime de 0.004-0.006” și este tratată specific (Intaglio) astfel încât reduce scurgerea de nichel cu peste 95%. Meșa din interior este din material sintetic de tip poliester. Avea ca principale dezavantaje sistemul de livrare extrem de rigid, lucru care a fost îmbunătățit printr-un sistem nou de livrare, Trevisio (introdus în

practica medicală în 2019), pentru a favoriza obținerea unei poziționări optime a dispozitivului înaintea eliberării precum și prin asocierea cu un sistem de deșurubare ultrascurt<sup>17</sup>. Alte schimbări recente pe piața dispozitivelor medicale aduse de compania Abbot includ dispozitivul Amplatzer Piccolo Occluder (2020), Amplatzer Vascular Plug III (2020) și Amplatzer Talisman PFO Occluder (include sistemul de livrare Trevisio iar dispozitivul este preîncărcat, ducând la economisirea timpului și reducerea duratei procedurii).

**Occlutech Figulla Occluder** este mai recent pe piața dispozitivelor medicale. În prezent, este disponibil în 80 de țări și sunt peste 50.000 de dispozitive implantate la nivel mondial. Este alcătuit dintr-un fir de nitinol, acoperit cu oxid de titan. Firul de nitinol este prins într-un singur nod la nivelul atriului drept, având un profil foarte plat în atriul stâng. Este ușor de folosit. Poate fi recapturat. Mecanismul de eliberare este diferit, ca un bioptom, ceea ce asigură o flexibilitate mai mare între dispozitiv și sistemul de livrare în cadrul procesului de poziționare.

**Gore Cardioform Septal Occluder** este disponibil în peste 15 țări și a fost implantat la peste 8.000 de persoane. Nu se autocentrează. Este alcătuit din două discuri formate de o spirală continuă și o membrană ePTFE atașată firului (ceea ce reduce riscul de eroziune, dar în același timp pare să crească riscul de tromboză). Permite recapturarea, dar nu și re poziționarea dispozitivului. Într-un studiu clinic efectuat pe 125 de pacienți, cu o vârstă medie de 12,3 ani, defect cu diametrul de 17 mm, rata de succes la implantare a fost de 96%, iar 6,4% dintre pacienți au prezentat tahiaritmii. De asemenea, 36% dintre pacienți au prezentat la controlul efectuat la 6 luni fractura spiralei dispozitivului, aparent fără impact asupra evoluției ulterioare în ceea ce privește apariția vreunui șunt rezidual sau a instabilității dispozitivului. Este asociat unui risc de șunt rezidual mai mare decât pentru alte dispozitive<sup>18</sup>.

**Cocoon Septal Occluder**, prezent și pe piața românească, dar prezent și în alte 21 de țări este fabricat în Tailanda și a fost implantat la peste 40.000 de persoane. Conține două discuri din nitinol care sunt acoperite de un strat extrem de subțire de platină (nanotehnologie). Este mult asemănător dispozitivului ASO, însă dimensiunile disponibile sunt mai puține (creștere din 2 în 2 mm). Rata de ocluzie raportată este de 99,3%<sup>19</sup>, aparent cea mai mare raportată în literatura de specialitate.

Un dispozitiv relativ nou pe piață este **Cera Septal Occluder**, de manufactură chinezească, produs al companiei Lifetech Scientific, beneficiază de CE mark, la fel ca toate celelalte menționate anterior, este disponibil în peste 50 de țări și a fost implantat la peste 170.000 de persoane. Este cel mai ieftin, este alcătuit din două discuri din nitinol, acoperite cu strat bioceramic de nitrat de titanium. A fost comparat într-un studiu clinic cu ASO. Rata de succes a implantării a fost de 96%, noninferior față de ASO, iar rata de embolizare de 1%<sup>20</sup>. Marele avantaj al acestui dispozitiv este unghiul extrem de larg pe care îl poate face cu sistemul de livrare, ceea ce permite o adaptare mai bună în timpul implantării dispozitivului, în special în cazurile cu margine aortică deficitară.

În ceea ce privește **dispozitivele bioresorbabile**, **dispozitivul BioSTAR** a fost introdus în 2007 pentru închiderea DSA și FOP (foramen ovale patent). Este format dintr-un cadru metalic acoperit printr-o membrană bioresorbabilă generată dintr-un strat de colagen porcine acelușar, care va fi degradat și absorbit în timp. Acest dispozitiv a realizat rate de închidere a DSA comparabile cu celelalte dispozitive comerciale în defecte mici până la moderate cu doar un schelet metalic minim rămas după 6 luni<sup>21</sup>. Complicațiile tardive observate la folosirea dispozitivului BioSTAR ar putea fi atribuite materialelor specifice și proprietăților imunologice ale substanței parțial biodegradabile (febră

recurentă care a condus la extragerea după 5 ani a dispozitivului, sindrom Dressler, șunt rezidual central și hemopericard prin perforația tavanului atriului drept după 19 luni de la implantare). În acest studiu rata de eșec a fost de 12%, rata complicațiilor precoce de 9% și a complicațiilor tardive de 12%<sup>22</sup>.

**Dispozitivul de închidere DSA bioresorbabil Carag** (CBSO) (CARAG AG, Baar, Elveția) este conceput cu autocentrare, fără niciun cadru metalic, compus din acid polilactico-glicolic. Acest dispozitiv a primit marcajul CE în Comunitatea Europeană la mijlocul lunii septembrie 2017. Datele preliminare au arătat o eficacitate excelentă a CBSO cu rezultat satisfăcător la toți cei 10 pacienți, 4 cu DSA mici și 6 cu foramen oval permeabil<sup>23</sup>, recent fiind publicată evoluția pacienților după o urmărire de 2 ani<sup>24</sup>.

În prezent se desfășoară un studiu clinic care vizează siguranța și eficacitatea folosirii **dispozitivului de închidere atrială reSept** (atHeart Medical, Elveția), de tip bioresorbabil. Acest studiu a fost lansat în mai multe centre din Statele Unite ale Americii și din Europa. Primii 5 pacienți au fost incluși în studiu în august 2021 cu rezultate foarte bune (studiul clinic ASCENT-ASD clinical trial - NCT04591392)<sup>25</sup>. Rezultatele preliminare sunt încurajatoare, însă este nevoie de timp pentru a verifica stabilitatea dispozitivului, riscul de apariție a unui șunt rezidual sau a embolizării dispozitivului la cel puțin 2-3 ani, când polimerul din compoziția acestuia s-a dizolvat<sup>26</sup>.

### 3. Noutăți în privința stenturilor

Stenozele intracardiace sau intravasculare se întâlnesc în multe cazuri de boli congenitale cardiace. Astfel, în cardiologia pediatrică, implantarea stenturilor a devenit o procedură intervențională acceptată pentru leziunile stenotice. Însă, spre deosebire de adulți, un mare dezavantaj al implantării stenturilor la populația pediatrică este reprezentat de ineficiența acestora pe măsură ce arterele copiilor cresc, deoarece acestea nu se pot autoajusta. Acest

inconvenient impune înlocuirea lor de mai multe ori pe parcursul vieții, ceea ce înseamnă că pacientul este supus unor intervenții pe cord deschis, care sunt uneori riscante și costisitoare.

Această tehnică câștigă teren și în ceea ce privește stentarea coarctației de aortă la copii cu vârste din ce în ce mai mici. În ultimii 20 de ani, vârsta sau greutatea minim recomandate pentru astfel de intervenții au scăzut foarte mult datorită îmbunătățirii tehnicilor de livrare a stentului, disponibilității sistemelor de dimensiuni mai mici și evoluției design-ului stenturilor<sup>27</sup>. Așadar, cum putem deci beneficia de rezultatele bune pe care le așteptăm de la tehnicile și dispozitivele medicale și în același timp să limităm consecințele negative legate de permanența dispozitivelor<sup>28</sup>?

O posibilă soluție poate fi tehnologia biodegradabilă, folosită de mai multă vreme în practica medicală (de exemplu, fire de sutură resorbabile), care în ultimii ani a reprezentat domeniul unor cercetări semnificative, cu scopul dezvoltării dispozitivelor implantabile în terapia malformațiilor cardiace congenitale. Înlocuirea materialele folosite în mod curent cu materiale bioresorbabile determină beneficii evidente, reprezentând în viziunea multor specialiști o cale comună pentru dezvoltarea viitoare a tuturor dispozitivelor implantabile<sup>1</sup>.

La ora actuală, materialele bioresorbabile pot fi împărțite în două categorii majore:

**Polimeri bioresorbabili:** Polimerii (de exemplu, acidul poli L-lactic) se descompun prin hidroliză în substanțe chimice organice inerte care conferă un excelent profil de siguranță. Din perspectiva cardiologiei intervenționale, predictibilitatea slabă a degradării și lipsa vizibilității radiologice reprezintă dezavantaje pentru acest grup de materiale.

**Metale biocorozive:** Metalele precum zincul sau magneziul se descompun prin biocoroziune, care este potențial inflamator sau toxică la nivel celular sau tisular, deși unele cercetări indică efectul anti-inflamator la nivel celular al zincului.

Stenturile biodegradabile au proprietatea de autodizolvare după ce vasul s-a vindecat, conferind astfel potențial de remodelare și creștere ulterioară a vasului. Experiența cu stenturile bioabsorbabile este ușor diferită. Stentul **Absorb GT1 Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS)** (Abbott Vascular, Abbott Park) a fost primul stent bioabsorbabil aprobat comercial care a devenit disponibil în iulie 2016 în Statele Unite. Acesta este un stent bioresorbabil polimeric realizat din acid poli-L-lactic care a fost considerat a fi promițător pentru utilizare în boală coronariană în timpul studiilor clinice **ABSORBE** inițiale. A fost comparat cu stenturile coronariene din metal simplu disponibile comercial. Din păcate, dispozitivul a fost scos de pe piață la jumătatea anului 2017<sup>29</sup>. Acest stent este promițător pentru mai multe categorii de pacienți cu malformații cardiace, cum ar fi nou născuții cu stenoză de arteră pulmonară sau venă pulmonară sau pentru cei cu indicație de tratament non-chirurgical al coarctației de aortă. Principiul tehnologic ar permite plasarea de stenturi la nou născuți prin sisteme de livrare mici, fără perspectiva de a lăsa un mic stent metalic nedilatabil în vas pe termen lung<sup>1</sup>. Cu toate acestea, în ciuda progreselor în procesul de selecție al pacienților și în tehnică implantării, efectele adverse, precum tromboza dispozitivului, tind să apară mai frecvent în cazul stenturilor bioresorbabile, arătând nevoia de perfecționare a tehnicii și a design-ului, dacă potențialele beneficii pe termen lung se vor dovedi realizabile<sup>29</sup>.

Stenturile polimerice (**stentul BVS** -Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA, respectiv **stentul coronarian Igaki-Tamai** - Kyoto Medical Planning Co., Kyoto, Japan) au o rată redusă de degradare (>1 an), cu o evoluție bună la 6 luni, fără hiperplazie intimală importantă.

Stenturile resorbabile din metale biocorozive, precum cele din magneziu (**AMS**, Biotronik<sup>TM</sup>, Germany) au dezavantajul unei degradări precoce, care implică o rată de restentare crescută. Limitări

precum rezistența slabă la recul, prezența unui răspuns inflamator precoce persistent și apariția trombozelor/embolizărilor fragmentelor în timpul degradării fac ca aceste tipuri de stenturi să nu fie disponibile în cazul copiilor cu malformații congenitale cardiace<sup>30-31</sup>.

Sistemul Bentley BeGrow<sup>TM</sup> pentru nou născuți și sugari constă într-un **stent** din colbalt-crom, **cu puncte de rupere predeterminate**, extensibil cu balon, premontat, care este compatibil cu o teacă de 4 Fr și un ghid de 0,014", permițând astfel implantarea în vase mici (4-6 mm). Stentul are design unic care permite o postdilatare până la un diametru de 11,5 mm, pentru a permite creșterea vasului și pentru a menține totodată o expansiune uniformă și o forță radială optimă. Când depășesc diametrul de 11,5 mm, punctele de rupere aranjate în spirală permit stentului să se rupă într-o manieră controlată, care menține forța radială<sup>32</sup>.

**Stent Cook Formula** este un alt tip de stent care poate fi dilatat în repetate rânduri, corespunzător cu dimensiunea pacientului. Un studiu realizat între 2017 și 2018 într-un centru din Iran pe o serie de 5 pacienți la care s-au folosit stenturi Cook Formula a demonstrat că stentarea zonei de coarctație a dus la scăderea gradientului presional la toți pacienții cu un maxim de 55 mmHg și minim 35 mmHg (în medie 45 mmHg). Un gradient rezidual de 5-10 mmHg a fost decelat poststentare. De asemenea, fracția de ejeție a crescut la toți pacienții cu maximum 28% și minim 5%<sup>33</sup>.

**Osyпка BabyStent** este un stent „low-profile” care poate trata coarctația de aorta la nou născuți și sugari deoarece fracturile longitudinale ale stentului permit creșterea vasului fără restricții. Poate ajunge până la 15 mm lungime, este din cobalt-crom, poate fi premontat pe un balon de 6mm (VACS II, 6.0/20, nominal pressure 3,5atm), se inseră pe o teacă de 4Fr și pe un ghid 0,018, iar după implantare, diametrul stentului poate fi ajustat de la 6 la 12 mm prin dilatarea balonului. Studiile preliminare

au arătat rezultate foarte bune cu implantarea stentului tuturor pacienților înrolați și lărgirea cu peste 50% a diametrului în zona de coarctare critică la 78,9% dintre pacienți<sup>34</sup>.

Pentru a combate aceste neajunsuri, ideea fabricării unor **stenturi ajustabile** există de mai mult timp. Primul stent creat care are abilitatea de a fi reexpansionat este stentul Renata Minima (Renata Medical's, Costa Mesa, CA, USA). Dimensiunea inițială a acestuia este mai mică de 2 milimetri în diametru și se poate expanda la dimensiunile vaselor, până la peste 18 mm<sup>35</sup>, pe măsură ce pacientul crește și devine adult. Stentul Renata Minima este fabricat din cobalt-crom, extensibil cu balon, premontat pe Minima Delivery System balloon. Sistemul de livrare Minima constă într-un cateter cu balon interior și un cateter exterior de acoperire cu polimer împletit, cu un mâner ergonomic pentru operator, proiectat pentru o translație axială simplă. Diametrul exterior este comparabil cu o teacă de 4 Fr și poate fi livrat direct printr-o teacă de 6Fr, cu ghid standard de 0,014" sau 0,018"<sup>36</sup>. Medicii anticipează că nou născuții cărora li se implantează stentul vor trece prin procedura de extindere a acestuia de 2-4 ori de-a lungul vieții. Testat cu succes pe porcine, acesta a fost implantat în premieră în februarie 2022 unui băiat de 5 luni cu recoarctare de aorta în urma corecției chirurgicale pentru D-TVM și coarctare de aortă. Aceasta procedură face parte dintr-un studiu multicentric de fezabilitate timpurie, care își propune să rezolve o limitare de lungă durată a stenturilor cardiace tradiționale<sup>37</sup>.

#### 4. Implantarea intervențională a protezelor valvulare

Drumul implantării intervenționale a bioprotezelor valvulare a fost deschis în septembrie 2000 de către Dr. Phillip Bonhoeffer și Dr. Younnes Boudjemline<sup>38</sup>. Bioproteza a fost testată inițial pe model animal<sup>39</sup>. Aceștia au realizat implantarea unei bioproteze realizate manual prin suturarea unei valve jugulare

bovine la un stent pe care au reușit să îl plaseze în poziție pulmonară, demonstrând ca valva își poate păstra funcția după implantare. Ulterior compania Medtronic a preluat inițiativa în dezvoltarea valvei Melody, folosită încă din 2003 pentru protezarea valvei pulmonare. Recent, compania Medtronic a adus pe piața dispozitivelor medicale bioproteza Harmony, o bioproteză autoexpandabilă care nu necesită prestențarea tractului de eiecție a ventriculului drept. Deoarece bioproteza Melody avea ca principal dezavantaj diametrul limitat, începând cu 2006 a fost dezvoltat modelul SAPIEN XT care a primit aprobarea FDA însă abia în 2016 pentru protezarea valvei pulmonare, design-ul fiind potrivit mai degrabă implantării în poziție aortică. Ulterior au intrat pe piața bioprotezelor valvulare mai multe modele autoexpandabile – Harmony (Medtronic, stent de nitinol, valva din pericard porcine, acoperită cu poliester necesită sistem de livrare de 25Fr, recomandată de la vârsta de 10 ani), Venus P valve (manufactură indiană, stent de nitinol, valva din pericard porcine, în două forme – "flaired" și „straight”, cu sistem de livrare de 14-22 Fr), Pulsta Valve (manufactură coreeană, stent de nitinol, valva din pericard porcine, cu o înălțime de 28-38 mm, sistem de livrare de 18-20 Fr), Alterra (stent de nitinol, acoperită cu PTFE, teacă introducătoare de 16Fr) și Med-Zenith PT (manufactură chineză, stent de nitinol, valva din pericard porcine, înălțime 38-54 mm, sistem introducător 21Fr). Valva Harmony, destinată implantării în poziție pulmonară pentru stenoze pulmonare sau insuficiențe valvulare severe în tractul de eiecție VD nativ, a fost implantată pentru prima dată la om în 2009, iar în 2021 a fost avizată de către FDA. Până în 2016, 10000 de pacienți au beneficiat de implantare percutană de proteză Melody în poziție pulmonară, iar până în prezent 20000 de pacienți au beneficiat de implantarea percutană a unei bioproteze în poziție pulmonară. La 10 ani după implantarea valvei Melody, într-un studiu realizat de Jones et al. pe 171 de pacienți, cu vârsta



medie 19 ani, supraviețuirea pacienților incluși în studiu a fost de 90%, lipsa reintervenției chirurgicale 79% și absența oricărei reintervenții 60%<sup>40</sup>. Există, de asemenea, un registru indian al implantării valvei Venus-P-valve în care au fost incluși 22 de pacienți cu o rată de succes a implantării de 90% (20/22 pacienți), fiind raportate 3 fracturi ale stentului (13.6%) și un caz de endocardită<sup>41</sup>.

Necesitatea înlocuirii valvei pulmonare este de departe cea mai frecventă protezare valvulară la populația pediatrică, fiind de 5 ori mai des întâlnită decât pentru orice altă valvă<sup>42</sup>. Aceasta a făcut ca, de-a lungul anilor, experiența acumulată să permită folosirea procedurilor intervenționale la vârste și greutăți din ce în ce mai mici și, în același timp, să alimenteze dorința continuă de perfecționare a tehnicilor și dispozitivelor pentru depășirea obstacolelor legate de funcționalitatea pe termen lung, susceptibilitatea dezvoltării endocarditei.

În 2017 un grup de cardiologi de la Universitatea din Utah publică rezultatele unei analize prospective asupra unui grup de 48 de copii cu vârste între 3,3 și 10 ani la care s-a implantat intervențional modelul de valvă Melody în poziție pulmonară<sup>43</sup>. Incidentele și accidentele intra- și periintervenționale au fost raportate în număr mic (1 incident major și 3 minore) iar rezultatele la distanță, urmărite pe o perioadă mediană de 2 ani apar excelente, cu un singur caz de regurgitare semnificativă și gradientul mediu cuprins între 3-20 mmHg.

Cea mai recentă experiență similară a fost publicată în ianuarie 2022 și descrie în premieră folosirea unei valve de tip Inspiris Resilia, inițial concepută pentru implantarea chirurgicală în poziție aortică<sup>44</sup>. Acest model de bioproteză, modificată și adaptată pentru dilatarea cu balon a inelului valvular a fost implantată pentru prima dată în poziție pulmonară de către echipa de la Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Caracteristicile hemodinamice bune ale acestei bioproteze, durabilitatea și rezistența sa la procesul de calcificare o recomandau

pentru această utilizare experimentală. Deși rezultatele preliminare sunt îmbucurătoare, este nevoie de studii prospective și acumularea datelor mai multor cazuri pentru a valida procedeul și a-l extinde în alte centre.

În ceea ce privește înlocuirea valvei aortice, procedeele chirurgicale au fost situate, istoric vorbind, în prim-plan atât la copii cât și la adulți. În timp, înlocuirea intervențională a început să câștige teren la adulți, fiind utilizată în mod curent și în România în mai multe centre, însă la copii fiind utilizată încă destul de rar. Această stare de fapt este în curs de schimbare după cum sugerează datele disponibile. Spre exemplu, o echipă de la Universitatea din Salt Lake City Utah a publicat în 2021 rezultatele comparative ale protezării valvei aortice prin procedură chirurgicală sau intervențională pe un eșantion de 48 de pacienți, cu vârste între 10 și 21 de ani<sup>45</sup>. Folosind un indice compozit (accident vascular în 6 luni postprocedural, reinternare în primele 30 de zile, deces) a fost analizată evoluția pe termen scurt, pacienții fiind urmăriți pe o perioadă de 1,7-3,7 ani. Rezultatele arată lipsa unor diferențe semnificative, cu scor de 3 pentru grupul chirurgical și de 2 pentru cel intervențional cu mențiunea ca în grupul pacienților supuși intervenției clasice decesele au survenit la pacienții care au necesitat proceduri mai complexe (Konno, reparația concomitentă a valvei mitrale, etc.). Concluziile studiului arată deci rezultate comparabile pe termen scurt cel puțin între tehnica protezării chirurgicale și cea transcater a valvei aortice la pacienți cu vârste de peste 10 ani.

Experiența ultimilor ani ne arată că utilitatea procedurilor intervenționale în înlocuirea valvulară nu se oprește la marile vase. Valvele atrioventriculare pot beneficia, de asemenea, de protezare prin procedee non-chirurgicale.

Spectrul terapiilor transcater pentru regurgitarea tricuspidiană include repararea valvei, prin îmbunătățirea coaptării sau intervenții asupra inelului valvular și înlocuirea acesteia în poziție

ortotopică sau heterotopică<sup>46</sup>. Deja de mai bine de 15 ani, implantarea transcater a protezelor valvulare tricuspidiene este necesară, de obicei, postreparație chirurgicală sau înlocuire chirurgicală, atunci când se impune reintervenirea pentru regurgitație sau stenoză. Oferta bioprotezelor pentru implantare în poziție tricuspidiană este mare și în continuă îmbunătățire. Dintre acestea vom enumera câteva dintre modelele aflate în practica clinică sau în studiu – Cardiovalve (Boston Medical, nitinol stent, bovine pericardium, 3 mărimi, teaca introductoare de 28 Fr), Evoque (Edwards, foițe din pericard bovin, sistem de ancorare intraanular, teaca introductoare de 28 Fr, prima implantare la om în 2020), Lux-valve (Jenscare Biotechnology, inserție prin procedura hibridă, transatrială, stent de nitinol, foițele din pericard, ancorată de sept și de foițele valvulare), NaviGate, TriSol, Intrepid (Medtronic), TriCares, Sapien XT (Edwards), TricValve, Tricento<sup>47</sup>.

Un articol recent sintetizează datele referitoare la evoluția pe termen mediu a unei cohorte mari de pacienți de toate vârstele (între 1 și 80 de ani) care au fost supuși înlocuirii transcater a valvei tricuspide cu o bioproteză. În total 306 subiecți, din 80 de centre, au fost urmăriți pe o perioadă mediană de 16 luni (între 1 și 90 de luni) de la implantare. Disfuncția valvulară, endocardita și tromboza foițelor au fost rar constatate. Riscul de endocardită al pacienților care avuseseră anterior episoade similare nu a fost mai mare după implantare, endocardita survenind în procente similare pe diferitele tipuri de valve<sup>48</sup>.

În ciuda progreselor tehnicilor chirurgicale pentru repararea valvei mitrale la copii, înlocuirea acesteia este uneori necesară. Înlocuirea și reînlocuirea chirurgicală însă continuă să fie grevate de o mortalitate perioperatorie precoce, cu o supraviețuire la 10 ani de aproximativ 10%. În evaluarea eficacității implantării percutane a bioprotezelor în poziție mitrală și a evoluției au fost studiați 9 pacienți, cu vârste cuprinse între 8 și 15 ani, postimplantare de

valvă Sapien 3. Toți suferiseră între 2 și 5 intervenții chirurgicale anterioare, erau simptomatici, cu clase Ross de insuficiență cardiacă III sau IV și prezentau insuficiență mitrală, stenoză sau boală mitrală. Cele 9 cazuri la care s-a intervenit între 2018-2020 au avut evoluție foarte bună pe termen scurt cu reducerea semnificativă a dimensiunilor atrului stâng și a hipertensiunii pulmonare și fără incidente periprocedurale<sup>49</sup>.

O abordare încă și mai îndrăzneată o reprezintă implantarea valvelor Melody în ramurile pulmonare bilateral<sup>50</sup> la 8 pacienți de către o echipă a Spitalului de Copii din Michigan. Rezervată cazurilor de Tetralogie Fallot reparată chirurgical care au dezvoltat o dilatare mare de tract de eiecție a ventriculului drept (diametru > 30mm) și insuficiență pulmonară severă care nu se mai pretează implantării unei valve în poziție pulmonară, acest procedeu a oferit rezultate satisfăcătoare exprimate prin reducerea volumului end-diastolic al ventriculului drept ca urmare a eliminării insuficienței pulmonare.

Din cele arătate mai sus se poate deduce faptul că implantarea intervențională a valvelor la populația pediatrică reprezintă o opțiune viabilă și chiar superioară în anumite cazuri tehnicilor clasice chirurgicale din punct de vedere al raportului risc-beneficiu și al evoluției pe termen mediu și scurt. Data relativ recentă de aplicare a procedurilor, timpul redus de observare în evoluție a pacienților și cazistica restrânsă la această dată ridică însă problema necesității evaluărilor pe cohorte mai mari și pe termen mediu-lung a rezultatelor acestor tehnici. Din perspectivă optimistă, acest subdomeniu al cardiologiei pediatrice intervenționale este la început încă și va avea nevoie de contribuția viitoarelor generații de intervenționiști și a tehnologiei pentru a se impune fără echivoc în paleta opțiunilor terapeutice curative cardiace.

## Bibliografie:

- Zablah JE, Morgan GJ. Innovations in Congenital Interventional Cardiology. *Pediatr Clin North Am*. 2020 Oct;67(5):973-993.
- Jone PN, Zablah JE, Burkett DA, et al. Three-dimensional echocardiographic guidance of right heart catheterization decreases radiation exposure in atrial septal defect closures. *JASE*, 2018;31:1044-9.
- Goreczny, S., Moszura, T., Dryzek, P. et al. Three-dimensional image fusion guidance of percutaneous pulmonary valve implantation to reduce radiation exposure and contrast dose: A comparison with traditional two-dimensional and three-dimensional rotational angiographic guidance. *Neth Heart J* 25, 91-99 (2017).
- Nobre C, Oliveira-Santos M, Paiva L, Costa M, Gonçalves L. Fusion imaging in interventional cardiology. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2020 Aug;39(8):463-473. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2020.03.014.
- Zablah JE, Rodriguez SA, Leahy R, Morgan GJ. Novel Minimal Radiation Approach for Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. *Pediatr Cardiol*. 2021 Apr;42(4):926-933. doi: 10.1007/s00246-021-02564-7.
- Bruckheimer E, Rotschild C. Holography for imaging in structural heart disease. *EuroIntervention*. 2016 May 17;12 Suppl X:X81-X84. doi: 10.4244/EIJV12SXA15. PMID: 27174119.
- Almeida-Jones M, Tang NY, Reddy A, Zahn E. Overview of transcatheter patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Congenit Heart Dis*. 2019 Jan;14(1):60-64. doi: 10.1111/chd.12712. PMID: 30811790.
- Francis E, Singhi AK, Lakshmvienkateshaiah S, Kumar RK. Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus in preterm infants. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010 May;3(5):550-5. doi: 10.1016/j.jcin.2010.01.016.
- Zahn EM, Nevin P, Simmons C, et al. A novel technique for transcatheter patent ductus arteriosus closure in extremely preterm infants using commercially available technology. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015 1;85(2):240-8.
- Zahn EM, Peck D, Phillips A, Nevin P, Basaker K, Simmons C, McRae ME, Early T, Garg R. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Premature Newborns: Early Results and Midterm Follow-Up. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Dec 12;9(23):2429-2437. doi: 10.1016/j.jcin.2016.09.019. PMID: 27931595.
- Sathanandam SK, Gutfinger D, O'Brien L, Forbes TJ, Gillespie MJ, Berman DP, Armstrong AK, Shahanavaz S, Jones TK, Murray BH, Rockefeller TA, Justino H, Nykanen DG, Zahn EM. Amplatzer Piccolo Occluder clinical trial for percutaneous closure of the patent ductus arteriosus in patients  $\geq$ 700 grams. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020 Nov;96(6):1266-1276. doi: 10.1002/ccd.28973. Epub 2020 May 20. PMID: 32433821; PMCID:
- Georgiev S, Tanase D, Eicken A, Peters J, Hörer J, Ewert P. Transvenous, Echocardiographically Guided Closure of Persistent Ductus Arteriosus in 11 Premature Infants: A Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Apr 12;14(7):814-816. doi: 10.1016/j.jcin.2021.01.009. PMID: 33826507.
- Paudel G, Johnson JN, Philip R, Tailor N, Fahnhorst S, Briceno-Medina M, Stecchi N, Waller BR, Sathanandam S. Echocardiographic versus Angiographic Measurement of the Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birth Weight Infants and the Utility of Echo Guidance for Transcatheter Closure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021 Oct;34(10):1086-1094.
- Bentham J, Shettihalli N, Orchard E, et al. Echocardiographically guided catheter closure of arterial ducts in small preterm infants on the neonatal intensive care unit. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:409-15.
- King TD, Thompson SL, Steiner C, et al. Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization. *JAMA* 1976;235:2506-2509.
- Chessa M, Carminati M, Butera G, Bini RM, Drago M, Rosti L, Giamberti A, Pomè G, Bossone E, Frigiola A. Early and late complications associated with transcatheter occlusion of secundum atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Mar 20;39(6):1061-5. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01711-4. PMID: 11897451.
- Haddad RN, Khraiche D, Bonnet D, Meot M, Malekzadeh-Milani S. Preliminary Experience With the New Amplatzer™ Trevisio™ Delivery System in Transcatheter Atrial Septal Defect Closures in Children. *Front Pediatr*. 2021 Mar 11;9:641742. doi: 10.3389/fped.2021.641742. PMID: 33791259; PMCID: PMC8006412.
- Sommer RJ, Love BA, Paolillo JA, Gray RG, Goldstein BH, Morgan GJ, Gillespie MJ; ASSURED Investigators. ASSURED clinical study: New GORE® CARDIOFORM ASD occluder for transcatheter closure of atrial septal defect. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020 Jun 1;95(7):1285-1295.
- Thanopoulos BVD, Soendergaard L, Ngugen HL, Marasini M, Giannopoulos A, Bompotis GC, Thonghong T, Krishnamoorthy KM, Placid S, Deleanou D, Toutouzas KP. International experience with the use of Cocoon septal occluder for closure of atrial septal defects. *Hellenic J Cardiol*. 2021 May-Jun;62(3):206-211.
- Kaya MG, Akpek M, Celebi A, Saritas T, Meric M, Soyulu K, Karapinar H, Lam YY. A multicentre, comparative study of Cera septal occluder versus AMPLATZER Septal Occluder in transcatheter closure of secundum atrial septal defects. *EuroIntervention*. 2014 Sep;10(5):626-31. doi: 10.4244/EIJY14M07\_04.
- Morgan G, Lee KJ, Chaturvedi R, Benson L. A biodegradable device (BioSTAR) for atrial septal defect closure in children. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010 Aug 1;76(2):241-5. doi: 10.1002/ccd.22517.
- Happel CM, Laser KT, Sigler M, et al. Single center experience: Implantation failures, early, and late complications after implantation of a partially biodegradable ASD/PFO-device (BioStar®). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015 May;85(6):990-7.

23. Söderberg B, Vaskelyte L, Sievert K, et al. Prospective single center First In Human (FIH) clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of a septal occluder with bioresorbable framework in patients with clinically significant atrial septum defect (ASD) or patent foramen ovale (PFO), JACC.
24. Sievert K, Bertog S, Söderberg B, Gafoor S, Hofmann I, Grunwald I, Schnelle N, Sievert H. Transcatheter closure of atrial septal defect and patent foramen ovale with Carag bioresorbable septal occluder: first-in-man experience with 24-month follow-up. *Eurointervention*. April 22, 2022 | 10.4244/EIJ-D-21-00740
25. Rumoroso JR. ReSept atrial septal defect occluder. *Innovation in Interventional Cardiology*. e-ISSN: 2604-7322.
26. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04591392>. Safety and Efficacy Study of reSept ASD Occluder for Treating Secundum ASD (ASCENT ASD)
27. Arfi AM, Galal MO, Kouatli A, et al. (2018). Stent Angioplasty for Critical Native Aortic Coarctation in Three Infants: Up to 15-Year Follow-Up Without Surgical Intervention and Review of the Literature. *Pediatric Cardiology*, 39(8), 1501–1513.
28. Zampi JD, Whiteside W. Innovative interventional catheterization techniques for congenital heart disease. *Transl Pediatr*. 2018;7(2):104-119. doi:10.21037/tp.2017.12.02
29. Stone GW, Stephen G Ellis, Tommaso Gori, et al. Blinded outcomes and angina assessment of coronary bioresorbable scaffolds: 30-day and 1-year results from the ABSORB IV randomized trial, doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32283-9.
30. Surendranath R, Veeram R, Welch TR et al. Biodegradable stent use for congenital heart disease; *Progress in Pediatric Cardiology*; Volume 61, June 2021, 101349
31. Beshchasna N, Muhammad Saqib, Honorata Kraskiewicz et al.: Recent Advances in Manufacturing Innovative Stents; *Pharmaceutics*. 2020 Apr; 12(4): 349.
32. Stiller B, Zartner P, Dähnert I, Haas NA, Schubert S, Kanaan M, Berger F, Ewert P, Schmoor C, Grohmann J. Prospective multicenter study of the breakable babystent for treatment of aortic coarctation in newborns and infants. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022 Apr;99(5):1529-1537.
33. Ghaderian, Mehdi et al. Our first experience in stenting of coarctation of aorta in infants and small children; A case series study. *ARYA atherosclerosis* vol. 15,2 (2019): 93-98. doi:10.22122/arya.v15i2.1961
34. Quandt D, Knirsch W, Michel-Behnke I et al. First-in-man pulmonary artery stenting in children using the Bentley® BeGrow™ stent system for newborns and infants; November 2018: *International Journal of Cardiology* 276
35. <https://www.renatamedical.com/products>
36. HospiMedica International staff writers : Novel Cardiac Stent for Babies and Young Children Expands to Fit Growing Blood Vessels in Adult Life: 11 Mar 2022
37. Zahn EM, Eason Abbott BS, Neil Tailor MD, Shyam Sathanandam MD, Dustin Armer BS: Preliminary testing and evaluation of the renata minima stent, an infant stent capable of achieving adult dimensions: *PEDIATRIC AND CONGENITAL HEART DISEASE*: 04 May 2021 DOI: 10.1002/ccd.29706
38. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet*. 2000 Oct 21;356(9239):1403-5.
39. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation*. 2000 Aug 15;102(7):813-6.
40. Jones TK, McElhinney DB, Vincent JA, et al. Long-Term Outcomes After Melody Transcatheter Pulmonary Valve Replacement in the US Investigational Device Exemption Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022 Jan;15(1):e010852.
41. Sivakumar K, Sagar P, Qureshi S, et al. Outcomes of Venus P-valve for dysfunctional right ventricular outflow tracts from Indian Venus P-valve database. *Ann Pediatr Cardiol*. 2021 Jul-Sep;14(3):281-292.
42. Herrmann JL, MD, and John W. Brown, MD, Seven decades of valved right ventricular outflow tract reconstruction: The most common heart procedure in children, *Congenital: Right Ventricle Outflow Tract: Invited Expert Review Volume 160, issue 5, P1284-1288, november 01, 2020,*
43. Hunt Martin M, Shabana Shahanavaz MD, Lynn F. Et al. Percutaneous transcatheter pulmonary valve replacement in children weighing less than 20 kg,
44. Batlivala, SP, Hagel, JA, Hirsch, R, Shahanavaz, S. Transcatheter pulmonary valve-in-valve implantation within the expandable Inspiris Resilia® bioprosthetic valve. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022; 99: 1157- 1160.
45. Dwight M Robertson, Marlayna Despres, Dana Boucek, Mary Hunt Martin, Robert G Gray, Eric Griffiths, Aaron Eckhauser, Zhining Ou, Linda M Lambert, Richard V Williams and Adil Husain, *Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement in Children with Congenital Heart Disease: An Institutional Experience*, nov 2021, [https://doi.org/10.1161/circ.144.suppl\\_1.10390](https://doi.org/10.1161/circ.144.suppl_1.10390), *Circulation*. 2021;144: A10390,
46. Curio J, Ozan M Demir, Matteo Pagnesi, et al. Update on the Current Landscape of Transcatheter Options for Tricuspid Regurgitation Treatment, *ICR Volume 14 Issue 2 Summer 2019*
47. Goldberg YH, Ho E, Chau M, Latib A. Update on Transcatheter Tricuspid Valve Replacement Therapies. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Feb 15;8:619558.
48. McElhinney D, Aboulhosn J, Dvir D, et al. Mid-Term Valve-Related Outcomes After Transcatheter Tricuspid Valve-in-Valve or Valve-in-Ring Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jan, 73 (2) 148–157,
49. Maschietto, N., et al. (2021). Acute and Short-Term Outcomes of Percutaneous Transcatheter Mitral Valve Replacement in Children. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 14(4): e009996.
50. Bansal N, Daisuke Kobayashi, Thomas J. Forbe, et al. Bilateral Branch Pulmonary Artery Valve Implantation in Repaired Tetralogy of Fallot, author manuscript.

