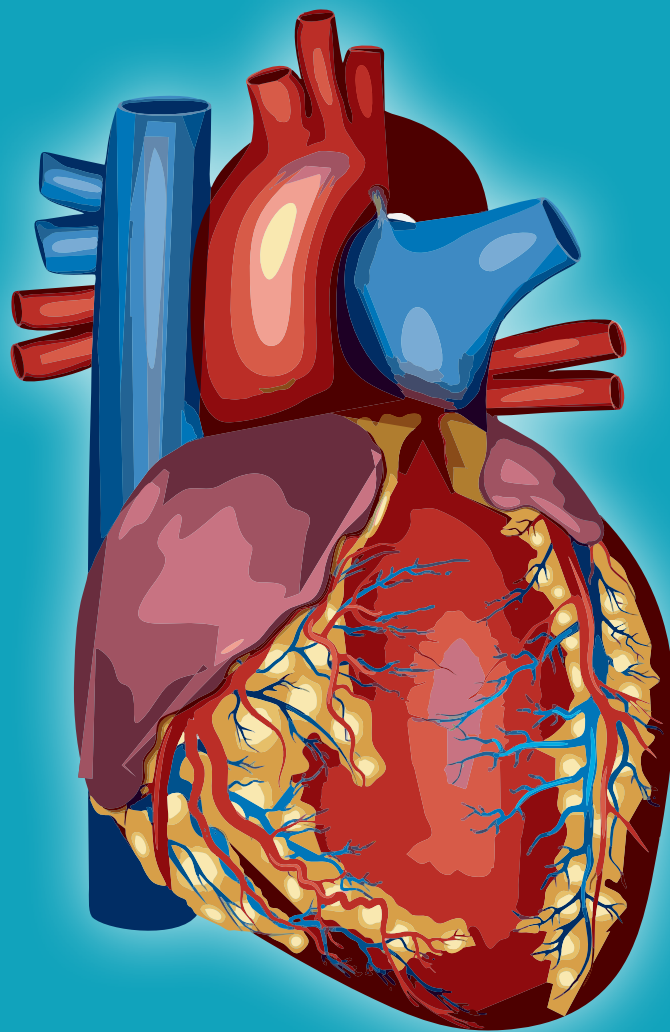


# NOUȚĂȚI *în cardiologie*



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

**2023**



**ONLINE**



# 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 Experimentală**

Alina Scridon – Președinte, Ruxandra Drăgoi Galrinho – Secretar

### **Cardiologie Intervențională**

Cristian Udroi – 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

### **Imagistică Cardiovasculară**

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

Numărul 2, 2023, București

ISSN 3008 – 3621 ISSN-L 3008 – 3621

# 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 

<u>Prefață</u> .....	6
<b>ARITMI, ELECTROFIZIOLOGIE ȘI DISPOZITIVE IMPLANTABILE</b>	
<u>Ablația precoce în fibrilația atrială</u> .....	7
<b>ATEROSCLEROZĂ ȘI ATEROTROMBOZĂ</b>	
<u>Consensurile Societății Europene de Ateroscleroză 2022-2023</u> .....	14
<u>Actualități în tratamentul bolii aterosclerotice</u> .....	19
<b>CARDIOLOGIE EXPERIMENTALĂ</b>	
<u>Pacemaker-ele biologice - următoarea frontieră în stimularea cardiacă</u> .....	25
<u>Rolul microARN-urilor în bolile cardiovasculare</u> .....	33
<b>HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ</b>	
<u>Noutăți în terapia hipertensiunii arteriale rezistente</u> .....	38
<u>Variabilitatea tensiunii arteriale - de la definiții la implicații practice!</u> .....	46
<b>IMAGISTICĂ CARDIOVASCULARĂ</b>	
<u>Noutăți în evaluarea imagistică multimodală a ventriculului drept</u> .....	55
<b>INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ</b>	
<u>Specre și (alte) aspecte: tratamentul medicamentos actual al insuficienței cardiace cronice</u> .....	65
<b>CARDIOLOGIE INTERVENȚIONALĂ</b>	
<u>Revascularizarea intervențională în disfuncția ventriculară stângă ischemică</u> .....	74
<u>Implantul percutan de valvă aortică la pacienții cu stenoză aortică strânsă și bicuspidie</u> .....	78
<b>CARDIOLOGIE DE URGENȚĂ</b>	
<u>Actualități în resuscitarea cardiopulmonară și îngrijirea postresuscitare</u> .....	82
<u>Noutăți în cardiologia de urgență</u> .....	87
<b>CARDIOLOGIE PEDIATRICĂ ȘI BOLI CARDIACE CONGENITALE</b>	
<u>Trombofiiliile și tratamentul antitrombotic în practica pediatrică</u> .....	94
<u>Testarea de efort la copilul cu patologie cardiacă</u> .....	114

# Prefață

Dragi colegi,

Ultimii ani au adus în domeniul cardiologiei o abundență de noutăți legate atât de diagnosticul cât și de tratamentul patologiei cardiovasculare, noutăți care s-au reflectat și în apariția de noi ghiduri europene.

„Noutățile în cardiologie” de anul acesta continuă tradiția anilor trecuți și prezintă sub forma capitolelor redactate de colegii din Grupurile de Lucru ale Societății Române de Cardiologie, fie punerea la punct pe diferite teme dedicate activității respectivului grup de lucru, fie rezultate originale ale unor studii importante în domeniul respectiv.

Sperăm ca aceste materiale să ajute în practica dumneavoastră zilnică prin concentrarea informațiilor, care uneori au stat la baza schimbării recomandărilor sau evidențelor din ghiduri.

Coordonatorii grupurilor de lucru ale Societății Române de Cardiologie au selectat pentru dumneavoastră articole recente care să vă suscite interesul, pe care le-au considerat utile pentru toate nivelurile de pregătire (rezidenți, specialiști, primari).

Le mulțumim pentru contribuție și vă dorim lectură plăcută!

Bogdan Alexandru Popescu

Elisabeta Bădilă

# Ablația precoce în fibrilația atrială

Alexandru DEACONU<sup>1,2</sup>, Dragos COZMA<sup>3,4</sup>, Radu VATASESCU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> UMF Carol Davila, București

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

<sup>3</sup> Institutul de Boli Cardiovasculare, Timișoara

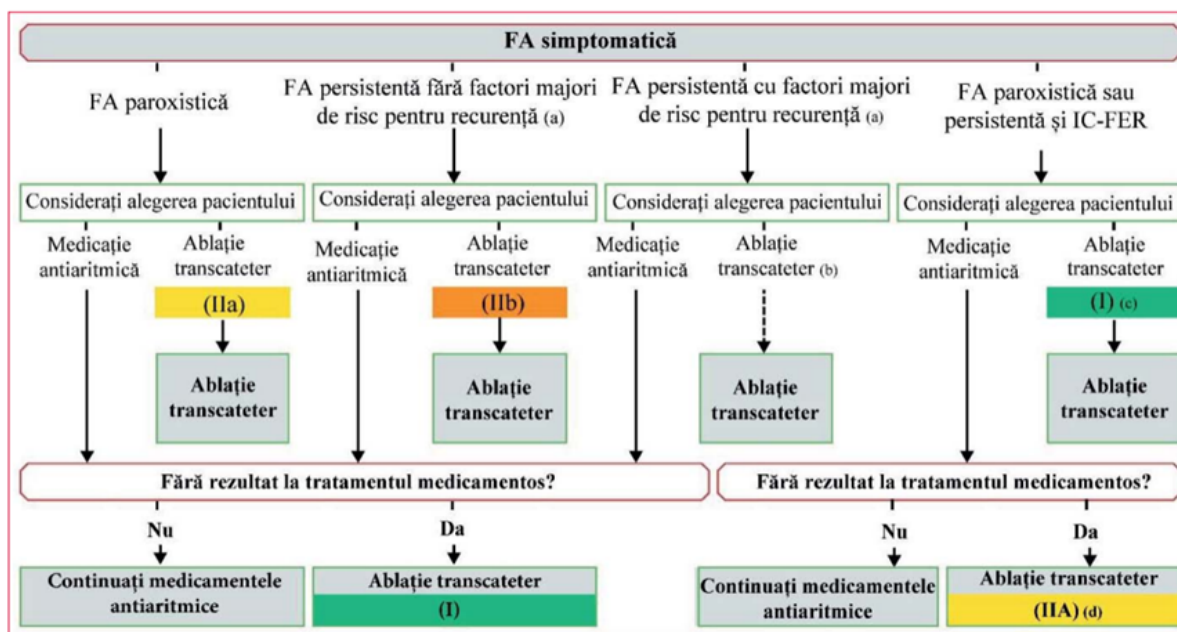
<sup>4</sup> UMF "Victor Babeș", Timișoara

## Introducere

Fibrilația atrială (FA) este cea mai frecventă aritmie susținută, o afecțiune cronică și progresivă caracterizată prin exacerbări și remisiuni. Afectează 2,8% din populația generală și 10% dintre pacienții cu vârsta de peste 60 de ani.

Suplimentar este un factor de risc independent pentru mortalitatea din toate cauzele, accidentul vascular cerebral ischemic, insuficiența cardiacă și creșterea numărului de spitalizări<sup>1</sup>.

Indicațiile actuale ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) pentru ablația FA transcater sunt rezumate în Figura 1<sup>2</sup>.



**Figura 1. A.** Indicații pentru ablația transcater a FA simptomatice. Saltul de la AA la ablație indică eșecul terapiei medicamentoase. AA = medicament; FA = fibrilație atrială; FE = fracția de ejeție; AS = atriu stâng

<sup>a</sup>Volumul AS mărit semnificativ, vârsta înaintată, durată lungă a FA, disfuncția renală și alți factori de risc cardiovascular.

<sup>b</sup>În circumstanțe individuale rare, ablația transcatereter poate fi considerată cu atenție ca terapie de primă linie.

<sup>c</sup>Recomandat pentru a inversa disfuncția VS atunci când tahicardiomiopatia este foarte probabilă.

<sup>d</sup>Pentru a îmbunătăți supraviețuirea și a reduce spitalizarea.

Ritmul de apariție a noilor ghiduri pentru diagnosticul și managementul fibrilației atriale este printre cele mai rapide ale ESC, datorându-se numărului mare de studii randomizate care abordează acest subiect. Ultimul ghid a fost publicat în 2020, iar update-ul este planificat pentru 2024.

## Raționamentul în favoarea ablației precoce

### A. Substratul atrial

Fibrilația atrială este o afecțiune progresivă, caracterizată prin dilatare atrială, inflamație, injurie cardiomiocitară și turnover alterat al fibrelor de colagen, antrenând procese de fibroză și cicatrizare miocardică<sup>3</sup>. Remodelarea structurală atrială joacă un rol important în progresia clinică a FA, participând la procesul de întreținere a patogeniei acestei afecțiuni. Astfel, FA întreține FA<sup>4</sup>.

Deși remodelarea electrică regresează rapid după restabilirea ritmului sinusal, mai multe studii au sugerat că tratamentul antiaritmie nu reversează remodelarea atrială structurală și nu afectează progresia bolii<sup>5,6</sup>.

### B. Relația dintre remodelarea atrială și recurența post ablație

Studii anterioare au demonstrat utilizând metode de cartografiere 3D și rezonanță mag-

netică nucleară asocierea între gradul de fibroză a atriului stâng și rata recurențelor postprocedurale<sup>7</sup>. Ablația este mai eficientă atunci când este realizată devreme deoarece problema este una focală (a venelor pulmonare) în timp ce pe măsură ce boala progresează problema devine una structurală, a atriului stâng<sup>8</sup>. Ablația prin cateter modifică mecanismul patogenetic al inițierii FA printr-o combinație de izolarea venelor pulmonare (eliminarea triggerului), modularea a sistemului nervos vegetativ autonom (prin denervare vagală) și modificare a substratului electroanatomic (mai ales la joncțiunea vene pulmonare – atriu stâng)<sup>9</sup>.

## Dovezi în favoarea ablației precoce a FA

În trialuri, strategia precoce de control a ritmului este de regulă definită ca fiind inițiată în primul an de la diagnostic. Nu există până în acest moment trialuri clinice randomizate ale metodelor de tratament pentru fibrilația atrială prim-diagnosticată.

Ghidurile actuale recomandă utilizarea ablației prin cateter a FA ca terapie de linia a doua la pacienții la care medicamentele antiaritmice (AAD) au eșuat. Mai multe studii clinice recente (EARLY-AF, STOP-AF FIRST, AATAC STUDY, CABANA, APAF, STOP-AF) au analizat eficacitatea ablației precoce cu cateter în comparație cu terapia antiaritmie și au concluzionat că ablația FA este superioară AAD în ceea ce privește menținerea ritmului sinusal și ameliorarea simptomelor.

Unul din primele trialuri care și-au propus să compare ablația prin cateter cu tratamentul antiaritmie la pacienții cu FA paroxistică a fost MANTRA-PAF (2012). Acesta a randomizat 294 pacienți cu FA paroxistică și fără niciun tratament anterior către ablație cu RF sau tratament antiaritmie de clasa IC sau III<sup>10</sup>. Nu s-a consta-



tat nicio diferență semnificativă statistic între cele 2 grupuri de tratament în ceea ce privește încărcătura de FA la un follow-up de 2 ani de zile. Totuși, datele sugerau unele avantaje ale ablației: mai mulți pacienți erau fără FA în grupul randomizat către ablație, încărcătura FA a fost mai redusă (deși fără a atinge pragul semnificației statistice), calitatea vieții s-a îmbunătățit mai mult. Suplimentar, 36% din pacienții inițial randomizați în brațul cu AAD au fost tratați și prin ablație în primul an de zile. Această observație sugerează că un procentaj semnificativ de pacienți necesită ablație cu radiofrecvență pentru a obține un control adecvat al ritmului, în ciudă tratamentului inițial cu AAD<sup>10</sup>. De asemenea, în grupul randomizat ablației, un număr mare de pacienți (67/140) au necesitat o procedură de reizolare a venelor pulmonare, potențial din cauza experienței limitate a unor centre<sup>10</sup>.

RCT CAPTAF și-a propus să investigheze efectul ablației și al AAD asupra calității vieții (QOL) ca rezultat primar standard al studiului<sup>11</sup>. QOL a fost evaluată cu ajutorul scorului subscalei de sănătate generală din cadrul Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), măsurat la momentul inițial și la 12 luni. Scorul SF-36 s-a îmbunătățit semnificativ în grupul de ablație. Superioritatea ameliorării simptomelor prin ablația cu cateter în comparație cu AAD a fost confirmată și de către CABANA<sup>12</sup>.