# Sindromul inflamator multisistemic pediatric post COVID-19

Cristina-Ramona RĂDULESCU<sup>1</sup>, Ioana Adriana GHIORGHIU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Copii „Dr. V. Gomoiu” București

Un mic procent dintre pacienții cu infecție SARS-CoV-2 sunt pacienți pediatrici. Dintre aceștia, majoritatea sunt fie asimptomatici, fie dezvoltă o formă ușoară de boală<sup>1-3</sup>. În aprilie 2020 însă a fost descris un sindrom inflamator multisistemic sever asociat COVID-19<sup>4</sup>, necesitând spitalizare și frecvent admisie în secțiile de terapie intensivă pediatrică<sup>5</sup>. Sindromul inflamator multisistemic pediatric asociat temporal cu infecția SARS-CoV-2 (PIMS-TS, cunoscut de asemenea sub denumirea de sindrom multiinflamator multisistemic la copil, MIS-C) are trăsături comune cu boala Kawasaki (Kawasaki disease, KD) și sindromul șocului toxic<sup>6,7</sup>, punând adeseori probleme de diagnostic diferențial.

## Cauze, epidemiologie și fiziopatologie

PIMS este o complicație rară a infecției simptomatice sau asimptomatice cu SARS-CoV-2. Incidența este dificil de apreciat, însă este estimată la sub 1% din totalul copiilor cu infecție SARS-CoV-2 în antecedente<sup>8</sup>. La majoritatea infecția (obiectivată prin test antigen, RT-PCR

sau serologie pozitivă) se regăsește în antecedentele recente (2-6 săptămâni), însă există și cazuri descrise numai după contact cu o persoană infectată, fără dovada infecției<sup>6</sup>.

Vârsta medie a copiilor care dezvoltă PIMS este de 8-9 ani<sup>6,9</sup>, iar afecțiunea este mai frecventă la minoritățile etnice (persoane de culoare, latino-americani, asiatici) și de asemenea la sexul masculin<sup>5,6</sup>. Una dintre comorbidițiile citate mai frecvent este obezitatea<sup>6</sup>, însă de regulă acești copii sunt anterior sănătoși.

Mecanismul prin care unii copii vor dezvolta PIMS este încă neclar:

1. O proporție mică dintre copii la care s-a efectuat secvențiere (whole-exome sequencing) prezintă o predispoziție genetică de a dezvolta un răspuns imun proinflamator postinfecție<sup>10</sup>.
2. Una dintre primele ipoteze a luat în calcul persistența replicării virale (infecția cronică) ca și cauză<sup>11</sup>. Cercetarea mai recentă sugerează însă mai degrabă un rol al descărcării inadecvate de citokine proinflamatorii cauzată de activarea excesivă a celulelor

T proinflamatorii, ca urmare a legării unui superantigen SARS-CoV-2 de acestea<sup>12,13</sup>.

3. S-a notat de asemenea lezarea endoteliului, cu necroză și apoptoză celulară, și activarea cascadei coagulării<sup>14</sup>. O posibilă explicație ar fi un efect chemotactic secundar lezării endoteliale inițiale, cu recrutarea de neutrofile, monocite și limfocite, inflamație prelungită și necroză, mecanism care apare și în alte boli autoimune pediatrice<sup>15</sup>. S-a postulat de asemenea un rol al autoanticorpilor<sup>16,17</sup>.

Un rezumat al posibilelor mecanisme implicate poate fi găsit în literatura recentă<sup>18</sup>.

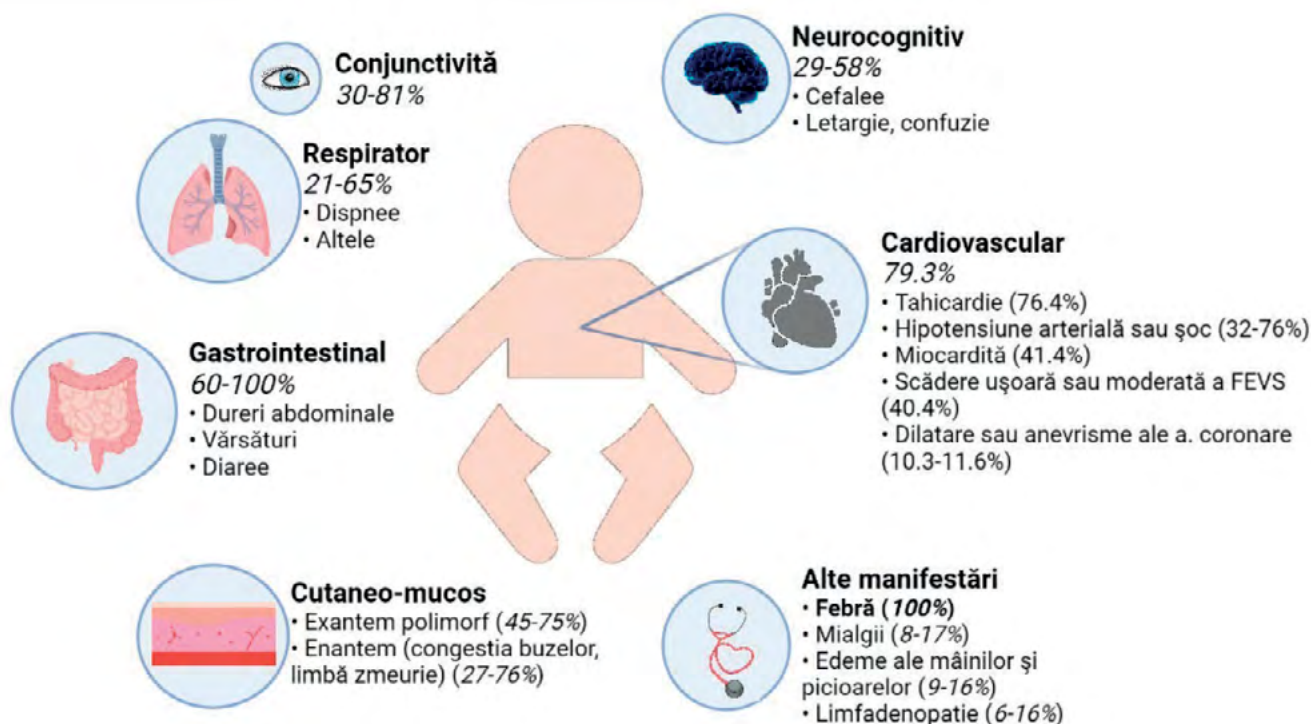
## Manifestări clinice

Principala manifestare în PIMS este febra, asociată în general cu stare generală modificată. Alte categorii de simptome raportate frecvent sunt manifestările gastrointestinale, cardiace,

cutaneo-mucoase, respiratorii și neurocognitive<sup>8</sup> (Figura 1).

*Febra* este prezentă în aproape toate cazurile și în general se menține pentru cel puțin 5 zile. *Manifestările gastrointestinale* sunt de asemenea frecvente (85.6% din cazuri conform unui document recent<sup>5</sup>), fiind adesea reprezentate de dureri abdominale, vărsături și diaree.

*Manifestările cardiovasculare*<sup>5,14,19</sup> (PIMS-TS) apar în aproape 80% dintre cazuri. Peste jumătate dintre prezentări sunt cu hipotensiune arterială sau șoc (distributiv și/sau cardiogen), necesitând internare în secțiile de terapie intensivă pediatrică. În mod nesurprinzător, tahicardia este un semn frecvent, dar pot fi prezente și aritmiile. Modificările ECG descrise mai includ modificări nespecifice de ST, prelungirea intervalelor PR și QT. De asemenea, aproape jumătate dintre cazuri prezintă tablou clinic și



**Figura 1.** Manifestări clinice în PIMS (conform<sup>5,24</sup>). FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng.

biologic de miocardită (41.4%) și/sau scădere ușoară sau moderată a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) (40.4%). O minoritate dintre copii dezvoltă disfuncție sistolică severă de ventricul stâng (VS), dilatări sau anevrisme de artere coronare. Se descrie uneori valvulită (frecvent cu insuficiență mitrală). Revărsatul lichidian pericardic este întâlnit destul de frecvent, de regulă în cantitate mică. Complicațiile trombotice pot fi de asemenea prezente, incluzând aici și accidentele cerebrale ischemice apărute ca o complicație la copiii care au necesitat suport avansat de tipul ECMO (oxigenare extracorporală cu membrană).

*Semnele neurologice* (alterarea stării de conștiență, cefalee, pierderea gustului sau mirosului, uneori convulsii sau deficite motorii) sunt frecvente, însă în general reversibile<sup>20</sup>

Aproape jumătate dintre cazuri prezintă și *manifestări respiratorii* (dispnee, manifestări de tract respirator superior – tuse, hiperemie faringiană și durere, infiltrate pulmonare multiple obiectivate radiologic)<sup>5</sup>.

*Manifestările cutaneo-mucoase* includ enanțem (congestia buzelor și a mucoasei bucale, limbă zmeurie), erupție cutanată polimorfă (Figura 2), conjunctivită bilaterală nepurulentă. Mai pot fi întâlnite limfadenopatii, edeme ale mâinilor și picioarelor, mialgii<sup>21,22</sup>.

## Probe paraclinice

În aproape toate cazurile se documentează sindrom inflamator biologic: proteina C reactivă (CRP) este crescută, frecvent având valori de peste 100mg/dl; se mai notează creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), a feritinei serice, procalcitoninei, a interleukinei 6 (IL-6), 10 și a TNF- $\alpha$ <sup>5,18,23</sup>. De regulă modificările sunt substanțial mai importante decât în cazurile tipice de boală Kawasaki. Deși limfocitoza

este prezentă și limfopenia este frecvent întâlnită. Numărul de trombocite este de obicei scăzut sau normal. Poate fi obiectivată anemie ușoară<sup>24</sup>. Probele de coagulare sunt de asemenea modificate, cu creșterea D-dimerilor și a fibrinogenului<sup>5</sup>.



**Figura 2.** Erupție polimorfă nepruriginoasă în regiunea lombară, axilar bilateral și la nivelul brațelor, la pacientă în vârstă de 10 ani cu PIMS formă severă.

În ceea ce privește markerii de lezare miocardică, frecvent se pot întâlni creșteri ale troponinei (mediană 188 ng/l [60–614]) și e peptidului natriuretic de tip B (BNP) (mediană 1619 pg/ml [424–3325])<sup>5</sup>. Se mai pot nota hiponatremie (frecventă), citoliză hepatică ușoară, creșterea lactat dehidrogenazei (LDH), hipoalbuminemie, hipertrigliceridemie<sup>18,24</sup>.

## Diagnostic pozitiv

Se realizează prin determinarea unui scor clinic care include următorii parametri: vârsta sub 18 ani, persistența febrei, prezența markerilor de inflamație cu valori crescute, manifestarea semnelor și simptomelor de disfuncție de organ, lipsa unui diagnostic alternativ, expunere la virusul SARS-CoV-2 sau dovada infecției cu SARS-CoV-2 în ultimele luni. Acești parametri se regăsesc în toate cele 3 seturi actuale de criterii de diagnostic elaborate de Royal College of Paediatrics and Child Health (UK), World Health Organization și Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (USA) (Tabelul 1).

CRP, proteina C reactivă; VSH, viteza de sedimentare a hematiilor; IL-6, interleukina 6; LDH, lactat dehidrogenaza; PT, timp de protrombină; PTT, timp parțial de tromboplastină.

## Diagnostic diferențial

Cel mai dificil diagnostic diferențial este cu boala Kawasaki, o vasculită cu tablou specific: febră înaltă și inflamație acută la nivelul mucoaselor și tegumentului la copiii cu vârsta sub 5 ani, cu evoluție în general autolimitată. Un procent mic de pacienți dezvoltă complicații cardiace severe: anevrisme de artere coronare, disfuncție contractilă miocardică, tromboze arteriale. Studiul Bergamo<sup>25</sup>, care a comparat profilul clinic și investigațiile copiilor cu PIMS versus pacienți cu boală Kawasaki, a arătat următoarele: vârsta pacienților cu PIMS este mai mare,  $7.5 \pm 3.5$  ani versus  $3.0 \pm 2.5$  ani, afectarea cardiacă este mai frecventă în PIMS (90%) versus boala Kawasaki (10%). Investigațiile de laborator în PIMS: frecvent creșteri ale NTproBNP și ale troponinei, leucocitoză cu neutrofilie,

limfopenie severă, anemie, trombocitopenie, valori crescute ale markerilor inflamatori (CRP, fibrinogen). Aneurismele conariene apar în procente aparent egale la pacienții cu KD – 20-25% la pacienții netratați și în PIMS – 25% cu anevrisme de artere coronare. Profilul de anticorpi la pacienții cu PIMS arată valori crescute ale Ig G pentru SARS-CoV-2 corelat cu RT-PCR negativ pentru același virus<sup>25</sup>.

## Management

Există un număr de documente internaționale care prezintă o abordare relativ standardizată a pacientului cu PIMS<sup>26-29</sup>. Se recomandă împărțirea cazurilor în categorii în funcție de modalitatea de prezentare (șoc, boală Kawasaki-like cu tablou clinic complet sau incomplet, prezentare inflamatorie nespecifică – febră persistentă cu criterii de PIMS, dar fără șoc și fără afectare cardiacă), managementul fiind diferit în fiecare situație<sup>29</sup>.

Copiii se pot prezenta în stare gravă și necesită frecvent monitorizare și tratament în unitățile de terapie intensivă pediatrică; de la început se recomandă o abordare multidisciplinară (terapie intensivă, imunologie, boli infecțioase, reumatologie, cardiologie etc.). Se impun o serie de probe biologice și paraclinice care vor fi evaluate în dinamică, în funcție de evoluție (Tabel 2).

Un număr important dintre pacienți vor prezenta creșteri ale NTproBNP și ale troponinei serice, modificări care pot persista de la zile la săptămâni. Se recomandă efectuarea ECG de repaus (zilnic pentru copiii internați în terapie intensivă, la 2-3 zile în cazul celorlalți). Modificările ecocardiografice (descrie anterior) sunt în general reversibile.



**Tabel 1.** Definiții de caz în PIMS (modificat după <sup>14</sup>)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (USA)	World Health Organization (WHO)	Royal College of Paediatrics and Child Health (UK)
4 criterii principale:	4 criterii principale:	4 criterii principale:
Febră persistentă >38°C, >24 h	Febră persistentă > 3 zile	Febră
Markerii inflamatori creșcuți: CRP, VSH, fibrinogen, D-dimeri, feritina, IL-6, LDH, neutrofilie, hipoalbuminemie	Markerii inflamatori creșcuți: CRP, VSH, procalcitonina	Markerii inflamatori creșcuți: CRP, neutrofilie, limfopenie
Boală severă care impune spitalizarea	Nu se identifică o altă cauză de infecție microbiană	Excluderea unei cauze de infecție microbiană, inclusiv sepsis, sindrom de șoc toxic streptococic sau stafilococic, infecții cu enterovirus care determină miocardită asociată (așteptarea rezultatelor de laborator nu trebuie să întârzie investigarea altor etiologii)
Afectare multiplă de organ (≥ 2): cardiacă, renală, respiratorie, hematologică, gastrointestinală, dermatologică sau neurologică	Afectare multiplă de organ: <ul style="list-style-type: none"> <li>rash cutanat sau conjunctivită bilaterală non-purulentă sau semne de inflamație muco-cutanată (mucoasa bucală) și/sau edeme palmoplantare.</li> <li>hipotensiune sau șoc</li> <li>afectare cardiacă: disfuncție miocardică, pericardită, valvulită sau anomalii coronare (diagnostic ecocardiografic sau creșterea troponinei sau NTproBNP)</li> <li>tulburări de coagulare (PT, PTT, D-dimeri creșcuți)</li> <li>tulburări gastrointestinale acute (diaree, vărsături și dureri abdominale).</li> </ul>	Disfuncție unică sau multiplă de organ (fenomene de șoc, disfuncție cardiacă, respiratorie, renală, gastrointestinală sau tulburări neurologice)

CRP, proteina C reactivă; VSH, viteza de sedimentare a hematiilor; IL-6, interleukina 6; LDH, lactat dehidrogenaza; PT, timp de protrombină; PTT, timp parțial de tromboplastină.

### **Terapia imunomodulatoare**

Documentele internaționale recomandă evaluarea multidisciplinară pentru stabilirea momentului inițierii, a creșterii și, respectiv scăderii dozelor de medicație, experiența fiind încă limitată. Alternativele includ:

1. Imunoglobuline IV (doză unică 2 g/kg), în special în forma cu șoc sau Kawasaki-like.
2. Corticoterapie (puls-terapie cu metilprednisolon în doză mare, IV – 10 mg/

kg pe zi, maxim 1 g/zi, timp de 1-3 zile sau prednisolon 2 mg/kg pe zi, maxim 60 mg/zi): durata optimă a tratamentului nu a fost încă stabilită, iar răspunsul la tratament (clinic și biologic) va ghida atitudinea terapeutică.

3. Alte terapii: anakinra, tocilizumab, infliximab. Se folosesc în cazurile refractare la tratamentul cu imunoglobuline și corticosteroizi. O a doua doză de imunoglobuline

**Tabelul 2.** Investigații recomandate în PIMS (lista nu este exhaustivă; investigații adiționale pot fi necesare, în funcție de caz)

<b>Investigații de bază și adiționale</b>	
<b><i>Probe biologice</i></b>	Hemogramă
	Proteină C reactivă, VSH, procalcitonină
	Coagulare: INR, aPTT, fibrinogen
	D-dimeri
	Feritină
	Gazometrie sangvină (EAB / ASTRUP), lactat
	Vitamina D
	Glicemie
	Uree, creatinină, ionogramă serică
	Funcție hepatică, albumină, amilază, LDH, trigliceride
	CK, CKMB, troponină, NTproBNP
<b><i>Microbiologie</i></b>	PCR pentru SARS-CoV-2
	Panel respirator viral
	Exudat faringian
	ASLO
	Sumar de urină, urocultură
	Coprocultură
	Hemoculturi
	PCR pneumococ, meningococ, stafilococ auriu streptococ de grup A, citomegalovirus, Ebstein-Barr, adenovirus, enterovirus
<b>Altele</b>	ECG
	Ecografie cardiacă
	Radiografie cardio-pulmonară
	Ecografie abdomino-pelvină

VSH, viteza de sedimentare a hematiilor; INR, International Normalized Ratio; aPTT, timp parțial de tromboplastină activată; EAB, echilibru acido-bazic; LDH, lactat dehidrogenaza; CK, creatinkinaza; CKMB, creatinkinaza izoenzima MB; PCR, polymerase chain reaction; ASLO, antistreptolizina O.

sau puls terapia cu steroizi (dacă nu a fost utilizată într-o primă fază) pot fi deosemena luate în considerare.

### **Terapia antiinfecțioasă**

1. S-a luat în considerare tratamentul cu redemsvir, însă având în vedere faptul ca PIMS are probabil un substrat postinfecțios, acesta nu se recomandă de rutină.
2. La copiii cu PIMS și șoc se recomandă empiric antibioterapie IV cu spectru larg, pentru un posibil sepsis. Tipul și durata tratamentului, precum și ajustarea acestuia în funcție de evoluția clinică și biologică, trebuie stabilite împreună cu un specialist în boli infecțioase.

### **Terapia antitrombotică**

1. Anticoagulante: având în vedere riscul crescut de evenimente trombotice al copiilor cu PIMS și în stare gravă, se recomandă tratament profilactic cu heparină nefracționată (10 U/kg/h) sau cu greutate moleculară mică (de exemplu enoxaparină subcutan 0.5 mg/kg la 12 ore) în absența contraindicațiilor pentru toți pacienții cu șoc sau care necesită internare în unitatea de terapie intensivă.
2. Antiagregant plachetar: în cazurile cu afectarea arterelor coronare tratamentul va urma ghidurile specifice pentru boala Kawasaki. Aspirina în doză mică (3-5 mg/kg, max. 100 mg) poate fi administrată și celorlalți copii până la confirmarea absenței modificărilor de a. coronare, în general pentru 4-6 săptămâni.

La terapiile amintite se adaugă medicația simptomatică (febră, durere) și altele, în funcție

de caz. Toți pacienții spitalizați cu PIMS necesită monitorizare avansată, în special în etapa inițială. Managementul pacientului în șoc este similar cu cel din alte etiologii și include resuscitare volemică, inotrop pozitive etc. În cazul degradării stării generale cu insuficiență cardiorespiratorie refractară la celelalte măsuri, ECMO trebuie luat în considerare.

### **Evoluție și prognostic**

Per total prognosticul pare a fi unul bun, chiar și în cazurile inițial severe, cu durata șederii în terapie intensivă de sub o săptămână și mortalitate foarte scăzută<sup>5,30</sup>

În majoritatea cazurilor s-a observat dispariția modificărilor sau cel puțin ameliorarea parametrilor clinici și biologici în lunile de după episod, chiar dacă afectarea inițială a fost severă. Printre modificările persistente s-au notat oboseala musculară, scăderea toleranței la efort, anxietatea și labilitatea emoțională, unele modificări neurologice subtile<sup>26</sup>. Afectarea cardiacă pare să se îmbunătățească semnificativ, cu normalizarea tuturor parametrilor în majoritatea cazurilor<sup>19</sup>. Doar într-o minoritate dintre cazuri s-a observat persistența modificărilor coronariene, impunând tratament și urmărire pe termen lung. De menționat însă că perioada de urmărire în aceste cazuri este deocamdată redusă; pe termen lung trebuie avute în vedere de asemenea și posibilele efecte nefavorabile legate de tratament.

### **Urmărire**

Datele privind cea mai bună conduită post PIMS (durată de spitalizare, durata optimă a tratamentului) sunt încă puține. În principiu copiii cu stare generală bună, afebrili de cel puțin 48 de ore, pot fi externați după evaluare

multidisciplinară și control cardiologic, urmând să fie reevaluați de minim două ori (la 1-2 săptămâni, respectiv 4-6 săptămâni)<sup>29</sup>.

Pentru pacienții care au avut afectare cardiacă, în urmărire se va ține cont de persistența și gradul disfuncției miocardice, a afectării arterelor coronare sau a prezenței tulburărilor de ritm, investigațiile necesare (ecografie cardiacă, ECG, monitorizare Holter ECG, probe biologice) și frecvența efectuării acestora necesitând adaptare de la caz la caz. O propunere de plan de urmărire se poate regăsi în literatura recentă<sup>29</sup>.

## Direcții viitoare

Deși este o patologie nou apărută, există destul de multe date privind tabloul clinic și paraclinic specific al PIMS, precum și propuneri de tratament și urmărire, cu rezultate bune. Recomandările actuale nu au însă, deocamdată, nivel de evidență ridicat, iar implicațiile pe termen lung ale bolii nu se cunosc. Este necesar ca datele clinice și biologice să fie documentate în mod corespunzător și, pe cât posibil, pacienții cu PIMS să fie înrolați în studii prospective pentru a completa datele existente și a îmbunătăți managementul de caz.

## Bibliografie

1. Dong Y, Dong Y, Mo X, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6). doi:10.1542/peds.2020-0702
2. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2020;109(6):1088-1095. doi:10.1111/apa.15270
3. Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review. *JAMA Pediatr*. 2020;174(9):882-889. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467
4. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-1608. doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1
5. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(7):2019. doi:10.1007/S00431-021-03993-5
6. Flood J, Shingleton J, Bennett E, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020. *Lancet Reg Heal - Eur*. 2021;3:100075. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100075
7. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-269. doi:10.1001/JAMA.2020.10369
8. Dionne A, Son MBF, Randolph AG. An Update on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(1):E6-E9. doi:10.1097/INF.0000000000003393
9. COVID Data tracker: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Centers for Disease Control and Prevention. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>. Published 2022. Accessed June 11, 2022.
10. Chou J, Platt CD, Habiballah S, et al. Mechanisms underlying genetic susceptibility to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):732-738.e1. doi:10.1016/j.jaci.2021.06.024
11. Porritt RA, Binek A, Paschold L, et al. The autoimmune signature of hyperinflammatory multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2021;131(20). doi:10.1172/JCI151520
12. Porritt RA, Paschold L, Rivas MN, et al. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2021;131(10). doi:10.1172/JCI146614
13. Kouo T, Chaisawangwong W. SARS-CoV-2 as a superantigen

- in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2021;131(10). doi:10.1172/JCI149327
14. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 2021;143(1):78-88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049836
  15. Aljaberi N, Tronconi E, Schulert G, et al. The use of S100 proteins testing in juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases in a pediatric clinical setting: A retrospective analysis. *Pediatr Rheumatol*. 2020;18(1). doi:10.1186/s12969-020-0398-2
  16. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020;183(4):982-995.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.09.034
  17. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968-981.e7. doi:10.1016/j.cell.2020.09.016
  18. Roarty C, Waterfield T. Review and future directions for PIMS-TS (MIS-C). *Arch Dis Child*. January 2022:archdischild-2021-323143. doi:10.1136/archdischild-2021-323143
  19. Mitchell EC, Romano A, Capone CA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: Salient echocardiogram findings in the acute phase and longitudinal follow-up. *Prog Pediatr Cardiol*. February 2022:101492. doi:10.1016/j.ppedcard.2022.101492
  20. Larovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol*. 2021;78(5):536-547. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0504
  21. RCPCH. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. *R Coll Paediatr Child Heal*. 2020;57(9):868.
  22. Ostring G, Taylor A, Nuthall G, Williams G. COVID-19 associated multi-system inflammatory conditions (MISC, PIMS-TS). *Stars Clin Guidel*. 2022. <https://starship.org.nz/guidelines/covid-19-associated-multi-system-inflammatory-conditions-pims-ts-mis-c/>. Accessed June 12, 2022.
  23. Opoka-Winiarska V, Grywalska E, Roliński J. PIMS-TS, the new paediatric systemic inflammatory disease related to previous exposure to sars-cov-2 infection—"rheumatic fever" of the 21st century? *Int J Mol Sci*. 2021;22(9). doi:10.3390/ijms22094488
  24. Son MBF, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. *UpToDate*. [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?topicRef=129614&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?topicRef=129614&source=see_link). Published 2022. Accessed June 12, 2022.
  25. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-1778. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X
  26. Penner J, Abdel-Mannan O, Grant K, et al. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2021;5(7):473-482. doi:10.1016/S2352-4642(21)00138-3
  27. Nijman RG, De Guchteneere A, Koletzko B, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Statement by the Pediatric Section of the European Society for Emergency Medicine and European Academy of Pediatrics. *Front Pediatr*. 2020;8. doi:10.3389/fped.2020.00490
  28. Harwood R, Allin B, Jones CE, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2021;5(2):133-141. doi:10.1016/S2352-4642(20)30304-7
  29. Schlapbach LJ, Andre MC, Grazioli S, et al. Best Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland. *Front Pediatr*. 2021;9:396. doi:10.3389/fped.2021.667507
  30. Bustos BR, Jaramillo-Bustamante JC, Vasquez-Hoyos P, Cruces P, Díaz F. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated with SARS-CoV-2: A Case Series Quantitative Systematic Review. *Pediatr Emerg Care*. 2021;37(1):44-47. doi:10.1097/PEC.0000000000002306
  31. Acevedo L, Piñeres-Olave BE, Niño-Serna LF, et al. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). *BMC Pediatr*. 2021;21(1):1-12. doi:10.1186/s12887-021-02974-9

# Actualități în cardiologia de urgență

Valentin CHIONCEL<sup>1,3</sup>, Alexandru NECHITA<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar Arseni”

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Pantelimon”, București

<sup>3</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

Succesul supraviețuirii imediate și pe termen mediu depinde de aplicarea corectă și promptă a unor serii de măsuri fizice și farmacologice. Cercetarea clinică pentru acest grup special de pacienți este dificilă din cauza condițiilor de urgență maximă. Rezultatele unui studiu sau grup de studii pot fi cu ușurință contestate datorită unor factori ce influențează natura intervenției propuse spre evaluare.

Deși atenția comunității științifice a fost polarizată de pandemia COVID 19 în ultimii doi ani, am găsit câteva rezultate promițătoare ce pot avea implicații directe pentru practica clinică.

## Stopul cardiac

### *Epinefrina înainte de defibrilare la pacienții cu stop cardiac intraspitalicesc prin ritm șocabil*

#### Introducere:

Datele din Statele Unite ne arată că aproape 300 000 de pacienți prezintă un stop cardiac în

cadru unei spitalizări în fiecare an<sup>1</sup> și aproximativ doar 25% dintre aceștia supraviețuiesc până la externare<sup>2</sup>.

Drept urmare datele din literatură ne arată ca stopul cardiac în spital reprezintă o condiție frecventă și asociată cu o rată ridicată de mortalitate. În ciuda acestui fapt, stopul cardiac în spital a primit puțină atenție în comparație cu alte condiții cu risc înalt, cum ar fi accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic și stopul cardiac în afara spitalului.

Elementele cheie ale tratamentului în timpul stopului cardiac includ compresiile toracice, ventilația, defibrilarea precoce (atunci când este cazul), terapii medicamentoase și atenție imediată la cauze potențial reversibile, cum ar fi hiperkaliemia sau hipoxia.

Ritmurile șocabile (fibrilația ventriculară și tahicardia ventriculară fără puls) sunt asociate cu rezultate mai bune (până la 40%) în comparație cu ritmurile neșocabile (asistola și activitate electrică fără puls) succes de aproximativ 12%.<sup>3,4,5</sup>

La pacienții cu stop cardiac prin ritm șocabil, ghidurile recomandă defibrilare promptă, epinefrina fiind rezervată după 2 (ghidurile americane) sau 3 (ghidurile europene) ȘEE eșuate. Practica administrării epinefrinei înainte de primul ȘEE la pacienții cu stop cardiac șocabil intraspitalicesc și asocierea acesteia cu prognosticul nu au fost studiate până în prezent.

Vom prezenta mai departe rezultatele unui studiu publicat în anul 2021 ce a investigat această ipoteză.<sup>6</sup>

#### **Metodă:**

Studiul a folosit datele din registrul Get With The Guidelines-Resuscitation (GWTG-R) al AHA și a inclus 34820 pacienți cu stop cardiac șocabil intraspitalicesc împărțiți în 2 grupe, în funcție de intervenția primară (epinefrină sau ȘEE). Obiectivele principale ale studiului au fost: supraviețuirea postresuscitare (reluarea circulației spontane pentru cel puțin 20 minute), supraviețuirea până la externare și sechelele neurologice (supraviețuirea până la externare fără sechele neurologice sau cu sechele neurologice ușoare sau moderate).

#### **Rezultate:**

27,7% (9630) dintre pacienți incluși în studiu au primit întâi epinefrină. Acest grup de pacienți au fost mai degrabă de culoare și au avut în proporții mai mari insuficiență renală sau respiratorie sau sepsis și mai rar infarct miocardic la admisie față de pacienții care au primit întâi ȘEE. Pacienții care au primit întâi epinefrină au avut o probabilitate mai mică de a supraviețui după resuscitare sau până la externare și de a avea un prognostic neurologic nefavorabil. După excluderea pacienților care au primit simultan epinefrină și ȘEE, asocierea dintre epinefrină și supraviețuirea după resuscitare sau până la externare s-a menținut, la fel ca în analiza principală.

Utilizarea epinefrinei s-a asociat cu întârzierea semnificativă a defibrilării întrucât intervalul mediu până la ȘEE a fost de 3 min în grupul care a primit întâi epinefrină și de 0 min în grupul care a primit întâi ȘEE. Asocierea negativă dintre administrarea inițială a epinefrinei și supraviețuire a persistat și după ajustarea în funcție de momentul defibrilării.

#### **Concluzii:**

Contrar ghidurilor în vigoare, care prioritizează defibrilarea imediată pentru stopul cardiac intraspitalicesc prin ritm șocabil<sup>7,8</sup> mai mult de un sfert dintre pacienți primesc epinefrină înainte de ȘEE. Această practică se asociază cu o supraviețuire mai scăzută până la externare și cu un prognostic neurologic mai prost, în mare parte din cauza supraviețuirii mai scăzute postresuscitare. De asemenea, utilizarea inițială a epinefrinei s-a asociat cu întârzierea substanțială a defibrilării. În cohorta urmărită în acest studiu, proporția de pacienți tratați cu epinefrină înainte de defibrilare a crescut în timp, de la 20,8% în 2000 la 29,8% în 2018.

#### **Limite:**

1. Administrarea întâi a epinefrinei sau a ȘEE nu a fost randomizată.
2. Intervalele de timp până la administrarea epinefrinei sau a ȘEE pot fi eronate din cauza desincronizării dintre monitoare și defibrilatoare.
3. Rezultatele nu pot stabili cauzalitatea. E posibil ca utilizarea epinefrinei înainte de ȘEE să fie un indicator al resuscitării deficitare.
4. Spitalele care au participat la registrul GWTG-R reprezintă sub 5% din toate spitalele de urgență din SUA.

#### **Comentarii:**

Epinefrina poate fi dăunătoare la pacienții cu stop cardiac prin ritm șocabil întrucât crește

consumul miocardic de oxigen și scade fluxul de sânge către alte organe. Studiul de față subliniază importanța eforturilor pentru prioritizarea defibrilării și descurajarea administrării epinefrinei în timpul resuscitării inițiale a pacienților cu stop cardiac intraspitalicesc prin ritm șocabil.

### Epinefrina vs. Norepinefrina la pacienții cu stop cardiac și șoc post-resuscitare

Nu este clar dacă epinefrina sau norepinefrina este de preferat pentru tratamentul șocului postresuscitare. Un studiu publicat recent în 2022<sup>9</sup> a investigat acest lucru. Scopul studiului a fost să evalueze efectele vasopresorului i.v. continuu utilizat: epinefrina sau norepinefrina asupra pacienților cu șoc postresuscitare după stop cardiac în afara spitalului. Pentru aceasta, s-a efectuat un studiu observațional multicentric la pacienți cu șoc postresuscitare între 2011-2018, obiectivul primar urmărind mortalitatea intraspitalicească de toate cauzele și cele secundare urmărind mortalitatea intraspitalicească de cauză cardiovasculară și efectul neurologic nefavorabil (CPC 3-5). Dintre cei 766 de pacienți incluși din cadrul a 5 spitale, 285 (37%) au primit epinefrină și 481 (63%) norepinefrină. Mortalitatea spitalicească de toate cauzele a fost semnificativ mai crescută în grupul tratat cu epinefrină (OR 2.6; 95% CI 1.4-4.7; P= 0.002). Mortalitatea spitalicească de cauză cardiovasculară a fost de asemenea mai crescută cu epinefrina (OR 5.5; 95% CI 3.0-10.3; P<0.001), la fel cum a fost și proporția de pacienți cu CPC 3-5.

Astfel, printre pacienții cu șoc postresuscitare după stop cardiac în afara spitalului, utilizarea epinefrinei a fost asociată cu o mortalitate mai mare de toate cauzele și de cauză cardiovasculară, în comparație cu infuzia de norepinefrină după OHCA.

### Managementul țintit al temperaturii după stop cardiac: Ce este nou?

Ghidurile curente ale Consiliului European de Resuscitare recomandă managementul țintit al temperaturii pentru a îmbunătăți rezultatele funcționale neurologice la supraviețuitorii comatoși după stop cardiac. Având în vedere fondul fiziopatologic al neuroprotecției induse de hipotermie, pentru prevenirea encefalopatiei hipoxico-ischemice, managementul țintit al temperaturii este o măsură cheie și reprezintă un aspect central în îngrijirea postresuscitare.

În ghidurile din 2021, aplicarea managementului țintit al temperaturii în îngrijirea postresuscitare a fost recomandată pentru toate ritmurile și indiferent de locația stopului cardiac. Este recomandat pentru pacienții adulți care rămân aresponsivi după revenirea circulației spontane (ROSC) după stop cardiac în afara spitalului sau stop cardiac în spital. Temperatura corporală trebuie menținută la o valoare constantă între 32 grade Celsius și 36 grade Celsius pentru cel puțin 24 de ore.

Pentru a evita hipertermia de rebound (definită ca o temperatură peste 37,7 grade Celsius) în urma controlului țintit al temperaturii, febra trebuie prevenită și tratată cel puțin 72 de ore după ROSC la pacienții comatoși persistent. Utilizarea de rutină a răcirii prehospitalicești prin perfuzare rapidă a unor volume mari de fluide reci i.v. imediat după ROSC nu este recomandată.

Pe baza unei revizuirii sistematice a literaturii actuale, acest articol [10] rezumă rezultatele studiilor randomizate și noile descoperiri privind managementul țintit al temperaturii la pacienții adulți în comă după stop cardiac. Se concentrează în special pe cele mai recente dovezi cu privire la intervalul optim de temperatură țintă. În plus, sunt discutate date recente



despre managementul preclinic, diferite populații de pacienți, durata controlului țintit al temperaturii, metodele de răcire și hipertermia de rebound. Impactul acestuia asupra rezultatului neurologic după stop cardiac a fost o chestiune relativ controversată.

În ciuda rezultatelor contradictorii și a eterogenității modelelor de studiu, dovezile actuale susțin relevanța și necesitatea controlului strict al temperaturii și îngrijirea postresuscitare pentru neuroprotecție și îmbunătățirea rezultatelor neurologice funcționale.

### Defibrilatoare externe automate livrate cu drone la pacienții cu stop cardiac survenit în afara spitalului

În ceea ce privește stopul cardiac survenit în afara spitalului este cunoscut faptul ca defibrilarea precoce, când este indicată, este esențială pentru supraviețuire. Dronele, ce pot livra defibrilatoare externe automate (DEA), pot scurta timpul până la defibrilare, însă acest lucru nu a fost niciodată evaluat în situații de urgență în viața reală.

În anul 2022 a fost publicat un studiu<sup>11</sup> clinic prospectiv ce a investigat fezabilitatea livrării DEA de către drone în cazuri reale de stop cardiac.

Astfel 3 drone echipate cu DEA au fost plasate într-un spațiu aerian controlat de circa 125 km<sup>2</sup> din Suedia, acoperind 80 000 de locuitori. Obiectivul primar a fost proporția de livrări reușite de DEA în cazuri de stop cardiac, iar printre obiectivele secundare au fost proporția de cazuri în care dronele au sosit înaintea ambulanței, precum și avantajul de timp față de ambulanță.

#### **Rezultate:**

În cursul celor 4 luni de desfășurare a studiului au fost în total 14 cazuri eligibile pentru

expediere. Distanța medie până la locație a fost de 3,1 km.

Livrarea DEA a reușit în 11 alerte (92%) și s-a realizat în limita a maximum 9 metri distanță de victimă (IQR 7,5–10,5 m).

În majoritatea cazurilor (64% dintre situații) dronele cu DEA au sosit înaintea ambulanțelor, cu un avans de timp mediu de 01:52 min (IQR 01:35–04:54) în favoarea dronei.

#### **Concluzii:**

În acest studiu pilot se demonstrează că dronele pot livra în siguranță DEA pentru cazuri reale de stop cardiac (cu o rată de succes de 92%), în majoritatea situațiilor ajungând înaintea echipajelor de Ambulanță.

#### **Limite:**

Studiul s-a desfășurat pe un număr mic de cazuri și într-o zonă restrânsă. Limitări date și de: datele tehnice ale dronelor (viteză mică, nu zboară pe ploaie sau vânt puternic); condiții atmosferice – doar vara.

#### **Comentarii:**

Rapiditatea livrării unui defibrilator este esențială pentru șansa de supraviețuire la cei care fac stop cardiac.

Acesta este primul studiu care certifică funcționarea efectivă a sistemului de livrare DEA cu drone. În viitor se pot perfecționa performanțele tehnice ale dronelor, legate de viteză, precizie de livrare, funcționare în condiții atmosferice mai puțin prielnice etc.

### Scorurile MIRACLE<sub>2</sub> și SCAI pot avea un rol pentru identificarea pacienților cu stop cardiac în afara spitalului ce beneficiază de angiografie coronariană imediată

Rolul angiografiei coronariene efectuată imediat în cazul pacienților cu stop cardiac în afara spitalului rămâne neclar, ceea ce poate fi

explicat parțial prin decesul majorității pacienților din cauza unei leziuni cerebrale hipoxice.

Acest aspect a fost investigat într-un studiu<sup>12</sup> efectuat pe 926 de pacienți din registrul EUCAR (European Cardiac Arrest Registry). Pacienții au fost clasificați retrospectiv ca având risc neurologic scăzut versus ridicat (pe baza scorului MIRACLE<sub>2</sub> (0-3 vs  $\geq 4$ ) și în funcție de prezența sau nu a șocului cardiogen la sosire (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions [SCAI] grad A vs B-E).

Angiografia coronariană imediată a fost asociată în mod independent cu o supraviețuire îmbunătățită cu un rezultat neurologic bun în grupul cu risc scăzut MIRACLE<sub>2</sub> cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST și cu șoc SCAI de grad B la E. Niciun subgrup de pacienți incluși în această analiză nu a obținut vreun beneficiu prin efectuarea angiografiei coronariene precoce în grupul cu scor MIRACLE<sub>2</sub> ridicat.

Reamintim componentele scorului neurologic MIRACLE<sub>2</sub>: stop cardiac neasistat (1 punct), ritm cardiac inițial de tip neșocabil (1 punct), pupile non-reactive (1 punct), vârsta  $>60$  de ani (1 punct) și  $>80$  de ani (3 puncte), ritmuri cardiace interschimbabile (1 punct), pH scăzut  $<7.2$  (1 punct), administrarea de epinefrină (1 punct).

### **Suportul circulator mecanic precoce cu dispozitivul Impella în cazul pacienților cu șoc cardiogen post stop cardiac care complică infarctul miocardic acut îmbunătățește supraviețuirea pe termen scurt și lung**

Suportul circulator mecanic precoce cu pompa Impella poate îmbunătăți supraviețuirea în contextul șocului cardiogen post stop cardiac în afara spitalului, care complică infarctul miocardic acut. Cu toate acestea, momentul optim

pentru inițierea suportului circulator mecanic în acest cadru particular rămâne neclar.

Într-un studiu recent ce a inclus 2.105 pacienți resuscitați cu stop cardiac extraspitalicesc secundar unui infarct miocardic acut și șoc cardiogen ulterior, au fost identificate 81 de cazuri cărora li s-a implantat dispozitivul Impella 2.5 în timpul angiografiei coronariene.<sup>13</sup>

Rezultatele acestui studiu sugerează că inițierea precoce (în primele 6 ore) a suportului circulator mecanic cu dispozitivul Impella 2.5 înainte de intervenția coronariană percutanată este asociată cu o îmbunătățire a supraviețuirii în spital și la 6 luni la pacienții cu șoc cardiogen post stop cardiac care complică infarctul miocardic acut.

### **Noutăți în șocul cardiogen**

#### ***Nou scor de evaluare a riscului în șocul cardiogen***

Șocul cardiogen reprezintă cea mai severă formă de insuficiență circulatorie și este asociat cu o mortalitate ridicată în ciuda terapiei contemporane. Șocul cardiogen este o entitate heterogenă în ceea ce privește etiologia, prezentarea clinică, manifestările hemodinamice, severitatea, complicațiile și rezultatele.

Studiul recent realizat de Beer și colegii săi<sup>14</sup> a dezvoltat un nou scor de risc pentru prezicerea mortalității la 30 de zile în cazul pacienților cu șoc cardiogen de etiologii mixte, numit Scorul de șoc cardiogen (CSS).

Scorul CSS a fost dezvoltat pe o cohortă de 1308 pacienți cu șoc cardiogen pe baza a nouă predictorii disponibili la momentul prezentării inițiale: vârstă, sex, tensiune arterială sistolică, frecvența cardiacă, pH seric, lactat, glucoză și prezența infarctului miocardic acut sau a stopului cardiac. Discriminarea scorului CSS în ceea ce privește mortalitatea la 30 de

zile a fost superioară scorurilor de risc stabilite CardShock<sup>15</sup> și IABP-SHOCK<sup>16</sup>.

Acest studiu oferă un instrument mai bun de stratificare a riscului pentru pacienții cu șoc cardiogen și creează terenul pentru o nouă eră a managementului șocului cardiogen în care terapia ar putea fi individualizată pe baza unei înțelegeri integrate a severității și a riscului general de mortalitate.

### ***Relația dintre raportul neutrofile-limfocite și mortalitatea la pacienții cu șoc cardiogen***

Intr-un studiu<sup>17</sup> efectuat pe 8280 pacienți cu șoc cardiogen definit folosind scorul Society of Cardiovascular Interventions and Angiography (SCAI) a fost investigat raportul neutrofile-limfocite (NLR) ca predictor al mortalității intra-spital.

Raportul neutrofile-limfocite a fost considerat crescut peste valoarea de 7.

Acest raport a crescut odată cu agravarea stadiului SCAI și a fost asociat cu o mortalitate mai mare în spital în stadiile de șoc A, B, C. După ajustarea multivariabilă, NLR a rămas asociat cu o mortalitate intraspitalicească mai mare, cu un cut-off optim de  $\geq 7$ , subliniind importanța inflamației sistemice ca factor determinant al rezultatelor la pacienții cu șoc cardiogen.

### ***„Echipele de șoc” îmbunătățesc managementul și rezultatele șocului cardiogen în unitatile acute cardice***

Unele studii unicentrice au sugerat că implementarea unor echipe multidisciplinare de șoc cardiogen este asociată cu creșterea supraviețuirii la pacienții cu această patologie complexă.

Studiul publicat în anul 2021<sup>18</sup> a evaluat această teorie în 24 de centre de cardiologie dintre care 10 aveau implementată o echipă pregătită să preia cazurile cu șoc cardiogen (n=1,242 admisi pacienți cu șoc cardiogen).

Centrele cu echipe dedicate pacienților cu șoc cardiogen au folosit mai puțin dispozitive de suport circulator mecanic, dar acestea, când au fost folosite, au fost mai complexe decât balonul de contrapulsatie aortică. Prezența unei echipe de șoc a fost asociată în mod independent cu o mortalitate mai mică în unitatile de terapie acută (23% vs 29%; OR ajustat: 0,72; CI 95%: 0,55-0,94; P=0,016), justificând astfel această strategie.

### ***Milrinona versus dobutamină în tratamentul șocului cardiogen***

Agentii inotrop pozitivi sunt utilizați în mod obișnuit singuri sau în combinație cu vasopresoare pentru a crește debitul cardiac la pacienții cu șoc cardiogen, dar există puține date din studii randomizate pentru a ajuta în alegerea acestor agenți<sup>19</sup>.

În studiul DoReMi, autorii au randomizat 192 de pacienți internați cu șoc cardiogen într-un singur centru, care au primit milrinonă sau dobutamină, cu doze titrate în funcție de judecata clinică<sup>20</sup>.

Rezultatul primar urmărit a fost un end-point compozit alcătuit din: mortalitatea intraspitalicească de orice cauză, stop cardiac resuscitat, transplant cardiac sau suport circulator mecanic, infarct miocardic nefatal, atac ischemic tranzitor sau accident vascular cerebral și terapie de substituție renală; acest end-point a fost similar în ambele grupuri (49% milrinonă vs 54% dobutamina; RR, 0,90, 95% CI, 0,69-1,19; P=0,47). Nu s-au observat diferențe în subgrupele prespecificate, inclusiv vârsta, etiologia șocului, funcția ventriculară, funcția renală inițială sau utilizarea vasopresoarelor.

Acest studiu reprezintă o contribuție notabilă în ceea ce privește literatura referitoare la medicația inotropă folosită la pacienții cu șoc cardiogen, în ciuda limitărilor sale (studiu

unicentric, numărul mic de pacienți incluși, timpul crescut până la randomizare și primirea tratamentului).

### **Poziționarea antero-laterală versus cea antero-posterioară pentru cardioversia fibrilației atriale**

#### **Introducere:**

Fibrilația atrială (FA) reprezintă o povară semnificativă pentru pacienți, medici și sistemele de sănătate la nivel global. Eforturi substanțiale de cercetare sunt direcționate către obținerea unor informații detaliate despre mecanismele care stau la baza FA, cursul său natural precum și tratamentele eficiente.

Există date contradictorii în ceea ce privește poziția electrozilor în timpul manevrei de cardioversie electrică. Unele studii susțin ca poziția antero-posterioară restabilește ritmul sinusal mai eficient<sup>21,22</sup>, pe când alte publicații nu arată o importanță semnificativă a poziționării electrozilor pentru succesul cardioversiei<sup>23</sup>.

În anul 2021 au fost publicate rezultatele studiului EPIC, multicentric randomizat care compară poziționarea antero-laterală vs. cea antero-posterioară în privința eficienței conversiei fibrilației atriale.

#### **Metodă:**

Comparația randomizată a celor 2 variante a avut ca obiectiv primar eficiența conversiei la ritm sinusal după primul șoc, iar ca obiectiv secundar proporția de pacienți în ritm sinusal după maxim 4 șocuri electrice (până la energie maximă). Obiectivele de siguranță au fost: aritmii peri-procedurale, eritem cutanat și durere toracică raportată de pacient.

#### **Rezultate:**

În trialul EPIC (Electrode Position In Cardioverting atrial fibrillation) au fost randomizați 468 de pacienți (câte 234 în fiecare

subgrup cu poziționare antero-laterală, respectiv antero-posterioară).

Obiectivul primar a fost obținut la 126 de pacienți (54%) la care electrozii au fost aplicați antero-lateral, respectiv la 77 de pacienți (33%) cu poziționare antero-posterioară, diferență semnificativă statistic ( $P < 0,001$ , interval de încredere 95%:13-30).

Deasemenea și proporția pacienților converțiți după maxim 4 șocuri electrice a fost mai mare în primul grup - 216 pacienți (93%) vs. 200 pacienți (85%), interval de încredere 95%: 2-12.

Nu au existat diferențe semnificative între grupuri în privința criteriilor de siguranță.

#### **Concluzii:**

Rezultatele studiului EPIC arată că poziționarea antero-laterală a electrozilor a fost mai eficientă decât cea antero-posterioară pentru cardioversia bifazică a fibrilației atriale. Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește siguranța.

#### **Limite:**

Nu au fost incluși pacienți la care s-a tentat conversia în acut, nici cei cu device-uri implantabile.

Nu au fost comparate și poziționările antero-apical sau antero-posterior dreapta.

#### **Comentarii:**

Deși studii mai vechi<sup>22,24</sup> sugerau o eficiență mai mare în conversia fibrilației atriale prin poziționarea antero-posterioară a electrozilor, ulterior alte studii randomizate, precum și trialul RAFF2 au demonstrat fie că nu există diferențe, fie că poziția antero-laterală este mai eficientă pentru conversie. Explicațiile sunt probabil legate de direcția mai favorabilă a vectorului șocului electric, ce implică mai multe celule miocardice.

## POCUS - un review sistematic al acurateții diagnostice la pacienții cu șoc nediferențiat în departamentul UPU

Identificarea precoce a tipului de șoc și diagnosticul corect în UPU este asociat cu rezultate mai bune pentru pacienți. Șocul reprezintă de la 0,4% până la 1,3% dintre toate prezentările în UPU, până la 1/3 dintre toate admisiile în departament. Este asociat cu morbiditate crescută și mortalitate intraspitalicească de până la 48%. Astfel pare rezonabil să ne asumăm că detectarea rapidă și acurată a cauzei șocului crește șansa de îmbunătățire a evoluției pacientului.

POCUS (point-of-care ultrasound) permite un diagnostic acurat la pacienții cu: hipotensiune arterială în UPU - spre deosebire de simplul examen fizic, bolnavii critici, pneumotorax, tamponadă cardiacă, hipovolemie fluidă, insuficiență VS, supraîncărcare de VD, toate acestea fiind detectate cu ajutorul acestei metode. Studii anterioare au sugerat că POCUS crește acuratețea diagnostică în șocul nediferențiat. Un studiu recent, din 2022<sup>25</sup> își propune compararea POCUS vs. standardul de îngrijiri în ceea ce privește acuratețea diagnostică și schimbările managementului terapeutic specific (administrarea de fluide i.v și utilizarea vasopresoarelor) la pacienții cu șoc nediferențiat în departamentul UPU. Obiectivul primar al acestui review sistematic a fost acuratețea diagnosticului, iar obiectivele secundare: cantitatea de fluide administrate și utilizarea vasopresoarelor în UPU. Toate studiile incluse au folosit POCUS la pacienții adulți în șoc nediferențiat și au descris acuratețea diagnostică sau schimbări specifice în managementul terapeutic (administrarea de fluide i.v și utilizarea vasopresoarelor) și le-au comparat cu îngrijirile standard. Astfel, s-a evidențiat - pe un număr


de 856 cazuri - că acuratețea diagnostică a fost îmbunătățită folosind POCUS comparativ cu grupul de îngrijiri standard, aceasta crescând de la 45-60% la 80-89% în combinație cu datele clinice. Nu au fost găsite diferențe semnificative în administrarea fluidelor sau a vasopresoarelor utilizate între grupuri.

În concluzie, POCUS a îmbunătățit acuratețea diagnostică a tipului de șoc și diagnosticul final la pacienții cu șoc nediferențiat admiși în UPU.

## Bibliografie

1. M. J. Holmberg, C. E. Ross, G. M. Fitzmaurice, P. S. Chan, J. Duval-Arnould, A. V. Grossestreuer, T. Yankama, M. W. Donnino, and L. W. Andersen, "Annual Incidence of Adult and Pediatric In-Hospital Cardiac Arrest in the United States," *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, vol. 12, no. 7, p. e005580, Jul. 2019.
2. S. Girotra, B. K. Nallamothu, Y. Tang, and P. S. Chan, "Association of Hospital-Level Acute Resuscitation and Postresuscitation Survival With Overall Risk-Standardized Survival to Discharge for In-Hospital Cardiac Arrest," *JAMA Netw. Open*, vol. 3, no. 7, pp. e2010403-e2010403, Jul. 2020.
3. L. W. Andersen, M. J. Holmberg, K. M. Berg, M. W. Donnino, and A. Granfeldt, "In-Hospital Cardiac Arrest: A Review," *JAMA*, vol. 321, no. 12, p. 1200, Mar. 2019.
4. N. Stankovic, M. Høybye, M. J. Holmberg, K. G. Lauridsen, L. W. Andersen, and A. Granfeldt, "Factors associated with shockable versus non-shockable rhythms in patients with in-hospital cardiac arrest," *Resuscitation*, vol. 158, pp. 166-174, Jan. 2021.
5. M. Høybye, N. Stankovic, K. G. Lauridsen, M. J. Holmberg, L. W. Andersen, and A. Granfeldt, "Pulseless electrical activity vs. asystole in adult in-hospital cardiac arrest: Predictors and outcomes," *Resuscitation*, vol. 165, pp. 50-57, Aug. 2021.
6. E. Evans, M. B. Swanson, N. Mohr, N. Boulos, M. Vaughan-Sarrazin, P. S. Chan, S. Girotra, A. H. A. G. W. T. G.-R. investigators, A. Grossestreuer, A. Moskowitz, D. Edelson, J. Ornato, M. A. Peberdy, M. Churpek, M. Kurz, M. A. Starks, S. Perman, and Z. Goldberger, "Epinephrine before defibrillation in patients with shockable in-hospital cardiac arrest: propensity matched analysis," *BMJ*, vol. 375, Nov. 2021.
7. "Algorithms | American Heart Association CPR & First Aid." [Online]. Available: <https://cpr.heart.org/en/resuscitation-science/cpr-and-ecc-guidelines/algorithms>. [Accessed: 31-May-2022].
8. J. Soar, J. P. Nolan, B. W. Böttiger, G. D. Perkins, C. Lott, P. Carli, T. Pellis, C. Sandroni, M. B. Skrifvars, G. B. Smith, K.

- Sunde, C. D. Deakin, R. W. Koster, K. G. Monsieurs, and N. I. Nikolaou, "European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support," *Resuscitation*, vol. 95, pp. 100–147, Oct. 2015.
9. Bougouin W, Slimani K, Renaudier M, Binois Y, Paul M, Dumas F, Lamhaut L, Loeb T, Ortuno S, Deye N, Voicu S, Beganton F, Jost D, Mekontso-Dessap A, Marijon E, Jouven X, Aissaoui N, Cariou A; Sudden Death Expertise Center Investigators. Epinephrine versus norepinephrine in cardiac arrest patients with post-resuscitation shock. *Intensive Care Med.* 2022 Mar;48(3):300-310. doi: 10.1007/s00134-021-06608-7. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35129643.
  10. Kainz E, Fischer M. Gezieltes Temperaturmanagement nach Reanimation : Was gibt es Neues? [Targeted temperature management after cardiac arrest : What is new?]. *Anaesthesist.* 2022 Feb;71(2):85-93. German. doi: 10.1007/s00101-022-01091-1. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35050390.
  11. S. Schierbeck, J. Hollenberg, A. Nord, L. Svensson, P. Nordberg, M. Ringh, S. Forsberg, P. Lundgren, C. Axelsson, and A. Claesson, "Automated external defibrillators delivered by drones to patients with suspected out-of-hospital cardiac arrest," *Eur. Heart J.*, vol. 43, no. 15, pp. 1478–1487, Apr. 2022.
  12. N. Pareek, N. Beckley-Hoelscher, R. Kanyal, A. Cannata, P. Kordis, N. Sunderland, A. Kirresh, J. Nevett, R. Fothergill, I. Webb, R. Dworakowski, N. Melikian, S. Kalra, T. W. Johnson, G. Sinagra, S. Rakar, M. Noc, A. M. Shah, J. Byrne, and P. MacCarthy, "MIRACLE2 Score and SCAI Grade to Identify Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest for Immediate Coronary Angiography," *JACC Cardiovasc. Interv.*, vol. 15, no. 10, pp. 1074–1084, May 2022.
  13. G. Chatzis, B. Markus, U. Luesebrink, H. Ahrens, D. Divchev, S. Syntila, N. Scheele, H. Al Eryani, D. Tousoulis, B. Schieffer, and K. Karatolios, "Early Impella Support in Postcardiac Arrest Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction Improves Short- And Long-Term Survival," *Crit. Care Med.*, pp. 943–955, 2021.
  14. B. N. Beer, J. C. Jentzer, J. Weimann, S. Dabboura, I. Yan, J. Sundermeyer, P. Kirchhof, S. Blankenberg, B. Schrage, and D. Westermann, "Early risk stratification in patients with cardiogenic shock irrespective of the underlying cause - the Cardiogenic Shock Score," *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 24, no. 4, Apr. 2022.
  15. V. P. Harjola, J. Lassus, A. Sionis, L. Køber, T. Tarvasmäki, J. Spinar, J. Parissis, M. Banaszewski, J. Silva-Cardoso, V. Carubelli, S. Di Somma, H. Tolppanen, U. Zeymer, H. Thiele, M. S. Nieminen, and A. Mebazaa, "Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock," *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 17, no. 5, pp. 501–509, May 2015.
  16. J. Pöss, J. Köster, G. Fuernau, I. Eitel, S. de Waha, T. Ouarrak, J. Lassus, V. P. Harjola, U. Zeymer, H. Thiele, and S. Desch, "Risk Stratification for Patients in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 69, no. 15, pp. 1913–1920, Apr. 2017.
  17. J. C. Jentzer, Y. Szekely, B. Burstein, Y. Ballal, E. Y. Kim, S. van Diepen, M. Tabi, B. Wiley, K. B. Kashani, and P. R. Lawler, "Peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with mortality across the spectrum of cardiogenic shock severity," *J. Crit. Care*, vol. 68, pp. 50–58, Apr. 2022.
  18. I. Papolos, B. B. Kenigsberg, D. D. Berg, C. L. Alviar, E. Bohula, J. A. Burke, A. P. Carnicelli, S. P. Chaudhry, S. Drakos, D. A. Gerber, J. Guo, J. M. Horowitz, J. N. Katz, E. C. Keeley, T. S. Metkus, J. Nativi-Nicolau, J. R. Snell, S. S. Sinha, W. J. Tymchak, S. Van Diepen, D. A. Morrow, and C. F. Barnett, "Management and Outcomes of Cardiogenic Shock in Cardiac ICUs With Versus Without Shock Teams," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 78, no. 13, pp. 1309–1317, Sep. 2021
  19. T. Tarvasmäki, J. Lassus, M. Varpula, A. Sionis, R. Sund, L. Køber, J. Spinar, J. Parissis, M. Banaszewski, J. Silva Cardoso, V. Carubelli, S. Di Somma, A. Mebazaa, V. P. Harjola, L. Kober, K. Koniari, A. Voumvourakis, A. Karavidas, J. Sans-Rosello, M. Vila, A. Duran-Cambra, M. Metra, M. Bulgari, V. Lazzarini, J. Parenica, R. Stipal, O. Ludka, M. Palsuva, E. Ganovska, P. Kubena, M. G. Lindholm, C. Hassager, T. Bäcklund, R. Jurkko, K. Järvinen, T. Nieminen, K. Pulkki, L. Soininen, I. Tierala, J. Tolonen, T. Korva, A. Pitkälä, R. Marino, A. Sousa, C. Sousa, M. Paiva, I. Rangel, R. Almeida, T. Pinho, M. J. Maciel, J. Stepinska, A. Skrobisz, and P. Góral, "Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock - adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality," *Crit. Care*, vol. 20, no. 1, Jul. 2016.
  20. R. Mathew, P. Di Santo, R. G. Jung, J. A. Marbach, J. Hutson, T. Simard, F. D. Ramirez, D. T. Harnett, A. Merdad, A. Almufleh, W. Weng, O. Abdel-Razek, S. M. Fernando, K. Kyeremanteng, J. Bernick, G. A. Wells, V. Chan, M. Froeschl, M. Labinaz, M. R. Le May, J. J. Russo, and B. Hibbert, "Milrinone as Compared with Dobutamine in the Treatment of Cardiogenic Shock," *N. Engl. J. Med.*, vol. 385, no. 6, pp. 516–525, Aug. 2021.
  21. P. Kirchhof, G. Mönnig, K. Wasmer, A. Heinecke, G. Breithardt, L. Eckardt, and D. Böcker, "A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA)," *Eur. Heart J.*, vol. 26, no. 13, pp. 1292–1297, Jul. 2005.
  22. P. Kirchhof, L. Eckardt, P. Loh, K. Weber, R. J. Fischer, K. H. Seidl, D. Böcker, G. Breithardt, W. Haverkamp, and M. Borggrefe, "Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial," *Lancet*, vol. 360, no. 9342, pp. 1275–1279, Oct. 2002.
  23. S. Kirkland, I. Stiell, T. Alshawabkeh, S. Campbell, G. Dickinson, and B. H. Rowe, "The efficacy of pad placement for electrical cardioversion of atrial fibrillation/flutter: a systematic review," *Acad. Emerg. Med.*, vol. 21, no. 7, pp. 717–726, 2014.
  24. G. L. Botto, A. Politi, W. Bonini, T. Broffoni, and R. Bonatti, "External cardioversion of atrial fibrillation: role of paddle position on technical efficacy and energy requirements," *Heart*, vol. 82, no. 6, pp. 726–730, 1999.

- 
25. Berg I, Walpot K, Lamprecht H, Valois M, Lanctôt JF, Srour N, van den Brand C. A Systemic Review on the Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Ultrasound in Patients With Undifferentiated Shock in the Emergency Department. *Cureus*. 2022 Mar 15;14(3):e23188. doi: 10.7759/cureus.23188. PMID: 35444920; PMCID: PMC9009815.

# Actualități în ghidarea funcțională a tratamentului stenozelor coronariene

Vlad BĂTĂILĂ, Lucian CĂLMĂC

Spitalul Clinic de Urgență București

În prezent, boala cardiacă ischemică (BCI) este principala cauză de deces în lume<sup>1</sup>. Cel mai frecvent, BCI reprezintă consecința depunerii de plăci aterosclerotice la nivelul arterelor coronare și îmbracă un vast spectru de severitate, de la forme subclinice, până la infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST însoțit de complicațiile sale.

Forma intermediară a bolii, boala ischemică stabilă sau sindromul coronarian cronic (SCC)<sup>2</sup>, situată din punct de vedere clinic între forma subclinică și sindromul coronarian acut, a fost supusă constant în ultimii 15 ani dezbaterii cu privire la strategia terapeutică optimă. Terapia medicamentoasă optimă (OMT), incluzând medicația antianginoasă, antiplachetară și pe cea hipolipemiantă joacă un rol central în managementul acestor pacienți. Astfel, studii de acum 15 ani, cum ar fi COURAGE<sup>3</sup> sau BARI 2D<sup>4</sup>, dar și studii recente cum ar fi ISCHEMIA<sup>5</sup>, nu au arătat un beneficiu semnificativ asupra mortalității al revascularizării coronariene

față de OMT. Pe de altă parte, o meta-analiză a 100 de trialuri ce au inclus peste 93.000 de pacienți, a arătat superioritatea revascularizării față de OMT în ceea ce privește mortalitatea sau infarctul miocardic acut (IMA)<sup>6</sup>. Revascularizarea coronariană s-a arătat superioară prin obiective secundare precum controlul anginei sau necesitatea de revascularizare ulterioară. Deși nu face obiectul capitolului de față, merită menționat caracterul extrem de subiectiv al controlului anginei atunci când este utilizat ca și obiectiv principal într-un studiu clinic, după cum a demonstrat destul de elocvent o analiză recentă a registrului CLARIFY<sup>7</sup>.

Un alt element intens dezbătut este modalitatea de revascularizare, chirurgicală prin by pass aorto-coronarian (CABG) sau intervențională (PCI). În prezent, ghidul european de revascularizare miocardică recomandă ca strategia revascularizării să fie aleasă în cadrul unei echipe complexe, multidisciplinare (Heart Team), pe baza analizei mai multor factori<sup>8</sup>.



Riscul de mortalitate este frecvent evaluat fie prin EUROSCORE II ([www.euroscore.org/calc.html](http://www.euroscore.org/calc.html)), fie prin scorul STS (<http://riskcalc.sts.org>). Întrucât nu este descrisă o valoare inferioară prag a mortalității, se recomandă aplicarea scorurilor în corelație cu valoarea prag utilizată în diferitele studii clinice care orientează alegerea modalității de revascularizare. De asemenea, scorurile de mortalitate au și o serie de puncte slabe (dificultatea calculării în orice situație, neluarea în calcul a fragilității sau a altor comorbidități sau validarea insuficientă), recomandarea actuală fiind de a nu reprezenta factorul decizional central<sup>8</sup>.

Unul dintre principalii factori decizionali ai tipului de revascularizare este reprezentat de caracteristicile anatomice ale bolii coronariene. Scorul SYNTAX este cel mai cunoscut și validat scor al patologiei coronariene, alcătuit în urma studiului SYNTAX, care a demonstrat superioritatea revascularizării chirurgicale față de cea intervențională în boala coronariană complexă<sup>9</sup>. În prezent, scorul SYNTAX reprezintă criteriul de separare a indicației de revascularizare între CABG și PCI, un scor SYNTAX > 22 pentru leziuni multivasculare înclinând semnificativ balanța în favoarea revascularizării chirurgicale.

Suplimentar, posibilitatea revascularizării complete este un important factor decizional, revascularizarea incompletă fiind asociată cu un prognostic advers. O analiză a studiului SYNTAX a arătat că scorul SYNTAX rezidual (calculat pe baza leziunilor coronariene restante după revascularizare) este puternic asociat cu mortalitatea la 10 ani. Având în vedere că revascularizarea incompletă este mai frecvent observată în urma PCI, autorii recomandă CABG în cazul anticipării unei revascularizări intervenționale incomplete<sup>10</sup>.

Evaluarea invazivă funcțională a stenozelor

cu grad intermediar de severitate (stenoză diametrală 40%-90%), reprezintă standardul actual pentru stabilirea indicației de revascularizare<sup>8</sup>. Evaluarea funcțională s-a dovedit superioară evaluării gradului de stenoză (vizual sau prin analiză angiografică cantitativă) pentru stabilirea indicației de revascularizare. Astfel, studiul DEFER, a demonstrat că pacienții cu FFR (Fractional Flow Reserve) > 0.75 tratați conservator au prezentat la 5 ani un prognostic mai bun din punct de vedere al decesului sau IMA comparativ cu pacienții revascularizați pe criterii vizuale cu FFR > 0.75<sup>11</sup>. După 15 ani de urmărire, pacienții nerevascularizați, cu FFR > 0.75 au avut rate de IMA semnificativ mai mici<sup>12</sup>. Studiul FAME a demonstrat că pacienții cu leziuni intermediare revascularizați pe baza demonstrării unui FFR < 0.80, au avut o rată de efecte adverse semnificativ mai mică după 1 an de urmărire în comparație cu cei revascularizați doar pe criterii angiografice. Efectul nefavorabil al revascularizării ghidate doar pe criterii vizuale este cauzat de stentarea excesivă și complicațiile secundare procedurilor<sup>13</sup>. Studiul FAME 2 a demonstrat că pacienții cu stenoze multivasculare, cu FFR < 0.80 revascularizați intervențional, au un prognostic net superior celor cu FFR pozitiv dar tratați doar prin OMT<sup>14</sup>.