Până în prezent, niciun trial randomizat (RCT) nu a reușit să demonstreze o reducere semnificativă a mortalității din toate cauzele, a accidentelor vasculare cerebrale sau a hemoragiilor majore prin ablația cu cateter a FA în populația generală cu FA. Astfel, acesta este și principalul motiv pentru care ghidurile nu și-au extins indicațiile privind ablația cu cateter dincolo de ameliorarea simptomelor și pen-

tru care ablația nu este indicată la pacienții asimptomatici.

Totuși, la pacienții selectați cu insuficiență cardiacă (IC) și fracție de ejeție ventriculară stângă (FEVS) redusă, două RCT-uri au arătat o reducere a mortalității din toate cauzele și a spitalizării în cazul ablației prin cateter a FA. În CASTLE-AF<sup>13</sup>, în cadrul căruia criteriul principal de evaluare a fost mortalitatea și spitalizarea combinată pentru IC, rezultatul primar compozit a apărut la un număr semnificativ mai mic de pacienți în grupul de ablație decât în grupul de terapie medicală.

În general, ablația prin cateter a FA la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție redusă (HFREF) are ca rezultat îmbunătățiri mai mari ale FEVS și ar trebui să fie luată în considerare ca terapie de primă linie atunci când există o asociere clară între FA și agravarea simptomelor de IC.

Importanța tratamentului precoce al fibrilației atriale paroxistice este justificată de dovezi că progresia fibrilației atriale are rezultate nefavorabile pe termen lung, prin creșterea ratei spitalizărilor cauzate de decompensările insuficienței cardiace și creșterea ratei evenimentelor tromboembolice<sup>14</sup>. Prin urmare, prevenirea progresiei este benefică și poate reprezenta o țintă în sine.

Întârzierea ablației peste un an de zile de la primul diagnostic este asociată cu rezultate nefavorabile<sup>15</sup>. Meta-analiza și review-ul sistematic publicat în 2020 de Chew et al a analizat 6 studii observaționale retrospective, concluzionând că intervalul < 1 an între diagnostic și ablație este asociat cu scăderea ratei recurențelor cu 27%, fiind totodată și cel mai important factor protector pentru recurență<sup>15</sup>.

Timpul de la diagnostic la tratament a fost relativ scurt, în medie 1.3 ani și în trialul STOP AF First. Acesta a fost trial multicentric rando-

mizat ce a inclus pacienți cu FA paroxistică nou diagnosticată, simptomatică, fără tratament anterior. Randomizarea s-a făcut către crioablație cu balon (CBA) sau medicație antiaritmică. Pacienții randomizați în brațul de CBA au avut rate mult mai reduse ale recurențelor FA (74.6% vs. 45%;  $P < 0.001$ ) comparativ cu cei care au primit tratament antiaritmice, într-o perioadă de 12 luni de follow-up<sup>16</sup>.

EAST-AFNET 4<sup>17</sup> a examinat dacă o abordare timpurie a controlului ritmului care includea ablația prin cateter a FA este asociată cu rezultate mai bune pe termen lung. End-pointul primar a fost un compozit de deces din cauze cardiovasculare, accident vascular cerebral (ischemic sau hemoragic) sau spitalizare cu agravarea insuficienței cardiace sau a sindromului coronarian acut. Inițierea precoce a controlului ritmului care a inclus ablația prin cateter a fost asociată cu evenimente cardiovasculare mai scăzute la pacienții cu strategie de control precoce al ritmului.

Superioritatea ablației prin radiofrecvență pentru FA comparativ cu tratamentul medicamentos în ceea ce privește încetinirea progresiei FA paroxistice către FA persistentă este confirmată de trialul ATTEST<sup>18</sup>. Acesta este și primul studiu randomizat care introduce progresia de la FA paroxistică la FA persistentă ca endpoint primar într-un studiu de management al FA. Rezultatele obținute sugerează că ablația prin cateter poate fi valoroasă dincolo de ameliorarea simptomatologiei la pacienții cu FA paroxistică.

Registrul global CRYO AF a comparat pacienți tratați de primă intenție prin CBA cu pacienți la care CBA a fost realizată după eșecul terapiei antiaritmice<sup>19</sup>. Eficiența celor 2 strategii a fost comparată prin durata până la prima aritmie atrială, cu un follow-up de 12 luni după o perioadă de 3 luni de blanking. Din totalul de

1394 pacienți, 433 (31.1%) au fost tratați cu CBA de primă intenție. Eficiența la follow-up la 12 luni de zile a fost mai mare în acest grup (87.8 vs. 81.6%). Mai mult, reducerea simptomelor a fost superioară în grupul cu CBA de primă intenție, fără diferențe semnificative în spitalizări la follow-up<sup>19</sup>.

Trialul EARLY-AF publicat în 2021 a avut același design randomizat 1:1 între CBA și tratamentul antiaritmice pentru tratamentul precoce al FA. Diferența față de celelalte trialuri a constat în implantarea unui loop-recorder în momentul inițierii tratamentului, permițând o urmărire completă a aritmiilor atriale în timpul perioadei de 12 luni de follow-up. Studiul a demonstrat că utilizarea CBA ca strategie de primă intenție la pacienții cu FA paroxistică simptomatică este asociată cu o rată a recurențelor mai redusă comparativ cu tratamentul antiaritmice (42.9% vs 67.8%,  $P < 0.001$ ) într-o perioadă de follow-up de un an de zile<sup>20</sup>.

Recent a fost publicat follow-up-ul pe o perioadă de 3 ani de zile care confirmă concluzia inițială: tratamentul inițial al FA paroxistice cu CBA rezultă într-o incidență mai redusă a FA persistente (cu un *number needed to treat* de 18) sau a tahiaritmiilor atriale recurente comparativ cu tratamentul antiaritmice (56.5% vs 77.2%)<sup>9</sup>.

Rezultatele acestor trialuri confirmă eficiența ablației comparativ cu tratamentul antiaritmice, mai ales atunci când este realizată cât mai precoce după diagnostic. Surprinde mai ales profilul de siguranță similar, rata evenimentelor adverse fiind identică sau chiar mai ridicată cu tratament medicamentos versus ablație. Această constatare înlătură raționamentul primar pentru care ablației i se atribuie indicația terapeutică de linia a doua. Mai mult, rata complicațiilor asociate procedurii de ablație scade constant o dată cu avansul tehnologic.

Aceste progrese sunt departe de a fi iminente în ceea ce privește tratamentul medicamentos<sup>21</sup>.

Toate trialurile amintite au evaluat doar modalitățile de control a ritmului în FA. În plus, managementul comprehensiv al pacientului cu FA cuprinde adresarea comorbidităților și prevenția evenimentelor trombotice prin anticoagulare orală. Nu există până în acest moment trialuri prospective sau randomizate care să susțină întreruperea anticoagulării orale după procedura de ablație, prin urmare ablația nu reprezintă o alternativă la tratamentul anticoagulant pentru pacienții aflați la risc ridicat pentru AVC ischemic. În toate trialurile, toți pacienții cu indicație de tratament pentru prevenția evenimentelor embolice au continuat acest tratament și după ablația prin cateter<sup>9</sup>.

## Tehnici noi - pulsed field ablation

„Pulsed field ablation” (PFA) a apărut în ultimii doi ani ca o tehnică inovativă de ablație pentru tratamentul aritmiilor. PFA se bazează pe electroporeza ireversibilă care nu este un fenomen termic și, de aceea, PFA este considerată o tehnică mai sigură, comparativ cu ablația cu radiofrecvență. Cu toate acestea, diferențele de morfologie a leziunii create de cele două tipuri de ablație au fost foarte puțin studiate<sup>22</sup> because of that, PFA is considered to be safer than the reference technique, Radiofrequency Ablation (RFA. Gómez-Barea et al<sup>22</sup> au demonstrat că în ceea ce privește forma și simetria leziunii, există diferențe clare între cele două tehnici. În cazul ablației cu radiofrecvență, morfologia leziunii este asimetrică, în timp ce în cazul PFA, leziunea este aproape perfect simetrică. PFA nu necesită utilizarea căldurii sau contactul cateterului cu țesutul, ceea ce reduce riscul de complicații, cum ar fi perforarea sau deteriora-

rea structurilor adiacente. PFA permite, de asemenea, o ablație mai precisă și mai controlată, deoarece vizează selectiv zonele dorite, fără a afecta țesutul sănătos din jur<sup>23-25</sup> O meta-analiză recentă (16 studii, 485 pacienți) a arătat că utilizarea PFA pentru tratamentul FA este sigură și eficientă<sup>26</sup>.

PULSED-AF este un trial pivotal care a monitorizat evoluția pe o durată de un an de zile a pacienților cu FA paroxistică sau persistentă, refractari la tratamentul antiaritmice și tratați prin PFA<sup>24</sup>. Strategia de tratament prin PFA a fost eficientă la 66.2% din pacienții cu FA paroxistică și respectiv 55.1% din pacienții cu FA persistentă la un an de zile de follow-up, cifre comparabile cu cele obținute prin tehnicile tradiționale de ablație cu radiofrecvență. Rata evenimentelor adverse a fost redusă – 0.7%<sup>24</sup>.

Sunt însă necesare trialuri randomizate care să compare această tehnică cu ablația prin cateter și medicamentele antiaritmice.

## Concluzii

Fibrilația atrială este o boală progresivă, iar formele avansate sunt asociate cu rezultate clinice adverse. Rezultatele studiilor recente STOP AF First, EARLY AF (inclusiv follow-up-ul pentru 3 ani de zile), și Cryo-FIRST susțin concluzia centrală formulată de EAST-AF NET 4: controlul precoce al ritmului duce la rezultate mai bune pe termen lung pentru pacient. Punerea în practică a acestei direcții prin controlul ritmului cu ajutorul ablației va reprezenta o provocare, mai ales în România. Deși rezultatele studiilor sunt convingătoare din punct de vedere științific, disponibilitatea procedurii de ablație este limitată. Suplimentar, sunt necesare studii mari randomizate în care să fie incluși pacienți din categoria heterogenă a fibrilației atriale persistente. Tratamentul antiaritmice va juca în con-

tinuare un rol, deși din ce în ce mai limitat, și nu pare a fi benefic pe termen lung la pacienții cu FA paroxistică. Ablația precoce prin cateter este eficientă în a preveni rezultatele adverse și a schimba traiectoria bolii.

## Bibliografie:

1. Ball J, Carrington M, McMurray JJV, Stewart S. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(5):1807-1824. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.093
2. 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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
3. Goudis CA, Kallergis EM, Vardas PE. Extracellular matrix alterations in the atria: insights into the mechanisms and perpetuation of atrial fibrillation. *EP Europace*. 2012;14(5):623-630. doi:10.1093/europace/eur398
4. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. *Circulation*. 1995;92(7):1954-1968. doi:10.1161/01.CIR.92.7.1954
5. Nattel S, Guasch E, Savelieva I, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *European Heart Journal*. 2014;35(22):1448-1456. doi:10.1093/eurheartj/ehu028
6. Walters TE, Nisbet A, Morris GM, et al. Progression of atrial remodeling in patients with high-burden atrial fibrillation: Implications for early ablative intervention. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):331-339. doi:10.1016/j.hrthm.2015.10.028
7. Bunch TJ, May HT, Bair TL, et al. Increasing time between first diagnosis of atrial fibrillation and catheter ablation adversely affects long-term outcomes. *Heart Rhythm*. 2013;10(9):1257-1262. doi:10.1016/j.hrthm.2013.05.013
8. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(12):1847-1948. doi:10.1016/j.cjca.2020.09.001
9. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, et al. Progression of Atrial Fibrillation after Cryoablation or Drug Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(2):105-116. doi:10.1056/NEJMoa2212540
10. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(17):1587-1595. doi:10.1056/NEJMoa11113566
11. Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAP-TAF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(11):1059-1068. doi:10.1001/jama.2019.0335
12. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure. *Circulation*. 2021;143(14):1377-1390. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991
13. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-427. doi:10.1056/NEJMoa1707855
14. Ogawa H, An Y, Ikeda S, et al. Progression From Paroxysmal to Sustained Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Adverse Events. *Stroke*. 2018;49(10):2301-2308. doi:10.1161/STROKEAHA.118.021396
15. Chew DS, Black-Maier E, Loring Z, et al. Diagnosis-to-Ablation Time and Recurrence of Atrial Fibrillation Following Catheter Ablation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2020;13(4):e008128. doi:10.1161/CIRCEP.119.008128
16. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4):316-324. doi:10.1056/NEJMoa2029554
17. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-1316. doi:10.1056/NEJMoa2019422
18. Kuck KH, Lebedev DS, Mikhaylov EN, et al. Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST). *EP Europace*. 2021;23(3):362-369a. doi:10.1093/europace/euaa298
19. Zucchelli G, Chun KRJ, Khelae SK, et al. Impact of first-line cryoablation for atrial fibrillation on healthcare utilization, arrhythmia disease burden and efficacy outcomes: real-world evidence from the Cryo Global Registry. *J Interv Card Electrophysiol*. 2023;66(3):711-722. doi:10.1007/s10840-022-01388-6
20. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4):305-315. doi:10.1056/NEJMoa2029980
21. Leung LWM, Akhtar Z, Seshasai SRK, Gallagher MM. First-line management of paroxysmal atrial fibrillation: is it time for a 'pill in the bin' approach? A discussion on the STOP AF First, EARLY AF, Cryo-FIRST, and EAST-AF NET 4 clinical trials. *EP Europace*. 2022;24(4):533-537. doi:10.1093/europace/euab259

- 
22. Gómez-Barea M, García-Sánchez T, Ivorra A. A computational comparison of radiofrequency and pulsed field ablation in terms of lesion morphology in the cardiac chamber. *Sci Rep.* 2022;12(1):16144. doi:10.1038/s41598-022-20212-9
  23. Verma A, Asivatham SJ, Deneke T, Castellvi Q, Neal RE. Primer on Pulsed Electrical Field Ablation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2021;14(9):e010086. doi:10.1161/CIRCEP.121.010086
  24. Verma A, Haines DE, Boersma LV, et al. Pulsed Field Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: PULSED AF Pivotal Trial. *Circulation.* 2023;147(19):1422-1432. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063988
  25. Di Monaco A, Vitulano N, Troisi F, et al. Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation: A Review of the Literature. *Journal of Cardiovascular Development and Disease.* 2022;9(4):94. doi:10.3390/jcdd9040094
  26. Shaheen N, Shaheen A, Ramadan A, Nashwan AJ. Efficacy and safety of novel pulsed field ablation (PFA) technique for atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Health Science Reports.* 2023;6(1):e1079. doi:10.1002/hsr2.1079

# Consensurile Societății Europene de Ateroscleroză 2022-2023

Ștefania Lucia MAGDA<sup>1,2</sup>, Miruna ȘTEFAN<sup>1</sup>

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

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

## Grupul de Lucru de Ateroscleroză și Aterotromboză

### Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement

**Autori:** Florian Kronenberg, Samia Mora, Erik S G Stroes, Brian A Ference, Benoit J Arsenault, Lars Berglund, Marc R Dweck, Marlys Koschinsky, Gilles Lambert, François Mach, Catherine J McNeal, Patrick M Moriarty, Pradeep Natarajan, Børge G Nordestgaard, Klaus G Parhofer, Salim S Virani, Arnold von Eckardstein, Gerald F Watts, Jane K Stock, Kausik K Ray, Lale S Tokgozöglu și Alberico L Catapano.