Inferioritatea revascularizării intervenționale a fost pusă pe seama unei multitudini de factori, cum ar fi designul nefavorabil al studiilor, utilizarea stenturilor active de primă generație, absența ghidării prin imagistică intravasculară și, nu în ultimul rând, implantării excesive de stenturi bazată pe aprecierea vizuală<sup>15</sup>. Acești factori au fost abordați în studiul SYNTAX II, care, deși nu a realizat o comparație directă între PCI și CABG, a demonstrat superioritatea metodelor intervenționale moderne, comparând lotul actual de pacienți cu cel anterior din studiul SYNTAX, oferind rezultate net

superioare prin utilizarea tehnicilor moderne intervenționale față de pacienții tratați prin PCI în cadrul studiului SYNTAX, precum și non-inferioritatea față de cei tratați prin CABG, rezultate menținute și la 5 ani<sup>16,17</sup>. Studiul SYNTAX II a cuprins pacienți revascularizați intervențional utilizând evaluare invazivă funcțională, imagistică intravasculară și stenturi farmacologic active de ultimă generație care eliberează everolimus. Astfel, evaluarea funcțională utilizând iFR (instantaneous flow reserve) s-a efectuat la 98% din pacienți, ducând la modificarea indicației de revascularizare la două treimi din pacienți, ecografia intravasculară (IVUS) s-a utilizat la 84.1% dintre pacienți ducând la optimizarea ulterioară post-implant de stent în 30.2% din cazuri. Totodată, rata de succes în dezobstrucția ocluziilor cronice a fost de 87%, cu 34% mai mare decât în studiul SYNTAX. Prin comparație indirectă cu pacienții din studiul SYNTAX, în studiul SYNTAX II s-a obținut o reducere a riscului relativ de 41% (21.5% apariție a MACCE - major adverse cardiac and cerebrovascular event rate - după 5 ani de urmărire) și o reducere a trombozei certe de stent cu 75%<sup>18</sup>.

Pasul următor, ca o consecință normală a tendinței de poziționare a PCI față de CABG în boala stabilă multivasculară, a fost de a compara direct grupul de pacienți revascularizați intervențional, în condițiile utilizării constante a evaluării funcționale, cu grupul de pacienți tratați prin CABG. Astfel, a luat naștere studiul FAME 3, un studiu multicentric, internațional, orientat spre non-inferioritate, ce a comparat 1.500 pacienți cu boală triconariană, fără afectarea trunchiului comun, revascularizați fie chirurgical, fie intervențional bazat pe FFR, urmăriți timp de un an. A fost vizat un obiectiv compus din mortalitate de orice cauză, IMA, accident vascular cerebral sau revascularizare repetată.

Din prezentarea caracteristicilor generale ale pacienților este de reținut prezența unei fracții de ejeție a ventriculului stâng de < 50% în aproximativ 18% din cazuri, precum și prezentarea prin sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST în aproximativ 39% din cazuri. Obiectivul compus a fost prezent în grupul revascularizat intervențional într-un procent de 10.6% față de 6.9% în grupul de CABG, fără a se atinge non-inferioritatea, cu o valoare  $p = 0.35$ . Așadar, studiul concluzionează superioritatea revascularizării prin CABG ghidată pe baza aprecierii severității angiografice a stenozei comparativ cu cea prin PCI ghidată prin FFR la pacienții triconariani.

Rezultatele raportate în studiul FAME sunt oarecum surprinzătoare și necesită abordări din mai multe unghiuri. În primul rând, studiul se aliniază unei serii de studii recente care raportează rezultate nefavorabile sau echivoce în urma utilizării FFR în comparație cu revascularizarea convențională bazată pe evaluarea gradului de stenoză pe criterii angiografice. Astfel, studiul FLOWER-MI a comparat revascularizarea leziunilor neresponsabile de evenimentul acut ghidată prin FFR cu cea prin metode convenționale la 1.171 de pacienți post STEMI. Nu au fost raportate diferențe între cele două grupuri după un an de urmărire<sup>19</sup>. De asemenea, în studiul FUTURE au fost comparate cele două metode intervenționale la 927 de pacienți cu stenoze multiconariene. Studiul a fost oprit prematur din cauza rezultatelor cvasi-similare între cele două grupuri<sup>20</sup>. Ceea ce este prezent însă în ambele studii, este diferența statistic semnificativă în ceea ce privește numărul de stenturi implantate, în grupul ghidat FFR fiind utilizate semnificativ mai puține<sup>19,20</sup>. Similar, în studiul FAME 3, deși este specificat doar numărul de leziuni, de stenturi și lungimea lor totală medie per pacient, se poate presupune că un

procent semnificativ de stenoze ne semnificative hemodinamic au rămas tratate exclusiv medicamentos. După cum am afirmat mai sus, meta-analiza pe aproximativ 100.000 pacienți a arătat superioritatea CABG față de tratamentul medicamentos optimal<sup>6</sup>. De menționat că nu se precizează nimic despre tratamentul medicamentos primit de către pacienții din ambele brațe.

În al doilea rând, ceea ce atrage atenția poate cel mai frapant, sunt caracteristicile generale și angiografice ale populației studiate. Pe de o parte, observăm că aproximativ 40% dintre pacienți au fost spitalizați pentru SCA fără supradenivelare de segment ST. Sunt rapoartări multiple ce arată că stenozele ne semnificative hemodinamic pentru care nu s-a practicat PCI, au un prognostic mai grav în cazul pacienților cu forme acute de boală coronariană decât leziunile pacienților cu boală coronariană stabilă<sup>21,22</sup>. De asemenea, o meta-analiză pe aproximativ 8.500 pacienți susține această observație, punând rata crescută de efecte adverse pe seama revascularizării repetate<sup>23</sup>. SCA fără supradenivelare de segment ST reprezintă o entitate clinică extrem de heterogenă care include de la angor agravat până la șoc cardiogen. Motivul principal incriminat pentru care determinarea FFR în SCA nu are rezultate la fel de clare ca în boala stabilă este rezultatul fals negativ al măsurătorii, fenomen îndelung cercetat și care nu face obiectul lucrării de față.

Pe de altă parte, remarcăm distribuția populației de studiu în funcție de scorul SYNTAX, aproximativ două treimi din pacienți aflându-se în grupurile cu scor SYNTAX peste 23, fără indicație de revascularizare intervențională conform ghidului european<sup>8</sup>. Este o diferență importantă față de SYNTAX II, unde pacienții multivasculari selectați pentru revascularizare intervențională ghidată funcțional (dominant

prin iFR) au înregistrat o valoare medie a scorului SYNTAX anatomic de 20,3. Acest fapt traduce o populație cu încărcătura aterosclerotică mai mare și implicit cu potențial de destabilizare crescut, martor stând numărul și lungimea crescută de stenturi, precum și procentul crescut de bifurcații. Scorul SYNTAX include ocluziile cronice totale, raportate cu o prezență de aproximativ 20%, fără însă a fi oferite date despre reușita revascularizării acestor ocluzii cronice, sau despre revascularizarea incompletă în general (evaluată prin scorul SYNTAX rezidual). După cum am arătat mai sus, revascularizarea incompletă este un marker de prognostic advers important. Tot referitor la scorul SYNTAX crescut, datele din publicația inițială a studiului nu oferă nicio informație despre prezența bolii difuze coronariene. Sunt binecunoscute atât capacitatea limitată a FFR în stabilirea corectă a semnificației funcționale, cât și rezultatele revascularizării intervenționale în boala coronariană difuză, asociată constant cu prognostic nefast<sup>24,25</sup>.

În al treilea rând, se remarcă particularitățile soluțiilor de revascularizare, prin utilizarea exclusiv a stenturilor active cu zotarolimus, care și-au dovedit doar non-inferioritatea față de stenturile consacrate<sup>26</sup>. Totodată, precum o altă analiză a studiului FAME 3 a remarcat<sup>27</sup>, utilizarea tehnicilor de imagistică intravasculară a fost extrem de restrânsă (de numai 11,7%), având în vedere complexitatea mare a procedurilor de revascularizare percutană, cu stenturi multiple, ocluzii cronice și un procent ridicat de bifurcații.

În al patrulea rând, este de remarcat rata scăzută de evenimente adverse în rândul pacienților operați, mult sub rata anticipată în calculul statistic (6,9% față de 12%). Acest lucru denotă posibil progresele înregistrate în ultimii 10 ani și în rândul chirurgiei cardiovasculare, prin

utilizarea extensivă a grafturilor arteriale multiple, a CABG pe cord bătând, a procedurilor minimal invazive, utilizarea sondelor Doppler intraoperatorii, a terapiei intensive și nu în ultimul rând a terapiei medicale maximele postoperatorii, implicând frecvent utilizarea dublei antiagregări plachetare.

Totodată, nu este analizată cauza repetării revascularizării la 1 an, parametru care, în mod tradițional, a făcut diferența între PCI și CABG. Prin urmare, nu avem date despre natura eșecului PCI, dacă se datorează stenozelor revascularizate deja, sau celor nerevascularizate ca urmare a lipsei dovedirii semnificației hemodinamice prin FFR. Cu alte cuvinte, întrebarea dacă utilizarea stenturilor sau netratarea leziunilor cu semnificație angiografică dar fără semnificație funcțională a dus la eșec, a rămas fără răspuns<sup>27</sup>.

În concluzie, deși face parte din gama de studii FAME, studiul FAME 3 nu pune în prim plan valoarea FFR în ghidarea revascularizării intervenționale, beneficiul principal al acesteia fiind limitarea stentării leziunilor nesemnificative hemodinamice. Studiul FAME 3 poate fi considerat o reiterare actuală a studiului SYNTAX, o comparație head-to-head a celor două tipuri de revascularizare și, similar cu studiul amintit, cu multiple posibile motive de eșec în cazul strategiei intervenționale.

Deși studiul este actual, merită reamintită prezența extrem de scăzută a utilizării imagisticii intravasculare, metodă recomandată și de dorit a fi utilizată pentru revascularizarea intervențională a patologiei complexe. Angioplastia coronariană ghidată de FFR este considerată standardul de aur pentru tratamentul stenozelor intermediare stabile, dar trebuie utilizată acolo unde ea excelează și mai puțin în SCA, leziuni complexe de bifurcație sau boală coronariană difuză. Părerea autorilor este că în centrul

deciziei tipului de revascularizare trebuie să rezide probabilitatea de succes angiografic și hemodinamic al revascularizării intervenționale. Această noțiune este abstractă, extrem de dificil de standardizat și prin urmare de dovedit prin studii randomizate și, din păcate, are un substrat subiectiv important, bazat pe experiență. Determinarea rezervei fracționate de flux pentru optimizarea rezultatelor angioplastiei coronariene este o metodă extrem de valoroasă și consacrată care, însă, trebuie să se poziționeze corect în paradigma modernă a pacientului ischemic tratat intervențional cu metode și materiale inovative, cu management medical din ce în ce mai riguros și cu medicamente din ce în ce mai performante.

## Bibliografie:

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020; 12:e9349:1-9.
2. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41:407-477.
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-1516.
4. Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, Kent K, et al. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2011;123:1492-1500
5. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(15):1395-1407.
6. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease. *BMJ*. 2014;348:g3859.
7. Mesnier J, Ducrocq G, Danchin N, et al. International Observational Analysis of Evolution and Outcomes of Chronic Stable Angina: The Multinational CLARIFY Study. *Circulation*. 2021;144:512-523.
8. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2018;40:87-165.
9. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass

- Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2009;360:961–972.
10. Takahashi K, Serruys PW, Gao C, et al. Ten-Year All-Cause Death According to Completeness of Revascularization in Patients With Three-Vessel Disease or Left Main Coronary Artery Disease: Insights From the SYNTAX Extended Survival Study. *Circulation*. 2021;144:96–109.
  11. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis: 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2105–2111.
  12. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *European Heart Journal*. 2015;36:3182–3188
  13. Patricio L, Tonino PAL, de Bruyne B, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *New England Journal of Medicine*, 2009; 360:213–224.
  14. de Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;11:991–1001.
  15. Printzios D., Kotronias R., Banning A. PCI vs. CABG in Patients With Three-Vessel or LM CAD: Who Finally Won the Battle of the Titans? – Expert Analysis. *American College of Cardiology*. 2019.
  16. Banning AP, Serruys P, de Maria GL, et al. Five-year outcomes after state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three-vessel disease: final results of the SYNTAX II study. *European Heart Journal*. 2022;43:1307–1316.
  17. Escaned J, Banning A, Farooq V, et al. Rationale and design of the SYNTAX II trial evaluating the short to long-term outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularisation in patients with de novo three-vessel disease. *EuroIntervention*. 2016; 12:e224–e234.
  18. Escaned J, Collet C, Ryan N, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *European Heart Journal*. 2017;38:3124–3134.
  19. Puymirat E, Cayla G, Simon T, et al. Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2021;385:297–308.
  20. Rioufol G, Dérimay F, Roubille F, et al. Fractional Flow Reserve to Guide Treatment of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1875–1885.
  21. Hakeem A, Edupuganti MM, Almomani A, et al. Long-Term Prognosis of Deferred Acute Coronary Syndrome Lesions Based on Nonischemic Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1181–1191.
  22. Escaned J, Ryan N, Mejía-Rentería H, et al. Safety of the Deferral of Coronary Revascularization on the Basis of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve Measurements in Stable Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndromes. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11:1437–1449.
  23. Cerrato E, Mejía-Rentería H, Dehbi HM, et al. Revascularization Deferral of Nonculprit Stenoses on the Basis of Fractional Flow Reserve: 1-Year Outcomes of 8,579 Patients. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13:1894–1903.
  24. Baranauskas A, Peace A, Kibarskis A, et al. FFR result post PCI is suboptimal in long diffuse coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2016;12:1473–1480.
  25. Gould KL, Johnson NP. Physiologic severity of diffuse coronary artery disease hidden high risk. *Circulation*. 2015;131:4–6.
  26. Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. Comparison of Zotarolimus-Eluting and Everolimus-Eluting Coronary Stents. *New England Journal of Medicine*. 2010;363:136–146.
  27. Achim A, Leibundgut G. FAME 3 fails to defame coronary artery bypass grafting: what went wrong in the percutaneous coronary intervention arm? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2022;62:ezac036.

# Dubla antiagregare plachetară după PCI la pacienții cu risc hemoragic înalt

Alexandru G. COTOBAN

Spitalul Universitar de Urgență București,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

## Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk

**Autori:** M. Valgimigli, E. Frigoli, D. Heg, et al. MASTER DAPT Investigators.

**Referință:** The New England Journal of Medicine 2021;18:1644-55.

**Patologie:** Boală cardiacă ischemică, sindroame coronariene acute, sindroame coronariene cronice, angioplastie coronariană, risc hemoragic înalt.

**Scopul studiului:** Investigarea regimului anti-trombotic optim la pacienții cu risc hemoragic înalt după angioplastie coronariană cu stent activ farmacologic cu sirolimus și polimer biodegradabil (Ultimaster, Terumo).

### Design-ul studiului:

- Trial de non-inferioritate cu testare secvențială a superiorității, multicentric, randomizat, open-label

### Pacienți incluși:

- 5204 pacienți;
- 140 de site-uri în 30 de țări.

### Criterii de includere (toate criteriile îndeplinite):

- Pacienți cu vârsta peste 18 ani;

- Pacienți cu sindroame coronariene acute sau cronice;
- Pacienți care au beneficiat de angioplastie coronariană reușită pe una sau mai multe artere coronare utilizând stenturi active farmacologic cu sirolimus și polimer biodegradabil (Ultimaster, Terumo), fără a necesita proceduri suplimentare de revascularizare
- Pacienți care îndeplineau cel puțin un criteriu pentru risc hemoragic înalt:
  - Indicație clinică pentru tratament anticoagulant oral pentru cel puțin 12 luni
  - Hemoragie recentă (<12 luni), fără legătură cu abordul arterial, ce a avut nevoie de îngrijire medicală
  - Hemoragie în antecedente ce a necesitat spitalizare, a cărei etiologie nu a fost vindecată (ex. chirurgical)
  - Vârsta  $\geq 75$  ani

- Boală sistemică asociată cu risc crescut hemoragic (ex. boli hematologice, trombocitopenie - număr trombocite <100.000/mm<sup>3</sup>)
- Anemie documentată (hemoglobină <11 g/dl) sau necesar de transfuzii în ultimele 4 săptămâni anterioare înrolării
- Necesitar de tratament cronic cu corticosteroizi sau antiinflamatoare nesteroidiene
- Malignitate cu risc crescut hemoragic (tract gastrointestinal, genito-uretral / renal sau pulmonar)
- Accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor în ultimele 6 luni
- Scor PRECISE-DAPT ≥25
- Pacienți care la o lună de la procedura index nu au prezentat un eveniment cardiovascular major (reinfarctare, restenoză de stent simptomatică, tromboză de stent, accident vascular cerebral sau o altă procedură de revascularizare care ar indica prelungirea regimului dublu antiagregant).

**Criterii de excludere (sumarizare):**

- Implantare de stent Ultimaster în cele 6 luni anterioare procedurii index;
- Implantare de stent cu platformă biore-sorbabilă oricând în antecedente;
- Istoric de intervenție coronariană pentru restenoză sau tromboză de stent.

**Durata de urmărire:**

450 de zile de la procedura index.

**Regimurile terapeutice comparate:**

- Dublă terapie antiagregantă pe termen scurt (30 de zile), urmată de monoterapie antiagregantă. Pentru pacienții cu indicație de anticoagulare orală, monoterapia antiagregantă (aspirină sau inhibitor P2Y12) a fost continuată până la 6 luni de la procedura index.

- Dublă terapie antiagregantă standard, pentru cel puțin 6 luni de la procedura index. Pentru pacienții cu indicație de anticoagulare orală - dublă antiagregare cel puțin 3 luni de la procedura index, ulterior cu continuarea monoterapiei antiagregante (aspirină sau inhibitor P2Y12).

**Obiectivele primare și secundare urmărite:**

● **Primare:**

- Rata netă a evenimentelor clinice adverse (indice compozit - mortalitate de orice cauză, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau hemoragie majoră)
- Evenimentele cardiace sau cerebrale majore (indice compozit - mortalitate de orice cauză, infarct miocardic, accident vascular cerebral)
- Hemoragie majoră sau non-majoră dar relevantă clinic (definite conform BARC -Bleeding Academic Research Consortium- tip 2, 3 și 5)

● **Secundare:**

- Cele 3 elemente individuale ale indicilor compoziți de mai sus;
- Indicele compozit - mortalitate de cauză cardiovasculară, infarct miocardic și accident vascular cerebral;
- Mortalitate cardiovasculară sau non-cardiovasculară;
- Tromboză de stent definită sau probabilă;
- Toate evenimentele hemoragice.

**Rezultate:**

- Din cei 5204 pacienți înrolați la procedura index, 4579 au fost randomizați la o mediana de 34 de zile, fie pe brațul cu regim scurt de dublă antiagregare (2295), fie pe cel cu terapia cu durată standard (2284);
- Vârsta medie: 76.0 ani; 69,3% pacienți de sex masculin;

- 48.3% din pacienți au beneficiat de angioplastie coronariană în context de sindrom coronarian acut;
- 33.6% din pacienți erau cunoscuți cu diabet zaharat;
- 19.1% din pacienți erau cunoscuți cu boală renală cronică;
- 18.9% din pacienți erau cunoscuți cu insuficiență cardiacă;
- 12.4% din pacienți aveau în istoric un eveniment cerebrovascular acut;
- 10.6% din pacienți erau cunoscuți cu boală arterială periferică;
- 36.4% din pacienți aveau indicație de anticoagulare orală.

#### ➤ **Obiectiv primar**

- Rata netă a evenimentelor adverse majore a fost de 7.5% în brațul cu regim dublu antiagregant pe termen scurt comparativ cu 7.7% în brațul cu regim standard (HR 0.97, 95% CI, 0.78-1.20, p NS).
- Rata evenimentelor majore cardiace sau cerebrale a fost similară între grupul cu regim scurt (6.1%) comparativ cu regimul standard (5.9%) (HR 1.02, 95% CI, 0.80-1.30, p NS).
- Rata hemoragiilor majore sau non-majore relevante clinic a fost mai mică în brațul cu regim scurt (6.5%) comparativ cu regimul standard (9.4%) (HR 0.68, 95% CI, 0.55-0.84, p<0.001).

#### ➤ **Obiective secundare**

- Incidența cumulată a mortalității de orice cauză a fost similară între brațul cu regim scurt comparativ cu regimul standard (3.3 vs 3.6%), precum și incidența cumulată a infarctului miocardic (2.7% vs 2.2%) și a trombozei definite sau probabile de stent (0.6% vs 0.4%);
- Hemoragia definită BARC tip 2 a fost mai redusă în grupul cu regim scurt

comparativ cu regimul standard (4.5% vs 6.8%), dar ratele hemoragiilor tip 3, 4 sau 5 au fost similare între cele 2 grupuri (2.3% vs 2.6%).

#### **Concluzii:**

- Un regim de dublă antiagregare timp de 1 lună este non-inferior unui regim prelungit în privința ratei nete a evenimentelor clinice adverse și a evenimentelor majore cardiace și cerebrale. Regimul scurt asociază o rată mai mică a hemoragiilor majore sau non-majore relevante clinic.

#### **Implicații practice:**

- Spre deosebire de alte trial-uri care au studiat regimuri scurte de dublă antiagregare plachetară, trial-ul de față a inclus pacienți cu sindroame coronariene acute și nu a condiționat includerea în funcție de caracteristicile procedurii coronariene index (număr de stenturi, număr de artere coronare intervenționate sau complexitatea procedurii).
- Trial-ul aduce informații noi referitoare la scurtarea la 1 lună a dublei antiagregări plachetare la pacienții cu risc hemoragic înalt care în această perioadă nu au suferit un eveniment cardiovascular major după procedura index, inclusiv în cazul pacienților cu criterii clinice sau angiografice asociate cu risc un ischemic înalt.
- Printre **limitele studiului** se numără:
  - caracterul open-label al tratamentului
  - variațiile legate de durata regimului dublu antiagregant plachetar în brațul cu tratament de durată standard
  - faptul că regimurile de asociere anti-trombotică în cazul pacienților cu indicație de anticoagulare orală au fost mai lungi decât cele indicate în mod curent în ghiduri (valabil pentru ambele brațe de tratament)



- utilizarea exclusivă a unui tip specific de stent (Ultimaster, Terumo), ceea ce face dificilă extrapolarea rezultatelor la pacienți cu risc hemoragic scăzut sau intermediar sau în cazul utilizării altor tipuri de stent.

## Bibliografie:

M. Valgimigli, E. Frigoli, D. Heg, et al, Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk, The New England Journal of Medicine 2021, vol. 385, no. 18, 1644-1655.

# Noutăți în diagnosticul imagistic al sindromului coronarian cronic

Maria-Magdalena GURZUN<sup>1,2</sup>, Diana IANCU<sup>2</sup>, Carmen C. BELADAN<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

<sup>2</sup>Spitalul de Urgență Universitar Militar Central „Carol Davila”, București

<sup>3</sup>Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. C. C. Iliescu”, București

Boala coronariană ischemică reprezintă una dintre cauzele majore de mortalitate și morbiditate la nivel mondial. Deși angiografia coronariană reprezintă o tehnică esențială de diagnostic și tratament în acest context, utilizarea ei este rezervată pacienților cu risc mare pretest sau celor care prezintă modificări la testele neinvazive.

Multiple tehnici neinvazive au fost dezvoltate în ultimii ani pentru evaluarea diferitelor aspecte ale bolii coronariene ischemice, alegerea testului folosit depinzând de caracteristicile clinice ale pacientului și de expertiza locală. Pentru a stabili rolul și locul acestor teste în practica clinică, Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară (EACVI) în colaborare cu Societatea Americană de Ecocardiografie (ASE) au elaborat recent un document de recomandări privind utilizarea testelor neinvazive în boala coronariană ischemică<sup>1</sup>. În acest capitol ne vom referi la relevanța actuală a două

dintre cele mai folosite tehnici imagistice: ecocardiografia de efort și angiografia prin computer tomografie.

Ghidul de diagnostic și management al sindroamelor coronariene cronice (SCC), publicat de Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) în anul 2019, recomandă o abordare etapizată a pacienților cu angină pectorală, bazată pe un algoritm care estimează probabilitatea clinică de boală coronariană ischemică obstructivă și recomandă ulterior teste diagnostice în funcție de probabilitatea pretest<sup>2</sup>. Astfel, în cazul în care electrocardiograma de repaus (ECG) și testele biologice sunt neconcludente, bilanțul etiologic este recomandat a fi completat cu teste neinvazive: ecocardiografie de stres, scintigrafie miocardică (*single-photon emission computed tomography*, SPECT), rezonanță magnetică cardiacă de stres sau tomografie cu emisie de pozitroni (*positron emission tomography*, PET). Având în vedere sensibilitatea și

specificitatea scăzută a testului ECG de efort, nivelul său de recomandare pentru diagnosticul bolii cardiace ischemice a scăzut la clasa IIB.

Utilizarea testelor neinvazive (anatomice sau funcționale) în diagnosticul sindromului coronarian cronic este esențială la pacienții cu risc pretest intermediar. Pacienții cu probabilitate pretest redusă nu necesită teste neinvazive, pentru că riscul unui rezultat fals pozitiv este foarte mare, iar cei cu probabilitate înaltă vor beneficia direct de efectuarea angiografiei.

Elementele clinice care pot contribui la ghidarea alegerii între testele anatomice și cele funcționale, în sindromul coronarian cronic, sunt incluse în Tabelul 1.

Aproximativ 20% din pacienții care prezintă simptome stabile sau ischemie inductibilă la testele funcționale pot să nu prezinte boală coronariană obstructivă la nivelul arterelor epicardice la testele anatomice (INOCA - ischemie și boală coronariană neobstructivă).

**Tabel 1.** Elemente clinice care sugerează utilizarea testelor anatomice versus teste funcționale în sindromul coronarian cronic.

Teste neinvazive anatomice	Teste neinvazive funcționale
Angiografia CT	Ecocardiografia de stres Scintigrafia de stres Rezonanța magnetică de stres
Probabilitate pretest scăzută-intermediară	Probabilitate pretest intermediară-înaltă
Fără diagnostic anterior de boală coronariană	Afectare coronariană cunoscută
Elemente asociate cu o calitate adecvată a imaginii (ritm stabil, frecvență cardiacă acceptabilă, cooperare bună a pacientului, încărcare cu calciu relativ scăzută)	Multiple plăci intens calcificate la examinările angio CT anterioare
	Pacienți care nu sunt candidați pentru angio CT (cooperare dificilă, ritm instabil, frecvență cardiacă crescută, etc)
Pacienți cu rezultate neconcludente la testele funcționale	Pacienți cu leziuni intermediare la angio CT

## Ecocardiografia

Ecocardiografia de repaus și de stres (efort fizic sau stres farmacologic) reprezintă testul funcțional cel mai frecvent folosit în practica clinică pentru a evalua funcția sistolică globală și segmentară ventriculară stângă (VS).

De la primele recomandări privind efectuarea ecocardiografiei de efort<sup>3</sup>, protocoalele de evaluare au fost modificate, tendința actuală fiind de a obține cât mai multe date ecocardiografice care să explice simptomatologia pacientului la efort. Astfel, recomandările actuale nu urmăresc doar evaluarea funcției

sistolice globale VS și a tulburărilor de cinetică regională, dar și evaluarea presiunilor de umplere prin raportul E/e', prezența regurgitării mitrale, funcția ventriculului drept și presiunea în artera pulmonară<sup>4</sup>. Interpretarea tulburărilor de cinetică regională se realizează în general vizual, prin identificarea contracției anormale sau lipsa creșterii contractilității miocardice la efort sau stres. Pentru diagnosticul de ischemie inductibilă este necesară îndeplinirea a două condiții: respectarea unui teritoriu coronarian și observarea modificărilor de cinetică în cel puțin două secțiuni ecografice

diferite. Există situații clinice în care pot apărea tulburări de cinetică regională, în absența bolii coronariene: dezechilibru între aportul și consumul miocardic de oxigen (hipertensiune arterială, stenoză aortică sau cardiomiopatie hipertrofică), interpretarea dificilă a cineticii în condiții de ritm de cardiostimulare cu bloc de ram stâng, aport scăzut de oxigen în prezența spasmului coronarian, punți musculare cu disfuncție microvasculară și tulburări metabolice (acidoza metabolică).

În detectarea disfuncției sistolice VS, evaluarea strain-ului global longitudinal cu ajutorul ecocardiografiei speckle tracking are o sensibilitate crescută comparativ cu simpla apreciere a fracției de ejeție<sup>5</sup>. De asemenea, evaluarea prezenței rezervei contractile VS poate aduce elemente suplimentare cu rol prognostic.

Folosirea substanței de contrast transpulmonar este recomandată când două sau mai multe segmente miocardice consecutive nu sunt vizualizate corespunzător<sup>6</sup>. Evaluarea perfuziei miocardice cu substanță de contrast

transpulmonar nu a fost încă aprobată și este în stadiu de cercetare.

Există propuneri pentru integrarea de rutină în protocolul testului ecocardiografic de efort a rezervei coronariene de flux la nivelul arterei descendente anterioare. Deși din punct de vedere tehnic reprezintă un element relativ dificil de realizat, acesta ar putea aduce informații suplimentare referitoare la starea microcirculației coronariene<sup>7</sup>.

Testul de stres ecocardiografic este, de asemenea, recomandat pacienților care prezintă dispnee de cauză neclară și, în acest sens, este utilă nu numai evaluarea funcției diastolice, ci și aprecierea congestiei pulmonare la repaus și efort maxim, prin evaluarea cometelor pulmonare<sup>8</sup>.

Coroborând datele existente, se sugerează utilizarea unui protocol de stres mult mai complex, cu valoare prognostică semnificativ crescută prin adăugarea elementelor anterior menționate (protocolul ABCDE-FGLPR) (Tabel 2)<sup>9</sup>.

**Tabel 2.** Protocolul ABCDE-FGLPR pentru efectuarea testului de efort, adaptat după <sup>7-9</sup>.

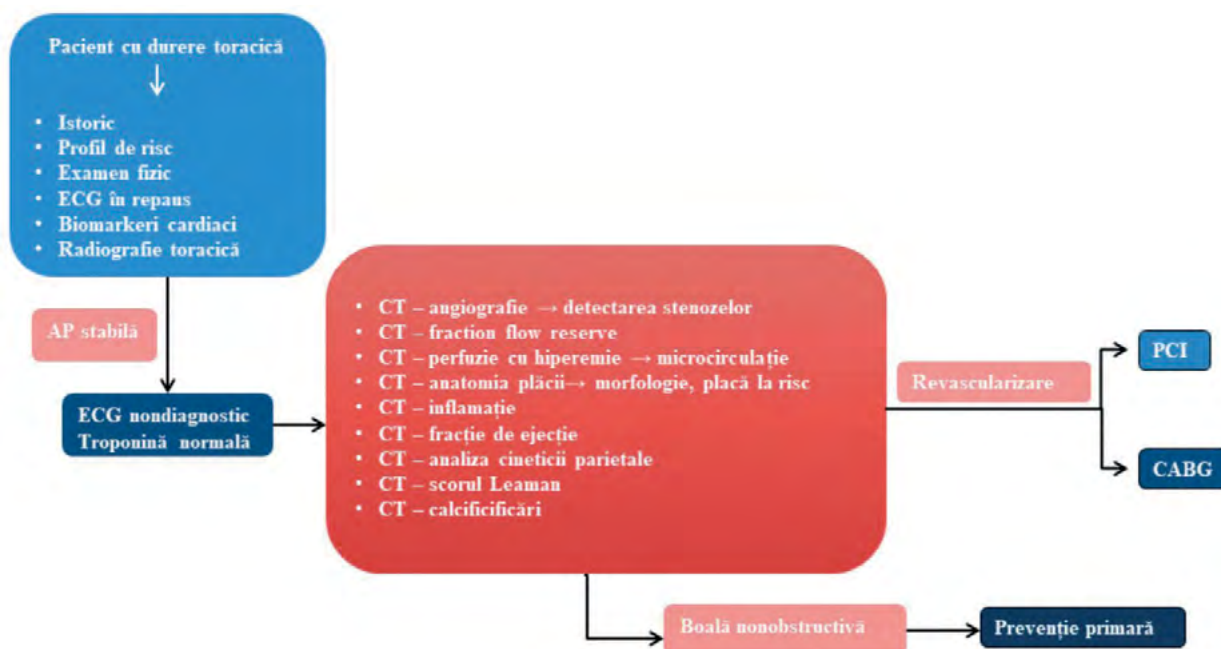
Pași în cadrul evaluării	Parametri evaluați
A Tulburări de cinetică regională	Apreciate prin evaluarea scorului de cinetică regională la repaus și efort (aprecierea contractilității de la 1 la 4 în cele 17 segmente)
B Prezența liniilor B	Apreciate prin evaluarea prezenței liniilor B în 4 puncte la repaus și efort
C Rezerva contractilă a ventriculului stâng	Raportul efort/repaus dintre valorile tensiunii arteriale sistolice/ volumul telesistolic al ventriculului stâng
D Rezerva coronariană de flux	Raportul efort/repaus a vitezei maxime diastolice măsurate la nivelul segmentului mediu-distal din artera descendentă anterioară
E Rezerva frecvenței cardiace	Raportul frecvenței cardiace efort/repaus
F Prezența regurgitării mitrale funcționale	Creșterea severității regurgitării mitrale la efort
G Prezența gradientului intraventricular	Obstrucție dinamică în tractul de ejeție al ventriculului stâng
L Evaluarea atriului stâng	Volum și strain de atriu stâng
P Evaluarea presiunilor pulmonare și ventriculare stângi	Raportul E/e', viteza jetului de regurgitare tricuspidiană sau timpul de accelerare a fluxului pulmonar
R Aprecierea funcției sistolice a ventriculului drept	Strain de perete liber al ventriculului drept

## Angiografia coronariană prin tomografie computerizată (ACTC)

Angiografia coronariană prin tomografie computerizată este recomandată pentru evaluarea anatomică a arterelor coronare la pacienții cu probabilitate clinică redusă de boală coronariană ischemică. Progresele tehnologice recente au făcut ca ACTC să devină un instrument important în algoritmul de diagnostic al bolii coronariene ischemice. Există numeroase dovezi care susțin acuratețea caracterizării anatomiei coronariene (sensibilitate de 85 - 99% și specificitate de 64 - 92% față de evaluarea invazivă), susținând rolul ACTC ca posibilă alternativă la angiografia coronariană invazivă în diagnosticarea bolii coronariene ischemice<sup>10,11</sup>.

Ghidurile actuale de revascularizare miocardică recomandă utilizarea testelor funcționale neinvazive sau invazive pentru diagnosticul stenozelor coronariene și revascularizare doar în cazul stenozele semnificative hemodinamice<sup>12</sup>.

Deși ACTC este astăzi prin excelență o metodă de caracterizarea anatomică a vascularizației coronariene, cu o bună acuratețe în detectarea bolii coronariene obstructive semnificative, există premisele ca ea să devină o sursă mai largă de informații. ACTC poate fi combinată cu: indici hemodinamici precum *fractional flow reserve* (FFR), studiul perfuziei miocardice cu hiperemie, evaluarea imagistică a morfologiei plăcii de aterom și a încărcăturii aterosclerotice, evaluarea inflamației perivasculare, analiza cineticii parietale și detectarea cicatricilor și a fibrozei miocardice<sup>13</sup>. Astfel, ACTC ar putea facilita diagnosticul precoce al bolii coronariene ischemice, luarea deciziilor în vederea revascularizării miocardice și managementul în prevenția cardiovasculară primară și secundară (Figura 1).



**Figura 1.** Rolul potențial diagnostic al angiografiei CT coronariene în sindromul coronarian cronic, adaptat după<sup>6</sup>.