**Referință bibliografică:** Eur Heart J. 2022 Oct 14; 43 (39): 3925–3946; doi: 10.1093/eurheartj/ehac361

**Patologia:** dislipidemie, ateroscleroză, stenoza valvulară aortică

**Care sunt noutățile față de consensul EAS din 2010?**

- Dovezi puternice pentru o asociere cauzală între concentrația de Lp(a) și evenimentele cardiovasculare la diferite etnii. Această asociere se menține chiar și la niveluri scăzute de LDL colesterol.
- Lp(a) este un nou factor de risc pentru stenoza valvei aortice.
- Dovezile nu susțin Lp(a) ca factor de risc pentru tromboembolism venos și alterarea fibrinolizei.

- Concentrațiile reduse de Lp(a) de-a lungul vieții pot fi asociate cu diabetul zaharat.
- Lp(a) ar trebui să fie măsurată cel puțin o dată în viață la adulți.
- O concentrație ridicată de Lp(a) ar trebui interpretată în contextul altor factori de risc și al riscului cardiovascular global absolut și ar trebui abordată prin intensificarea stilului de viață și a gestionării factorilor de risc.
- Terapii specifice de reducere a Lp(a) se află în faza II/III de studii clinice.

#### **Puncte-cheie ale consensului:**

**Influența genetică și a apartenenței etnice asupra Lp(a):** Concentrația de Lp(a) este determinată în principal genetic, peste 90% din variație fiind atribuită factorilor genetici. Polimorfismul de re-

petiție K-IV este responsabil pentru majoritatea diferențelor de concentrație a Lp(a). Mai mult, nivelurile de Lp(a) variază în funcție de etnie, indivizii chinezi având cele mai scăzute niveluri, urmași de indivizii albi, din Asia de Sud și de culoare.

**Lp(a) și evenimentele clinice:** Dovezi observaționale și genetice solide demonstrează că o concentrație ridicată de Lp(a) este un factor de risc pentru boală cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD), stenoza valvulară aortică (AVS) și mortalitate cardiovasculară și de toate cauzele, atât la bărbați, cât și la femei, indiferent de etnie. Relația dintre concentrația de Lp(a) și aceste rezultate este continuă, iar Lp(a) ridicată este un factor de risc chiar și la o concentrație foarte scăzută de LDL-C. Niveluri mai ridicate de Lp(a) cresc în special riscul de accident vascular cerebral ischemic și de insuficiență cardiacă mai mult decât riscul de infarct miocardic și AVS. La copii, o concentrație de Lp(a) de peste 30 mg/dL (>75 nmol/L) este asociată cu un risc crescut de accident vascular cerebral ischemic arterial (recurent). Cu toate acestea, Lp(a) nu este un factor de risc pentru tromboembolismul venos.

**Mecanisme propuse pentru patogenitatea Lp(a) în ASCVD și AVS:** Se știe că Lp(a) are proprietăți care favorizează inflamația și ateroscleroza, care ar putea fi parțial atribuite prezenței OxPL pe Lp(a). Deși există posibilitatea ca Lp(a) să contribuie la coagularea sângelui și să inhibe fibrinoliza în organism, în prezent nu există dovezi concludente care să susțină această afirmație. Nivelurile ridicate de Lp(a) pot stimula expresia genelor implicate în inflamație și calcifiere în celulele vasculare și valvulare și sunt legate de o incidență mai mare și o progresie mai rapidă a AVS.

**Recomandări ale grupului de consens pentru testarea Lp(a):** Măsurarea Lp(a) este recomandată pentru adulți cel puțin o dată în viață pentru a iden-

tifica persoanele cu risc ridicat de boli cardiovasculare. Screeningul de Lp(a) se recomandă de asemenea la tinerii cu antecedente de accident vascular cerebral ischemic sau cu antecedente familiale de ASCVD prematură sau Lp(a) ridicată și fără alți factori de risc identificabili. Testarea în cascadă pentru Lp(a) ridicată este recomandată pentru persoanele cu hipercolesterolemie familială (FH), antecedente familiale de Lp(a) (foarte) ridicată și antecedente personale sau familiale de ASCVD.

**Recomandări ale grupului de consens pentru măsurarea Lp(a):** Laboratoarele ar trebui să utilizeze un test Lp(a) care să fie insensibil la izoforma apo(a) și care să poată fi urmărit cu materiale de referință oficiale. Măsurarea Lp(a) ar trebui să se facă în unități molare, dacă este disponibil. În caz contrar, pentru raportare ar trebui utilizate unitățile în care este calibrat testul. Pentru a confirma sau a exclude riscul cardiovascular ar trebui utilizate praguri de risc cu zone „gri” (de exemplu, 30-50 mg/dL sau 75-125 nmol/L) mai degrabă decât valori absolute ( $\geq 50$  mg/dL; 125 nmol/L și respectiv  $< 30$  mg/dL; 75 nmol/L).

**Recomandări ale grupului de consens pentru gestionarea concentrației ridicate de Lp(a):** Persoanele cu Lp(a) crescută ar trebui să beneficieze de un management precoce al factorilor de risc, luând în considerare atât riscul cardiovascular global absolut, cât și nivelul Lp(a), deoarece nu sunt încă disponibile terapii specifice de reducere a Lp(a). La pacienții cu Lp(a) ridicată, toți factorii de risc cardiovascular ar trebui să fie gestionați temeinic, în conformitate cu recomandările ghidurilor. Afereza lipoproteică poate fi o opțiune pentru cei cu Lp(a) foarte ridicată și boală cardiovasculară progresivă în ciuda gestionării optime a factorilor de risc. Niacina nu este recomandată pentru reducerea Lp(a).

## 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance

**Autori:** Marina Cuchel, Frederick J Raal, Robert A Hegele, Khalid Al-Rasadi, Marcello Arca, Maurizio Averna, Eric Bruckert, Tomas Freiburger, Daniel Gaudet, Mariko Harada-Shiba, Lisa C Hudgins, Meral Kayikcioglu, Luis Masana, Klaus G Parhofer, Jeanine E Roeters van Lennep, Raul D Santos, Erik S G Stroes, Gerald F Watts, Albert Wiegman, Jane K Stock, Lale S Tokgozoglu, Alberico L Catapano, Kausik K Ray

**Referință bibliografică:** Eur Heart J 2023;44 (25):2277-2291

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>

**Domeniu:** Tratament dislipidemie

**Patologie:** hipercolesterolemie familială

**Importanța problemei:** Subdiagnosticarea și tratarea insuficientă a hipercolesterolemiei familiale homozigote (HoFH) determină un management ineficient al acestei afecțiuni. Estimări recente indică faptul că ~30 000 de persoane din întreaga lume au HoFH, dar sub 5% sunt identificate. Eforturile inadecvate de conștientizare și de constatare, precum și o deconectare între diagnosticul clinic și interpretarea rezultatelor genetice de către furnizorii de servicii de sănătate și plătitori contribuie la subdiagnosticare.

### criterii actualizate pentru diagnosticul de hipercolesterolemie familială homozigotă

#### Criterii clinice

##### - Criterii LDL-C:

LDL-C netratat >10 mmol/L (>~400 mg/dL) este sugestiv pentru HoFH și necesită investigații suplimentare pentru a confirma diagnosticul.

##### - Criterii suplimentare:

Xantoame cutanate sau tendinoase înainte de vârsta de 10 ani și/sau niveluri crescute netratate de LDL-C compatibile cu FH heterozigotă la ambii părinți (În forma digenă, unul dintre părinți poate avea niveluri normale de LDL-C, iar celălalt poate avea niveluri de LDL-C compatibile cu HoFH).

#### Criterii genetice

- Confirmarea genetică a unor variante bi-alelice patogene/probabil patogene pe cromozomi diferiți la genele LDLR, APOB, PCSK9 sau LDLRAP1 sau >2 astfel de variante la loci diferiți.

Clinicienii ar trebui să excludă alte afecțiuni asociate cu niveluri ridicate de LDL-C înainte de a pune diagnosticul de HoFH. Un nivel de LDL-C netratat >10 mmol/L (>~400 mg/dL) sugerează HoFH și necesită o evaluare suplimentară.

Termenul „HoFH” datează din era pregenomică, când oamenii de știință și clinicienii au imaginat un scenariu simplu în care varianta patogenă identică era prezentă pe ambele alele ale unui individ afectat, așa cum se observă uneori în cazul consangvinilor. Variantele patogene se aflau în principal în trei gene principale, LDLR (pierdere de funcție), APOB (defect de legare a receptorilor) și PCSK9 (câștig de funcție). Mai recent, a fost identificată o formă autosomal recesivă rară de FH [hipercolesterolemie autosomal recesivă (ARH)] care reprezintă <1% din cazuri, cauzată de variante bi-alelice de pierdere de funcție în LDLRAP1; heterozigoții sunt adevărați „purători” cu niveluri normale de LDL-C. Fiind o afecțiune autozomală semidominantă, persoanele cu o copie a unei variante patogene de ADN - adică FH mono-alelică sau heterozigotă (HeFH) - prezintă un fenotip biochimic anormal, uneori cu trăsături clinice caracteristice. Indivizii cu variante patogene bi-alelice prezintă o deviație extremă a LDL-C și caracteristici clinice mai severe de la o vârstă mai



tânără. De notat, aspectul fenotipic primează în detrimentul descoperirilor genetice.

Consensul recomandă cu fermitate (i) depistarea HoFH ori de câte ori se suspectează clinic și/sau în caz de ASCVD prematur; (ii) extinderea ghidurilor pediatrice pentru a include depistarea lipidelor la nou-născuți atunci când se știe că ambii părinți au HeFH sau hipercolesterolemie fără un diagnostic confirmat de HeFH, sau în regiunile geografice pre-dispuse; și (iii) crearea de programe naționale de depistare în țările în care acestea lipsesc.

### **Imagistica cardiovasculară în managementul HoFH:**

- Ateroscleroza subclinică polivasculară poate fi prezentă în teritoriile vasculare coronariene, femurale și carotidiene în HoFH. Atunci când este disponibilă și ușor accesibilă, imagistica este un instrument important în managementul HoFH.

- Placa carotidiană, mai degrabă decât grosimea intimă-medie carotidiană crescută, este un marker al aterosclerozei în stadiu incipient. Măsurarea cantitativă a plăcii carotidiene prin ultrasonografie tridimensională este o măsură fiabilă a progresiei bolii și a răspunsului la tratament. S-a demonstrat că imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) de înaltă rezoluție detectează tromboza și plăcile carotidiene bogate în lipide.

- Pacienții cu HoFH ar trebui să beneficieze de o evaluare ecocardiografică și a aortei la momentul inițial și ulterior anual. Angiografia CT ar trebui efectuată cel puțin o dată după vârsta de 3 ani, deoarece permite, de asemenea, diferențierea stenozei coronariene ostiale (care poate fi asimptomatică) și a stenozei aortice. Un test ECG de efort trebuie efectuată numai după excluderea stenozei coronariene ostiale sau aortice strânse. Scorul de calciu coronarian este mai puțin predictiv la pacienții tineri, deoarece este posibil ca calcifierea extinsă să nu se fi dezvoltat încă. Angiografia coronariană invazivă este indicată la pacienții cu simptome și/sau semne care sugerează ischemie sau disfuncție valvulară.

- Încărcătura aterosclerotică a aortei poate fi, de asemenea, evaluată prin RMN sau ecocardiografie transoesofagiană.

**Ținte și modalități de tratament:** Având în vedere riscul foarte ridicat al acestora, **consensul** propune aceleași obiective LDL-C în cazul HoFH ca și cele recomandate de ghidurile pentru pacienții cu risc ridicat și foarte ridicat. Astfel, la pacienții adulți cu HoFH ( $\geq 18$  ani), obiectivul LDL-C este  $< 1.8$  mmol/L ( $< 70$  mg/dL) și  $< 1.1$  mmol/L ( $< 55$  mg/dL). La copiii și adolescenții, se recomandă un obiectiv de LDL-C de  $< 3$  mmol/L ( $< 115$  mg/dL) dacă tratamentul este inițiat înainte de 18 ani și evaluarea imagistică nu indică ASCVD și mai redus la cei cu ASCVD dovedit. Terapia combinată de scădere a lipidelor, atât intervenția farmacologică, cât și afezura lipoproteică (LA), este fundamentală, alături de măsuri legate de stilul de viață (dietă și renunțarea la fumat). Tratamentul ar trebui început cât mai curând posibil, în mod ideal la diagnostic. Pacienții ar trebui să înceapă cu o statină de intensitate ridicată și ezetimib mai degrabă decât cu o monoterapie cu statine, dar majoritatea vor avea nevoie de terapii suplimentare pentru a atinge obiectivul. În termen de 8 săptămâni, ar trebui să se ia în considerare **inhibitorii PCSK9**. Răspunsul la inhibitorii PCSK9 depinde de gradul de activitate reziduală a receptorului LDL.

### **Noi terapii independente de funcția reziduală a receptorilor de lipoproteine cu densitate scăzută:**

Lomitapida este un inhibitor oral al proteinei microsomală de transfer al trigliceridelor care afectează producția de lipoproteine cu densitate foarte scăzută, precursorul LDL. În practica clinică, lomitapida adăugată la tratamentul standard a redus nivelurile plasmatice de LDL-C cu 60% (deși cu o anumită variabilitate a răspunsului) și Lp(a) cu ~15% la 26 de săptămâni. Cu toate acestea, steatoza hepatică rămâne o preocupare, iar imagistica hepatică a

arătat o creștere moderată a grăsimii hepatice cu rigiditate hepatică normală în timpul tratamentului pe termen mai lung. O altă abordare vizează proteina asemănătoare angiopoietinei 3 (ANGPTL3), care modulează metabolismul lipidelor. Anticorpul monoclonal ANGPTL3 evinacumab este autorizat pentru pacienții cu HoFH cu vârsta de cel puțin 12 ani și a redus LDL-C cu ~50% în plus față de terapia hipolipemiantă maxim tolerată cu sau fără LA.

**Afereza lipoproteinelor și transplantul hepatic:** Afereza lipoproteică este fundamentală la copiii și adulții cu HoFH, adjuvantă la alte terapii de scădere a lipidelor și, prin urmare, este vitală în țările care nu au acces la terapii mai noi. Transplantul de ficat poate fi o opțiune pentru un mic subgrup de pacienți cu HoFH, în special pentru copiii mici grav afectați cu variante bi-alelice nule. Acesta poate fi considerat o ultimă soluție, în ciuda tratamentului maxim. Transplantul combinat de ficat/ inimă poate fi indicat în cazul unei boli cu evoluție rapidă sau al unor leziuni cardiace extinse.