AP = angină pectorală, CABG = bypass aorto-coronarian, CT = tomografie computerizată, ECG = electrocardiogramă, PCI = intervenție coronariană percutană

Evaluarea CT a fractional flow reserve (FFRCT) reprezintă un parametru recent utilizat, ce ar putea substitui necesitatea unei proceduri invazive. FFRCT combină reconstrucția tridimensională a vaselor coronare și dinamica fluidelor, permițând evaluarea funcțională a stenozelor și ameliorarea diagnosticului, prin combinarea datelor anatomice și funcționale. Fezabilitatea acestui parametru a fost dovedită în trei studii prospective, folosind ca referință FFR >80% măsurat invaziv.<sup>14-16</sup> O meta-analiză care a inclus studiul a 6.400 de artere coronare a demonstrat o specificitate de 80% în detectarea stenozelor coronariene semnificative hemodinamic, atunci când se combină FFRCT și ACTC, comparativ cu 61% numai prin ACTC.<sup>10,17</sup> Date recente susțin potențialul ACTC combinat cu FFR în luarea deciziilor complexe de revascularizare, cum ar fi în boala coronariană cu afectare de trunchi coronar stâng sau boala coronariană multivasculară, cu consecințe importante în managementul pacienților cu SCC.<sup>18</sup>

Totuși, există limite ale examinării prin ACTC și FFRCT. Ritmul cardiac neregulat, obezitatea importantă, incapacitatea de a coopera pentru efectuarea manevrelor respiratorii și prezența calcificărilor coronariene sunt factori care pot afecta calitatea achizițiilor.<sup>19</sup> Antecedentele de infarct miocardic sau revascularizare miocardică și prezența ocluziei cronice totale coronariene sunt limitări ale FFRCT.

Pe lângă implicațiile clinice, FFRCT ar putea avea și rol prognostic. Valoarea FFRCT sub 0,8 se corelează cu evenimentele cardiovasculare majore termen lung, având o semnificație prognostică superioară, comparativ cu evaluarea anatomică a stenozelor prin ACTC.<sup>20</sup>

Perfuzia miocardică evaluată prin CT (CTP) poate fi efectuată prin două metode. Metoda de achiziție statică presupune o singură scanare în

timpul primului pasaj al mediului de contrast în miocard. Achiziția dinamică se efectuează prin scanări CT rapide, repetate, în timpul injectării intravenoase cu agenți de contrast<sup>21</sup>. Ambele metode de achiziție au sensibilitate și specificitate ridicată (81% și, respectiv, 86%) comparativ cu FFR măsurat invaziv, în detectarea stenozelor coronariene semnificative hemodinamic<sup>22</sup>. Angiografia coronariană CT combinată cu CTP are capacitate diagnostică similară cu ACTC combinată cu FFRCT în diagnosticul stenozelor semnificative hemodinamic.<sup>23</sup>

Perfuzia miocardică evaluată prin CT poate diferenția miocardul cicatricial de zonele de ischemie reversibilă și poate evalua ischemia miocardică în boala multivasculară. De asemenea, CTP poate evalua microcirculația, având rol diagnostic în boala coronariană neobstructivă și în disfuncția microvasculară.

În timp ce FFRCT nu necesită utilizarea de agenți hiperemici sau achiziționarea unor imagini suplimentare celor standard, există mai multe limitări ale CTP: necesarul utilizării unui agent stresor, efectuarea unor scanări suplimentare, care implică două achiziții consecutive și doze mai mari de radiații.

Progresele tehnologice recente în ACTC permit caracterizare noninvazivă a plăcilor cu risc crescut și ajută la identificarea pacientului „vulnerabil”. Aplicațiile software ACTC pot determina volumul total al plăcii și pot clasifica placa în diferite tipuri, inclusiv placa necalcificată, calcificată și cu atenuare scăzută (*low-attenuation plaque*, LAP). Plăcile vulnerabile se caracterizează prin remodelare pozitivă (indice de remodelare >1,1), atenuare scăzută, calcificări punctiforme sau „inel cu pecete”. Prezența plăcilor cu risc crescut a fost asociată cu rate mai mari de evenimente cardiovasculare majore (spitalizare pentru angină instabilă, infarct miocardic sau deces) chiar și în absența unei

stenoze >50%<sup>24</sup>. Astfel, caracterizarea plăcii pe baza ACTC are implicații clinice în inițierea prevenției primare și a terapiei medicale intensive la pacienții cu plăci vulnerabile, pentru a preveni progresia și riscul de ruptură a plăcii de aterom.

O nouă tehnică CT ce își propune evaluarea inflamației coronariene și a rolului acesteia ca predictor al progresiei plăcilor aterosclerotice pornește de la efectele procesului inflamator asupra țesutului adipos perivascular. Stimularea lipolizei și inhibarea adipogenezei cu scăderea consecutivă a numărului și dimensiunii adipocitelor împreună cu creșterea conținutului apos conduc la modificarea atenuării țesutului perivascular la examinarea CT. Indicele de atenuare a grăsimii perivascularare (*fat attenuation index*, FAI) analizează modificările în radiodensitatea țesutului adipos perivascular ca marker al inflamației coronariene.<sup>25</sup>

Această nouă metodă de măsurare a inflamației utilizează achiziții standard obținute prin ACTC, atât prospectiv, cât și retrospectiv. Valoarea prag a FAI de -70,1 unități Hounsfield (UH) pentru segmentul proximal al arterei coronare drepte s-a asociat cu o creștere semnificativă a morbi-mortalității cardiace. Astfel, acest nou indicator ar putea permite reclasificarea pacientului la risc, chiar și în absența plăcilor cu caractere anatomice nefavorabile.<sup>26</sup>

Determinarea FAI este o tehnică consumatoare de timp, nu este încă standardizată și implică folosirea unei tehnologii bazată pe inteligență artificială pentru o evaluare fiabilă. Cu toate acestea, acest nou instrument are avantajul valorii prognostice ridicate și al reclasificării pacientului la risc. Prin detectarea inflamației vasculare, FAI facilitează stratificarea riscului cardiovascular și deschide perspectiva unor agenți terapeutici noi, atât în prevenția primară, cât și în cea secundară.

Concluzionând, testele non-invazive ocupă un rol central în managementul sindromului coronarian cronic și probabil testul ideal este cel care ar reuși să combine avantajele testelor funcționale cu ale celor anatomice. Valoarea prognostică a acestor tehnici adaugă un plus în înțelegerea bolii coronariene ischemice, ajutând atât la orientarea spre diagnosticul corect preangiografic, cât și la ghidarea tratamentului.

## Bibliografie

1. Edvardsen T, Asch F, Davidson B, et al. Non-invasive imaging in coronary syndromes: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022 Jan 24;23(2): e6-e33.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477.
3. Sicari R, Nihoyannopoulos R, Evangelista A, et al. European Association of Echocardiography. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009 Feb;30(3):278-89.
4. Pellikka P, Arruda-Olson A, Chaudhry F, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020 Jan;33(1):1-41.e8.
5. Potter E, Marwick TH. Assessment of left ventricular function by echocardiography: the case for routinely adding global longitudinal strain to ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:260-74.
6. Senior R, Becher H, Monaghan M, et al. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1205.
7. Ciampi Q, Zahatina A, Cortigiana L, et al. Prognostic value of stress echocardiography assessed by the ABCDE protocol. *Eur Heart J*. 2021 Oct 1;42(37):3869-3878.
8. Zagatina A, Zhuravkaya N, Shmatov D, et al. Exercise stress echocardiography with ABCDE protocol in unexplained dyspnoea. *Int J Cardiovasc Imaging* 2020;36:823-831.
9. Picano E, Cimapi Q, Cortigiani L, et al. Stress Echo 2030,

- The Novel ABCDE-(FGLPR) Protocol to devine the future of Imaging. *J. Clin. Med.* 2021;10(16): 3641.
10. Neglia D, Rovai D, Caselli C, et al. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8:e002179.
  11. Budoff MJ, Kalia N, Cole J, et al. Diagnostic accuracy of Visipaque enhanced coronary computed tomographic angiography: a prospective multicentre trial. *Coron Artery Dis.* 2017;28:52–56.
  12. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87–165.
  13. Serruys P.W, Hara H, Garg S, et al. Coronary Computed Tomographic Angiography for Complete Assessment of Coronary Artery Disease. *JACC State-of-the-Art Review.* *JACC.* 2021;78:713–736.
  14. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 2012;308:1237–45.
  15. Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1145–55.
  16. Koo BK, Erglis A, Doh JH, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVERFLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1989–97.
  17. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2233–2241.
  18. Collet C, Onuma Y, Andreini D, et al. Coronary tomputed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;39:3689–98.
  19. Norgaard BL, Gaur S, Leipsic J, et al. Influence of coronary calcification on the diagnostic performance of CT angiography derived FFR in coronary artery disease: a substudy of the NXT trial. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:1045–55.
  20. Ihdahid AR, Norgaard BL, Gaur S, et al. Prognostic value and risk continuum of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary CT angiography. *Radiology* 2019;292:343–51.
  21. Danad I, Szymonifka J, Schulman-Marcus J, Min JK. Static and dynamic assessment of myocardial perfusion by computed tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:836–844.
  22. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P, et al. Anatomical and functional computed tomography for diagnosing hemodynamically significant coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2019;12:1316–1325.
  23. Coenen A, Rossi A, Lubbers MM, et al. Integrating CT myocardial perfusion and CT-FFR in the work-up of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:760–770.
  24. Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, et al. Use of high-risk coronary atherosclerotic plaque detection for risk stratification of patients with stable chest pain: a secondary analysis of the PROMISE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2018;3:14.
  25. Antoniades C, Antonopoulos AS, Deanfield J. Imaging residual inflammatory cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:748–758.
  26. Oikonomou EK, Desai MY, Marwan M, et al. Perivascular fat attenuation index stratifies cardiac risk associated with high-risk plaques in the CRISP-CT Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:755–757.



# Noi perspective imagistice în regurgitarea tricuspidiană secundară: de la mecanisme la management

Sorina Mihăilă BĂLDEA<sup>1,2</sup>, Diana MIHALCEA<sup>1,2</sup>, Dragos VINERANU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

<sup>2</sup>Spitalul Universitar de Urgență București

## Introducere

Regurgitarea tricuspidiană (RT) secundară era considerată până recent o entitate benignă, asociată în principal patologiilor cordului stâng, care se rezolva de la sine după managementul cauzei primare. Studii ulterioare au arătat că RT secundară este o patologie progresivă, grevată de o morbiditate și mortalitate crescute, independent de tipul afecțiunii de bază și a disfuncției cordului stâng<sup>1,2</sup>. Din păcate, evoluția naturală a bolii este defavorabilă<sup>2</sup>, iar tratamentul chirurgical al RT izolate prin reparare sau înlocuire valvulară se asociază cu o mortalitate perioperatorie crescută<sup>3</sup>. În prezent, metodele de management intervențional ale RT secundare sunt în plină dezvoltare și studiile arată un trend pozitiv pentru prognosticul pacienților cu RT secundară tratați prin aceste metode<sup>5</sup>.

Totuși, pentru a putea stabili momentul oportun pentru intervenție și a planifica tratamentul optim al pacienților cu RT secundară, sunt necesare: 1) o descriere cât mai complexă a morfologiei aparatului valvular; 2) o înțelegere cât mai bună a mecanismelor fiziopatologice care determină RT secundară; și 3) utilizarea unor metode cât mai reproductibile și cu impact prognostic pentru cuantificarea severității RT secundare. Prin urmare, în acest capitol ne propunem să oferim câteva din datele cele mai noi

despre metodele de evaluare ale valvei tricuspide (VT), de cuantificare a severității RT secundare și de ghidare a managementului patologiei aparatului tricuspidian.

## Anatomia aparatului tricuspidian

Aparatul valvular tricuspidian este alcătuit din mușchi papilari, cordaje tendinoase, cuspe și inel tricuspidian<sup>6</sup>. Datorită unei dezvoltări embriologice complexe, există o mare variabilitate în ceea ce privește anatomia, numărul și poziția cuspelor, mușchilor papilari și a cordajelor tendinoase<sup>7</sup>.

Mușchii papilari ai ventriculului drept (VD) au dimensiuni mai mici și sunt mai numeroși decât cei din VS.<sup>7,8</sup> În mod frecvent ei sunt reprezentați de mușchiul papilar anterior, la baza căruia se inseră bandeleta moderatoare, mușchiul papilar posterior și mușchiul papilar septal.<sup>7</sup> Cordajele tendinoase, mai numeroase decât cele ale valvei mitrale, au originea la nivelul mușchilor papilari sau pe septul interventricular și se inseră pe fața ventriculară a cuspelor homolaterale sau la nivel comisural.<sup>7,8</sup> Cordajele accesorii conectează peretele posterior de cuspa posterioară, mușchii papilari de pereții ventriculului sau diverse porțiuni parietale între ele.<sup>7</sup>

Cele trei cuspe ale VT, mai subțiri comparativ cu foițele valvei mitrale, sunt dispuse anterior

(suprafața cea mai mare, formă pătrată), posterior (formă triunghiulară) și septal (suprafața cea mai mică, formă semicirculară)<sup>7,9</sup>. Funcțional, foița septală, prin cordaje inserate direct pe septul interventricular, este solidară cu acesta, pe când foițele anterioară și posterioară sunt conectate cu pereții mobili ai VD.<sup>9,10</sup>

Inelul tricuspidian are o formă eliptică nonplanară în „șă”, cu segmentele anteroseptal și posterolateral mai înalte.<sup>8</sup> Comparativ cu inelul mitral, inelul tricuspidian este mai mare cu cel puțin 20% și mai puțin simetric.<sup>8</sup> Având un singur trigon fibros, inelul tricuspidian se află în contact direct cu miocardul, a cărui contractilitate îi poate influența mărimea.<sup>7</sup> În plus, dimensiunile inelului tricuspidian variază în timpul ciclului cardiac și depind de sex, vârstă, volumele cavităților drepte și presiunile de umplere.<sup>9</sup> Deoarece cuspa septală este fixată de septul interventricular și cea posterioară este atașată de peretele inferior al ventriculului drept, a cărui expansiune e limitată de diafragm, dilatarea patologică a inelului tricuspidian apare frecvent în porțiunea anterioară, prin afectarea peretelui liber de VD.<sup>9,10</sup>

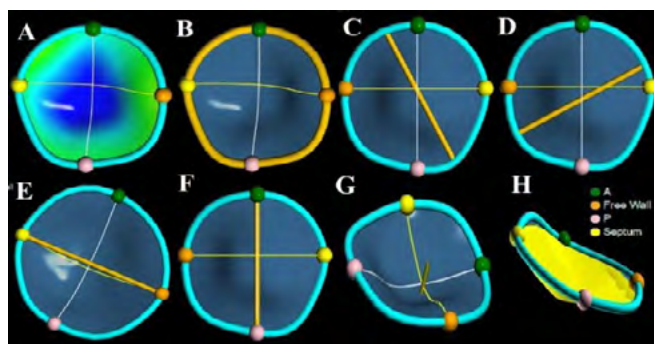
Valva tricuspidă are raport anatomic apropiat cu artera coronară dreaptă, aflată la aproximativ 5mm de foițele septală și posterioară și 7mm de cea anterioară.<sup>7</sup> Originea cuspei septale a VT, alături de ostiul de sinus coronar și tendonul lui Todaro, delimitează trigonul lui Koch, în care se găsește nodul atrioventricular.<sup>6,7</sup>

## Imagistica avansată pentru analiza aparatului tricuspidian

Evaluarea imagistică a aparatului tricuspidian se poate efectua prin ecocardiografie, tomografie computerizată (TC) și rezonanță magnetică (RM) cardiacă.<sup>8</sup> Dintre acestea, ecografia cardiacă este investigația cea mai utilizată, prin disponibilitate crescută, siguranță, repetabilitate și cost redus. Spre deosebire de evaluarea bidimensională (2D), ecocardiografia tridimensională (3D) asigură evaluarea

comprehensivă a anatomiei și funcției aparatului valvular.<sup>10</sup> Ecografia transtoracică este metoda folosită frecvent, dar la pacienții cu imagine suboptimală și în procedurile intervenționale sau chirurgicale de VT, ecografia cardiacă transesofagiană devine obligatorie.

**1. Ecocardiografia 3D** oferă informații despre anatomia și geometria aparatului tricuspidian (Figura 1), lungimea și poziția coaptării foițelor și dimensiunile și dinamica inelului tricuspidian în timpul ciclului cardiac.<sup>11-13</sup> Modul tridimensional “rendering volume” permite vizualizarea simultană a

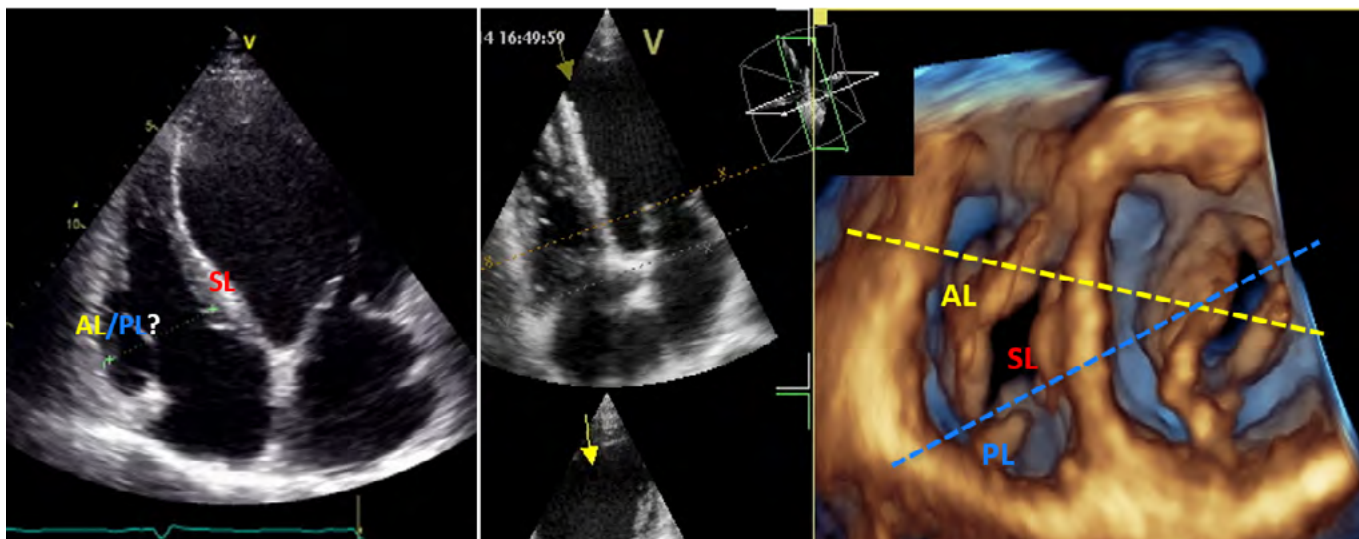


**Figura 1. Parametrii inelului tricuspidian măsurați în ecografie 3D, utilizând software dedicat.**

(A) aria; (B) perimetru; (C) diametrul maxim; (D) diametrul minim; (E) diametrul în apical 2 camere; (F) diametrul în apical 4 camere; (G) înălțimea punctului de coaptare; (H) volumul de tenting.

A = anterior; P = posterior.

tuturor foițelor tricuspidiene “en face” dinspre AD (Figura 2B), asemănător cu perspectiva chirurgicală, sau dinspre VD.<sup>11</sup> Perspectiva atrială este utilă în regurgitățile tricuspidiene primare iar cea ventriculară asigură o cuantificare optimă a comisurilor și a orificiului de regurgitare sau stenoză tricuspidiană.<sup>11</sup> Utilizarea suplimentară de planuri longitudinale de secțiune permite obținerea de informații despre mobilitatea cuspidelor, integritatea cordajelor și a poziției mușchilor papilari.<sup>8,11</sup>



**Figura 2. Distribuția foilelor valvei tricuspide în secțiuni de ecografie 2D, apical 4 camere (A) și secțiune de ecografie 3D, secțiune „en face” a valvei tricuspide (B).**

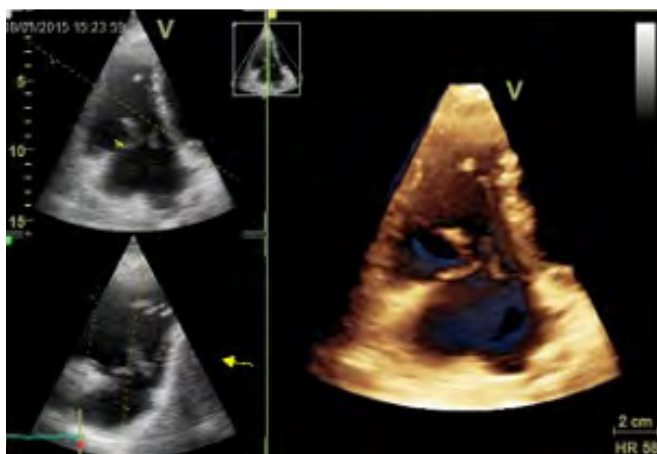
Planuri diferite trasate prin cavitățile cardiace (în galben și albastru în imaginea B) pot determina aproape aceeași imagine de apical 4 camere (imagine A), însă ele arată foile valvulare diferite (AL-anterior; PL-posterior; SL-septal); În verde – diametrul inelului tricuspidian.

La subiecții normali, fără patologie tricuspidiană, foilele valvei tricuspide coaptează simetric pe o lungime de minim 4 mm.<sup>11</sup> Prin folosirea unor planuri longitudinale de secțiune, poziționate în centrul fiecărei cuspe, se măsoară dimensiunile acestora, lungimea zonei de coaptare și unghiul dintre cuspe și inelul tricuspidian (unghiul de tethering)<sup>13</sup>. În telesistolă, ecografia 2D poate cuantifica distanța de tenting (de la planul inelului tricuspidian la punctul de coaptare) și aria de tenting, delimitată între inel și foie.<sup>14</sup> În plus, ecografia 3D permite calculul volumului de tenting al valvei tricuspide.<sup>10,11</sup>

Comparativ cu ecografia 2D, ecografia 3D caracterizează inelul tricuspidian fără asumții geometrice.<sup>8,10</sup> Softurile semiautomate dedicate asigură pe de o parte descrierea anatomică a inelului tricuspidian (circumferința, aria, diametrul maxim și minim, diametrul apical 4- și 2 camere, indexul de sfericitate – raportul dintre diametrul minim și cel maxim), înălțimea punctului de coaptare și măsurarea volumului de tenting (Figura 1), iar pe de altă

parte, dinamica acestor parametri pe perioada ciclului cardiac.<sup>10,11</sup> Astfel, aria, circumferința și diametrele inelului tricuspidian au valori minime în mezostolă, ulterior cresc în protodiastolă, pentru a atinge valorile maxime în telediastolă.<sup>11</sup> Indexul de sfericitate crește în sistolă, pentru ca în diastolă inelul tricuspidian să capete o formă mai ovală<sup>11</sup>. Diametrele inelului tricuspidian măsurate în ecografie 3D sunt semnificativ mai mari față de cele din modul bidimensional, comparabile cu cele cuantificate prin RM sau CT cardiac.<sup>8,14</sup>

Evaluarea dimensiunilor și funcției cavitaților drepte în ecografie 3D este obligatorie pentru înțelegerea geometriei și funcției aparatului tricuspidian (Figura 3), ținând cont de mecanismele de apariție a patologiei tricuspidiene.<sup>10</sup> Deși superioritatea ecografiei 3D este certă față de cea 2D pentru evaluarea aparatului tricuspidian, prin dispariția oricărei asumții geometrice și măsurarea corectă a parametrilor de inel și valvă tricuspida, această investigație are și dezavantaje<sup>8</sup>. Principala limitare



**Figura 3. Măsurarea volumelor și fracției de ejeție a ventriculului drept prin ecocardiografie 3D.**

Din volume reale obținute prin achiziții multi-beat (A), prin intermediul unor softuri dedicate se extrag modele realiste ale VD, din care se măsoară volumul telediastolic, volumul tele-sistolic și fracție de ejeția a VD.

a ecografiei 3D este dificultatea de a cuantifica grosimea cuspelor și prezența elementelor patologice atașate la nivelul aparatului tricuspidian (calcificări, vegetații, fibroză extensivă).<sup>8,11</sup>

**2. Tomografia computerizată cardiacă** are rezoluție temporală inferioară ecografiei și RM, dar prezintă rezoluție spațială mai bună, utilă în cuantificarea parametrilor de inel tricuspidian și a raporturilor anatomice de vecinătate ale acestuia.<sup>8</sup> Astfel, o distanță mai mică de 2 mm între artera coronară dreaptă și inelul tricuspidian crește riscul de lezare a acesteia în timpul anuloplastiei tricuspidiene.<sup>11,15</sup> TC cardiacă permite evaluarea dimensiunilor VD și a structurilor intracavitare, de tip bandeletă moderate, mușchi papilari sau trabecule, importante în abordarea intervențională a patologiei tricuspidiene.<sup>15</sup> În plus, TC oferă informații despre anatomia, traiectul și permeabilitatea venoasă (subclavie, axilară, jugulară internă, vena cavă superioară și inferioară) cu rol crucial în manipularea catetelor utilizate în procedurile intervenționale pentru RT.<sup>11</sup> Toate aceste informații recomandă TC

cardiacă pentru evaluarea preoperatorie a pacienților cu patologie tricuspidiană cu indicație de corecție transcater.<sup>8</sup>

La pacienții cu contraindicații de efectuare de RM cardiac, TC poate fi o alternativă valoroasă în măsurarea dimensiunilor cordului drept, cu riscuri minime în ceea ce privește utilizarea de substanță de contrast și doza de iradiere.<sup>11</sup> În plus, TC oferă informații despre severitatea RT prin măsurarea volumului regurgitant, ca diferența dintre volumul bătaie al ventriculului stâng și drept, a ariei orificiului anatomic de regurgitare și a ariei inelului tricuspidian, cât și a ariei de tethering sau a înălțimii punctului de coaptare.<sup>11</sup> Indirect, opacifierea retrogradă precoce a venei cave inferioare sau a venelor hepatice reprezintă un semn de RT semnificativă.<sup>15</sup>

**3. Rezonanța magnetică cardiacă** oferă informații esențiale legate de dinamica aparatului tricuspidian și cuantificarea insuficienței valvulare, fără limitări determinate de iradiere și în mod complementar față de ecografia 3D, în special când fereastra ecografică este suboptimală.<sup>11</sup> Structural, RM cardiacă diagnostichează prolapsul, restricția foițelor VT, îngroșarea, fibrozarea sau tentingul de VT.<sup>14</sup> În plus, prin RM cardiacă se calculează volumul regurgitant pe baza volumului bătaie al VD și cel din artera pulmonară, fracția de regurgitare și aria efectivă a orificiului de RT, fără nicio asumție geometrică.<sup>11,16</sup>

RM cardiacă este standardul de aur în cuantificarea volumelor, funcției, cineticii parietale și caracterizarea tisulară de cord drept.<sup>8</sup> Softurile noi permit evaluarea simultană a VD în ax scurt și lung, ce asigură o măsurătoare precisă a volumelor telesistolic și telediastolic și a fracției de ejeție, indiferent de modificările patologice miocardice.<sup>11</sup> Astfel, un volum telediastolic de VD mai mare de 164 ml/m<sup>2</sup> se asociază cu un prognostic negativ și probabilitate redusă de revers remodelare miocardică după corecția patologiei tricuspidiene.<sup>8</sup>

Tulburările localizate de cinetică parietală sunt evaluate prin RM cardiacă folosind secțiuni

transversale sau longitudinale, ultima categorie utilizată mai ales pentru peretele liber și tractul de ejeție de ventricul drept.<sup>11,16</sup> Asemănător cu tehnica ecografică speckle-tracking, RM cardiacă permite evaluarea deformării miocardice prin calcularea strainului de VD și AD, cu sensibilitate și specificitate mai bune comparativ cu evaluarea standard, însă pentru moment se utilizează doar în scop de cercetare.<sup>8,11</sup>

Caracterizarea tisulară prin RM cardiacă în timpul T1, folosind gadolinium, este dificilă pentru un VD normal, al cărui perete are o grosime redusă.<sup>16</sup> Semnificația acestei investigații crește în patologia cordului drept de tip infarct, boală infiltrativă sau hipertensiune pulmonară.<sup>16</sup> Softurile noi, pentru moment nevalidate în practica clinică curentă, utilizează măsuratori sistolice ale VD, când grosimea parietala crește, și rezoluții spațiale înalte prin tehnici 3D speciale.<sup>11</sup>

## Insuficiența tricuspidiană secundară: impact prognostic și mecanisme

Funcționarea deficitară prin afectarea directă a foițelor VT și a aparatului tricuspidian determină RT primară, în timp ce dilatarea VD, prin supraîncărcare de presiune și/sau volum, și/sau dilatarea AD și a inelului tricuspidian conduc la RT secundară.<sup>17</sup> RT se asociază cu o mortalitate și morbiditate crescute, independent de patologia subiacentă<sup>18,19</sup>, cu o supraviețuire de 29% la aproximativ 5 ani de la diagnostic.<sup>20</sup>

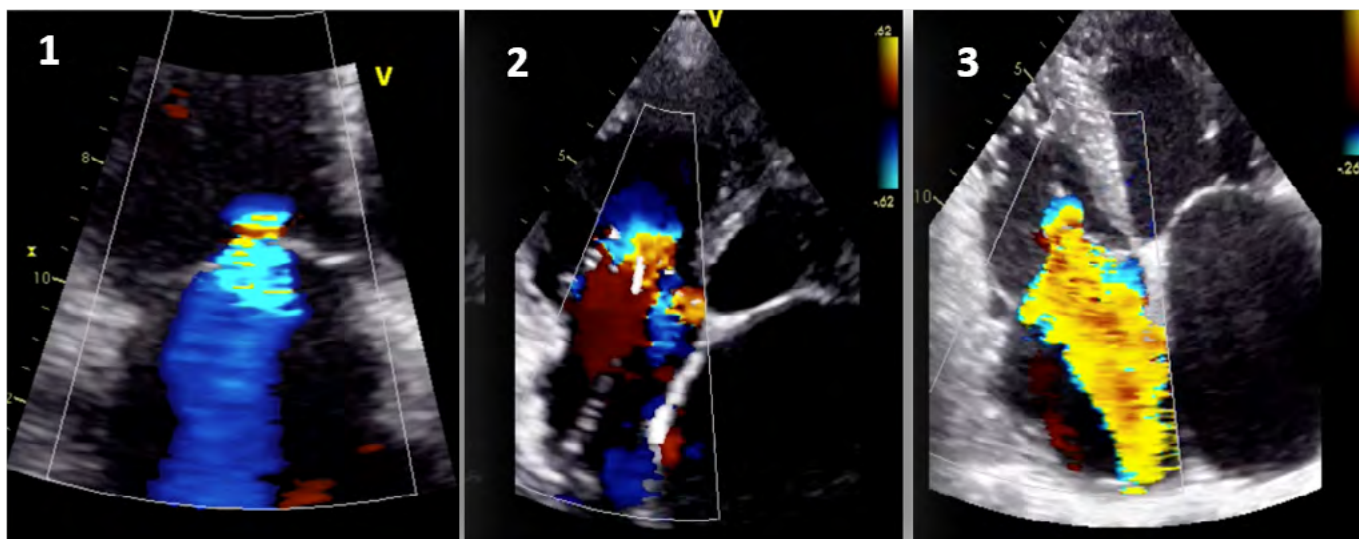
Mai mult de 90% dintre RT sunt secundare. Prevalența acestei patologii crește cu vârsta, fiind prezentă la 4% din populația de peste 75 ani, și se asociază cu o calitate scăzută a vieții și cu un prognostic nefavorabil în absența unui tratament prompt și corect<sup>20,21</sup>. Un management corect al RT secundare presupune: 1) înțelegerea corectă a mecanismelor RT; 2) analiza în detaliu a anatomiei și geometriei aparatului tricuspidian; 3) cuantificarea severității RT și a efectelor sale pe cavitățile cardiace.<sup>8</sup>

Cauzele principale ale RT secundare sunt reprezentate de: 1) patologia cordului stâng cu disfuncție miocardică sau afectare valvulară stângă; 2) RT secundară tardivă după chirurgia cordului stâng; 3) RT izolată, în aproximativ 8% din cazuri.<sup>17</sup>

În mod clasic RT secundară era considerată a fi generată de dilatarea și remodelarea VD, cu tracționarea apicală a foițelor VT („tethering de VT”). Studii recente au evidențiat importanța suplimentară a remodelării AD și inelului tricuspidian asupra apariției RT secundare.<sup>22,23</sup> Ca atare, în prezent, RT secundară se clasifică în funcție de mecanismele ei principale în:

**1. Regurgitarea tricuspidiană secundară „ventriculară”**, care apare în cazul suprasarcinii de presiune și/sau volum prin dilatarea și remodelarea VD, determinând tethering de VT și insuficiență valvulară. În cadrul RT secundare ventriculare, pe lângă remodelarea de VD ca mecanism principal, inelul tricuspidian este și el dilatat, secundar dilatării de VD și/sau de AD, și prezintă modificări de dinamică și geometrie, devenind mai circular, mai plat și cu scurtare mai mică.<sup>23</sup> În RT secundară ventriculară, factorii cei mai importanți asociați cu severitatea regurgitării sunt gradul de tethering și malcoaptarea cuspelor valvulare.<sup>24</sup>

**2. Regurgitarea tricuspidiană secundară „atriogenică”** apare mai ales la pacienții cu fibrilație atrială (FiA) și dilatare atrială importantă, când funcția VD este încă prezervată. La acești pacienți se observă o dilatare secundară importantă de inel tricuspidian ca mecanism principal responsabil de producerea RT și care este asociată mai mult cu dilatarea de AD decât cu dilatarea de VD<sup>23</sup> (Figura 4-3). RT secundară atrioogenică apare de la o dilatare de numai 40% din aria totală normală a inelului tricuspidian, spre deosebire de inelul mitral, unde e necesară o dilatare de 75% pentru a se produce o insuficiență mitrală atrioogenică semnificativă.<sup>25,26</sup>



**Figura 4. Măsurarea venei contracte 2D prin ecocardiografie 2D.**

Imaginile 1, 2 și 3 evidențiază jeturi de regurgitare tricuspidiană cu vena contracta 2D identică, dar cu severități diferite (conform măsurătorilor suplimentare pentru aria venei contracte și a aria orificiului regurgitant obținute în volumele 3D)

## Imagistica avansată pentru evaluarea regurgitării tricuspidiene secundare

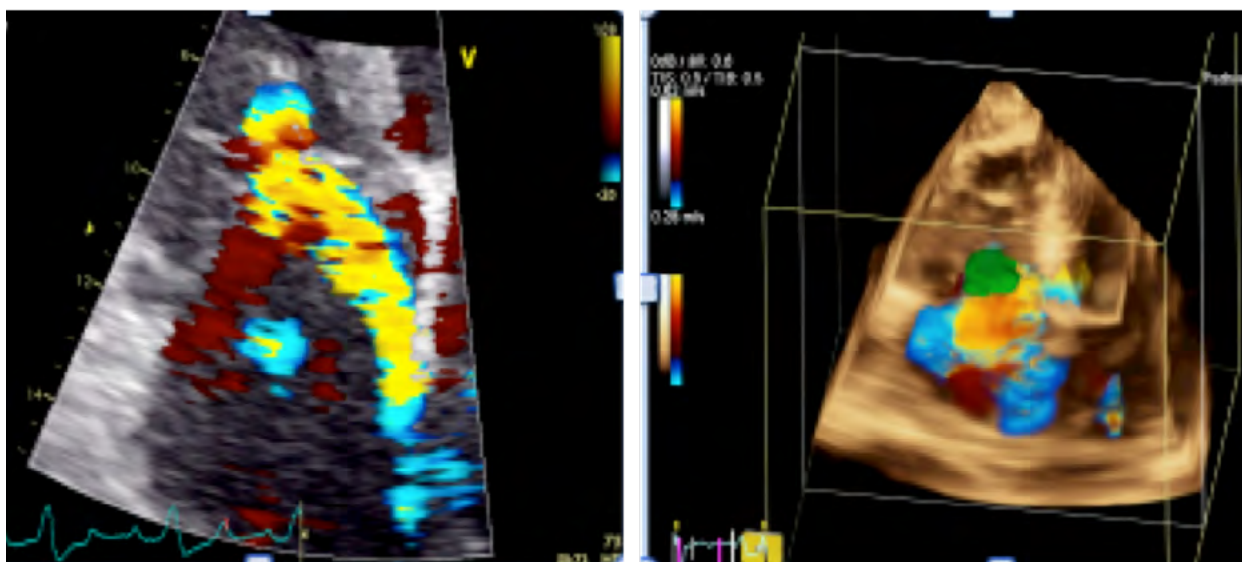
Severitatea RT secundare are impact atât pe mortalitate cât și pe riscul de spitalizare al pacienților.<sup>27</sup> O meta-analiză recentă a arătat o creștere de 2,56 ori a riscului de mortalitate și de 1,73 ori a riscului de internare pentru insuficiență cardiacă la pacienții cu RT moderat-severă, independent de gradul de disfuncție de VD sau de hipertensiune arteriala pulmonară.<sup>28</sup> De aceea, metodele imagistice noi își propun să optimizeze cuantificarea severității RT secundare și a impactului său pe cordul drept, să stabilească momentul optim de corecție al valvulopatiei și să monitorizeze într-un mod eficient pacienții peri- și post- intervențional.<sup>27,28</sup>

### 1. Ecocardiografia.

Ghidurile în vigoare recomandă utilizarea ecocardiografiei 2D pentru a clasifica RT secundară, care oferă: 1) informații despre anomaliile structurale ale aparatului tricuspidian; 2) măsurători ale inelului tricuspidian; 3) analiza funcției VD și PAPs; 4) parametri calitativi, semi-cantitativi și cantitativi de cuantificare a severității RT.<sup>29</sup>

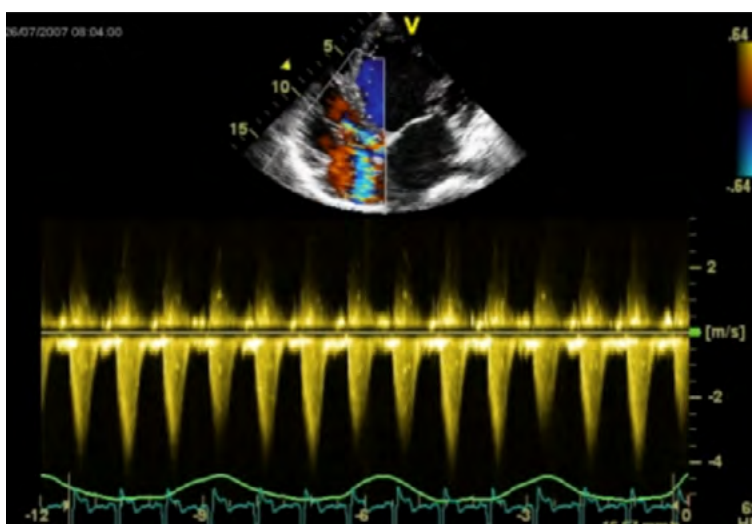
Prin ecocardiografie 2D se măsoară vena contracta și PISA radius (Figura 4) și se estimează aria efectivă a orificiului regurgitant (EROA) și volumul regurgitant, în funcție de care este cuantificată severitatea RT secundare. Estimarea EROA și a volumului regurgitant se face prin asumția că orificiul regurgitant este simetric, iar PISA este uniformă și hemieliptică, ceea ce nu corespunde în realitate unei geometrii complexe și intens variabile a foițelor VT. Măsurarea ariei venei contracte, a volumului real al PISA și al ariei orificiului regurgitant și volumului regurgitant prin intermediul ecocardiografiei 3D (Figura 5) permite o reclasificare a severității RT.<sup>30</sup> Date suplimentare sunt necesare pentru a stabili valoarea prognostică a acestor măsurători, validate doar în studii până în prezent. Mai mult, RT secundară este o entitate dinamică, care se modifică cu frecvența cardiacă și respiratorie.<sup>29,30</sup> (Figura 6) Deși nu există încă date prognostice, în prezent se recomandă evaluarea severității RT în inspir (Figura 6) și la frecvență cardiacă controlată.

În ecocardiografia 2D, diametrul inelului tricuspidian se măsoară în secțiune apical 4 camere



**Figura 5. Măsurători ale PISA prin ecocardiografie 2D (A) și ecocardiografie 3D (B).**

Prin ecografie 2D se măsoară raza PISA și se estimează aria orificiului regurgitant și a volumului regurgitant, în schimb ce prin ecografie 3D se măsoară efectiv volumul PISA și se derivă aria orificiului regurgitant și a volumului regurgitant.



**Figura 6. Variația jetului de regurgitare tricuspidiană cu mișcările respiratorii pe imagine de ecografie Doppler 2D, asociată cu traseu ECG și curba respiratorie.**

Se observă creșterea vitezei maxime și a intensității anvelopei de regurgitare tricuspidiană în timpul inspirului.

dedicată cavităților drepte (Figura 2A) și este considerat dilatat la valori  $>40$  mm sau  $> 21\text{mm}/\text{m}^2$  (indexat).<sup>29</sup> Ținând cont de forma complexă a inelului tricuspidian, ecocardiografia 3D aduce informații suplimentare, cunoscut fiind faptul că RT secundară se asociază cu un inel mai dilatat, circular, mai plat și cu scurtare scăzută față de cel normal.<sup>29</sup> În plus, ecografia 3D permite cuantificarea volumului de tethering al VT, un predictor mai bun pentru

severitatea RT secundare comparativ cu distanța de coaptare sau aria de coaptare a VT, măsurate în ecografie 2D.<sup>29</sup>

Impactul RT asupra dimensiunilor și funcției cavităților cardiace trebuie de asemenea evaluat, deoarece remodelarea AD și VD contribuie la progresia RT secundare, iar disfuncția de VD are prognostic nefavorabil atât în cadrul evoluției naturale a bolii, cât și în cazul procedurilor chirurgicale sau

intervenționale, independent de disfuncția cordului stâng.<sup>18-20</sup> În plus, la pacienții cu RT severă, analiza remodelării și disfuncției de VD și AD este esențială pentru a stabili momentul oportun pentru intervenție. Forma complexă a VD îl face dificil de analizat doar prin metode imagistice 2D. Ca atare, ecocardiografia 3D permite măsurarea volumelor și a fracției de ejeție (FE) a VD, oferind valori similare cu cele cuantificate prin RM cardiacă (Figura 3). Astfel, FEVD <45% diagnostichează disfuncția de VD, iar scăderea acesteia sub valoarea de 30% se asociază cu prognostic nefavorabil și este considerată disfuncție sistolică severă de VD.<sup>32,33</sup>

**2. Tomografia computerizată cardiacă** oferă detalii despre dimensiunea inelului tricuspidian, mușchii papilari și bandelele moderatoare<sup>8</sup>. TC cardiacă ajută la stabilirea dimensiunii protezelor tricuspidiene și permite măsurarea distanței dintre inelul tricuspidian și originea arterei coronare drepte, necesară în cadrul manevrelor intervenționale pentru a evita compresia coronariană și ischemia miocardică secundară implantului prostetic.<sup>8,11</sup> Mai mult, prin TC cardiacă se caracterizează și abordul vascular procedural.<sup>8</sup> Prin urmare, TC este indicată la pacienții cu RT secundară pentru pregătire preintervențională.<sup>8,11</sup> Această investigație imagistică are însă limitarea iradierii și a utilizării substanței de contrast cu potențial nefrototoxic, mai ales la pacienții diabetici și cu boală renală cronică.<sup>8</sup>

### **3. Rezonanța magnetică cardiacă.**

Severitatea RT secundare poate fi cuantificată și prin RM cardiacă, mai ales la pacienții la care imaginile ecografice sunt dificile sau ecografia oferă informații discrepante, prin măsurarea ariei jetului de RT în interiorul AD<sup>12</sup>. RM cardiacă este metoda imagistică „de aur” pentru evaluarea volumelor și a FEVD și este indicată mai ales la pacienții cu RT secundară la care este necesară caracterizarea tisulară și a tulburărilor regionale de cinetică parietală a VD<sup>8,12</sup>. În plus, RM cardiacă aduce informații utile pentru anatomia vasculară extracardiacă și, în unele

cazuri, ajută la elucidarea etiologiei RT<sup>8</sup>. Ea are limitarea unei rezoluții spațiale suboptimale pentru analiza foițelor valvulare subțiri și translucide ale VT și nu poate fi utilizată la pacienții cu dispozitive cardiace sau proteze cu componente metalice.<sup>8,11,12</sup>

## **Concluzii**

Interesul pentru patologia tricuspidiană a crescut în ultima decadă, mai ales prin prisma prognosticului natural nefavorabil și al dezvoltării de metode noi intervenționale, cu potențial de a ameliora evoluția bolii. În acest context, metodele imagistice sunt necesare pentru o evaluare detaliată a aparatului valvular tricuspidian și a etiologiei și severității regurgitării tricuspidiene, pentru a stabili momentul oportun și ghidajul manevrelor chirurgicale și intervenționale. Anatomia complexă a aparatului tricuspidian și a VD explică necesitatea evaluării imagistice multimodale a acestora. Ecocardiografia 3D are rolul de a analiza morfologia și geometria aparatului tricuspidian, stabilirea etiologiei și severității RT, și măsurarea volumelor și a funcției cavităților cardiace drepte. TC cardiacă este metoda imagistică recomandată preintervențional la pacienții potențial candidați pentru corecția RT, cu sau fără contraindicație pentru efectuare de RM cardiacă. RM cardiacă este utilă la pacienții cu imagine ecografică dificilă, în cazul datelor discrepante sau când e necesară caracterizarea tisulară a VD.

## **Bibliografie**

1. Q Tri HH, Vinh PN. Progression of tricuspid regurgitation after mitral valve replacement for rheumatic heart disease. *J Heart Valve Dis.* 2017;26:290-4.
2. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:1185-94.
3. Muraru D, Mihaila-Baldea S, Badano LP. Transcatheter tricuspid valve replacement: taking it one step further. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:158-60.
4. Gurvitch R, Cheung A, Ye J, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed surgical bioprosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2196-209.



5. Aboulhosn J, Cabalka AK, Levi DS, et al. Transcatheter valve-in-ring implantation for the treatment of residual or recurrent tricuspid valve dysfunction after prior surgical repair. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:53-63.
6. Filipoiu F, Ginghina C. Notiuni de anatomie a cordului in Mic tratat de cardiologie Editia a II-a. sub redactia Ginghina C. Ed Academiei Romane, 2017;18-21.
7. Addetia K, Muraru D, Guta AC, et al. The normal tricuspid valve in Textbook of three-dimensional echocardiography Editia a II-a. sub redactia Badano L, Lang R, Muraru D. Ed Springer. 2019;249-62.
8. Caravita S, Figliozzi S, Florescu DR, et al. Recent advances in multimodality imaging of the tricuspid valve. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18:1069-81.
9. Muraru D, Caravita S, Guta AC, et al. Functional tricuspid regurgitation and atrial fibrillation: which comes first, the chicken or the egg? CASE (Phila). 2020;4:458-63.
10. Badano LP, Caravita S, Rella V, et al. The added value of 3-Dimensional echocardiography to understand the pathophysiology of functional tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:683-9.
11. Khalique OK, Cavalcante JL, Shah D, et al. Multimodality imaging of the tricuspid valve and right heart anatomy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:516-31.
12. Hahn RT, Badano LP, Bartko PE, et al. Tricuspid regurgitation: recent advances in understanding pathophysiology, severity grading and outcome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23:913-29.
13. Wang TKM, Unai S, Xu B. Contemporary review in the multi-modality imaging evaluation and management of tricuspid regurgitation. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11:804-17.
14. Volpato V, Badano LP, Figliozzi S, et al. Multimodality cardiac imaging and new display options to broaden our understanding of the tricuspid valve. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36:513-24.
15. Pappalardo OA, Votta E, Selmi M, et al. 4D MDCT in the assessment of the tricuspid valve and its spatial relationship with the right coronary artery: A customized tool based on computed tomography for the planning of percutaneous procedures. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020;14:520-3.
16. Zhu Y, Bao Y, Zheng K, et al. Quantitative assessment of right ventricular size and function with multiple parameters from artificial intelligence-based three-dimensional echocardiography: A comparative study with cardiac magnetic resonance. *Echocardiography*. 2022;39:223-32.
17. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. ESC/EACTS Scientific Document Group. *Eur Heart J*. 2022;43:561-632.
18. Messika-Zeitoun D, Verta P, Gregson J, et al Impact of tricuspid regurgitation on survival in patients with heart failure: a large electronic health record patient-level database analysis. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1803-13.
19. Benfari G, Antoine C, Miller WL, et al. Excess mortality associated with functional tricuspid regurgitation complicating heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2019;140:196-206.
20. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, et al. Burden of tricuspid regurgitation in patients diagnosed in the community setting. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:433-42.
21. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl et al. Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2998-3008.
22. Florescu DR, Muraru D, Florescu C, et al. Right heart chambers geometry and function in patients with the atrial and the ventricular phenotypes of functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23:930-40.
23. Muraru D, Addetia K, Guta AC, et al. Right atrial volume is a major determinant of tricuspid annulus area in functional tricuspid regurgitation: a three-dimensional echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22:660-9.
24. Badano LP, Muraru D. Categorical grading of the severity of tricuspid regurgitation and its association to patients' outcome. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:1096-8.
25. Guta AC, Badano LP, Tomaselli M, et al. The pathophysiological link between right atrial remodeling and functional tricuspid regurgitation in patients with atrial fibrillation: a three-dimensional echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34:585-94.e1.
26. Muraru D, Guta AC, Ochoa-Jimenez RC, et al. functional regurgitation of atrioventricular valves and atrial fibrillation: an elusive pathophysiological link deserving further attention. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33:42-53.
27. Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, et al Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;2:157-65.
28. Wang TKM, Griffin BP, Miyasaka R, et al. Isolated surgical tricuspid repair versus replacement: meta-analysis of 15 069 patients. *Open Heart*. 2020;7:e001227.
29. Badano LP, Hahn R, Rodríguez-Zanella H, et al. Morphological assessment of the tricuspid apparatus and grading regurgitation severity in patients with functional tricuspid regurgitation: thinking outside the box. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:652-64.
30. Velayudhan DE, Brown TM, Nanda NC, et al. Quantification of tricuspid regurgitation by live three-dimensional transthoracic echocardiographic measurements of vena contracta area. *Echocardiography*. 2006;23:793-800.
31. Muraru D, Badano LP, Nagata Y, et al. Development and prognostic validation of partition values to grade right ventricular dysfunction severity using 3D echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21:10-21.
32. Surkova E, Muraru D, Genovesi D, et al. Relative prognostic importance of left and right ventricular ejection fraction in patients with cardiac diseases. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:1407-15.e3.

# Noutăți în terapia farmacologică a hipertensiunii arteriale

Mihaela HORUMBĂ<sup>1</sup>, Ana-Maria VINTILĂ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic Colțea, București

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

Hipertensiunea arterială reprezintă unul dintre factorii de risc cardiovascular majori, fiind un contributor semnificativ la morbi-mortalitatea cardiovasculară în lumea întreagă. Deși cunoscută de multă vreme, ușor de diagnosticat și aparent ușor de tratat prin utilizarea unui arsenal bogat de antihipertensive existente pe piața farmaceutică, hipertensiunea arterială rămâne adesea necontrolată. În acest context, se conturează nevoia de implementare a unor noi strategii antihipertensive, care prin eficiență, tolerabilitate, ușurință în administrare și protecție a organelor țintă să constituie premisele unui control superior al acestei afecțiuni care generează milioane de decese anual.

## Combinatia sacubitril/valsartan și hipertensiunea arterială

Asocierea inhibitor de neprilizină cu blocant al receptorului angiotensinei (ARNI) acționează atât asupra sistemului renina-angiotensină-aldosteron (SRAA) cât și asupra sistemului peptidelor natriuretice, iar reprezentantul acestei clase terapeutice, sacubitril/valsartan, a devenit tratamentul de prima linie în insuficiența cardiacă cu fracție de

ejecție redusă. În urma studiilor publicate în ultimii ani, s-a pus problema dacă nu cumva combinația sacubitril/valsartan ar putea fi mai eficientă în a controla valorile tensionale decât blocanții clasici ai SRAA<sup>1</sup>.

În 2022, Rakugi *et al.* a publicat un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb cu scopul de a evalua comparativ sacubitril/valsartan cu olmesartan din punct de vedere al eficienței și siguranței în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale (HTA)<sup>2</sup>. Criteriile de includere presupuneau vârsta  $\geq 20$  ani și HTA sistolică ușoară sau moderată (pacienți hipertensivi, tratați timp de cel puțin 4 săptămâni anterior includerii, cu valori tensionale sistolice medii  $\geq 150$ mmHg, dar  $< 180$ mmHg la randomizare și  $\geq 140$ mmHg și  $< 180$ mmHg la prima vizită). Au mai fost incluși și pacienții nou-diagnosticați cu HTA, dar și cei cu istoric de HTA, dar fără tratament antihipertensiv în ultimele 4 săptămâni și valori tensionale sistolice  $\geq 150$ mmHg și  $< 180$ mmHg. Au fost excluși însă pacienții cu HTA severă (TAd $\geq 110$ mmHg, TAs $\geq 180$ mmHg) sau HTA secundară, cei cu istoric de angioedem, accident vascular cerebral (AVC) constituit sau tranzitor,

infarct miocardic (IM), bypass aorto-coronarian, intervenții coronariene percutane în ultimele 12 luni, gravidele și lăuzele.

După screening, tratamentul antihipertensiv a fost întrerupt (brusc sau progresiv), iar toți pacienții au primit placebo timp de 2-4 săptămâni pentru ca ulterior să fie randomizați în unul dintre cele 3 brațe de tratament: sacubitril/valsartan 200mg (49/51 mg x 2/zi), sacubitril/valsartan 400mg (97/103mg x 2/zi) – după 1 săptămână de sacubitril/valsartan 200mg și olmesartan 20mg. Perioada de urmărire a fost de 8 săptămâni.

Studiul a înrolat 1161 de pacienți cu predominanță masculină (70,5% bărbați), cu vârsta medie 58,7 ani – 32.9% din numărul total cu vârste  $\geq 65$  de ani. Combinația sacubitril/valsartan s-a demonstrat a fi superioară tratamentului cu olmesartan pe seama unei scăderi mai importante a valorilor TAs (în săptămâna 8: 5.01mmHg diferență între sacubitril/valsartan 200mg și olmesartan, respectiv 6.97mmHg între sacubitril/valsartan 400mg și olmesartan). Diferențele s-au menținut și în ceea ce privește valorile TAd și presiunea pulsului, cu o scădere mai importantă a valorilor pentru doza de sacubitril/valsartan 400mg. Diferențele de TAs s-au păstrat și pentru subgrupuri definite în funcție de vârstă ( $\geq$  sau  $< 65$  ani), cu reduceri mai importante în cazul pacienților vârstnici. Atingerea țintelor terapeutice de TA a fost obținută într-un procent mai mare la pacienții din brațul sacubitril/valsartan 400mg, în vreme ce procentele au fost similare pentru brațele sacubitril/valsartan 200mg și olmesartan. Incidența efectelor adverse a fost similară.

**Concluzia studiului:** tratamentul cu sacubitril/valsartan a fost eficient și a produs o scădere a valorilor tensionale superioară într-o cohorta de pacienți japonezi cu HTA ușoară sau moderată.

**Limitările studiului:** autorii consideră că tratamentul cu ARNI ar putea fi mai eficient la populațiile asiatice având în vedere consumul mai crescut de sare; în plus, evaluarea TA s-a limitat la

măsurătorile din cabinet, astfel încât beneficiile ARNI asupra controlului TA pe 24h și a evenimentelor cardiovasculare și renale rămân de elucidat.

Tot în 2022, Malik *et al.* a publicat o meta-analiză asupra siguranței și eficienței sacubitril/valsartan în tratamentul hipertensiunii arteriale<sup>3</sup>. Au fost evaluate 11 trialuri clinice randomizate cu grup-control (RCT) însumând 6028 pacienți, iar combinația sacubitril/valsartan, indiferent de doză, s-a arătat superioară sartanului cu care a fost comparată, fără că evenimentele adverse să fie mai numeroase (chiar comparativ cu placebo).

**Concluzia studiului:** sacubitril/valsartan este mai eficient în tratamentul hipertensiunii arteriale în comparație cu sartanii, însă sunt necesare studii adiționale care să certifice dacă pe termen lung aceasta scădere a valorilor tensionale se traduce și printr-o scădere a morbi-mortalității. Sacubitril/valsartan pentru HTA rezistentă

Studii recente ridică o ipoteză conform căreia sacubitril/valsartan ar putea fi utilizat ca tratament în cazul pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă, cu sau fără terapie adițională cu antagoniști de mineralocorticoizi (MRA)<sup>4</sup>.

Un studiu publicat în 2021 de Jackson *et al.* a efectuat o analiză post-hoc a unei subpopulații a studiului PARAGON-HF: pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată și hipertensiune arterială aparent rezistentă<sup>5</sup>. Au fost evaluați 731 pacienți cu HTA aparent rezistentă (TAs $\geq$ 140mmHg sub tratament cu valsartan, blocant al canalelor de calciu și diuretic), dintre care 135 pacienți cu HTA aparent rezistentă la MRA (TAs $\geq$ 140mmHg sau TAs $\geq$ 135mmHg la diabetici, sub tratament cu cele 3 clase, dar și un inhibitor de mineralocorticoizi). Criteriile de includere presupuneau fracție de ejeție a ventriculului stâng  $\geq 45\%$  cu clasa funcțională NYHA II-IV, nivel seric crescut al peptidelor natriuretice atriale, boală cardiacă structurală dovedită și tratament anterior cu diuretic. Au fost excluși pacienții cu TAs $>$ 180mmHg, TAs $<$ 110mmHg,

RFG < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> sau hiperpotasemie (> 5,2 mmol/l). Mai mult, pacienții cu valori tensionale sistolice în intervalul 150-180 mmHg au fost excluși dacă nu erau deja în tratament cu 3 clase antihipertensive. După înrolare, pacienții au primit secvențial tratament cu valsartan 80 mg x 2/zi, apoi sacubitril/valsartan 49/51 mg x 2/zi; pacienții au fost randomizați într-unul dintre cele 2 brațe ale studiului (valsartan 160 mg x 2/zi sau sacubitril/valsartan 97/103 mg x 2/zi) dacă nu s-a decelat hipotensiune în perioada de *run-in*. Au fost investigate profilul de siguranță al sacubitril/valsartan, precum și eficacitatea în reducerea valorilor tensionale, iar perioada de urmărire a fost de 35 de luni.

Rezultatele au arătat o scădere a valorilor tensionale sistolice între finalul perioadei de *run-in* cu valsartan 80 mg x 2/zi și finalul perioadei de *run-in* cu sacubitril/valsartan 49/51 mg x 2/zi. După randomizare, valorile TA în brațul cu sacubitril/valsartan 97/103 mg x 2/zi s-au menținut scăzute, spre deosebire de brațul valsartan 160 mg x 2/zi unde valorile au crescut peste nivelul înregistrat la randomizare, dar s-au menținut mai scăzute decât cele înregistrate la finalul perioadei de *run-in* cu valsartan 80 mg x 2/zi. Aceste diferențe s-au înregistrat atât în grupul pacienților cu HTA aparent rezistentă, cu sau fără MRA. Atingerea valorilor țintă de TAs s-a obținut într-un procent mai mare în brațul sacubitril/valsartan, indiferent de prezența sau absența MRA. Mai mult, pacienții cu HTA aparent rezistentă la MRA au atins într-un procent mai mare (43,6% vs 28,4%) țintele terapeutice. În ceea ce privește reacțiile adverse, hipotensiunea arterială a fost mai frecvent întâlnită în brațul sacubitril/valsartan, iar creșterea creatininei și a potasiului seric în brațul valsartan.

**Concluziile studiului:** sacubitril/valsartan ar putea fi util în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de eiecție prezervată și valori tensionale necontrolate sub tratament cu 3

clase de antihipertensive cu sau fără inhibitori de receptor de mineralocorticoizi.

**Limitările studiului:** având în vedere criteriile de excludere ale studiului PARAGON-HF (pacienți cu TAs > 180 mmHg sau cu RFG < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), datele obținute din acest studiu nu pot fi extrapolate la pacienții cu HTA severă sau cu disfuncție renală.

Un alt studiu publicat în 2021, pe un număr mult mai mic de pacienți, a evaluat siguranța și eficiența sacubitril/valsartan în tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente pe un lot de pacienți dializați<sup>6</sup>. Studiul a fost unicentric și prospectiv și a înrolat pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 75 de ani, hemodializă de peste 6 luni, HTA rezistentă (TAs ≥ 140 mmHg sub cel puțin 3 clase de antihipertensive sau < 140 mmHg sub ≥ 4 clase de antihipertensive). Criteriile de excludere au fost HTA severă (TAs la domiciliu ≥ 180 mmHg), sindrom coronarian acut sau AVC în ultimele 3 luni, disfuncție hepatică cronică (inclusiv ciroză hepatică), insuficiență respiratorie, neoplazie, speranță de viață sub 3 luni, patologie psihiatrică, tuberculoză activă, sarcină, alăptare. Pacienții au întrerupt medicația cu ACEI/sartan cu 72h înainte de administrarea sacubitril/valsartan.

Inițial, pacienții au primit sacubitril/valsartan 24/26 mg x 2/zi timp de 1 săptămână, ulterior 49/51 mg x 2/zi dacă nu s-a atins ținta de 140 mmHg. Pacienții au fost urmăriți timp de 12 săptămâni. S-au urmărit valorile TA, NT-proBNP, lucrul mecanic miocardic, toleranța la efort și calitatea vieții, dar și efectele adverse. Au fost înrolați un număr de 18 pacienți cu vârste cuprinse între 34 și 64 de ani. Valorile tensionale sistolice și diastolice au scăzut semnificativ față de înrolare (22,4 mmHg TAs și 8,3 mmHg TAd), la fel și valoarea NT-proBNP și s-au ameliorat calitatea vieții și toleranța la efort. Strain-ul global longitudinal al ventriculului stâng (LVGLS) a scăzut semnificativ și a existat o tendință în ameliorarea fracției de eiecție, dar fără atingerea

semnificației statistice. Nu au fost înregistrate efecte adverse semnificative, deși 2 pacienți au dezvoltat hipotensiune arterială simptomatică prin ameteală post-dializă – ameliorată prin scăderea dozei de sacubitril/valsartan.

**Concluzia studiului:** sacubitril/valsartan este sigur și eficient în controlul hipertensiunii arteriale rezistente și poate îmbunătăți calitatea vieții la pacienții dializați indiferent de greutatea uscată, prezența anemiei sau parametrii de dializă.

## Inhibitorii de SGLT2 și hipertensiunea arterială

### *Canagliflozin – studiul CREDENCE*

Rolul inhibitorilor de SGLT2 (co-transportorul de sodiu – glucoza 2) a fost studiat anterior la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și funcție renală normală, cu rezultate bune – scăderea valorilor TA prin scăderea volemiei secundar natriurezei și diurezei osmotice<sup>7</sup>. Mai mult, studiul CREDENCE<sup>8</sup> (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation), multicentric (695 situri în 34 de țări), dublu-orb, randomizat și placebo-controlat, publicat în 2019, a evaluat efectul canagliflozin la pacienți cu diabet zaharat (DZ) tip 2 și boală cronică de rinichi (BCR). Conform criteriilor de excludere, nu au fost incluși pacienți cu BCR non-diabetică, DZ tip 1, tratament preexistent cu mineralocorticoizi, istoric de dializă sau transplant renal, cu valori TA sever crescute, necontrolate în ultimele 2 săptămâni anterior înrolării (TAs  $\geq$  180mmHg sau TAd  $\geq$  100mmHg). Toți pacienții au fost tratați cu un inhibitor al SRAA în doza maximă tolerată timp de cel puțin 4 săptămâni anterior înrolării; ulterior, toți pacienții au primit placebo timp de 2 săptămâni, pentru că apoi să fie randomizați în unul dintre cele 2 brațe: canagliflozin 100mg sau placebo. Pacienții incluși aveau vârste  $\geq$  30 ani, diagnostic preexistent de DZ tip 2 cu hemoglobină glicozilată (HbA1c) 6,5-12%, și BCR cu rată de filtrare

glomerulară (RFG) 30-90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> și albuminurie 0,3-5g/g creatininurie.

În 2021 s-a publicat analiza post-hoc a studiului CREDENCE cu rolul de a investiga mai pe larg efectul canagliflozin asupra TA prin stratificarea populației de studiu în funcție de valoarea TA la inițiere (<130mmHg, 130-140mmHg, 140-150mmHg,  $\geq$ 150mmHg), numărul de clase antihipertensive incluse în schema de tratament (inhibitor SRAA, blocant de canal calcic, beta-blocant, diuretic, antiadrenergic central, antiadrenergic periferic, medicație strict vasodilatatoare), precum și istoricul de HTA rezistentă<sup>9</sup> (TAs  $\geq$ 130mmHg sau TAd  $\geq$ 80mmHg sub tratament cu  $\geq$ 3 clase de antihipertensive, inclusiv diuretic). Subanaliza a urmărit parametrii legați de disfuncția renală (necesar cronic de dializă, transplant renal, RFG<15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, dublarea creatininei serice, deces de cauza renală sau cardiovasculară), scăderea TAs cu >5mmHg în săptămâna 3, scăderea TAs susținută, atingerea țintelor TA, necesarul de inițiere a unor noi terapii antihipertensive. Din punct de vedere al evenimentelor cardiovasculare urmărite amin-tim: decesul de cauza cardiovasculară, IM nonfatal, AVC nonfatal, spitalizarea pentru insuficiență cardiacă și decesul de orice cauză. Au fost înregistrate și reacțiile adverse (hipovolemie, injurie acută a rinichiului, amputații, fracturi). Urmărirea a avut o durată mediană de 2,6 ani.

Studiul CREDENCE a inclus 4401 pacienți cu DZ tip 2 și BCR dintre care 3361 (76,4%) cu valori TA  $\geq$  130mmHg au fost incluși în analiza post-hoc; dintre aceștia, 1371 (31,2%) aveau HTA rezistentă. La prima vizită (săptămâna 3), pacienții aflați în tratament cu canagliflozin au înregistrat reducerea TAs (-3,5mmHg) comparativ cu grupul control; reducerea cu >5mmHg față de TA de la înrolare s-a înregistrat la 40% dintre pacienții tratați cu canagliflozin comparativ cu 31% din cei cu Placebo, iar reducerea TA s-a menținut pe toată durata studiului. Procentul pacienților care a atins valoarea TA

țintă (TAs < 130 mmHg) a fost mai mare în brațul canagliflozin. Pacienții cu placebo (61,3% vs 39,8%) au necesitat augmentarea tratamentului antihipertensiv. Riscul de apariție a evenimentelor renale sau cardiovasculare a fost mai mic la pacienții tratați cu canagliflozin, indiferent de subgrupul analizat.

**Concluzia studiului:** canagliflozin duce la o scădere promptă și susținută a valorilor TA, conferind nefro- și cardioprotecție pacienților cu DZ tip 2 și BCR, indiferent de valoarea de pornire a TA, numărul de clase de medicamente antihipertensive sau istoricul de HTA rezistentă.

**Limitările studiului<sup>10</sup>:** unul dintre criteriile de excludere ale studiului CREDENCE a fost tratamentul cu mineralocorticoizi, astfel că sunt necesare studii adiționale pentru evaluarea beneficiului SGLT2 la pacienții cu HTA rezistentă.

### **Empagliflozin**

În 2022, Cheng *et al.* a publicat un studiu dublu-orb, placebo-controlat care urmărea efectul empagliflozin asupra valorilor TA la o cohortă de pacienți cu HTA și DZ tip 2<sup>11</sup>. Criteriile de excludere au fost glicemia a jeun  $\geq 240$  mg/dl, TAs la cabinet  $\geq 180$  mmHg sau TAd  $\geq 110$  mmHg, diagnostic/suspiciune de HTA secundară, HTA malignă, diagnostic/istoric de retinopatie sau encefalopatie hipertensivă, disfuncția renală (RFG-MDRD  $\leq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) și disfuncția hepatică (ALT, AST, GGT > 3 x valoarea normală), istoric de sindrom coronarian acut, AVC constituit sau tranzitor. Un număr de 124 de pacienți au fost randomizați în 2 brațe: empagliflozin 25mg/zi, respectiv placebo pentru o perioadă de 12 săptămâni. Pacienții au fost evaluați prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe 24h (MAATA), măsurarea TA la cabinet, evaluarea funcției endoteliale (prin dilatarea mediată de flux a arterei brahiale - FMD) și a rigidității vasculare (*arterial stiffness*, prin viteza unde de puls la nivelul arterei carotide - cPWV) la înrolare și în săptămâna 12.

Pacienții incluși erau de etnie chineză și au avut vârste cuprinse între 65 și 80 de ani, cu IMC  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup>, HbA1c 7-10% și TAs 140-179 mmHg sau TAd 90-109 mmHg. Tratamentul antihipertensiv și antidiabetic anterior s-a menținut neschimbat pe parcursul studiului. La sfârșitul celor 12 săptămâni, diferența TAs pentru MAATA și respectiv TA la cabinet a fost de 8,14 mmHg și 6,27 mmHg, iar pentru TAd 5,27 mmHg și 4,47 mmHg, în favoarea brațului aflat în tratament cu empagliflozin. Hipoglicemia și infecțiile genitale au fost mai frecvente pentru empagliflozin, în vreme ce infecțiile de tract urinar au avut frecvențe asemănătoare.

**Concluzia studiului:** scăderea semnificativă a valorilor TA sub tratament cu empagliflozin într-o populație de chinezi vârstnici cu HTA și DZ tip 2; acest efect a fost considerat secundar ameliorării funcției endoteliale și a rigidității vasculare.

### **Dapagliflozin**

O lucrare publicată de Papadopoulou *et al.* în 2021 a investigat, printr-un studiu dublu-orb, randomizat, Placebo-controlat, efectul dapagliflozin asupra TA la pacienții cu DZ tip 2<sup>12</sup>. Au fost evaluate valorile TA ambulatorii la pacienți diabetici aflați în tratament cu metformin, sulfoniluree, inhibitor DPP-4, insulină sau terapie combinată. Perioada de urmărire a fost de 12 săptămâni, iar pacienții au fost evaluați prin monitorizarea TA pe 24h la includere și la final.

Au fost evaluați 85 de pacienți adulți, cu caracteristici demografice, clinice și paraclinice similare între cele două brațe. Grupul pacienților tratați cu dapagliflozin 10mg a avut o reducere mai mare a valorilor TA atât la nivel brahial cât și la nivel central, precum și o reducere mai mare a vitezei unde de puls (PWV) comparativ cu brațul Placebo.

**Concluzia studiului:** tratamentul cu dapagliflozin scade semnificativ valorile TA la nivel brahial și central, precum și viteza unde de puls.