**Sfatul genetic:** Femeile cu HoFH ar trebui să beneficieze de îngrijire integrată din partea unei echipe multidisciplinare, inclusiv de evaluare cardiovasculară, înainte, în timpul și după sarcină. Pentru a minimiza expunerea LDL-C, ar trebui să se ofere LA în timpul sarcinii, iar tratamentul cu statine și alte terapii de scădere a lipidelor ar trebui reluat din al doilea trimestru.

**Concluzii:** HoFH este încă subdiagnosticată și/ sau identificată prea târziu și rămâne subtratată, în ciuda impactului său negativ sever asupra sănătății cardiovasculare. În ultimul deceniu s-au înregistrat multe progrese, în special cu ajutorul noilor terapii foarte eficiente de scădere a LDL-C, care oferă perspectiva atingerii obiectivului de LDL-C, ceea ce duce la îmbunătățirea supraviețuirii și a calității vieții. Cu toate acestea, rămân provocări importante. Prioritățile sunt îmbunătățirea educației, a diagnosticului precoce și a tratamentului, precum și abordarea inechităților în ceea ce privește accesul la toate terapiile în regiunile mai puțin dezvoltate.

# Actualități în tratamentul bolii aterosclerotice

Miruna ȘTEFAN<sup>1</sup>, Ruxandra DĂNEȚ<sup>1,2</sup>

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

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

## *Grupul de Lucru de Ateroscleroză și Aterotromboză*

### **Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial**

**Autori:** Kausik K Ray, Roel PT Troquay, Frank L J Visseren, Lawrence A Leiter, R Scott Wright, Sheikh Vikarunnessa, Zsolt Talloczy, Xiao Zang, Pierre Maheux, Anastasia Lesogor, Ulf Landmesser

**Referință bibliografică:** Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Feb;11(2):109-119; DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00353-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00353-9);

**Patologie:** tratament dislipidemie, risc cardiovascular

**Scopul studiului:** Terapiile injectabile, cum ar fi anticorpilor monoclonali (mAb) care se leagă de PCSK9 circulant, au apărut ca o opțiune eficientă în reducerea suplimentară a concentrațiilor de LDL-colesterol circulant. Recent, a fost dezvoltat inclisiran, o terapie bazată pe acid ribonucleic mic interferent (siARN) care degradează ARNm al PCSK9 în ficat, permițând o administrare de două ori pe an. Studiul ORION-3 este un studiu de patru ani care își propune să evalueze dacă inclisiran, administrat de două ori pe an, oferă reduceri susținute ale colesterolului LDL și are un profil de siguranță și tolerabilitate acceptabil la pacienții cu risc crescut de boli cardiovasculare și concentrații ridicate de LDL. Criteriile secundare de

evaluare includ modificări ale nivelurilor PCSK9 pe parcursul a patru ani, eficacitatea și siguranța trecerii de la un mAb îndreptat împotriva PCSK9 de două ori pe lună la un siRNA de două ori pe an.

**Design-ul studiului și pacienții:** ORION-3 este un studiu deschis de prelungire pe 4 ani a studiului ORION-1 (cu durată de 1 an) care a investigat siguranța și eficacitatea pe termen lung a inclisiranului, un tratament pe bază de microARN interferand cu PCSK9. ORION-1 a fost un studiu de fază 2, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, de stabilire a dozei de inclisiran la pacienții cu risc ridicat de boală cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD) și concentrații ridicate de LDL. ORION-3 a înrolat pacienți care au finalizat perioada de observație de un an în cadrul ORION-1 cu ASCVD sau risc cardiovascular înalt (în prevenție primară), precum și un nivel ridicat de LDL-colesterol în ciuda statinelor tolerate în doză maximă sau a altor tratamente de scădere a LDL.

Criteriile de excludere au fost: orice afecțiune medicală sau chirurgicală necontrolată sau gravă, asociată cu speranța de viață redusă sau cu preexistența unui tratament (anterior sau actual) cu anticorpi monoclonali împotriva PCSK9. Femeile însărcinate sau care alăptează au fost, de asemenea, excluse din studiu.

**Randomizarea pacienților:** ORION-3 a fost un studiu deschis și a inclus două brațe de tratament: brațul de administrare exclusiv a inclisiranului și brațul de comutare între medicații.

**Procedura:** Pacienții care au primit inclisiran sodic (100 mg, 200 mg sau 300 mg în două doze sau 200 mg, 300 mg sau 500 mg monodoză) în ORION-1 au primit 300 mg de inclisiran sodic subcutanat (echivalent cu 284 mg de inclisiran; dozare subcutanată de două ori pe an) pe parcursul ORION-3 (brațul exclusiv inclisiran). Pacienții care au primit placebo în ORION-1 au primit evolocumab subcutanat de 140 mg (la fiecare 2 săptămâni) timp de până la 1 an și apoi au trecut la 300 mg de inclisiran sodic subcutanat pentru restul studiului (brațul de comutare). Toți pacienții au primit tratamentele alocate pe parcursul unei perioade de urmărire deschisă de 4 ani. La fiecare vizită de studiu au fost obținute probe biologice, iar concentrațiile de LDL au fost măsurate.

**Obiective urmărite:** Obiectivul principal de evaluare al studiului ORION-3 a fost modificarea procentuală a colesterolului LDL de la momentul inițial al studiului ORION-1 până la ziua 210 în acest studiu pentru brațul exclusiv cu inclisiran, o perioadă de observație de aproximativ 570 de zile de la prima injecție cu inclisiran. Obiectivele secundare de evaluare au inclus modificarea procentuală și absolută față de valoarea inițială a ORION-1 a colesterolului LDL și a PCSK9 în timp; În mod corespunzător, obiectivele exploratorii pentru brațul de comutare între medicații au fost modificarea procentuală și absolută față de valoarea inițială a ORION-3 în ceea ce privește colesterolul LDL, PCSK9 și alți parametri de eficacitate. Un obiectiv exploratoriu suplimentar a fost siguranța

tranziției de la evolocumab (mAb) la inclisiran la vizita din ziua 360. A fost evaluată, de asemenea, modificarea procentuală a colesterolului LDL în medie pentru fiecare an al fazei de prelungire (analiză post-hoc).

**Rezultate:** În cadrul brațului exclusiv cu inclisiran, concentrațiile de colesterol LDL au fost reduse cu 47,5% ( $p < 0,0001$ ) în ziua 210, iar în fiecare an al extinderii deschise au fost observate reduceri medii anuale ale colesterolului LDL de 42,5%, 44,5%, 49,4% și 45,4%, cu o reducere medie globală pe parcursul a 4 ani de 44,2% prin 9 injecții. Modificarea procentuală medie a concentrațiilor de PCSK9 a variat de la -62,2% la -77,8% pe parcursul a 4 ani în brațul exclusiv cu inclisiran, iar modificarea procentuală medie a concentrațiilor de colesterol non-HDL și apoB a variat de la -41,7% la -30,0% și, respectiv, -40,4% la -26,5%, pe toată perioada studiului. Modificarea medie absolută pentru acești parametri a variat de la -1,72 mmol/L la -1,23 mmol/L și de la -42,6 mg/dL la -27,9 mg/dL, respectiv. În cadrul brațului exclusiv cu inclisiran, 93% dintre pacienți au atins niveluri de colesterol LDL mai mici de 2,6 mmol/L în orice moment al studiului, 79% și 62% dintre pacienți atingând concentrații mai mici de 1,8 mmol/L și, respectiv, 1,3 mmol/L. În cadrul brațului de comutare între medicații, tratamentul cu evolocumab a dus la reduceri procentuale ale colesterolului LDL cuprinse între 47,8% și 65,7%, cu o reducere medie în timp în acel an de 61,0% prin 25 de injecții. După trecerea la inclisiran, reducerea medie în timp a colesterolului LDL în fiecare an următor a fost de 47,9%, 45,4% și 43,9%, reflectând o reducere medie în timp de 3 ani a colesterolului LDL de 45,3% prin 7 injecții. Evenimentele adverse apărute în timpul tratamentului au fost raportate la 97% dintre pacienții din grupul inclisiran și la 92% din grupul de comutare, cele mai frecvente fiind nazofaringita în grupul inclisiran și hipertensiunea arterială în grupul de comutare. Aceste evenimente adverse au fost, în general, cazuri unice de severitate ușoară până la moderată și autolimitate. Evenimentele adverse care ar putea fi legate de medicația studiată au apărut atât în brațul exclusiv inclisiran, cât și în brațul de co-

mutare, majoritatea fiind tulburări generale și reacții la locul de administrare. Nu au fost detectate noi semnale de siguranță la trecerea de la evolocumab la inclisiran. Trei pacienți din brațul de comutare au avut creșteri ale enzimelor hepatice legate de medicamentul studiat, dar majoritatea evenimentelor hepatice apărute în timpul tratamentului au fost de severitate ușoară sau moderată. **Concluzii și implicații:** Studiul ORION-3 demonstrează siguranța și eficacitatea pe termen lung a inclisiranu-

lui, un tratament pe bază de siARN, pentru reducerea colesterolului LDL. Studiul arată o scădere susținută a nivelului de colesterol prin administrarea de două ori pe an, timp de până la 5 ani, fără a ridica probleme de siguranță. Astfel, inclisiran s-a dovedit o soluție sigură și puternică pentru pacienții care au nevoie de o reducere suplimentară a colesterolului LDL în ciuda tratamentului cu statină în doză maximă sau pentru cei intoleranți la statine.

## **Transiently achieved very low LDL-cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial**

**Autori:** Gregory G Schwartz, Michael Szarek, Deepak L Bhatt, Vera A Bittner, Maja Bujas-Bobanovic, Rafael Diaz, Sergio Fazio, Zlatko Fras, Shaun G Goodman, Robert A Harrington, J Wouter Jukema, Garen Manvelian, Robert Pordey, Kausik K Ray, Michel Scemama, Harvey D White, Ph Gabriel Steg; ODYSSEY OUTCOMES Investigators

**Referință bibliografică:** Eur Heart J 2023 Mar 5;44(16):1408-1417; doi: 10.1093/eurheartj/ehad144.

**Patologie:** dislipidemie, ateroscleroză, sindroame coronariene acute

**Scopul studiului:** Inhibitorii PCSK9, adăugați la statine, au demonstrat beneficii cardiovasculare în cadrul unor studii mari, controlate cu placebo. Studiul ODYSSEY OUTCOMES a arătat o reducere a evenimentelor cardiovasculare și a deceselor sub inhibitorul PCSK9 alirocumab pe o perioadă mediană de urmărire de 2,8 ani la pacienții cu sindrom coronarian acut recent, în tratament cu statine în doză mare sau maxim tolerată. O analiză post-hoc a studiului a arătat atât siguranță, cât și beneficiu din punct de vedere cardiovascular la pacienții care au atins niveluri foarte scăzute de LDL-C cu alirocumab, chiar și cu o perioadă limitată de tratament de intensitate ridicată pentru reducerea colesterolului.

**Designul studiului:** Studiul ODYSSEY OUTCOMES a fost un studiu multicentric, randomizat, du-

blu-orb, controlat cu placebo, care s-a desfășurat în 1315 locații din 57 de țări, cu 18.924 de pacienți cu niveluri ridicate de lipoproteine aterogene în ciuda tratamentului cu statine de intensitate ridicată sau doze maxim tolerate. Pacienții au fost repartizați în mod aleatoriu, într-un raport 1:1, la tratament cu alirocumab 75 mg sau placebo, administrat subcutanat la fiecare 2 săptămâni. Lipidele plasmatice au fost măsurate la diferite intervale pe parcursul studiului, iar doza de alirocumab putea fi crescută la 150 mg dacă LDL-C rămânea >1,3 mmol/L (50 mg/dL) cu doza de 75 mg. Obiectivul principal de evaluare al studiului a fost un indice compus din deces prin boală coronariană, infarct miocardic non-fatal, spitalizare pentru angină instabilă sau accident vascular cerebral ischemic. Decesul pentru toate cauzele și revascularizarea coronariană determinată de ischemie au fost printre obiectivele finale secundare prestabilite.

**Rezultate:** Un eveniment cardiovascular major (MACE) a avut loc la 47/730 (6,4%) de pacienți care au atins nive-

luri consecutive de LDL-C <0,39 mmol/L cu alirocumab urmat de înlocuirea cu placebo, comparativ cu 122/1460 (8,4%) de pacienții din grupul placebo. Cele 47 de evenimente în rândul pacienților tratați inițial cu alirocumab au reprezentat 5,2% din cele 903 evenimente MACE observate în grupul alirocumab. În pofida unei perioade relativ scurte de tratament cu alirocumab și a riscului mai scăzut al grupului lor de comparație (pacienții placebo potriviți prin scor de propensiune), pacienții din grupul alirocumab care au obținut niveluri consecutive de LDL-C <0,39 mmol/L, urmate de înlocuirea cu pla-

cebo, au avut un raport de hazard (HR) de tratament estimat pentru MACE numeric mai mic (0,72; IC 95% 0,51, 0,997; P = 0,047) decât cel din întregul grup alirocumab vs. placebo (HR 0,85; IC 95% 0,78, 0,93; P < 0,001).

**Concluzii și implicații:** O perioadă scurtă de niveluri de LDL-C <0,39 mmol/L obținute cu statine și alirocumab, urmată de monoterapie cu statine, a fost asociată cu un risc mai mic de MACE decât monoterapia cu statine pe toată perioada de observație. Beneficiul clinic a persistat timp de mai mulți ani.

## Long-term persistence with evolocumab treatment and sustained reductions in LDL-cholesterol levels over 30 months: Final results from the European observational HEYMANS study

**Autori:** Kausik K Ray, Eric Bruckert, Pasquale Peronne-Filardi, Christoph Ebenbichler, Anja Vogt, Ian Bridges, Mahendra Sibartie, Nafeesa Dhalwani

**Referință bibliografică:** Atherosclerosis 2023 Feb; 366: 14-21;

doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.01.002.

**Patologie:** ateroscleroza, dislipidemie

**Scopul studiului:** Utilizând date din registrul HEYMANS, această analiză a avut ca scop evaluarea persistenței răspunsului terapeutic după continuarea sau întreruperea tratamentului cu evolocumab administrat timp de 30 de luni, precum și evaluarea la nivel de populație a variabilității reducerilor nivelului de LDL-C în timpul perioadei de studiu.