## Finerenona – nou mineralocorticoid în tratamentul hipertensiunii arteriale

În ultimii ani au fost publicate 3 studii mari în legătură cu finerenona, un antagonist selectiv al receptorului de mineralocorticoizi: FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD și FIDELIO, cu aplicații în reducerea evenimentelor cardiovasculare și renale la pacienții cu DZ și BCR<sup>13</sup>. În 2021, Kolkhof *et al.* a publicat o lucrare ce evalua efectul nefro- și cardioprotector al asocierii finerenonă/empagliflozin într-o cohortă de șoareci transgenici<sup>14</sup>. Au fost evaluate 4 brațe: placebo, finerenonă, empagliflozin și combinația finerenonă/empagliflozin cu doză mică. La finele studiului, supraviețuirea maximă (93%) a fost în rândul șoarecilor tratați cu combinația fixă prin scăderea promptă, susținută a proteinuriei, mai mare decât suma părților, în timp ce monoterapia a ameliorat proteinuria în relație dependentă de doză. În plus, tratamentul combinat a dus la scăderea semnificativă a creatininei și acidului uric seric după 6 săptămâni, și a valorilor TAS după 5 săptămâni, iar ameliorarea fibrozei cardiace sau renale a fost superioară monoterapiei.

**Concluzia studiului:** combinația finerenonă/empagliflozin conferă cardio și renoprotecție încă din fazele preclinice ale leziunilor induse de HTA, iar efectul asupra proteinuriei, creatininei, fibrozei și mortalității sugerează un rol important în tratamentul patologiei cardio-renale.

## Combinăția fixă cu 4 substanțe active (Quadpill) – studiul QUARTET

Studiul QUARTET publicat în 2021 în *The Lancet* a fost un studiu de fază III, multicentric, dublu-orb, randomizat și placebo-controlat utilizând o combinație fixă de 4 substanțe active pentru tratamentul HTA<sup>15,16</sup>. Studiul a înrolat adulți hipertensivi din Australia, netratați sau aflați în monoterapie. Pacienții au fost randomizați în 2 brațe de tratament: quadpill cu irbesartan 37,5mg, amlodipină

1,25mg, indapamid 0,625mg și bisoprolol 2,5 mg și grupul control în monoterapie cu irbesartan 150mg. Protocolul a permis escaladarea terapiei (amlodipina 5mg) în oricare dintre brațe dacă nu se atinge valoarea țintă TA.

Studiul a evaluat diferența după 12 săptămâni a valorilor TAS de cabinet (evaluate în absența personalului medical pentru a elimina efectul de „halat alb”) între cele 2 brațe. În plus, au fost urmărite: controlul TA (valoare <140/90mmHg la monitorizarea la cabinet), siguranța și tolerabilitatea tratamentului. Mai mult, un subgrup al cohortei a fost urmărit timp de 12 luni pentru evaluarea efectelor pe termen lung.

Rezultatele au arătat că pentru cei 591 pacienți înrolați (300 în brațul quadpill, 291 în grupul control), cu vârstă medie de 59 ani și predominanță masculină (60%) și caucaziană (82%), s-a obținut, după 12 săptămâni de tratament, un control mai bun al valorilor TA în brațul tratat cu quadpill (76% vs. 58%,  $p < 0.0001$ ). Astfel, un procent mai mare dintre pacienții grupului control (40%) au necesitat escaladarea terapiei antihipertensive comparativ cu brațul quadpill (15%), iar valorile TAS au fost în medie cu 6,9mmHg mai mici în brațul de intervenție. În ceea ce privește subgrupul urmărit timp de 12 luni, la finalul perioadei de studiu, pacienții din brațul de intervenție aveau valori TAS cu 7,7mmHg mai mici, iar procentul celor cu valori TA controlate era mai mare (81% vs. 62%). Rata de evenimente adverse severe a fost discret mai mare numeric în brațul de intervenție (3% - 7 evenimente vs. 1% - 3 evenimente la 12 săptămâni, 7.3% - 15 evenimente vs. 6.6% - 14 evenimente la 12 luni). Nu au existat evenimente adverse de tipul sincopei, căderilor sau injuriei renale acute.

**Concluzia studiului:** combinația cvadruplă fixă a permis atingerea și menținerea controlului TA într-o proporție mai mare decât monoterapia cu irbesartan cu sau fără adăugarea amlodipinei pe parcursul celor 12 săptămâni de urmărire.

**Limitările studiului:** deși este vorba despre un studiu multicentric, pacienții au fost înrolați strict de pe teritoriul Australiei, urmând ca efectul să fie evaluat și pe altă populație prin studiul QUARTET USA; este de menționat faptul că studiul nu a urmărit apariția evenimentelor cardiovasculare.

**În concluzie,** cercetările ultimilor ani aduc speranțe în direcția obținerii unui control mai bun al tensiunii arteriale, în paralel cu protecția cardio-re-no-metabolică, prin utilizarea unor preparate precum sacubitril/valsartan, inhibitorii SGLT2 sau finerenona, deja consacrate în alte patologii (insuficiența cardiacă, boala cronică de rinichi și diabetul zaharat tip 2), precum și prin regândirea strategiei de tratament inițial, cu utilizarea combinației fixe cvadruple ce include doze mici din 4 clase terapeutice diferite, vizând astfel multiple mecanisme implicate în patogenia HTA. Sunt necesare studii suplimentare la populații variate de pacienți hipertensivi pentru a impune astfel de strategii terapeutice pe scară largă.

## Bibliografie

1. Yamamoto K and Rakugi H. Angiotensin receptor-nepilysin inhibitors: comprehensive review and implications in hypertension treatment. *Hypertension Research* 2021;44(10): 1239-1250.
2. Rakugi H, Kario K, Yamaguchi M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan versus olmesartan in Japanese patients with essential hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study. *Hypertension Research* 2022;45(5): 824-833.
3. Malik A H and Aronow W S. Efficacy of sacubitril/valsartan in hypertension. *American Journal of Therapeutics* 2022;29(3): e322-e333.
4. adic M and Cuspidi C. Sacubitril/Valsartan in the Treatment of Resistant Hypertension: Raising Star or Illusion? 2022, MDPI. p. 3081.
5. Jackson A M, Jhund P S, Anand I S, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European heart journal* 2021;42(36): 3741-3752.
6. Wang B, Wang G h, Ding X x, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on resistant hypertension and myocardial work in hemodialysis patients. *The Journal of Clinical Hypertension* 2022;24(3): 300-308.
7. Gupta R, Maitz T, Egeler D, et al. SGLT2 Inhibitors in Hypertension: Role Beyond Diabetes and Heart Failure. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2022.
8. Perkovic V, Jardine M J, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2019;380(24): 2295-2306.
9. Ye N, Jardine M J, Oshima M, et al. Blood pressure effects of canagliflozin and clinical outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease: insights from the CREDENCE trial. *Circulation* 2021;143(18): 1735-1749.
10. Kario K, Ferdinand K C, and Vongpatanasin W. Are SGLT2 inhibitors new hypertension drugs? 2021, *Am Heart Assoc.* p. 1750-1753.
11. Cheng L, Fu Q, Zhou L, et al. Effect of SGLT-2 inhibitor, empagliflozin, on blood pressure reduction in Chinese elderly hypertension patients with type 2 diabetes and its possible mechanisms. *Scientific Reports* 2022;12(1): 1-8.
12. Papadopoulou E, Loutradis C, Tzatzagou G, et al. Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Hypertension* 2021;39(4): 749-758.
13. Przezak A, Bielka W, and Pawlik A. Hypertension and Type 2 Diabetes—The Novel Treatment Possibilities. *International Journal of Molecular Sciences* 2022;23(12): 6500.
14. Kolkhof P, Hartmann E, Freyberger A, et al. Effects of finerenone combined with empagliflozin in a model of hypertension-induced end-organ damage. *American journal of nephrology* 2021;52(6): 1-11.
15. Chow C K, Atkins E R, Hillis G S, et al. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *The Lancet* 2021;398(10305): 1043-1052.
16. Chow CK, Atkins ER, Billot L, et al. Ultra-low-dose quadruple combination blood pressure-lowering therapy in patients with hypertension: The QUARTET randomized controlled trial protocol. *American Heart Journal* 2021;231: 56-67.



# Noutăți în terapia intervențională a hipertensiunii arteriale

Ștefan-Ionuț MOROI<sup>1</sup>, Ana-Maria BALAHURA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institutul pentru Boli Cardiovasculare C.C. Iliescu

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

## 1. Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA) necontrolată continuă să prezinte o contribuție majoră la morbiditatea și mortalitatea globală, în ciuda multiplelor opțiuni terapeutice farmacologice disponibile. În ultimul deceniu au fost implementate multiple măsuri pentru îmbunătățirea controlului tensiunii arteriale (TA) ce au privit dincolo de abordările convenționale ale modificării stilului de viață sau terapiei medicamentoase. Diferite terapii intervenționale au fost propuse în acest sens, vizând în principal tratamentul HTA rezistente (HTAR). Noile tehnologii se bazează în principal pe modularea sistemului nervos simpatic (SNS) ce prezintă un rol cheie în fiziopatologia HTA. În plus, intervenții alternative ce vizează hemodinamica circulatorie, fără să aibă vreun efect asupra modulării simpatică, au fost explorate la pacienți la care SNS este mai puțin relevant în perpetuarea HTA<sup>1</sup>. Abordarea invazivă pentru tratamentul HTA, spre exemplu simpatectomia toraco-lombară, a fost folosită chiar înainte de dezvoltarea terapiei antihipertensive, dar

a fost abandonată din cauza morbidității mari post-operatorii, deși la unii pacienți a redus mortalitatea cardiovasculară<sup>2</sup>.

## 2. Denervarea renală

**2.1. Generalități.** Denervarea renală (DNR) este o intervenție minim-invazivă pentru managementul HTA ce implică întreruperea mecanică (ablația) a aferențelor SNS de la nivelul arterei renale prin radiofrecvență (RF), prin ultrasunete sau injectarea perivasculară de agenți neurotoxici, cum ar fi alcoolul<sup>3</sup>.

În anul 2009 a fost publicat primul studiu asupra DNR la pacienți cu HTAR, SIMPLICITY HTN-1. Studiul a demonstrat un profil de eficacitate înalt al DNR și scăderea TA sistolice (TAS) cu până la 27 mmHg la 12 luni, fără complicații semnificative raportate<sup>4</sup>.

SIMPLICITY HTN-3 a fost primul studiu care a utilizat ca și comparator al brațului de intervenție, o procedură „sham”/”falsă”. De data aceasta nu au fost raportate diferențe semnificative la 6 luni între cele 2 grupuri de tratament din punct de vedere al scăderii TA de cabinet sau TA evaluată

prin MATA (monitorizare automată a TA pe 24h) la pacienți cu HTAR<sup>5</sup>. Diferențele dintre rezultatele acestui studiu și cele anterioare, precum și identificarea mai multor factori de confuzie (schimbări în terapia antihipertensivă a pacienților sau non-aderența post randomizare, DNR incompletă din cauza procedurii nestandardizate la acel moment, experiența variată a operatorilor<sup>6</sup>), au pus la îndoială conceptul general al DNR pentru tratamentul HTAR.

**2.2. Noutăți.** Ghidul european de management al HTA din 2019 nu recomandă DNR în afara studiilor clinice<sup>7</sup>. Totodată, opiniile experților susțin că dovezile științifice disponibile la nivelul anului 2019 au fost insuficiente pentru a stabili cu fermitate eficiența DNR bazată pe catter, dar și la fel de insuficiente pentru a declara DNR un eșec. Astfel, o serie de noi trialuri au fost concepute pentru a investiga eficacitatea DNR în HTA. Trialul SPYRAL HTN-OFF MED publicat în 2020 a dovedit că DNR prin RF este eficientă în reducerea TA la pacienții cu HTA fără medicație în comparație cu procedura „sham”<sup>9</sup>.

Dovezi recente privind eficiența DNR au venit de la studii precum SPYRAL HTN (DNR bazată pe RF) și RADIANCE-HTN (DNR bazată pe ultrasunete). Studiul SPYRAL HTN-ON MED a înrolat pacienți cu HTA necontrolată sub 1 - 3 antihipertensive, randomizați în a primi DNR sau o procedură placebo. TA medie pe 24 de ore, precum și TAS și TA diastolică (TAD) de cabinet au scăzut semnificativ la 6 luni în grupul cu DNR. La 36 de luni, scăderea TAS ambulatorii a fost de -18,7 mm Hg ( $\pm$  12,4) pentru grupul de DNR și -8,6 mm Hg ( $\pm$  14,6) pentru grupul de control. Aproximativ 60% din pacienți au fost pe deplin aderenți la medicația antihipertensivă prescrisă. Nu au fost raportate reacții adverse semnificative în niciunul dintre cele două grupuri<sup>10</sup>.

Studiul RADIANCE-HTN SOLO a înrolat 146 pacienți cu HTA (TAS între 135-170 mmHg și TAD 85-105 mmHg), fără tratament antihipertensiv, la care s-a studiat denervarea endovasculară cu ultrasunete a arterelor renale versus control. TA medie pe 24h, precum și TAS și TAD de cabinet au scăzut semnificativ la 2 luni în grupul ce a suferit intervenția de DNR. Nu au fost raportate reacții adverse semnificative în niciunul dintre cele două grupuri<sup>11</sup>.

Studiul RADIANCE-HTN TRIO a înrolat pacienți cu HTAR aflați în tratament antihipertensiv cu o combinație în tabletă unică (blocant de canal de calciu, blocant de receptor de angiotensină, diuretic tiazidic), randomizați în a primi DNR bazată pe ultrasunete sau o procedură placebo. TA medie pe 24h, TAS și TAD de cabinet au scăzut semnificativ la 2 luni<sup>12</sup>.

Registrul Global SYMPLICITY, ce reprezintă cea mai mare cohortă disponibilă de pacienți hipertensivi cu DNR prin RF, cu date provenind din practica clinică curentă, a demonstrat atât siguranța, cât și eficacitatea procedurii, cu reduceri semnificative și susținute ale TA de cabinet și ambulatorii până la 3 ani<sup>13</sup>.

Aderența și persistența redusă la tratament este o problemă comună la pacienții hipertensivi în tratament<sup>14</sup>. DNR singură nu poate scădea TA optim pentru a obține un control satisfăcător la majoritatea pacienților hipertensivi. Spre exemplu, în studiul RADIANCE-HTN SOLO, TA medie pe 24h a atins valori sub <130/90 mmHg doar la 25% din pacienți tratați prin DNR<sup>8</sup>. Totuși, la pacienții necomplianți, principalul avantaj al DNR este efectul de „always on”, indiferent de farmacocinetica sau complianța la tratament. De altfel, un sondaj recent a arătat că 38% din pacienții hipertensivi ar prefera DNR față de tratamentul medicamentos pe viață, chiar știind că probabil nu ar înlocui medicamentele în majoritatea cazurilor<sup>15</sup>.

Indiferent de tehnologia folosită pentru DNR, există o variabilitate considerabilă a scăderii TA între diferiți pacienți, iar o scădere semnificativă clinic nu a fost observată la toți pacienții tratați, deși 20-30% dintre pacienți au prezentat scăderi tensionale peste medie<sup>16</sup>. Identificarea pacienților cu o probabilitate mare de răspuns a scăderii TA rămâne în prezent o problemă clinică nerezolvată.

### 3 Terapia de activare baroreflexă (TAB)

**3.1. Generalități.** Sensibilitatea baroreflexă este frecvent alterată în HTA și poate conduce la eșecul menținerii TA la valori adecvate. Printr-o buclă rapidă de feedback negativ, niveluri crescute ale TA stimulează baroreceptori sensibili la întindere localizați la nivelul sinusului carotidian și arcului aortic. Semnalizarea aferentă crescută de la nivelul baroreceptorilor activați la nucleii de la nivelul măduvei spinării rezultă în reducerea eferențelor simpatică cu consecința scăderii frecvenței cardiace și reducerea rezistenței vasculare periferice, astfel scăzând TA<sup>6</sup>. Exploatarea influenței modulatorie a semnalizării aferente prin stimularea electrică a baroreceptorilor carotidieni a fost, prin urmare, considerată o opțiune terapeutică atractivă.

Studiu inițial de demonstrare a conceptului, DEBuT-HT și trialul Rheos au adus dovezi legate de eficiența TAB în scăderea TA medie<sup>17,18</sup>. Totodată, evaluarea combinată pe termen lung din studiile Rheos și DEBuT-HT până la 6 ani post-implantare a demonstrat reduceri semnificative ale TAS ( $179 \pm 24$  mmHg vs.  $144 \pm 28$  mmHg) și ale TAD ( $103 \pm 16$  mmHg vs.  $85 \pm 18$  mmHg)<sup>19</sup>. O observație importantă inclusă în studiul ulterior Barostim Neo Trial a fost faptul că stimularea dreaptă este mai eficientă față de stimularea stângă sau cea bilaterală<sup>20</sup>.

**3.2. Noutăți.** Într-un studiu observațional, necontrolat, ce a inclus 60 pacienți cu HTAR, implantarea sistemului Barostim Neo a demonstrat scăderi semnificative ale TAS și TAD<sup>21</sup>. Rezultatele MATA au confirmat eficacitatea scăderii TA, dar de o magnitudine mai mică la 2 ani. Numărul medicamentelor antihipertensive a scăzut de la 7 la 5 per pacient după TAB. Reacțiile adverse au fost frecvente însă (97,6%), dar de obicei ușoare și s-au rezolvat cu optimizarea parametrilor dispozitivului<sup>21</sup>. De altfel, riscul asociat procedurii a fost comparat cu riscul unei proceduri de endarterectomie carotidiană<sup>22</sup>.

### 4 Terapia de amplificare baroreflexă endovasculară

**4.1. Generalități.** Terapia de amplificare baroreflexă endovasculară (TABE) exploatează faptul că stress-ul parietal de la nivelul sinusului carotidian este sesizat de către baroreceptori ca presiune crescută, rezultând în activarea aceluiași căi aferente și în cele din urmă în reducerea fluxului simpatic central și a TA<sup>6</sup>.

Un prim studiu la oameni, CALM-FIM\_EUR a fost creat pentru a evalua eficacitatea și siguranța dispozitivului la 30 de pacienți cu HTAR. Efecte adverse grave au fost raportate la 5 pacienți, dar nu s-au produs accidente vasculare cerebrale sau accidente ischemice tranzitorii. Ca și eficacitate, atât TA de cabinet, cât și TA medie pe 24h au scăzut semnificativ. Numărul medicamentelor antihipertensive a fost redus cu 0,5 la 6 luni<sup>23</sup>.

**4.2. Noutăți.** Studiul CALM2 și studiul CALMSTART vor evalua eficacitatea dispozitivului de TABE la pacienți cu și fără tratament antihipertensiv incluzând un braț cu o procedură de control placebo<sup>6</sup>.

## 5 Terapia cardiacă neuromodulatoare

**5.1. Generalități.** Sistemul Moderato este un stimulator implantabil dublu cameral, responsabil la frecvența cardiacă, care se bazează pe faptul că umplerea ventriculului stâng și, prin urmare, debitul cardiac (DC), poate fi redusă prin scurtarea intervalului de cuplare atrioventricular<sup>24</sup>. Acest lucru este relevant din punct de vedere fiziopatologic deoarece TA este determinată de DC și rezistența vasculară periferică. În schimb, activarea SNS compensator mediată de baroreceptori, poate fi prevenită prin introducerea unor secvențe scurte și asimetrice de 1 până la 3 bătăi cu întârziere atrioventriculară<sup>24</sup>.

Studiul inițial de demonstrare a conceptului MODERATO I a înrolat 35 pacienți cu HTA necontrolată sub cel puțin 2 antihipertensive și indicație de implantare/înlocuire a unui stimulator dublu-cameral. După activarea stimulatorului, s-a înregistrat o scădere imediată și susținută a valorilor TAS de cabinet și valorile TAS la MATA. Scăderea TAS s-a menținut până la 2 ani<sup>24</sup>.

**5.2. Noutăți.** Studiul MODERATO II, dublu-orb, a inclus 68 pacienți cu HTA necontrolată (TA medie diurnă > 130 mmHg sau TA la cabinet >140 mmHg) în tratament cu cel puțin un antihipertensiv și o indicație pentru implantare / înlocuire a unui stimulator dublu-cameral. După o perioadă de 3 săptămâni în care stimulatorul a rămas nepornit, pacienții cu TAS medie diurnă > 125 mmHg au fost randomizați în a li se porni sistemul Moderato. TAS medie diurnă a scăzut semnificativ la 6 luni în grupul cu sistemul pornit. Reacții adverse cardiace grave sau parametrii ecocardiografici nu au fost diferite în cele două grupuri, la 6 luni<sup>25</sup>.

Efectul predominant pe TAS ar putea avea implicații clinice la pacienți cu HTA sistolică izolată, în special la cei vârstnici, ce sunt mai

predispuși la a avea o indicație pentru un stimulator dublu-cameral.

## 6 Ablația corpului carotidian

**6.1. Generalități.** Rezecția corpului carotidian a fost explorată ca și opțiune de tratament al dispneei la pacienți cu astm sau boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), dar s-a demonstrat faptul că are efecte auxiliare asupra TA, mai ales la pacienții cu HTA preexistentă<sup>26</sup>.

**6.2. Noutăți.** În timp ce o abordare chirurgicală este puțin probabil să fie acceptată pe scară largă, abordări intervenționale de ablație a corpului carotidian bazate pe cateter prin abord arterial la nivelul arterei carotide sau prin acces transvenos sunt mai fezabile. În acest scop, un studiu de demonstrare a conceptului, în care s-au aplicat ultrasunete prin abord transjugular prin cateter pentru ablația corpului carotidian, a evidențiat un profil de siguranță acceptabil cu scăderea TA relevantă clinic<sup>27</sup>. 39 pacienți cu HTAR cu o medie de  $4,5 \pm 1,4$  medicamente antihipertensive au fost incluși. Valorile TA evaluate prin MATA au fost reduse la 6 luni, cu reduceri similare observate la 1 și 3 luni, cu un profil de siguranță acceptabil<sup>27</sup>.

## 7 Anastomoza arteriovenoasă iliacă centrală

**7.1. Generalități.** Dezvoltarea unei anastomozes arterio-venoase iliace centrale (AAIC) pentru tratamentul HTA reprezintă prima încercare în a îmbunătăți controlul valorilor TA prin manipularea nonfarmacologică a sistemului vascular, utilizând un dispozitiv asemănător stentului (cuplaj arterio-venos ROX). La pacienți cu BPOC, ce sunt refractari la oxigenoterapie, AAIC ar putea avea un beneficiu dual prin creșterea fluxului de oxigen și ameliorarea hipoxiei induse de efort<sup>6</sup>.

Singurul studiu randomizat pe HTA ce a fost completat până în prezent este ROX CONTROL HTN ce a înrolat 83 pacienți cu HTAR ce au fost randomizați 1:1 la formarea AAIC asociat terapiei medicamentoase comparativ cu terapia medicamentoasă singură. La 6 luni s-au demonstrat reduceri semnificative ale TA la cabinet cu 27/20 mmHg, cât și a TA măsurate prin MATA cu 14/14 mmHg în brațul randomizat cu AAIC. De asemenea, AAIC a redus semnificativ TA la cabinet și TA măsurată prin MATA într-un subgrup de pacienți ce au suferit anterior DNR<sup>28</sup>. Acest lucru sprijină noțiunea că terapia de modulare hemodinamică poate fi o alternativă pentru pacienții ce nu răspund la terapii neuromodulatoare<sup>28</sup>. La 12 luni, media reducerii MATA a fost de 13/15 mmHg comparativ cu grupul de control<sup>29</sup>. O treime din pacienți au prezentat stenoză ipsilaterală venoasă la 6 luni și a fost cu succes tratată prin venoplastie sau stentare.

**7.2. Noutăți.** Evaluarea ulterioară în studiul dublu-orb, randomizat, controlat printr-o procedură sham-placebo, ROX CONTROL HTN-2 s-a încheiat în 2019 după ce s-au raportat cazuri de insuficiență cardiacă la pacienții tratați prin AAIC în timpul urmăririi pe termen lung<sup>17</sup>. În prezent, există îngrijorări legate de incidența crescută a stenozei venoase și legate de creșterea necontrolată, susținută a DC<sup>6</sup>.

## Concluzii

Există un interes continuu pentru abordarea intervențională în tratamentul HTAR și în stabilirea rolului terapiilor disponibile în prezent pentru practica clinică de rutină. Eșecul în a atinge controlul TA prin farmacoterapie și preferința pacientului, sunt principalii factori în evoluția acestor terapii.

În prezent, niciuna dintre aceste tehnologii descrise nu este recomandată de ghidurile actuale de specialitate<sup>7</sup> pentru utilizare clinică de rutină, deși este recunoscută nevoia pentru trialuri ulterioare. Considerând traiectoria studiilor curente, terapia prin DNR ar putea fi stabilită ca terapie suplimentară, sau, în cazuri selecționate, alternativă la terapia medicamentoasă a HTA pentru cei care nu răspund la medicația antihipertensivă, pentru cei care nu tolerează sau nu sunt complianți la farmacoterapie.

## Bibliografie

1. Ng FL, Saxena M, Mahfoud F et al. Device-based Therapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(8):61.
2. Smithwick, R. H. (1953). Splanchnicectomy for essential hypertension. *JAMA*, 152(16), 1501.
3. Rodríguez-Leor O, Jaén-Águila F, Segura J et al. Renal denervation for the management of hypertension. Joint position statement from the SEH-LELHA and the ACI-SEC. *REC Interv Cardiol (English Ed.)* 2022;4(June 2021):39-46.
4. Krum, H., Schlaich, M., Whitbourn, R., et al. (2009). Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *The Lancet*, 373(9671), 1275-1281.
5. Bhatt, D. L., Kandzari, D. E., O'Neill, W. W., et al. (2014). A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *NEJM*, 370(15), 1393-1401.
6. Mahfoud F, Schlaich MP, Lobo MD. Device Therapy of HTN. *Circ Res.* 2021;1080-99.
7. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., et al (2018). 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the ESH and the ESC. *J of Hypertens*, 36(12), 2284-2309.
8. Azizi, M., Schmieder, R. E., Mahfoud, F., et al (2019). Six-Month Results of Treatment-Blinded Medication Titration for Hypertension Control Following Randomization to Endovascular Ultrasound Renal Denervation or a Sham Procedure in the RADIANCE-HTN SOLO Trial. *Circulation*.
9. Mahfoud, F., Böhm, M., Azizi, M., et al (2015). Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: considerations on future clinical trial design. *European Heart Journal*, 36(33), 2219-2227.
10. Kandzari, D. E., Böhm, M., Mahfoud, F., et al (2018). Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of anti-hypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *The Lancet*, 391(10137), 2346-2355.

11. Azizi, M., Schmieder, R. E., Mahfoud, F., et al. (2018). Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *The Lancet*, 391(10137), 2335–2345.
12. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet*. 2021;397:2476-2486.
13. Mahfoud F, Bohm M, Schmieder R, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2019;40:3474–3482.
14. Fischer, M. A., Stedman, M. R., Lii, J., V et al (2010). Primary Medication Non-Adherence: Analysis of 195,930 Electronic Prescriptions. *Journal of General Internal Medicine*, 25(4), 284–290.
15. Schmieder, R. E., Högerl, K., Jung, S., et al. (2019). Patient preference for therapies in hypertension: a cross-sectional survey of German patients. *Clinical Research in Cardiology*.
16. Mahfoud F, Azizi M, Ewen S, et al. Proceedings from the 3rd European Clinical Consensus Conference for clinical trials in device based hypertension therapies. *Eur Heart J*. 2020;41:1588–1599.
17. Scheffers, I. J. M., Kroon, A. A., Schmidli, J., et al. (2010). Novel Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension. *JACC*, 56(15), 1254–1258.
18. Bisognano, J. D., Bakris, G., Nadim, M. K., et al (2011). Baroreflex Activation Therapy Lowers Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. *JACC*, 58(7), 765–773.
19. De Leeuw, P. W., Bisognano, J. D., Bakris, et al (2017). Sustained Reduction of Blood Pressure With Baroreceptor Activation Therapy Novelty and Significance. *Hypertension*, 69(5), 836–843.
20. De Leeuw, P. W., Alnima, T., Lovett, E., et al. (2014). Bilateral or Unilateral Stimulation for Baroreflex Activation Therapy Novelty and Significance. *Hypertension*, 65(1), 187–192.
21. Wallbach M, Born E, Kämpfer D, et al. Long-term effects of baroreflex activation therapy: 2-year follow-up data of the BAT Neo system. *Clin Res Cardiol*. 2020;109:513–522.
22. Paivanas N, Bisognano JD, Gassler JP. Carotid Baroreceptor Stimulation and Arteriovenous Shunts for Resistant HTN. *MethodistDebaKeyCardiovascJ*. 2015Oct-Dec;11(4):223-7.
23. Spiering, W., Williams, B., Van der Heyden, J., et al. (2017). Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. *The Lancet*, 390(10113), 2655–2661.
24. Neuzil, P., Merkely, B., Erglis, A., et al. (2017). Pacemaker-Mediated Programmable Hypertension Control Therapy. *J Am Heart Assoc.*, 6(12), e006974.
25. Lauder L, Mahfoud F. Pacemaker-based cardiac neuromodulation therapy for the treatment of hypertension: The new kid on the block. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(16):1–5.
26. Winter, B., & Whipp, B. J. (2004). Immediate Effects of Bilateral Carotid Body Resection on Total Respiratory Resistance and Compliance in Humans. *Post-Genomic Perspectives in Modeling and Control of Breathing*, 15–21.
27. Schlaich M, Schultz C, Shetty S, et al. Transvenous carotid body ablation for resistant hypertension: main results of a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Eur Heart J*. 2018;39:267.
28. Brier TJ, Jain AK, Lobo MD. Central arteriovenous anastomosis for hypertension: it is not all about sympathomodulation. *Future Cardiol*. 2015;11:503–506.
29. Lobo, M. D., Ott, C., Sobotka, P. A., Saxena, M., Stanton, A., Cockcroft, J. R., Schmieder, R. E. (2017). Central Iliac Arteriovenous Anastomosis for Uncontrolled Hypertension Novelty and Significance. *Hypertension*, 70(6), 1099–1105.

# Păstrăm încă speranța în eficiența terapiei insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată?

Antoniu Octavian PETRIȘ

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

## Ce fel de insuficiență cardiacă e asta?

În concordanță cu un raport recent privind Definiția Universală a Insuficienței Cardiace (IC)<sup>1</sup>, pacienții cu simptome și semne de IC, cu dovezi ale unor anomalii cardiace structurale și/sau funcționale și/sau peptide natriuretice (NP) crescute și cu o fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS)<sup>3</sup> 50%, sunt etichetați drept IC cu fracție de ejeție păstrată (IC-FEP), o formă tot mai frecvent diagnosticată de IC (se estimează că ar reprezenta actualmente aproximativ jumătate dintre cazurile de IC)<sup>2</sup>. Termenul de IC cu fracție de ejeție „conservată/prezervată/păstrată” a fost propus inițial în cadrul programului *Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity* (CHARM) pentru a se referi la pacienții cu o FE peste 40% care nu era nici „redușă”, nici complet „normală”<sup>3</sup>, interpunerea IC cu FE ușor redusă (IC-FUR, având o FEVS cuprinsă între 40-41% și 49%) ajustând recent zona de gri prin mutarea cursorului IC-FEP într-o zonă în care cel puțin percepția clinică a acesteia devine mai puțin confuză.

Se constată că diferențierea IC-FEP de alte cauze de dispnee poate necesita uneori utilizarea unor metode avansate de diagnostic, cum ar fi ecocardiografia de stres, investigații hemodinamice invazive precum și investigații pentru excluderea așa numiților „imitatori ai IC-FEP”<sup>4</sup>. Sunt o serie de dovezi recente care indică o modificare a mecanismelor complexe subiacente asociate IC-FEP (de exemplu, sporirea importanței comorbidităților non-cardiace ale IC pe măsură ce FEVS crește), a fenotipurilor (a căror descriere este încă perfectibilă) și a răspunsului la tratament în cazul acestor pacienți la care clasificarea bazată tocmai pe fenotipuri poate facilita o selectare mai țintită a tratamentului față de clasificarea în funcție doar de valoarea FEVS, care stabilește, evident, puncte de departajare arbitrare în condițiile în care valorile FEVS se înscriu într-un continuum<sup>4</sup>. De fapt aici, așa cum considera și prof. J. Cleland (HFA Congress, 2022), se și situează utilitatea actuală a clasificării IC în funcție de valoarea FEVS: selecția terapiei conform recomandărilor ghidurilor

actuale (GDMT) se bazează pe FEVS spre deosebire de rolul acesteia în diagnostic (FEVS poate fi normală în prezența IC), rolul prognostic (reduc, inferior a ceea ce oferă informațiile referitoare la vârstă, etiologie, valoarea tensiunii arteriale sistolice, rata de filtrare glomerulară estimată sau valoarea NT-proBNP) sau rolul în stabilirea etiologiei (cu ceva beneficii în cazul cardiomiopatiei dilatative, totuși). Procesul de diagnostic ar trebui să utilizeze (în mod ideal) algoritmi recentți H2FPEF și HFA-PEFF<sup>4</sup>.

## Cum să ameliorăm o fracție de ejeție (încă) păstrată?

Abordarea terapeutică a IC-FEP variază de la intervenții asupra stilului de viață, (dietă, efort fizic), la managementul factorilor de risc modificabili și al comorbidităților (hipertensiune arterială, afecțiuni coronariană, obezitate și deconținere, diabet zaharat, deficit de fier, etc). Este în derulare *OPTIMIZE-HFpEF trial (NCT02425371)* referitor la impactul comorbidităților și a factorilor de risc asupra prognosticului IC-FEP iar rolul terapiei cu fier administrat intravenos în IC-FEP este în curs de evaluare în cadrul a două studii randomizate controlate *FAIR HFpEF (NCT03074591)* și *PREFER-HF (NCT03833336)*. La acestea se adaugă studii adresate unor diverse intervenții terapeutice medicamentoase și non-medicamentoase precum și al optimizării funcționării serviciilor de sănătate<sup>4</sup> inclusiv prin intermediul telemedicinii deoarece, conform recomandărilor *British Society for Heart Failure*<sup>5</sup>, toți pacienții cu IC-FEP confirmată ar trebui să aibă acces la o echipă multidisciplinară dedicată IC și la specialiști non-IC adecvați pentru a defini obiectivele pentru managementul optim al comorbidităților. Intervențiile farmacologice care au redus în mod demonstrabil mortalitatea de orice cauză sau de cauză cardiovasculară în cazul pacienților cu FEVS <40%, nu au avut însă același efect în cazul pacienților cu FEVS<sup>3</sup> 50%, dar au scăzut în cadrul

acestui grup spitalizările determinate de IC, ceea ce sugerează faptul că probabil ca, pentru a obține rezultate mai consistente, să fie necesare intervenții mai ample, care să se adreseze mai multor organe și, prin urmare, să crească gradul de multidisciplinaritate a abordării terapeutice.

Așa cum precizează și recentul Ghid ESC 2021<sup>2</sup>, numeroasele studii efectuate anterior în cazul pacienților cu IC-FEP nu și-au atins obiectivele primare: nici PEP-CHF (perindopril)<sup>6</sup>, nici CHARM-Preserved (candesartan)<sup>7</sup>, nici I-PRESERVE (irbesartan)<sup>8</sup>, nici TOPCAT (spironolactonă)<sup>9</sup>, nici DIG-Preserved (digoxin)<sup>10</sup>, nici PARAGON-HF (sacubitril/valsartan)<sup>11</sup>. Multe speranțe s-au risipit în acest segment al IC-FEP care devine tot mai amplu și, prin urmare, tot mai tentant pentru cercetare.

**Diureticele** au rămas pilonul de bază al managementului IC-FEP, deoarece ajută la eliminarea supraîncărcării de volum cu reducerea simptomelor determinate de congestie. Diureticele de ansă sunt preferate, iar diureticele tiazidice pot fi utile pentru controlul hipertensiunii arteriale<sup>2</sup>. Se poate estima, și pe baza experienței pandemice recente cu COVID-19, că telemonitorizarea stării fluidelor pentru a ghida tratamentul diuretic la pacienții cu IC va deveni tot mai importantă în viitor.