**Designul studiului:** HEYMANS a fost un studiu de cohortă observațional prospectiv efectuat în 12 țări europene. Perioada de referință a inclus datele colectate până la și inclusiv 6 luni înainte de inițierea evolocumabului. Momentul index a fost definit ca fiind data primei doze de evolocumab primite în cadrul unui tratament clinic de rutină. Datele au fost colectate pentru o perioadă de urmărire de până la 30 de luni după inițierea evolocumabului. Studiul a fost conceput inițial pentru a avea până la 12 luni de urmărire. Cu toate acestea, în urma unei

modificări a protocolului în februarie 2018, perioada de urmărire a fost extinsă la 30 de luni. Au fost excluși din studiu pacienții înrolați într-un studiu intervențional cu inhibitori PCSK9 sau care au primit un inhibitor PCSK9 disponibil în comerț în termen de 12 săptămâni înainte de inițierea evolocumab.

**Rezultate:** Datele de la 1771 de pacienți și valorile LDL-C au fost disponibile pentru a evalua răspunsul și variabilitatea nivelului LDL-C. Reducerea mediană a nivelului LDL-C a fost de 58% în termen de 3 luni de la inițierea evolocumab; această reducere s-a menținut până la 30 de luni. În rândul pacienților cu o măsurare a nivelului LDL-C la fiecare punct temporal, aproximativ 85% au obținut o reducere de cel puțin 30% față de valoarea inițială la fiecare vizită de urmărire pe parcursul studiului și aproximativ 60% au obținut o reducere de cel puțin 50% față de valoarea inițială la fiecare vizită. Pacienții care au primit medicație hipolipemiantă (LLT) de fond au obținut o reducere procentuală mai mare a nivelului LDL-C la fiecare vizită decât cei care nu au primit LLT de fond. În general, 56% dintre pacienții cu risc CV ridi-

cat (n=130) conform ghidurilor ESC/EAS au atins obiectivul unui nivel de LDL-C mai mic de 1,8 mmol/L, iar 60% dintre pacienții cu risc CV foarte ridicat (n=1680) au atins obiectivul unui nivel de LDL-C mai mic de 1,4 mmol/L. Nu au fost identificate probleme legate de siguranță în acest studiu. În total, 116 pacienți (6%) au prezentat o reacție adversă nefatală apărută în timpul tratamentului, 7 pacienți (<1%) au prezentat o reacție adversă considerată gravă.

**Concluzii și implicații clinice:** Tratamentul cu evolocumab a fost asociat cu reduceri susținute ale nivelului LDL-C până la 30 de luni, iar persistența cu evolocumab a rămas ridicată, atât la 12 cât și la 30 de luni. Extinderea utilizării anticorpilor monoclonali, cum ar fi evolocumab, ar putea îmbunătăți controlul nivelului LDL-C la nivelul populației în practica clinică europeană.

## Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients

**Autori:** Steven E Nissen, A Michael Lincoff, Danielle Brennan, Kausik K Ray, Denise Mason, John J P Kastelein, Paul D Thompson, Peter Libby, Leslie Cho, Jorge Plutzky, Harold E Bays, Patrick M Moriarty, Venu Menon, Diederick E Grobbee, Michael J Louie, Chien-Feng Chen, Na Li, LeAnne Bloedon, Paula Robinson, Maggie Horner, William J Sasiela, Jackie McCluskey, Deborah Davey, Pedro Fajardo-Campos, Predrag Petrovic, Jan Fedacko, Witold Zmuda, Yury Lukyanov, Stephen J Nicholls; CLEAR Outcomes Investigators

**Referință bibliografică:** N Engl J Med April 2023; 388:1353-1364;


doi: 10.1056/NEJMoa2215024

**Patologie:** dislipidemie, ateroscleroză

**Scopul studiului:** Acidul bempedoic, un inhibitor al ATP citrat lipazei, reduce nivelul de LDL colesterol și este asociat cu o incidență scăzută a evenimentelor adverse musculare; efectele sale asupra rezultatelor cardiovasculare rămân incerte.

**Designul studiului:** studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, la care au participat pacienți care nu puteau sau nu doreau să urmeze tratament cu statine din cauza efectelor adverse inacceptabile (pacienți „intoleranți la statine”) aflați la risc înalt de boli cardiovasculare. Pacienții au fost repartizați să primească acid bempedoic oral, 180 mg pe zi, sau placebo. Obiectivul final primar a fost un compus din patru componente ale evenimentelor cardiovasculare adverse majore, definite ca deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal sau revascularizare coronariană.

**Rezultate:** Un total de 13.970 de pacienți au fost randomizați; 6992 au fost repartizați în grupul acidului bempedoic și 6978 în grupul placebo. Durata mediană de urmărire a fost de 40,6 luni. Nivelul mediu al colesterolului LDL la momentul inițial a fost de 139,0 mg/dl în ambele grupuri, iar după 6 luni, reducerea nivelului a fost mai mare cu acidul bempedoic decât cu placebo, cu 29,2 mg/dl; diferența observată în ceea ce privește reducerile procentuale a fost de 21,1% în favoarea acidului bempedoic. Incidența evenimentelor majore a fost semnificativ mai mică sub acid bempedoic decât sub placebo (819 pacienți [11,7%] față de 927 [13,3%]; raportul de risc, 0,87; interval de încredere [IC] de 95%, 0,79 până la 0,96; P=0,004), la fel ca și incidențele unui eveniment compus din deces din cauze cardiovasculare, accident vascular cerebral non-fatal sau infarct miocardic non-fatal (575 [8,2%] vs. 663 [9,5%]; raport de risc, 0,85; 95% CI, 0,76 la 0,96; P=0,006); infarct miocardic fatal sau non-fatal (261 [3,7%] vs. 334 [4,8%]; raport de risc, 0,77; IC 95%, 0,66 până la 0,91; P=0,002); și revascularizare coronariană (435 [6,2%] vs. 529 [7,6%]; raport de risc, 0,81; IC 95%, 0,72 până la 0,92; P=0,001). Acidul bem-



pedoic nu a avut efecte semnificative asupra accidentelor vasculare cerebrale fatale sau nefatale, a decesului din cauze cardiovasculare și a decesului din orice cauză. Incidența gutei și a colelitiazei a fost mai mare cu acidul bempedoic decât cu placebo (3,1% vs. 2,1% și, respectiv, 2,2% vs. 1,2%), la fel ca și incidența creșterilor mici ale creatininei serice, acidului uric și nivelurilor enzimelor hepatice.

**Concluzii:** În rândul pacienților intoleranți la statine, tratamentul cu acid bempedoic a fost asociat cu un risc mai mic de evenimente cardiovasculare adverse majore (deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal sau revascularizare coronariană). Dintr-o perspectivă clinică, acidul bempedoic poate oferi o opțiune de tratament eficientă pentru categoria limitată de pacienți cu risc cardiovascular ridicat intoleranți la statine. Cu toate acestea, sunt necesare alte studii randomizate suplimentare pentru acești pacienți, evaluând eficacitatea și siguranța acidului bempedoic în raport cu alți agenți hipolipemianți.



# Pacemaker-ele biologice – următoarea frontieră în stimularea cardiacă

Alkora Ioana BALAN, Alina SCRIDON

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

## Introducere

În ciuda progreselor majore înregistrate pe parcursul ultimelor decenii în prevenția, diagnosticarea și tratamentul bolilor cardiovasculare, prevalența acestor boli este în continuă creștere, având un impact global semnificativ asupra morbidității, mortalității și calității vieții pacienților<sup>1</sup>. O serie de boli cardiovasculare, precum boala de nod sinusal (BNS) sau blocul atrioventricular (BAV), au la bază disfuncția celulelor pacemaker ale inimii<sup>1</sup>. În ultimele decenii, cercetările s-au concentrat din ce în ce mai mult asupra bolilor care afectează celulele pacemaker, în încercarea de a înțelege mecanismele care stau la baza lor și de a dezvolta opțiuni terapeutice mai eficiente.

Anual, în S.U.A. sunt efectuate mai mult de 350.000 de proceduri de implant de stimulator cardiac permanente, dintre care mai mult de jumătate pentru BNS<sup>2</sup>. Deși implantul unui stimulator cardiac electronic s-a dovedit a fi o opțiune eficientă în tratamentul BNS și al BAV, această procedură este acompaniată de o serie de limitări și complicații. Printre limitări se numără durata de viață limitată a bateriei

stimulatorului sau interferențele electromagnetice, în timp ce infecțiile asociate implantului sunt complicații cu consecințe importante asupra mortalității<sup>3</sup>. O serie de cercetări recente și-au îndreptat atenția spre dezvoltarea de pacemaker biologice.

Creat prin reprogramarea genetică a cardiomiocitelor sau a celulelor somatice sau prin diferențierea celulelor stem pluripotente, un pacemaker biologic reprezintă un grup de celule care au capacitatea de a genera spontan potențiale de acțiune capabilă să asigure stimularea mușchiului cardiac<sup>4</sup>. Prin reducerea riscului de infecții și eliminarea interferențelor electromagnetice și a problemelor legate de durata de viață a bateriei dispozitivului, utilizarea unui astfel de pacemaker ar putea contribui la înlăturarea provocărilor întâmpinate ca urmare a implantului unui stimulator cardiac electronic.

## Substratul molecular al activității de tip pacemaker

Curentul de pacemaker ( $I_f$ ) joacă un rol central în depolarizarea spontană și astfel în inițierea potențialului de acțiune la nivelul celulelor pa-

cemaker ale nodului sinusal. Acest curent are o activitate crescută la nivelul celulelor ce îndeplinesc funcția de pacemaker, care au în același timp o activitate scăzută a curentului de potasiu rectificator spre interior ( $I_{K1}$ )<sup>5</sup>. Activitatea redusă a curentului repolarizant  $I_{K1}$  cuplată cu activitatea crescută a curentului depolarizant  $I_f$  stă la baza depolarizării diastolice spontane a celulelor pacemaker. La nivelul celulelor cardiace contractile relația dintre cei doi curenți este inversă – activitatea  $I_f$  este semnificativ mai redusă în comparație cu activitatea  $I_{K1}$ , miocitele cardiace neavând ca urmare capacitatea de depolarizare spontană<sup>5</sup>.

Baza moleculară a  $I_f$  e reprezentată de canalele ionice activate de hiperpolarizare legate de nucleotide ciclice (HCN). La mamifere sunt descrise patru izoforme ale HCN (HCN 1-4), doar trei dintre ele fiind prezente la nivel cardiac<sup>6</sup>. La nivelul celulelor nodului sinusal forma dominantă este HCN4, în timp ce în fibrele Purkinje se regăsesc atât HCN4 cât și HCN1<sup>6</sup>. HCN1 prezintă cinetică rapidă, dar sensibilitate scăzută la AMPc intracelular, în timp ce HCN2 și HCN4 au o cinetică mai lentă, însă sensibilitate crescută la AMPc<sup>6</sup>. Majoritatea studiilor care au urmărit dezvoltarea de pacemakere biologice s-au concentrat asupra HCN2, dată fiind sensibilitatea crescută la AMPc a acestei izoforme. Pentru  $I_{K1}$ , baza moleculară e reprezentată de genele Kir2.x (x=1, 2, 3, 4). Dintre acestea, la nivelul miocitelor ventriculare forma exprimată este Kir2.1 (cunoscută și ca KCNJ2)<sup>6</sup>.

## Pacemaker-ele biologice

De-a lungul anilor au fost investigate diferite abordări biologice cu scopul de a crea o regiune ectopică cu proprietăți de pacemaker care să poată funcționa ca un surogat pentru nodul sinusal. Până în prezent au fost descrise două abordări principale – terapia genică și terapia

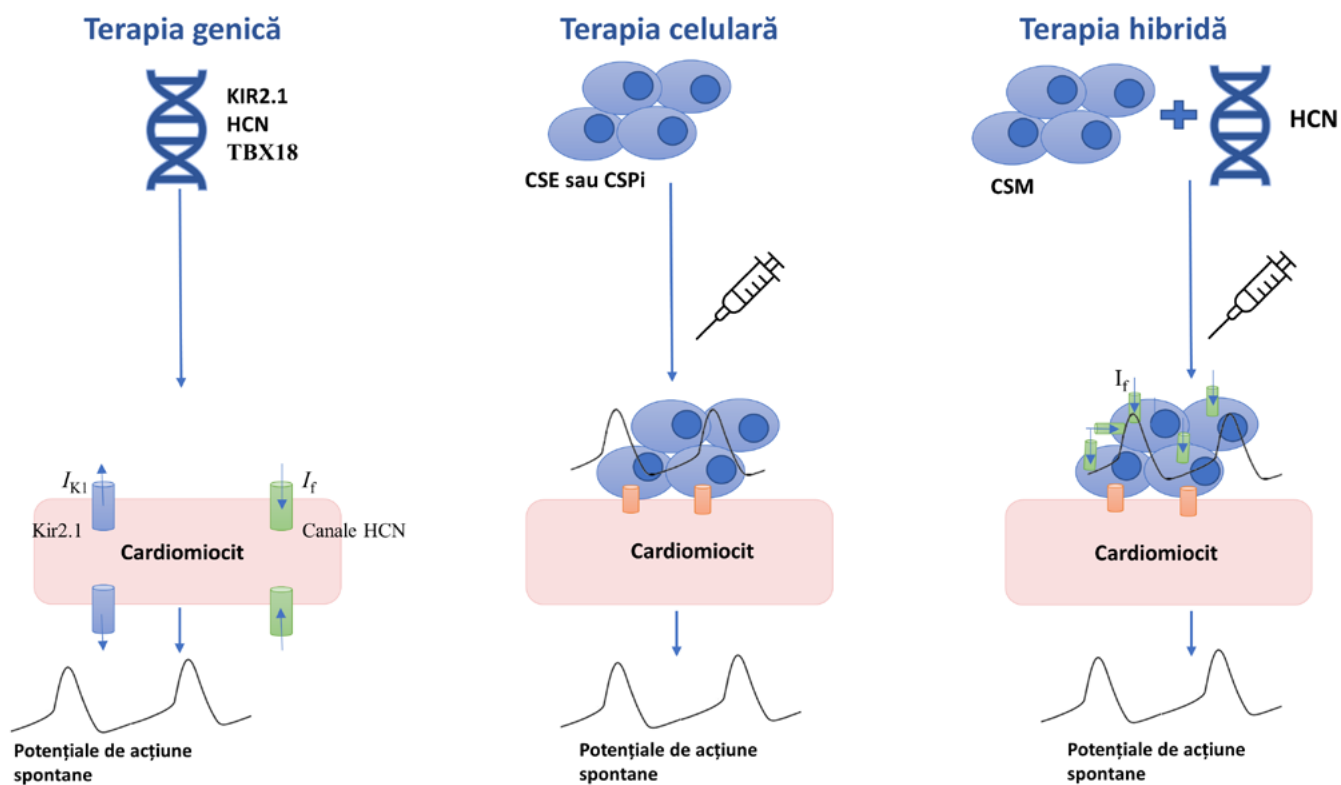
celulară – dar și o abordare hibridă, care combină cele două strategii (Figura 1).

### Terapia genică

Terapia genică se bazează pe reprogramarea funcțională a cardiomiocitelor cu scopul de a obține celule pacemaker cu automatism crescut. Printre strategiile utilizate în acest scop se numără creșterea expresiei receptorilor  $\beta$ 2-adrenergici implicați în reglarea frecvenței cardiace, supra-expunerea sau mutațiile funcționale ale canalelor HCN, scăderea activității  $I_{K1}$  de la nivelul cardiomiocitelor prin controlul genei Kir2.1 și controlul factorului de transcripție T-box 18 (TBX18).

În ciuda creșterii frecvenței cardiace ca urmare a supra-expresiei receptorilor  $\beta$ 2-adrenergici, această abordare nu a fost urmată de apariția de depolarizări spontane, iar efectele nespecifice au generat preocupări în ceea ce privește potențialul proaritmie al acestor modificări<sup>7</sup>.

Primul pacemaker biologic obținut prin terapia genică a fost descris de Miake și colab. în anul 2002<sup>8</sup>. În acel proiect s-a reușit reducerea numărului de canale ionice responsabile de  $I_{K1}$  în ventriculul cobailor prin supra-expunerea KIR2.1AAA, un construct dominant negativ dependent de gena Kir2.1. Ca urmare a suprimării  $I_{K1}$ , cardiomiocitele ventriculare au prezentat o durată mai lungă a potențialului de acțiune, o fază de repolarizare mai lentă și un potențial de repaus mai pozitiv, toate acestea contribuind la apariția depolarizărilor spontane și astfel la îndeplinirea funcției de pacemaker cardiac biologic. În ciuda eficienței sale, supresia  $I_{K1}$  poate predispute însă la aritmii cardiace prin prelungirea duratei potențialului de acțiune similară celei întâlnite în sindromul de QT lung, așa cum s-a și demonstrat de altfel la animalele adulte<sup>9</sup>. Supresia locală a  $I_{K1}$  nu a fost



**Figura 1.** Abordările utilizate pentru crearea pacemaker-elor biologice: terapia genetică, terapia celulară și terapia hibridă.

Terapia genetică: via vectori adenovirali, genele care codifică canale ionice (HCN, Kir2.1) sunt supra-exprimare la nivelul cardiomiocitelor, în vederea generării de potențiale de acțiune spontane. Terapia celulară: un grup de celule stem embrionare umane sau celule stem pluripotente induse diferențiate în celule capabile să genereze ritm spontan este transplantaat la nivelul inimii, unde aceste celule transmit potențialele de acțiune spontane cardiomiocitelor gazdă. Terapia hibridă: constă în combinarea celor două terapii, genetică și celulară, cu livrarea la nivelul inimii a celulelor stem diferențiate care exprimă gene responsabile de activitatea de pacemaker. CSE – celule stem embrionare; CSM – celule stem mezenchimale; CSPI – celule stem pluripotente induse; HCN – canalele activate de hiperpolarizare legate de nucleotide ciclice; Kir2.1 – canalele de potasiu rectificatoare spre interior; TBX18 – factorul de transcripție T-box 18

urmată însă de efecte proaritmice și la animalele nou-născute<sup>9</sup>, subliniind faptul că strategiile care au ca scop creșterea automatismului cardiac trebuie investigate cu atenție pentru a exclude potențialele efecte proaritmice, inclusiv în modelele experimentale cu frecvența cardiacă scăzută, precum cea caracteristică oamenilor.

O abordare genetică distinctă a fost raportată un an mai târziu de către Qu și colaboratorii. Aceasta implica supra-exprimarea canalelor HCN2 în atriul stâng, cu scopul de a declanșa depolarizări spontane în vederea îndeplinirii funcției de pacemaker biologic<sup>10</sup>. La 4 zile de la

transferul adenoviral al HCN2 în atriul stâng, după suprimarea ritmului sinusal prin stimulare vagală, s-a pus în evidență apariția unui ritm spontan, demonstrând utilitatea acestei metode în replicarea funcției nodului sinusal. Ulterior, alte studii experimentale realizate la câini au folosit aceeași abordare la nivelul ramului stâng al fasciculului His, cu aceleași rezultate promițătoare<sup>11</sup>. Deși supra-exprimarea canalelor HCN2 a dus la depolarizări spontane la rozătoare nou-născute, acest efect nu a fost observat și la rozătoarele adulte, probabil din cauza activității crescute a curentului  $I_{K1}$  la

aceste animale<sup>12</sup>. Țintirea HCN1 prin deleția a trei aminoacizi (HCN1-ÄÄÄ) s-a dovedit de asemenea utilă în generarea activității de pacemaker în modelele porcine<sup>13</sup>. Terapia genetică dublă, care a presupus transferul adenoviral al HCN2 și al canalului 1 de sodiu al mușchilor scheletici (SkM1), canal cu rol în maximizarea deschiderii canalelor de sodiu, a dus la o depolarizare mai rapidă și la o mai bună capacitate de răspuns autonom la animalele mari<sup>14</sup>. Deși terapia genică ce țintește HCN pare o strategie promițătoare în ceea ce privește declanșarea activității de tip pacemaker, nici aceasta nu este lipsită de riscuri. Studii experimentale au arătat că supra-expresia acută a HCN poate suprima automatismul cardiac și că, la nivel ventricular, aceasta ar putea contribui la apariția de aritmii cardiace maligne<sup>15,16</sup>.

Având în vedere că automatismul poate fi declanșat atât prin creșterea activității  $I_f$  cât și prin scăderea activității  $I_{K1}$ , s-a emis ipoteza că injectarea factorului de transcripție embrionar TBX18 *via* vectori adenovirali ar putea reprezenta o strategie și mai eficientă pentru obținerea unui pacemaker biologic<sup>17</sup>. Studii anterioare au arătat că TBX18 are efecte atât asupra familiilor de gene HCN și Cx43 (gena care codifică conexina 43, responsabilă de propagarea impulsurilor electrice între celule pacemaker), cât și asupra activării  $I_{K1}$ <sup>17</sup>. Terapia genică bazată pe TBX18 a crescut nivelul de expresie al HCN4 și a redus densitatea  $I_{K1}$ , având ca rezultat răspunsuri adecvate de tip pacemaker la nivelul miocitelor ventriculare porcine<sup>17</sup>. Aceste rezultate au demonstrat că terapia cu TBX18 la nivelul miocitelor ventriculare induce formarea unui bio-pacemaker cu morfologie și funcție asemănătoare celulelor pacemaker cardiace atât la animalele mici cât și la cele mari, fără un risc pro-aritmic asociat<sup>17,18</sup>.

### **Terapia celulară**

Terapia celulară are la bază transplantarea în cord a unui grup de celule cu activitate electrică spontană, cu scopul de a crea un centru pacemaker ectopic. Injectarea de cardiomiocite fetale la nivelul ventriculilor unor câini cu BAV iatrogen a fost cea mai timpurie încercare bazată pe această strategie și a avut ca rezultat apariția unui ritm ectopic ventricular, ritm care nu a fost observat și la câinii din grupul control. În următoarea perioadă, diferite alte tipuri celulare cu ritm spontan au fost utilizate în vederea creării unui pacemaker biologic.

Celulele stem embrionare pot fi diferențiate cu ușurință în miocite cu proprietăți structurale și funcționale similare cardiomiocitelor. Xue și colab. au efectuat un experiment în care au injectat cardiomiocite derivate din celule stem embrionare la cobai, acestea manifestând automatism, confirmat prin cartografiere optică<sup>19</sup>. Studiul nu a ridicat nicio suspiciune că celulele miocardice derivate din celule stem embrionare ar putea cauza formarea de tumori sau apariția de evenimente aritmice<sup>19</sup>.

Celule stem pluripotente induse (CSPi) au fost de asemenea utilizate pentru a crea celule cu activitate de tip pacemaker asemănătoare celulelor de la nivelul nodului sinusal. Utilizarea cardiomiocitelor derivate din CSPi la câini a indus activitate de tip pacemaker la jumătate dintre subiecți, însă există îngrijorări în ceea ce privește utilizarea acestora în context clinic<sup>20</sup>. Această strategie pare să producă o populație mixtă de celule, cu diferite fenotipuri, ceea ce constituie o problemă nu doar pentru funcționarea pacemaker-elor biologice derivate din CSPi, ci și în ceea ce privește siguranța acestei strategii<sup>20</sup>, existând riscul ca aceste celule imature să migreze sau să se diferențieze în diverse tipuri celulare, putând da naștere la teratoame.

De asemenea, crearea CSPi necesită un timp semnificativ, limitând utilizarea acestei terapii la pacienții care nu necesită un suport cronotrop imediat.

### **Terapia hibridă**

Pentru a îmbunătăți pacemaker-ele biologice dezvoltate prin terapie celulară, o serie de studii experimentale au utilizat o abordare combinată, hibridă, care constă în livrarea la nivelul inimii a unor celule care exprimă gene responsabile de activitatea de tip pacemaker (de exemplu genele care codifică canalele HCN).

Supra-exprimarea genei HCN4 la nivelul celulelor stem embrionare a crescut activitatea  $I_p$ , crescând semnificativ rata de depolarizare spontană în comparație cu grupul control<sup>21</sup>. Shox2 este un factor de transcripție exprimat la nivelul nodului sinusal, cu rol în dezvoltarea și funcționarea acestuia<sup>22</sup>. *In vitro*, supra-exprimarea Shox2 a crescut proporția de celule stem embrionare care au prezentat ritm spontan, precum și frecvența depolarizărilor spontane<sup>22</sup>. O frecvență mai crescută a depolarizărilor spontane a fost observată și *in vivo* în studiile în care celulele stem embrionare-Shox2 au fost injectate la nivelul apexului ventriculului stâng al șobolanilor, indicând faptul că celulele stem embrionare au un important potențial de a se diferenția în celule asemănătoare celulelor nodului sinusal<sup>22</sup>.

Având în vedere ușurința cu care pot fi obținute și cultivate în laborator, celulele stem mezenchimale care exprimă gene ce controlează activitatea de tip pacemaker au fost de asemenea evaluate în studii experimentale cu scopul de a crea pacemakere biologice. Utilizarea celulelor stem mezenchimale care exprimă HCN2 la câini cu BAV a indus descărcări electrice spontane cu frecvențe ventriculare de 50-60

bpm, în absența dovezilor de respingere celulară sau umorală<sup>23</sup>. Conform studiului realizat de Plotnikov et al., sunt necesare 70.000 de celule stem mezenchimale-HCN2 pentru a asigura depolarizarea ventriculului<sup>23</sup>. Extragerea celulelor stem mezenchimale poate fi efectuată atât de la nivelul măduvei osoase, cât și de la nivelul țesutului adipos. În comparație cu celulele stem mezenchimale osoase, cele adipoase pot fi reproduse mai ușor, sunt mai ușor de obținut și au o capacitate superioară de a se diferenția în cardiomiocite și de a exprima gene specifice acestor celule<sup>24</sup>. Avantajul major al strategiilor bazate pe celule stem mezenchimale este faptul că nu este necesară utilizarea unui vector viral, precum în terapiile genice, iar imunosupresia nu este necesară, dată fiind imunogenitatea scăzută a celulelor stem mezenchimale umane. Cu toate acestea, frecvența cardiacă scăzută și potențiala migrare și diferențiere ulterioară a acestor celule rămân preocupări importante legate de această strategie<sup>25,26</sup>.

### **Terapia autologă**

Studii experimentale recente și-au îndreptat atenția către crearea unor pacemakere biologice autologe. În comparație cu pacemaker-ele biologice care au implicat xenogrefe, terapia autologă ar putea îndepărta riscul legat de respingerea întârziată a grefelor, precum și de potențiala durabilitate limitată a acestora<sup>27</sup>. În acest sens, au fost utilizate cu succes terapii incluzând celule stem mezenchimale-HCN4, CSPi derivate din celule somatice și diferențiate în cardiomiocite și tratamentul chimic cu 5-azacitidină<sup>28-30</sup>. Injectarea de celule stem autologe a fost de asemenea studiată. Injectarea unor astfel de celule la nivelul ventriculului drept a generat un ritm spontan la câini, însă cu o frecvență de stimulare insuficientă, probabil

din cauza proprietăților biologice de stimulare diferite comparativ cu celulele nodului sinusal nativ<sup>31</sup>. Acest aspect poate fi legat și de substratul diferit în care au fost implantate celulele stem comparativ cu substratul nodului sinusal nativ<sup>31</sup>. Rata crescută de mortalitate a celulelor în timpul injectării reprezintă o altă provocare a acestei strategii, numărul optim de celule injectate fiind un important subiect de cercetare pentru viitor<sup>31</sup>.

### Perspective

Dezvoltarea și utilizarea pacemaker-elor biologice ca alternative la stimulatoarele cardiace electronice reprezintă un domeniu de cercetare complex și extrem de provocator. Un pacemaker biologic ideal ar trebui să îndeplinească anumite criterii cheie. Capacitatea de a genera depolarizări spontane regulate și coordonate, la o frecvență adecvată, cuplarea electrică optimă cu celulele gazdă adiacente, capacitatea de a funcționa pentru o perioadă extinsă de timp, pentru a preveni necesitatea înlocuirii frecvente, și compatibilitatea cu țesutul gazdă, cu minimizarea riscului de respingere sau reacții adverse, sunt doar câteva criterii pe care un pacemaker biologic al trebui să le îndeplinească pentru a fi putea folosit în practică clinică. Studii viitoare vor trebui să se orienteze către crearea unui pacemaker biologic eficient și sigur, care să înlocuiască cu succes stimulatoarele cardiace electronice.

Pacemaker-ele biologice vor putea fi utilizate și ca modele *in vitro*, pentru a studia celulele cu automatism propriu. Astfel, cercetări viitoare ar putea oferi o imagine mai detaliată în ceea ce privește dezvoltarea celulelor pacemaker și mecanismele prin care apar diferite patologii ce afectează aceste celule. Dezvoltarea unor pacemakere biologice ar putea permite de asemenea studiul unor terapii noi dedicate

afecțiunilor nodului sinusal. Studiată anterior în studii experimentale la șoareci, inhibarea canalului de potasiu dependent de acetilcolină pare a fi eficientă în tratarea sindromului tahicardie-bradicardie<sup>32</sup>. Utilizarea unui pacemaker biologic pentru studierea în detaliu a acestei observații ar putea contribui la stabilirea unei posibile aplicații clinice a acestei strategii. Identificarea genelor și a mecanismelor moleculare implicate în funcționarea celulelor pacemaker contribuie la înțelegerea proceselor care stau în spatele funcționării optime a acestor celule, putând contribui de asemenea la dezvoltarea de strategii pentru regenerarea sau repararea celulelor pacemaker native.