**Beta-blocantele** par a fi mai eficiente în cazul pacienților cu IC-FEP atunci când administrarea lor este ... întreruptă: renunțarea la tratamentul cu beta-blocante se constată că este asociată ameliorării capacității funcționale a pacienților cu IC-FEP<sup>12</sup>. Există, totuși, unele dovezi că tipul de beta-blocant utilizat (neselectiv și vasodilatator, cum ar fi nebivolol și carvedilol) ar putea avea efecte diferențiate în cazul unora dintre fenotipurile IC-FEP<sup>4</sup>. Deși nebivololul a redus semnificativ obiectivul primar compozit de mortalitate de orice cauză sau spitalizare pentru IC în studiul SENIORS, lotul inclus a cuprins doar 15% dintre pacienți cu o FEVS peste 50%<sup>13</sup>.

**Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocanții receptorilor**



**angiotensinei II (BRA)** au determinat o reducere a spitalizărilor pentru IC, dar nicio reducere a mortalității de orice cauză sau de cauză CV (cardiovasculară) în cazul IC-FEP<sup>1</sup>.

**Blocanții receptorilor de mineralocorticoizi (BRM)**, de exemplu, spironolactona, au produs, totuși, o îmbunătățire a ratelor de spitalizare pentru IC, deși studiul TOPCAT (*Tratament of Preserved Cardiac Function Failure Heart With an Aldosterone Antagonist*) nu a reușit să arate un beneficiu general în rezultatul primar compus al mortalității de toate cauzele și al spitalizărilor pentru IC. Acest studiu a fost urmat de o analiză exploratorie ulterioară, incluzând numai pacienții înrolați în America, care a arătat un efect favorabil semnificativ asupra obiectivului primar reprezentat de decesul de cauză CV și de spitalizările determinate de IC<sup>14</sup>. Cu toate că numărul spitalizărilor pentru IC-FEP a fost mai redus în cazul administrării de spironolactonă și candesartan<sup>7</sup>, aceste studii s-au dovedit a fi neutre în ceea ce privește obiectivele primare, astfel încât acestea au putut fi considerate doar studii generatoare de ipoteze<sup>2</sup>. În pofida lipsei dovezilor privind terapiile specifice modificatoare de boală în IC-FEP, deoarece majoritatea pacienților cu IC-FEP asociază hipertensiune arterială și/sau afecțiuni coronariene ischemice, mulți dintre acești pacienți primesc în realitate deja un tratament cu IECA/BRA, betablocante sau BRM.

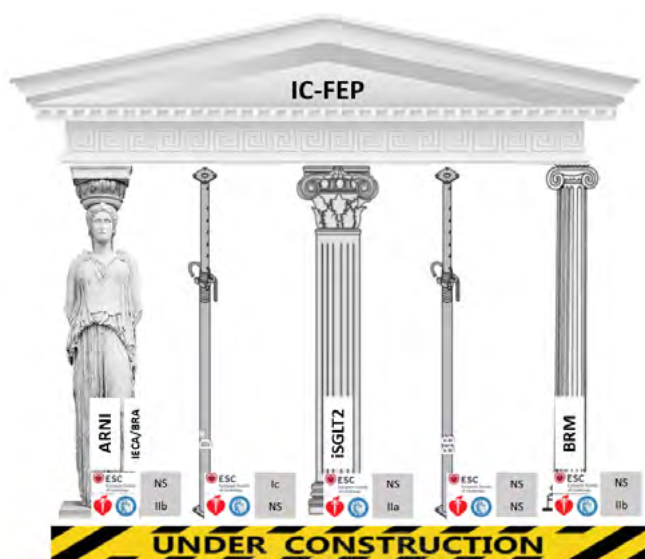
**Inhibitorul receptorului de angiotensină și neprilizină (ARNI)**, sacubitril-valsartan a fost comparat cu valsartan într-un studiu care a inclus pacienți cu IC și FEVS  $\geq 45\%$ , ARNI nereducând semnificativ obiectivul final reprezentat de către decesele de cauză cardiovasculară și nici totalul spitalizărilor, dar a redus spitalizările pentru IC. În analiza unor subgrupuri prespecificate, a existat o sugestie de beneficiu în cazul administrării ARNI pacienților cu FEVS  $< 57\%$  și femeilor (beneficiile administrării sacubitril-valsartan la femei au fost evidențiate până la o FEVS de 60%, în timp ce

pentru bărbați beneficiul a fost limitat la o valoare a FEVS de 45%)<sup>11</sup>. Pe baza acestor constatări, *Food and Drug Advisory* a acceptat o indicație extinsă pentru utilizarea sacubitril-valsartan la pacienții cu „FEVS sub valoarea normală”, cu o mențiune suplimentară referitoare la variabilitatea măsurătorilor FEVS și la necesitatea utilizării raționamentului clinic în cazul administrării ARNI<sup>15</sup>. Trebuie menționat și faptul că, la debutul studiului PARAGON-HF, mai mult de 86% dintre pacienții incluși primeau deja IECA/BRA, 80% primeau betablocante și mai mult de 24% BRM<sup>16</sup>.

**Inhibitorii cotransportorului sodiu-glucoză 2 (iSGLT2)** reduc riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare compozite, cu o reducere a spitalizărilor pentru IC.

În studiul EMPEROR-Preserved cu pacienți având o FEVS  $> 40\%$ , cu simptome de IC de clasă NYHA II până la IV și un nivel crescut de NT-proBNP, pacienții repartizați aleatoriu pentru tratamentul cu empagliflozin au avut un risc mai mic de spitalizare pentru IC (9 față de 12% în grupul placebo; [HR] 0.71, 95% CI 0.6-0.83)<sup>17</sup>. Riscul de deces cardiovascular a fost similar între grupurile tratate cu empagliflozin versus placebo (7% față de 8%; HR 0.91, IC 95% 0.76-1.09). Într-o analiză prespecificată de subgrup, empagliflozinul a avut un efect similar la pacienții care au fost sau nu tratați inițial cu BRM. O limită a acestui studiu a fost numărul mare de pacienți cu o FEVS mai mică de 50% (33% din eșantion) care, prin definiție, nu sunt incluși în categoria IC-FEP. O analiză post-hoc a mărimii efectului tratamentului în cadrul diverselor subgrupuri ale FEVS a arătat că efectele benefice ale empagliflozinului au fost prezente doar până la o valoare a FEVS de sub 60%<sup>18</sup>.

Studiul cu empagliflozin administrat pacienților spitalizați pentru IC acută (EMPULSE) a arătat că mai mulți pacienți tratați cu empagliflozin versus placebo au prezentat beneficii clinice și au atins obiectivul principal al studiului,



**Figura 1.** Tratatamentul medicamentos actual al IC-FEP, conform ghidurilor ESC 2021 (2) și AHA/ACC (16).

beneficiul clinic fiind definit ca un compus ierarhic care asocia decesul din orice cauză, numărul de evenimente asociate IC, timpul până la primul eveniment asociat IC sau o diferență de 5 puncte sau mai mare în cazul modificării față de valoarea inițială a *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score* la 90 de zile<sup>19</sup>.

Sotagliflozinul, un inhibitor de SGLT2 și SGLT1 a redus rata deceselor de cauză CV și a spitalizărilor pentru IC la pacienții cu diabet zaharat și cu IC agravată, efect consistent în subgrupul prespecificat stratificat prin FEVS <50 sau ≥50%<sup>20</sup>. Într-o analiză preplanificată de subgrup a pacienților cu IC-FEP (adică, FEVS ≥ 50%), terapia cu sotagliflozin a fost eficientă din punct de vedere al atingerii obiectivului primar (31 față de 64 de evenimente la 100 pacienți-ani; HR 0.48, 95% CI 0.27-0.86)<sup>20</sup>.

De la publicarea studiului EMPEROR-Preserved<sup>21</sup>, empagliflozinul reprezintă până în acest moment primul medicament care îmbunătățește semnificativ prognosticul pacienților cu IC-FEP, fiind în desfășurare însă și un

**Legendă figura 1:** IC-FEP insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; ARNI inhibitorul receptorului de angiotensină și neprilizină; IECA inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II; BRA blocanții receptorilor angiotensinei; D diuretice; iSGLT2 inhibitorii cotransportorului sodiu-glucoză 2; BB beta-blocante; BRM blocanții receptorilor de mineralocorticoizi; NS nespecificat.

studiu care testează eficacitatea dapagliflozinului la pacienții cu IC cu FEVS >40%, inclusiv la cei cu FEVS îmbunătățită (DELIVER trial - NCT03619213)<sup>22</sup>.

S-a estimat că trecerea la ARNI (de la alți inhibitori ai sistemului renină-angiotensină), adăugarea unui BRM și a unui iSGLT2 modifică în mod favorabil rezultatul compozit reprezentat de către decesul de cauză cardiovasculară sau spitalizarea determinată de către IC în subgrupurile cu FEVS 45% la 54% (HR 0.49 [IC 95%, 0.32-0.74]) și FEVS 55% până la 64% (HR 0.54 [95% CI, 0.37-0.80]), dar nu și la cei cu FEVS ≥ 65% (HR 1.17 [95% CI, 0.65-2.10])<sup>23</sup>. Studiile referitoare la stimulatorii căii oxid nitric - guanozin monofosfat ciclic (NEAT-HFpEF - isosorbit dinitrat, INDIE-HFpEF - calea nitrat anorganic/nitrit, VITALITY-HFpEF - vericiguat, CAPACITY-HFpEF - praliciguat)<sup>2</sup> nu au reușit să demonstreze creșterea capacității de efort și a calității vieții pacienților cu IC-FEP.

Există diverse abordări intervenționale studiate cu scopul de a îmbunătăți terapia IC-FEP care includ, de exemplu, modularea

contractilității cardiace (CCM), terapia de resincronizare cardiacă (CRT), denervarea simpatică renală<sup>24</sup> sau implementarea dispozitivelor de șunt atrial (ASD) pentru a scădea presiunea areală stângă prin generarea artificială a unui șunt stânga-dreapta (dar, deși în REDUCE LAP-HF I s-a demonstrat că ASD reduce semnificativ presiunea atrială stângă în timpul efortului fizic și că este o intervenție sigură, studiului REDUCE LAP-HF II a arătat că, în comparație cu lotul control, intervenția nu a avut efecte terapeutice semnificative, nici asupra obiectivului primar compozit, nici asupra componentelor sale individuale)<sup>25,26</sup>. Izolarea venelor pulmonare cu ajutorul cateterului (PVI) în cazul pacienților cu IC-FEP care asociază fibrilație atrială este considerată actualmente a fi metoda de elecție care îmbunătățește, în această situație rezultatele clinice în comparație cu tratamentul medical<sup>27</sup>.

Pe măsură ce crește FEVS la pacienții cu IC, crește și importanța comorbidităților non-cardiace, în timp ce ponderea deceselor datorate etiologiei IC și cea a spitalizărilor determinate de IC scad<sup>28</sup>. Sunt opinii care susțin ca fiind mai adecvat să se considere valoarea determinată a FEVS până la nivelul de aproximativ 50-55% ca parte a unui continuum, iar dincolo de acest interval să se investigheze și să se excludă condițiile care imită IC-FEP, să se administreze un tratament țintit adresat cauzei sau fenotipului IC abordându-se cu atenție comorbiditățile non-cardiace care, la rândul lor, au o contribuție semnificativă la progresia bolii și la prognosticul acesteia<sup>28</sup>. Se remarcă, de asemenea, caracterul discordant al unor recomandări incluse în cadrul actualelor ghiduri referitoare la abordarea diagnostică și terapeutică a IC-FEP, provenind din analiza acelorași studii ale bolii, pe baza acelorași date generate de către aceleași studii (de exemplu, ghidul ESC

nu specifică nicio clasă de recomandare pentru terapiile destinate IC-FEP, în timp ce ghidul AHA/ACC/HFSA atribuie clasa de recomandare IIa pentru iSGLT2 și Iib pentru ARNI și BRM), toate acestea contribuind la generarea de confuzie și la o implementare lentă și limitată a noutăților terapeutice în activitatea clinică zilnică<sup>29</sup>. Paradoxal, comparând Ghidul ESC și cel al AHA/ACC/HFSA, în condițiile în care IC are acum o definiție *universală*, tratamentul IC-FEP (vezi Figura 1) nu e, încă, tot unul *universal*<sup>3,16</sup>.

## Bibliografie

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2021;27:387-413.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726.
3. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-766.
4. Gevaert AB, Kataria R, Zannad F, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. *Heart*. 2022. 108:1342-1350.
5. Rosita Zakeri, Poppy Brooks, Chris Miller, et al. Position on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF). *British Society for Heart Failure*. May 2022.
6. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *European Journal of Heart Failure* 1999;1:211-217.
7. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al, Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
8. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al, I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine* 2008;359:2456-2467
9. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation* 2020;141:352-361.
10. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the Ancillary Digitalis Investigation Group trial. *Circulation* 2006;114:397-403.

11. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al, PARAGON-HF. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine* 2019;381:1609-1620.
12. Palau P, Seller J, Domínguez E, et al. Effect of beta-blocker withdrawal on functional capacity in heart failure and preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2021;78:2042-2056
13. Van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53:2150-2158.
14. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al, TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2016;37:455-462.
15. Novartis Entresto® granted expanded indication in chronic heart failure by FDA (novartis.com). 2021. Available at: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-entresto-granted-expanded-indication-chronic-heart-failure-fda>.
16. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895–e1032.
17. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine* 2021;385:1451-1461.
18. Packer M, Zannad F, Anker SD. Heart failure and a preserved ejection fraction: a side-by-side examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved trials. *Circulation* 2021;144:1193-1195.
19. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature Medicine*. 2022;28:568-574.
20. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *New England Journal of Medicine* 2020;384:117-128.
21. Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T et al. Empagliflozin, health status, and quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the EMPEROR-preserved trial. *Circulation* 2022;145:184-193.
22. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL et al. Baseline characteristics of patients with HF with mildly reduced and preserved ejection fraction: DELIVER trial. *JACC Heart Failure* 2022;10:184-197.
23. Hasenfuss G, Hayward C, Burkhoff D et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF). *Lancet*. 2016;387:1298-1304.
24. Wintrich J, Abdin A, Böhm M. Management strategies in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz*. 2022;47:332–339.
25. Vaduganathan M, Claggett BL, Inciardi RM et al. Estimating the Benefits of Combination Medical Therapy in Heart Failure With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2022;145:1741–1743.
26. Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES et al. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II). *Lancet* 2022;399:1130-1140.
27. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European association for cardio-thoracic surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2021; 42:373-498.
28. Kataria R, van Spall HG. Pharmacologic treatment for HFpEF: role of drug therapies at the higher end of LVEF spectrum – Expert Analysis. *American College of Cardiology (acc.org)*, 2022.
29. Morris AA, Butler J. Updated heart failure guidelines: time for a refresh. *Circulation*. 2022;145:1371–1373.

# Alegerea momentului și a tipului de intervenție în stenoza aortică

Andreea CĂLIN<sup>1,2</sup>, Claudia NIȚU<sup>2</sup>, Bogdan A. POPESCU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

<sup>2</sup>Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, București

## Introducere

Patologia valvulară cardiacă păstrează tendința de creștere a prevalenței, fapt explicat în principal prin îmbătrânirea populației, creșterea adresabilității la serviciile medicale și îmbunătățirea ratei de diagnostic al valvulopatiilor<sup>1</sup>. Există în ultimii ani un interes deosebit în ceea ce privește apariția și dezvoltarea procedurilor de tratament intervențional al leziunilor valvulare. Acestea reprezintă o alternativă atractivă a chirurgiei clasice, în special datorită riscului mai mic de mortalitate și morbiditate peri-procedurală, ceea ce a dus la creșterea semnificativă a numărului de pacienți considerați eligibili pentru corecția valvulopatiilor. În ciuda entuziasmului inițial, aceste proceduri mai puțin invazive ridică anumite probleme, în principal legate de siguranță, de rezultatele pe termen mediu și lung, precum și de necesitatea analizei comparative a rezultatelor cu cele ale tratamentului chirurgical clasic sau medical optim<sup>1</sup>.

În ceea ce privește stenoza aortică (SA), temele cheie abordate în cercetare în ultima perioadă sunt

legate în principal de terapia medicală ce poate influența progresia bolii, diagnosticul și managementul SA cu gradient scăzut, alegerea momentului optim pentru intervenție, protecția embolică cerebrală și tratamentul antitrombotic asociat procedurii de implantare transcater a valvei aortice (TAVI)<sup>2</sup>. Capitolul de față se concentrează asupra noutăților legate de alegerea momentului și a tipului de intervenție valvulară la pacienții cu SA.

## Alegerea momentului intervenției

În cazul pacienților cu SA alegerea momentului intervenției se face ținând cont de două elemente importante: severitatea SA și prezența simptomatologiei, indicația de intervenție valvulară fiind bine stabilită de ghiduri în cazul pacienților simptomatici cu SA severă. În cazul acestora este important ca intervenția să fie efectuată precoce, având în vedere faptul că mortalitatea este mai mare și rezultatele sunt mai puțin favorabile dacă timpul de așteptare este lung.<sup>1,3,4</sup>

### **Severitatea stenozei aortice**

Stabilirea severității SA se face pe baza criteriilor clasice ecocardiografice: aria valvei aortice (AVA)  $< 1 \text{ cm}^2$ , gradientul mediu transvalvular  $\geq 40 \text{ mmHg}$  și viteza maximă transvalvulară  $\geq 4 \text{ m/s}^1$ . În situația în care aceste criterii sunt concordante se stabilește diagnosticul de SA severă cu gradient crescut. La această categorie de pacienți indicația de intervenție depinde de statusul simptomatic sau de asocierea unor criterii adiționale. Există însă anumite categorii de pacienți în cazul cărora este dificilă stabilirea diagnosticului de severitate a stenozei aortice. Astfel, o treime din pacienții cu AVA  $< 1 \text{ cm}^2$  prezintă discordanța celorlalte criterii de severitate, respectiv gradientul mediu transvalvular  $< 40 \text{ mmHg}$  și viteza transvalvulară  $< 4 \text{ m/s}$ . În cazul în care aceștia asociază disfuncție ventriculară stângă (fracția de ejeție ventriculară stângă - FEVS  $< 50\%$ ), se încadrează în categoria SA cu flux scăzut și gradient scăzut în condiții de FEVS redusă. Algoritmul de diagnostic și de tratament în cazul acestor pacienți presupune confirmarea severității SA înainte de stabilirea indicației de intervenție, prin efectuarea ecocardiografiei de stres cu dobutamină și evaluarea scorului de calciu valvular prin tomografie computerizată la pacienții fără rezervă de flux. În schimb, FEVS  $\geq 50\%$  încadrează pacienții în categoria SA cu gradient scăzut și FEVS păstrată, un subgrup de pacienți la care alegerea momentului operator este dificilă. Se apreciază o prevalență a acestui tip de SA de aproximativ 20% în rândul pacienților cu SA severă, situație asociată în unele studii cu prognostic nefavorabil comparativ cu SA cu gradient crescut<sup>5</sup>. La această categorie de pacienți este importantă în primul rând excluderea erorilor de măsurare a parametrilor ecocardiografici, în special a diametrului tractului de ejeție VS și a gradientului transvalvular, evaluarea fluxului transvalvular prin calcularea volumului bătaie indexat și abordarea integrată a pacienților prin utilizarea unor parametri adiționali. Aceste măsuri sunt foarte importante pentru luarea

deciziei de tratament în cazurile discordante, pentru a evita lipsa de beneficiu a intervenției de înlocuire valvulară aortică sau, din contră, privarea de intervenție a anumitor pacienți care ar beneficia de această procedură<sup>1</sup>. Tomografia computerizată cu evaluarea scorului de calciu la nivelul valvei aortice a devenit în ultimii ani o metodă imagistică suplimentară de bază utilizată în algoritmul decizional al cazurilor discordante de SA<sup>2</sup>.

În ceea ce privește SA moderată, mai multe studii au sugerat faptul că prognosticul acestor pacienți pare a fi nefavorabil<sup>1,6-9</sup>. În acest sens, o analiză recentă efectuată la pacienții cu FEVS redusă și insuficiență cardiacă a arătat faptul că asocierea SA moderate a crescut riscul de mortalitate, iar înlocuirea valvei aortice (prin TAVI) s-a asociat cu îmbunătățirea supraviețuirii<sup>10</sup>. În acest sens sunt necesare trialuri randomizate pentru a evalua rezultatele înlocuirii precoce a valvei aortice la pacienții cu SA moderată, precum și compararea cu tratamentul conservator și crearea unui algoritm care să identifice pacienții care ar avea beneficii în urma intervenției.

### **Pacienții asimptomatici cu stenoză aortică**

În cazul pacienților asimptomatici cu SA severă, conform ghidului european cât și a celui american de valvulopatii, intervenția este indicată doar în cazul asocierii unor factori adiționali de severitate sau a unor factori de prognostic nefavorabil<sup>1,11</sup>. Evoluția pacienților asimptomatici cu SA severă ce rămân fără indicație de intervenție este imprezvizibilă, unii pacienți prezentându-se la evaluările ulterioare într-un stadiu avansat al bolii. În ultimii ani se remarcă efortul de a identifica parametri adiționali care să anticipeze prognosticul negativ al acestor pacienți și care să impună corecția precoce a valvulopatiei. Există studii mari în desfășurare care urmăresc comparativ evoluția pacienților asimptomatici supuși intervenției chirurgicale precoce sau tratați conservator [EARLY

TAVR (NCT03042104), EASY-AS (NCT04204915), EVOLVED (NCT03094143)].

Până când rezultatele acestor trialuri vor deveni disponibile, s-au publicat în ultimul an date provenind din două studii mai mici, care au urmărit evoluția pe termen mediu a pacienților asimptomatici cu SA severă.

Primele date au fost publicate în 2020 și provin din trialul RECOVERY (Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis trial)<sup>12</sup>, un studiu randomizat care a inclus 145 pacienți asimptomatici cu SA severă definită diferit față de criteriile clasice (AVA  $\leq 0,75$  cm<sup>2</sup> fie cu viteză maximă transvalvulară  $\geq 4,5$  m/s, fie cu gradient mediu transvalvular  $\geq 50$  mm Hg). Acești pacienți cu SA foarte severă au fost supuși randomizat intervenției chirurgicale de înlocuire valvulară aortică precoce sau tratamentului conservator conform ghidurilor existente în momentul efectuării studiului. Obiectivul primar a fost unul compozit: deces în timpul sau în primele 30 de zile de la intervenția chirurgicală sau deces de cauză cardiovasculară în perioada de urmărire. Acesta a fost atins de un singur pacient dintre cei 73 de pacienți tratați chirurgical și de 11 dintre cei 72 de pacienți tratați conservator, diferență înalt semnificativă statistic. În grupul tratat conservator incidența cumulată a morții subite a fost de 4% la 4 ani și 14% la 8 ani. Deși aceste rezultate sugerează un beneficiu al înlocuirii valvulare precoce la pacienții asimptomatici cu SA severă, rezultatele au fost intens comentate având în vedere metodologia studiului, modalitatea de selecție a pacienților precum și faptul că mortalitatea chirurgicală raportată în acest studiu a fost 0%.

Studiul AVATAR (Aortic Valve Replacement Versus Conservative Treatment in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis) a fost un studiu prospectiv randomizat care a inclus 157 de pacienți asimptomatici cu SA severă și FEVS păstrată (inclusiv la testele de efort efectuate la înrolare) care au fost supuși aleatoriu intervenției chirurgicale precoce

sau tratamentului conservator<sup>13</sup>. Rezultatele au arătat faptul că intervenția chirurgicală precoce a redus semnificativ evenimentele adverse cuprinse în end point-ul compozit primar (mortalitatea de orice cauză, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral și spitalizarea neplanificată pentru decompensarea insuficienței cardiace). Pe o perioadă mediană de urmărire de 32 de luni s-au înregistrat 39 de evenimente adverse, semnificativ mai puține în lotul tratat chirurgical (15,22% [13 evenimente] față de 34,70% [26 evenimente] în lotul de pacienți cu tratament conservator. Astfel, acest studiu a oferit dovezi preliminare în favoarea înlocuirii chirurgicale a valvei aortice atunci când SA este severă, indiferent de statusul simptomatic<sup>13</sup>.

Aceste rezultate necesită însă confirmare în studii realizate pe loturi extinse de pacienți, cu perioade mai lungi de urmărire.

## Alegerea tipului intervenției

Alegerea între TAVI și înlocuirea valvulară aortică pe cale chirurgicală (SAVR) rămâne dificilă la pacienții care ar putea fi candidați pentru ambele intervenții.

Ghidurile actuale de valvulopatii al ESC și ACC/AHA<sup>11</sup>, ambele publicate recent, diferă în ceea ce privește alegerea tipului de intervenție. Astfel, ghidul american extinde indicațiile de TAVI, lăsând un interval de vârstă larg (între 65 și 80 de ani sau pacienți cu speranță de viață de 10-20 de ani) pentru care alegerea este lăsată la latitudinea Echipei Inimii care, împreună cu pacientul, poate lua decizia în funcție de avantajele și dezavantajele individuale ale TAVI și SAVR. Pe de altă parte, ghidul ESC este mai restrictiv și recomandă SAVR pentru toți pacienții sub 75 de ani cu risc chirurgical scăzut (indicație de clasă IB) și TAVI pentru pacienții cu vârsta  $\geq 75$  de ani sau cu risc chirurgical crescut (clasă de indicație IA).

Există autori care sugerează că recomandările ghidului european nu iau în considerare datele

recent publicate din trialurile care au inclus pacienți cu risc scăzut, în special în ceea ce privește criteriul de vârstă (de exemplu, trialul EVOLUT LOW RISK și PARTNER 3, în care peste 60% dintre pacienți aveau sub 75 de ani) care au arătat non-inferioritatea TAVI comparativ cu chirurgia și chiar superioritatea în ceea ce privește end point-urile importante – cum ar fi decesul și rata de apariție a accidentului vascular cerebral la un an<sup>14</sup>. Aceste date nu susțin preferința pentru chirurgie valvulară versus TAVI la pacienții sub 75 de ani.

Pe de altă parte însă, o meta-analiză realizată pe date din trialurile clinice randomizate existente<sup>15</sup>, a ridicat semne de întrebare referitoare la durabilitatea procedurii TAVI. Dacă la 2 ani de urmărire nu au existat diferențe semnificative între chirurgie și TAVI în ceea ce privește mortalitatea de orice cauză, mortalitatea de cauză cardiovasculară și end point-ul compozit care a inclus și accidentul vascular cerebral, în schimb pe termen lung – 2-5 ani, rezultatele acestei metaanalize arată un avantaj al chirurgiei valvulare comparativ cu TAVI<sup>15</sup>.

În rândul pacienților la care se efectuează TAVI, rezultatele pe termen lung pot fi influențate de apariția mai frecventă a tulburărilor de conducere cu necesar de cardiostimulare permanentă, a blocului de ramură stângă, a regurgitărilor para-valvulare semnificative, care pot afecta prognosticul pe termen lung. Accesul coronarian limitat și durabilitatea protezei sunt de asemenea elemente ce trebuie luate în considerare.

Pentru protezele biologice Edwards expandabile cu balon, cele de a doua generație au avut o performanță inferioară valvelor implantate chirurgicale, însă acest lucru nu a fost valabil și pentru protezele de generația a treia<sup>16</sup>.

Trialul clinic randomizat NOTION (care a înrolat majoritar pacienți cu risc chirurgical scăzut) nu arată la urmărirea pe termen lung (8 ani) nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea de orice cauză sau obiectivul primar compozit ce a inclus

mortalitatea de orice cauză, accidentul vascular cerebral și infarctul miocardic între pacienții supuși TAVI sau SAVR<sup>17</sup>. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește obiectivele relevante din punct de vedere clinic secundare disfuncției de proteză. Astfel, trialul susține non-inferioritatea TAVI pe termen lung. Cu toate acestea, trebuie menționate limitările acestui studiu – numărul mic de pacienți înrolați, date ecocardiografice incomplete, tipuri de valve aortice utilizate pentru chirurgie cu rezultate suboptimale, care fac ca aceste rezultate să fie interpretate cu precauție<sup>17</sup>.

Rezultatele la 5 ani ale trialului SURTAVI ce a inclus pacienți cu risc chirurgical intermediar, a arătat rezultate similare în ceea ce privește mortalitatea, incidența AVC, clasa funcțională și calitatea vieții post TAVI sau SAVR<sup>18</sup>. Însă, grupul cu TAVI a înregistrat o incidență mai mare a necesității de cardiostimulare permanentă, de reintervenție și a apariției regurgitărilor paraprotetice. Unul din punctele slabe ale trialului a fost reprezentat de faptul că 27% din pacienții cu SAVR au fost pierduți din urmărire sau retrași din studiu la 5 ani față de 11% dintre pacienții la care s-a efectuat TAVI<sup>18</sup>.

Dovezile existente confirmă non-inferioritatea TAVI față de SAVR pe termen scurt și mediu pentru toată gama de risc chirurgical a pacienților, TAVI fiind considerată în prezent o strategie de tratament complementară înlocuirii chirurgicale a valvei aortice la pacienții cu SA<sup>19</sup>.

În ceea ce privește alegerea modalității de intervenție la categoria de pacienți cu SA cu gradient scăzut și FEVS păstrată, există rezultate contradictorii în privința TAVI. O meta-analiză ce a sumarizat rezultatele mai multor studii care au comparat supraviețuirea pacienților cu SA și gradient scăzut supuși unor strategii diferite de management (SAVR, TAVI sau management conservator), a arătat faptul că în toate subclasele de SA cu gradient scăzut înlocuirea valvei aortice s-a asociat cu o



scădere semnificativă a mortalității de orice cauză, indiferent de modalitatea de intervenție aleasă.

Un studiu retrospectiv, observațional, publicat în *Circulation* în martie 2021, a raportat faptul că pacienții cu SA cu flux paradoxal redus în condiții de FEVS păstrată care au efectuat TAVI au avut la 1 an o evoluție similară cu pacienții cu SA cu gradient crescut în ceea ce privește end-point-ul compozit (mortalitatea, accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic, implantarea de stimulator cardiac, defibrilator, complicații hemoragice sau vasculare, numărul și durata respitalizărilor). De asemenea, studiul a arătat că acești pacienți au prezentat îmbunătățirea semnificativă a deformării globale longitudinale VS (global longitudinal strain, GLS) și a volumului bătaie indexat la 30 de zile post-procedural, lucru deja demonstrat pentru pacienții cu SA cu gradient crescut. Studiul nu a inclus evaluarea prin tomografie computerizată a scorului de calcii la nivelul valvei aortice, astfel încât nu s-a putut evalua posibilitatea ca pacienții care nu au evoluat bine post intervenție să fi fost de fapt pacienți cu SA pseudo-severă<sup>20</sup>.

Pe de altă parte, un studiu multicentric realizat pe un număr de 318 pacienți cu SA cu gradient scăzut paradoxal la care s-a efectuat TAVI<sup>21</sup> a arătat faptul că aproape o treime dintre aceștia nu au avut un beneficiu după intervenție. În acest studiu, predictorii lipsei de beneficiu al intervenției au fost: prezența fibrilației atriale, asocierea cu bronhopneumonia obstructivă cronică și volumul bătaie indexat scăzut. Aceste rezultate subliniază importanța identificării pacienților cu SA cu gradient scăzut la care îmbunătățirea prognosticului după procedură este improbabilă<sup>21</sup>.

În ceea ce privește impactul genului asupra managementului pacienților cu SA, datele din studii arată că femeile au o mortalitate mai mare comparativ cu pacienții de sex masculin, ca urmare a diagnosticului tardiv și a amânării indicației de înlocuire valvulară<sup>1</sup>. Acest lucru este valabil în

special pentru femeile cu SA cu parametri de severitate discordanți. În același studiu, femeile au avut rezultate post-intervenționale mai puțin favorabile comparativ cu bărbații atunci când înlocuirea valvei aortice a fost efectuată pe cale chirurgicală și rezultate mai bune atunci când înlocuirea a fost efectuată transcater, ceea ce sugerează importanța alegerii metodei optime de înlocuire a valvei aortice în rândul femeilor cu SA.<sup>22</sup>

## Bibliografie

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43:561-632.
2. Baumgartner H, Jung B, Messika-Zeitoun D, Otto CM. The year in cardiovascular medicine 2021: valvular heart disease. *European Heart Journal* 2022; 43:633-640.
3. Eugène M, Duchnowski P, Prendergast B, et al. Contemporary Management of Severe Symptomatic Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2021;78:2131-2143.
4. Albassam O, Henning KA, Qiu F, et al. Increasing wait time mortality for severe aortic stenosis: a population-level study of the transition in practice from surgical aortic valve replacement to transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e009297.
5. Ueyama H, Kuno T, Harrington M, et al. Impact of surgical and transcatheter aortic valve replacement in low-gradient aortic stenosis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:1481-1492.
6. Strange G, Stewart S, Celermajer D, et al, National Echocardiography Database of Australia contributing sites. Poor long-term survival in patients with moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1851-1863.
7. van Gils L, Clavel MA, Vollema EM, et al. Prognostic implications of moderate aortic stenosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2383-2392.
8. Delesalle G, Bohbot Y, Rusinaru D, et al. Characteristics and prognosis of patients with moderate aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011036.
9. Samad Z, Vora AN, Dunning A, et al. Aortic valve surgery and survival in patients with moderate or severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2016;37:2276-2286.
10. Jean G, Van Mieghem NM, Gegenava T, et al. Moderate aortic stenosis in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2796-2803.

11. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020; 143:e72–e227.
12. Kang DH, Park SJ, Lee SA, et al. Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* 2020;382:111-119.
13. Banovic M, Putnik S, Penicka M, et al. Aortic valve Replacement versus conservative treatment in asymptomatic severe aortic stenosis: the AVATAR trial. *Circulation*; 13 November 2021, vol 145, no 9.
14. Thiele H, Collet JP, Leon M, Mehran R. The new European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery recommendations for transcatheter aortic valve intervention are too restrictive. *European Heart Journal*, 2022;; ehac131
15. Zhang X-L, Zhang X-W, Lan R-F, et al. Long-term and temporal outcomes of transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in severe aortic stenosis: a meta-analysis. *Ann Surg* 2021;273:459–466.
16. Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, et al. Structural deterioration of transcatheter versus surgical aortic valve bioprostheses in the PARTNER-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1830–1843.
17. Jørgensen TH, Thyregod HGH, Ihlemann N, et al. Eight-year outcomes for patients with aortic valve stenosis at low surgical risk randomized to transcatheter vs. surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2021;42:2912-2919.
18. Van Mieghem N, SURTAVI Investigators. 5-year clinical and echocardiographic outcomes from the randomized SURTAVI trial. Late Breaking Clinical Trial, presented 06th of November 2021
19. Victor Dayan, Walter J. Gomes. The new ESC/EACTS recommendations for transcatheter aortic valve implantation go too far. *Eur Heart J*, 2022; ehac154
20. Mosleh W, Amer MR, Ding Y, et al. Benefit of transcatheter aortic valve replacement in patients with paradoxical low-flow low gradient versus high-gradient aortic stenosis and preserved left ventricular function. *Circ Cardiovasc Interv* 2021;14:e010042.
21. Freitas-Ferraz AB, Nombela-Franco L, Urena M, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis: incidence and predictors of treatment futility. *Int J Cardiol* 2020;316:57–63
22. Bienjonetti-Boudreau D, Fleury M-A, Voisine M, et al. Impact of sex on the management and outcome of aortic stenosis patients. *Eur Heart J* 2021;42:2683–2691.