### Concluzii

Bolile care afectează funcționarea nodului sinusal pot avea un impact semnificativ asupra morbidității, mortalității și calității vieții pacienților, necesitând adesea intervenții medicale specifice. Deși stimulatoarele cardiace electronice s-au dovedit a fi o metodă de tratament eficientă, aceasta este însoțită de o serie de dezavantaje cum ar fi durata de viață limitată a bateriei, riscul crescut de infecții și incapacitatea de a oferi un răspuns autonom adecvat. Studii recente și-au orientat atenția către crearea unui pacemaker biologic care, cu un risc mai scăzut de complicații, ar putea permite replicarea funcției nodului sinusal și o reglare autonomă optimă. Diferite strategii au fost dezvoltate în vederea creării unui pacemaker biologic optim. Terapia genică vizează reprogramarea genetică a celulelor miocardice pentru a obține celule cu automatism propriu, asemenea celulelor nodului sinusal. Diferențierea celulelor stem în cardiomiocite cu automatism propriu a pus bazele terapiei celulare pentru dezvoltarea de pacemakere biologice, în timp ce combinarea acestei strategii cu terapia genică, ca par-

te a unei terapii hibride, a oferit de asemenea rezultate promițătoare în studiile preclinice. În ciuda demonstrării prezenței activității de tip pacemaker prin aceste strategii, tehnicile utilizate până în prezent necesită îmbunătățiri consistente. Studii viitoare vor trebui să își concentreze atenția către crearea unor bio-pacemakere cu sensibilitate și adaptabilitate optime, care să aibă o durabilitate semnificativă și să fie biocompatibile cu țesutul gazdă.

## Bibliografie

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2982-3021.
2. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics - 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 39:e56-e528.
3. Ellenbogen KA, Wood MA, Shepard RK. Delayed complications following pacemaker implantation. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1155-1158.
4. Cingolani E, Goldhaber JI, Marbán E. Next-generation pacemakers: From small devices to biological pacemakers. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:139-150.
5. Mandla R, Jung C, Vedantham V. Transcriptional and Epigenetic Landscape of Cardiac Pacemaker Cells: Insights Into Cellular Specialization in the Sinoatrial Node. *Front Physiol* 2021;12:1-13.
6. Ambesh P, Kapoor A. Biological pacemakers: Concepts and techniques. *Natl Med J India* 2017;30:324-6.
7. Edelberg JM, Aird WC, Rosenberg RD. Enhancement of murine cardiac chronotropy by the molecular transfer of the human  $\beta$ 2 adrenergic receptor cDNA. *J Clin Invest* 1998;101:337-343.
8. Miake J, Marbán E, Nuss HB. Gene therapy: Biological pacemaker created by gene transfer. *Nature* 2002;419:132-133.
9. Miake J, Marbán E, Nuss HB. Functional role of inward rectifier current in heart probed by Kir2.1 overexpression and dominant-negative suppression. *J Clin Invest* 2003;111:1529-1536.
10. Qu J, Plotnikov AN, Danilo P, et al. Expression and function of a biological pacemaker in canine heart. *Circulation* 2003;107:1106-1109.
11. Plotnikov AN, Sosunov EA, Qu J, et al. Biological Pacemaker Implanted in Canine Left Bundle Branch Provides Ventricular Escape Rhythms That Have Physiologically Acceptable Rates. *Circulation* 2004;109:506-512.
12. Qu J, Barbuti A, Protas L, et al. HCN2 overexpression in newborn and adult ventricular myocytes: distinct effects on gating and excitability. *Circ Res* 2001;89:E8-14.
13. Xiao YF, Sigg DC. Biological approaches to generating cardiac biopacemaker for bradycardia. *Sheng Li Xue Bao* 2007;59:562-570.
14. Gerard JJ, Boink L, Lian Duan, Bruce D Nearing, et al. HCN2/SkM1 gene transfer into canine left bundle branch induces stable, autonomically responsive biological pacing at physiological heart rates. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1192-201.
15. Azene EM, Xue T, Marbán E, et al. Non-equilibrium behavior of HCN channels: Insights into the role of HCN channels in native and engineered pacemakers. *Cardiovasc Res* 2005;67:263-273.
16. Kuwabara Y, Kuwahara K, Takano M, et al. Increased expression of HCN channels in the ventricular myocardium contributes to enhanced arrhythmicity in mouse failing hearts. *J Am Heart Assoc* 2013;2:1-16.
17. Kapoor N, Liang W, Marbán E, et al. Direct conversion of quiescent cardiomyocytes to pacemaker cells by expression of Tbx18. *Nat Biotechnol* 2013;31:54-62.
18. Hu YF, Dawkins JF, Cho HC, et al. Biological pacemaker created by minimally invasive somatic reprogramming in pigs with complete heart block. *Sci Transl Med* 2014;6: 245ra94.
19. Xue T, Cho HC, Akar FG, et al. Functional integration of electrically active cardiac derivatives from genetically engineered human embryonic stem cells with quiescent recipient ventricular cardiomyocytes: Insights into the development of cell-based pacemakers. *Circulation* 2005;111:11-20.
20. Protze SI, Liu J, Nussinovitch U, Ohana L, et al. Sinoatrial node cardiomyocytes derived from human pluripotent cells function as a biological pacemaker. *Nat Biotechnol* 2017;35:56-68.
21. Saito Y, Nakamura K, Yoshida M, et al. Enhancement of spontaneous activity by hcn4 overexpression in mouse embryonic stem cell-derived cardiomyocytes - a possible biological pacemaker. *PLoS One* 2015;10:1-16.
22. Ionta V, Liang W, Kim EH, et al. SHOX2 overexpression favors differentiation of embryonic stem cells into cardiac pacemaker cells, improving biological pacing ability. *Stem Cell Reports* 2015;4:129-142.
23. Plotnikov AN, Shlapakova I, Szabolcs MJ, et al. Xenografted adult human mesenchymal stem cells provide a platform for sustained biological pacemaker function in canine heart. *Circulation* 2007;116:706-713.
24. Yang J, Song T, Wu P, et al. Differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue and bone marrow to sinus node-like cells. *Mol Med Rep* 2012;5:108-113.

- 
25. Cingolani E. Biological pacemakers: Ready for the clinic? *Trends Cardiovasc Med* 2015;25:674–675.
  26. Liechty KW, Mackenzie TC, Shaaban AF, et al. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. *Nat Med* 2000;6:1282–1286.
  27. Gorabi AM, Hajjighasemi S, Khori V, et al. Functional biological pacemaker generation by T-Box18 protein expression via stem cell and viral delivery approaches in a murine model of complete heart block. *Pharmacol Res* 2019;141:443–450.
  28. Zhang J, Wilson GF, Soerens AG, et al. Functional cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. *Circ Res* 2009;104:e30-41.
  29. Zhang H, Li S, Qu D, et al. Autologous biological pacing function with adrenergic-responsiveness in porcine of complete heart block. *Int J Cardiol* 2013;168:3747–3751.
  30. Rangappa S, Fen C, Eh L, et al. Transformation of adult mesenchymal stem cells isolated from the fatty tissue into cardiomyocytes. *PubMed Commons* 2014;4975:1–2.
  31. Zhang H, Lau DH, Shlapakova IN, et al. Implantation of sinoatrial node cells into canine right ventricle: Biological pacing appears limited by the substrate. *Cell Transplant* 2011;20:1907–1914.
  32. Mesirca P, Bidaud I, Briec F, et al. G protein-gated IKACH channels as therapeutic targets for treatment of sick sinus syndrome and heart block. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:E932–941.



# Rolul microARN-urilor în bolile cardiovasculare

Ruxandra Drăgoi GALRINHO<sup>1</sup>, Minerva MURARU<sup>2</sup>

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

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

## Introducere

Bolile cardiovasculare continuă să reprezinte principala cauză de morbiditate și mortalitate la nivel global, în ciuda tuturor eforturilor făcute, atât în ceea ce privește prevenția, cât și tratamentul acestora. În prezent se efectuează multiple cercetări cu scopul descoperirii de noi metode de tratament, precum și de noi factori prognostici, iar studiile genomice au început să ia amploare din ce în ce mai mare. Biologia moleculară a evidențiat implicația acizilor nucleici în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor cardiovasculare.

Informația genetică, stocată în ADN, este copiată prin transcripție în ARN mesager, apoi, prin procesul de translație, permite sinteza diferitelor proteine la nivel celular. În procesul de transcripție se produc însă și ARN-uri funcționale, necodante, dar cu un impact major asupra genelor. Genomul necodant, conform ultimelor cercetări medicale, este un element esențial în reglarea genelor. Descoperirea în anul 1993 a ARN-ului cu lanț scurt necodant la specia *Caenorhabditis elegans*, dovedit că

reglează expresia genelor la nivel post-transcripțional, a determinat intensificarea cercetărilor în această direcție<sup>1</sup>.

Studiile ce au continuat în următorii 30 de ani au demonstrat că cea mai mare parte a genomului uman, aproximativ 99% din acesta, nu codifică proteine, însă are un rol cheie atât în programarea genetică, cât mai ales în reglarea genică din cadrul bolilor cardiovasculare<sup>2</sup>. Așadar aceste secvențe din genom care nu codifică proteine, produc molecule de ARN, numite ARN necodante (ncARN), ce sunt active din punct de vedere funcțional. Implicația acestora în patologia cardiovasculară este evidențiată încă din anul 2006, când a fost acordat premiul Nobel în medicină pentru descoperirea rolului ARN dublu-catenar în reglarea genică, arătându-se astfel implicația diagnostică, precum și posibilitatea terapeutică a ARN-urilor necodante.

Astăzi știm că ncARN pot fi de mai multe feluri, în funcție de lungimea lanțului lor: cele cu lanț lung (lncARN), compuse din aproximativ 200 de nucleotide și cele cu lanț scurt, compuse din aproximativ 18-20 de nucleotide.

Până în prezent au fost descrise în jur de 16000 de lncARN și s-a arătat că ele reglează o serie de funcții celulare, atât la nivelul nucleului, cât și în citoplasmă, și au un rol important în dezvoltarea fiziologică, dar și în anumite procese patologice legate de progresia unei boli<sup>3,4</sup>. ARN-urile cu lanț scurt sunt de mai multe feluri. Cele mai studiate sunt microARN-urile, denumite pe scurt miARN sau miR, fiind descoperite până în prezent peste 38000 conform bazei de date „miR Base” și care afectează expresia mai multor gene (>60%), iar cu rol important în terapie, ARN-ul de interferență sau ARN mic interferent (și RNA), care afectează expresia unei singure gene<sup>5</sup>. Recent au fost descrise ARN-uri circulare, denumite așa datorită formei specifice de pliere a catenelor în formă circulară, ceea ce le conferă o stabilitate mai mare<sup>6</sup>.

### Biogenza microARN-urilor

La nivelul nucleului, biogeneza miARN-urilor pornește de la molecule mai mari de ARN, numite pri-miARN, ce sunt generate prin transcrierea ADN-ului de către ARN polimeraza II. Acestea sunt ulterior transformate în pre-miARN prin clivare de către un complex microprocesor alcătuit din ARN polimeraza III, denumită Droscha, și subunitatea sa reglatoare DGCR8 (*DiGeorge Syndrome Critical Region gene 8*)<sup>7</sup>. Cu ajutorul Exportinei-5, pre-miARN-urile sunt exportate din nucleu în citoplasmă, unde sunt din nou clivate de către o altă ARN polimerază III, denumită Dicer, în microARN mature de tip duplex, formate din 21-22 nucleotide. Catena microARN numită ghid poate fi selectată și încorporată în complexul de „silencing” indus de ARN (RISC), iar cealaltă catenă, numită pasager, suferă o degradare accelerată. În RISC, microARN-urile se pot asocia cu endonucleaza Argonaute 2 (AGO2) și cu alte

proteine<sup>8</sup>. Dacă ambele catene sunt menținute, ele pot avea funcții individualizate, așa cum s-a arătat pentru miR-21 și miR-126<sup>9,10</sup>.

MicroARN-urile mature pot fi secretate de către celule în diferite fluide ale organismului. Forma circulantă a microARN-urilor se poate găsi în microvezicule (exozomi, microparticule sau corpi apoptotici), fiind astfel sub o formă stabilă și rezistentă la ribonucleaza endogenă. De asemenea, microARN-urile pot circula în fluxul sanguin asociate cu diferite complexe proteice, precum AGO2, sau cu lipoproteine<sup>11,12</sup>.

### Rolul microARN-urilor ca factori diagnostici și prognostici în bolile cardiovasculare

MicroARN-urile determină degradarea ARN mesager, inhibând procesul de translație, ceea ce va duce la modificări importante în sinteza proteică. În plus reglează expresia a multiple gene și astfel participa în procese precum diferențierea, proliferarea și apoptoza celulară, în angiogenă și în inflamație, și mediază, prin semnale, relația celulă-țesut<sup>13</sup>. În anumite condiții patologice, microARN-urile pot fi excretate în spațiul extracelular într-o formă circulantă stabilă, iar acest lucru a atras atenția asupra utilizării lor ca biomarkeri pentru diagnosticul și prognosticul diferitelor boli cardiovasculare.

MicroARN-urile controlează procese importante ce sunt implicate în remodelarea cardiacă post infarct-miocardic, precum inhibarea sau stimularea morții cardiomiocitelor, reglarea neo-angiogenezei post-ischemice și a fibrozei miocardice.

MiR-1 este unul dintre microARN-urile cele mai abundente în țesutul cardiac și este responsabil pentru diferențierea și proliferarea cardiomiocitelor. Astfel s-a arătat în modelele experimentale de infarct miocardic acut (IMA) la șoarece că nivelul său atinge valoarea

maximă la 6 ore după ligaturarea coronariană și ajunge la valorile bazale după 3 zile. Mai mult, a fost dovedit că miR-1 poate avea un rol prognostic, dat fiind faptul că nivelul său se corelează cu dimensiunea cicatricii post IMA<sup>14</sup>. Studiile la pacienții cu IMA au avut rezultate similare, demonstrându-se faptul că, miR-1, care atinge nivelul maxim la 9 zile post IMA, s-a corelat pozitiv cu fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), iar nivelul seric al miR-29 s-a corelat cu modificarea absolută a volumului telediastolic al ventriculului stâng la 9 zile și 6 luni, sugerând un rol prognostic în remodelarea cardiacă<sup>15</sup>. Spre deosebire de miR-1, miR-499 și miR-21, pot fi detectate în serul pacienților cu angina pectorală instabilă și IMA fără supradenivelare de segment ST la sub 3 ore de la debutul simptomelor. Au împreună o sensibilitate și specificitate crescute comparativ cu hs-cTNT, putând deveni astfel importanți biomarkeri pentru un diagnostic precoce în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST<sup>16</sup>. În ceea ce privește implicarea prognostică a microARN-urilor în IMA, un rol important îl pot avea miR-21 și miR-146a, care au niveluri mult crescute la pacienții cu IMA și care s-au corelat semnificativ cu remodelarea cardiacă la un an de la IMA<sup>17</sup>. Un alt studiu recent publicat, a arătat că nivelurile mai mari ale miR-223 la pacienții cu IMA fără supradenivelare de segment ST s-au asociat cu creșterea supraviețuirii pe o perioadă de urmărire de 7,5 ani<sup>18</sup>.

În insuficiența cardiacă mai multe microARN-uri și-au dovedit semnificația prognostică. Reducerea nivelurilor de miR-18a-5p și miR-652-3p în primele 48 de ore de la admiterea pentru fenomene insuficiență cardiacă acută a avut rol predictiv pentru creșterea mortalității la 180 de zile<sup>19</sup>. Un studiu efectuat pe un lot mare de pacienți cu insuficiență cronică, a arătat că miR-1254 și miR-1306-5p

s-au asociat semnificativ cu creșterea spitalizării și a mortalității de orice cauză<sup>20,21</sup>.

În ceea ce privește ateroscleroza, s-a dovedit la șoareci că miR-33 reglează biogeneza HDL-ului la nivel hepatic, precum și efluxul de colesterol, însă fără a avea impact asupra plăcii aterosclerotice<sup>22,23</sup>. MiR-155 modulează dezvoltarea plăcii aterosclerotice și răspunsul inflamator al monocitelor și macrofagelor, prin feedback negativ asupra răspunsului inflamator indus de către LDL oxidat și prin inhibarea sintezei citokinelor inflamatorii (IL-6 și IL-8), precum și a TNF-alfa în macrofage<sup>24</sup>. În plus, miR-155 reglează expresia sintezei endoteliale a oxidului nitric și astfel vasodilatația dependentă de endoteliu<sup>25</sup>. În timpul producerii plăcii de aterom, macrofagele secretă diverse citokine proinflamatorii, unele implicate în procesul de neo-angiogeneza. Au fost evidențiate o serie de microARN-urile implicate în acest proces, printre care MiR-210, MiR-155, miR-221, MiR-222, unele cu rol în remodelarea vasculară mediată de inflamație<sup>26</sup>.

Au fost detectate câteva microARN-uri ale căror niveluri serice se modifică la pacienții cu fibrilație atrială (FiA). S-a evidențiat că nivelul miR-483 este crescut la pacienții care dezvoltă FiA post-operator, putând fi astfel folosit în viitor ca un factor de prognostic pentru apariția FiA după by-pass-ul aorto-coronarian<sup>27</sup>. Există, de asemenea, dovezi că și miR-23a și miR-26a pot să prezică apariția FiA post-operator, dat fiind nivelurile reduse după by-pass-ul aorto-coronarian la cei care au dezvoltat ulterior FiA<sup>28</sup>. MiR-328 a fost detectat atât în modelele animale de FiA, precum și la pacienții cu FiA și s-a arătat că el contribuie la remodelarea electrică atrială prin reglarea canalelor de calciu de tip L<sup>29</sup>.

Recent s-a evidențiat că nivelul miR-188-3p este scăzut în țesutul placentar al gravidelor cu pre-eclampsie<sup>30</sup>.

Mai mult, în urma unui studiu publicat anul acesta privind riscul de sângerare la pacienții tratați cu clopidogrel, s-a dovedit că miR-6076 se asociază cu un risc crescut de sângerare<sup>31</sup>.

Așadar niveluri serice modificate ale diferitelor microARN-uri au fost detectate în majoritatea patologiilor cardiovasculare, iar unele dintre acestea pot avea pe lângă rol diagnostic, și rol prognostic, sau chiar rol în modularea tratamentului medicamentos.

### Rolul microARN-urilor ca factori terapeutici în bolile cardiovasculare

În afecțiunile cardiovasculare, microARN-urile încep să reprezinte nu numai metodă diagnostică, ci și terapeutică, deoarece medicația cu microARN-uri poate fi folosită în diminuarea sau exacerbarea anumitor procese biologice.

În prezent, însă nu există nicio terapie microARN aprobată pentru bolile cardiovasculare, totuși există câteva studii cu inhibitori de microARN sau cu substanțe care imită microARN-urile.

Blocanții de microARN-uri sunt concepuți pentru a recunoaște și a bloca în mod specific ARN-urile endogene. Acest lucru poate fi realizat țintind microARN-ul cu scopul de a-l degrada sau prin sechestrarea microARN-ului, astfel încât să nu se mai poată lega de țintele lui, prevenind în acest mod interacțiunea dintre microARN și ARN mesanger. Acest lucru se poate realiza cu ajutorul oligonucleotidelor antisens<sup>32</sup>. Dintre aplicațiile în terapia afecțiunilor cardiovasculare, este de menționat primul studiu clinic, de fază 1b, în insuficiența cardiacă cronică ischemică cu oligonucleotide antisens, cu rezultate încurajatoare. Administrarea CDR 132 L, folosit pentru blocarea acțiunii miR -132, a fost sigură și bine tolerată și a avut un efect benefic asupra funcției cardiace și fibrozei, cuantificat prin biomarkeri specifici<sup>33</sup>.

Substanțele care imită microARN-urile endogene sunt obținute sintetic folosind drept model microARN-ul dorit. Mecanismul de acțiune este diferit de cel care folosește inhibitorii de microARN-uri, deoarece scopul este de a înlocui sau suplimenta microARN-urile care sunt scăzute și astfel determină apariția anumitor patologii, așa cum se întâmplă de exemplu cu nivelul seric redus al miR-23a și miR-26a la pacienții cu FiA post by-pass aorto-coronarian<sup>34</sup>.

### Concluzii

Identificarea microARN-urile asociate diferitelor boli cardiovasculare poate conduce la obținerea de noi biomarkeri folosiți pentru un diagnostic precoce sau pentru a evalua progresia unei boli, sau pentru a prezice răspunsul sau complicațiile asociate unui anumit tratament.

În plus, microARN-urile pot deveni în viitor metodă de tratament, care să țintească direct procesul fiziopatologic ce stă la baza producerii bolii, asigurând astfel o terapie precisă și personalizată.

### Bibliografie

1. Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*. 1993;75(5):855-62.
2. Mattick JS, Taft RJ, Faulkner GJ. A global view of genomic information--moving beyond the gene and the master regulator. *Trends Genet*. 2010;26(1):21-8.
3. Fang Y, Xu Y, Wang R, Hu L, Guo D, Xue F, et al. Recent advances on the roles of lncRNAs in cardiovascular disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020;24(21):12246-57.
4. Bär C, Chatterjee S, Thum T. Long Noncoding RNAs in Cardiovascular Pathology, Diagnosis, and Therapy. *Circulation*. 2016;134(19):1484-99.
5. Röther S, Meister G. Small RNAs derived from longer non-coding RNAs. *Biochimie*. 2011;93(11):1905-15.
6. Vicens Q, Westhof E. Biogenesis of Circular RNAs. *Cell*. 2014;159(1):13-4.
7. Denli AM, Tops BB, Plasterk RH, Ketting RF, Hannon GJ. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature*. 2004;432(7014):231-5.

8. Graves P, Zeng Y. Biogenesis of mammalian microRNAs: a global view. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2012;10(5):239-45.
9. Bang C, Batkai S, Dangwal S, Gupta SK, Foinquinos A, Holzmann A, et al. Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. *The Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(5):2136-46.
10. Santovito D, Egea V, Bidzhekov K, Natarelli L, Mourão A, Blanchet X, et al. Noncanonical inhibition of caspase-3 by a nuclear microRNA confers endothelial protection by autophagy in atherosclerosis. *Sci Transl Med*. 2020;12(546).
11. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res*. 2012;110(3):483-95.
12. Zampetaki A, Willeit P, Drozdov I, Kiechl S, Mayr M. Profiling of circulating microRNAs: from single biomarkers to re-wired networks. *Cardiovasc Res*. 2012;93(4):555-62.
13. Gupta SK, Bang C, Thum T. Circulating microRNAs as biomarkers and potential paracrine mediators of cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(5):484-8.
14. Cheng Y, Tan N, Yang J, Liu X, Cao X, He P, et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*. 2010;119(2):87-95.
15. Grabmaier U, Clauss S, Gross L, Klier I, Franz WM, Steinbeck G, et al. Diagnostic and prognostic value of miR-1 and miR-29b on adverse ventricular remodeling after acute myocardial infarction - The SITAGRAMI-miR analysis. *Int J Cardiol*. 2017;244:30-6.
16. Shalaby SM, El-Shal AS, Shoukry A, Khedr MH, Abdelraheim N. Serum miRNA-499 and miRNA-210: A potential role in early diagnosis of acute coronary syndrome. *IUBMB Life*. 2016;68(8):673-82.
17. Liu X, Dong Y, Chen S, Zhang G, Zhang M, Gong Y, et al. Circulating MicroRNA-146a and MicroRNA-21 Predict Left Ventricular Remodeling after ST-Elevation Myocardial Infarction. *Cardiology*. 2015;132(4):233-41.
18. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
19. Ovchinnikova ES, Schmitter D, Vegter EL, ter Maaten JM, Valente MAE, Liu LCY, et al. Signature of circulating microRNAs in patients with acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(4):414-23.
20. Bayés-Genis A, Lanfear DE, de Ronde MWJ, Lupón J, Leenders JJ, Liu Z, et al. Prognostic value of circulating microRNAs on heart failure-related morbidity and mortality in two large diverse cohorts of general heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):67-75.
21. van Boven N, Kardys I, van Vark LC, Akkerhuis KM, de Ronde MWJ, Khan MAF, et al. Serially measured circulating microRNAs and adverse clinical outcomes in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):89-96.
22. Rayner KJ, Suárez Y, Dávalos A, Parathath S, Fitzgerald ML, Tamehiro N, et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. *Science*. 2010;328(5985):1570-3.
23. Price NL, Zhang X, Fernández-Tussy P, Singh AK, Burnap SA, Rotllan N, et al. Loss of hepatic miR-33 improves metabolic homeostasis and liver function without altering body weight or atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(5).
24. Huang RS, Hu GQ, Lin B, Lin ZY, Sun CC. MicroRNA-155 silencing enhances inflammatory response and lipid uptake in oxidized low-density lipoprotein-stimulated human THP-1 macrophages. *J Investig Med*. 2010;58(8):961-7.
25. Sun HX, Zeng DY, Li RT, Pang RP, Yang H, Hu YL, et al. Essential role of microRNA-155 in regulating endothelium-dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension*. 2012;60(6):1407-14.
26. Dentelli P, Rosso A, Orso F, Olgasi C, Taverna D, Brizzi MF. microRNA-222 controls neovascularization by regulating signal transducer and activator of transcription 5A expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(8):1562-8.
27. Harling L, Lambert J, Ashrafian H, Darzi A, Gooderham NJ, Athanasiou T. Elevated serum microRNA 483-5p levels may predict patients at risk of post-operative atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51(1):73-8.
28. Feldman A, Moreira DAR, Gun C, Wang HL, Hirata MH, de Freitas Germano J, et al. Analysis of Circulating miR-1, miR-23a, and miR-26a in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Coronary Bypass Artery Grafting Surgery. *Ann Hum Genet*. 2017;81(3):99-105.
29. Lu Y, Zhang Y, Wang N, Pan Z, Gao X, Zhang F, et al. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;122(23):2378-87.
30. Gao X, Qu H, Zhang Y. Circ\_0001326 suppresses trophoblast cell proliferation, invasion, migration and epithelial-mesenchymal transition progression in preeclampsia by miR-188-3p/HtrA serine peptidase 1 axis. *J Hypertens*. 2023;41(4):587-96.
31. Mo Z-Z, Yuan Z, Peng Y-Y, Zhou W-L, Dai W, Wang G, et al. miR-6076 rs1463411 polymorphisms are associated with bleeding during clopidogrel treatment in patients with acute coronary syndrome. *European Journal of Medical Research*. 2023;28(1):96.
32. Li Z, Rana TM. Therapeutic targeting of microRNAs: current status and future challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(8):622-38.
33. Täubel J, Hauke W, Rump S, Viereck J, Batkai S, Poetsch J, et al. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2021;42(2):178-88.
34. Zhou LY, Qin Z, Zhu YH, He ZY, Xu T. Current RNA-based Therapeutics in Clinical Trials. *Curr Gene Ther*. 2019;19(3):172-96.

# Noutăți în terapia hipertensiunii arteriale rezistente

Mihaela HORUMBĂ<sup>1</sup>, Ana-Maria VINTILĂ<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență, Constanța

<sup>2</sup>Spitalul Clinic „Colțea”, București

<sup>3</sup>UMF Carol Davila, București

Hipertensiunea rezistentă la tratament (HRT) este definită ca valori tensionale ce depășesc 140/90mmHg în ciuda tratamentului cronic cu cel puțin trei antihipertensive în doze optime sau maxime tolerate, printre care un diuretic, cu condiția excluderii pseudorezistenței și a cauzelor secundare de hipertensiune<sup>1</sup>. În ceea ce privește prevalența acesteia, HRT este întâlnită la peste 10% din numărul total de pacienți hipertensivi și asociază un risc cardiovascular crescut, precum și o mortalitate mai importantă<sup>2-4</sup>.

## Inhibitorul selectiv al sintezei aldosteronului (BAXDROSTAT)

Hiperaldosteronismul este frecvent întâlnit în rândul pacienților cu HRT – aldosteronismul primar fiind incriminat în circa 20% dintre cazurile de HRT confirmată. De aceea, spironolactona - antagonist al receptorului mineralocorticoid - este tratamentul de elecție în hipertensiunea rezistentă și, totodată, tratament de a 4a linie în hipertensiunea arterială (HTA). Fiind un blocant neselectiv, spironolactona generează o serie de efecte adverse printre care se enumeră scăderea sintezei de testosteron, ginecomastia dureroasă, metroragiile postmenopauzale.

Nevoia de a acționa țintit asupra aldosteronului a dus la introducerea Osilodrostat, primul inhibitor selectiv al aldosteron-sintetazei, însă utilizarea acestuia s-a asociat și cu scăderea nivelului seric de cortizol. Acest efect se datorează asemănării structurale dintre aldosteron-sintetază și 11 $\beta$ -hidroxilază, enzima responsabilă pentru sinteza cortizolului<sup>2</sup>.

Baxdrostat este un inhibitor selectiv al aldosteron-sintetazei lipsit de efect asupra 11 $\beta$ -hidroxilazei, și, deci, a sintezei cortizolului. În studiile preclinice și de fază 1, Baxdrostat a permis scăderea nivelului seric de aldosteron fără a influența și cortizolul<sup>5</sup>.

Studiul BrigHTN (30 iulie 2020 – 14 iunie 2022) este un studiu de fază a 2a, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, în cadrul căruia pacienții cu hipertensiune rezistentă au primit tratament cu Baxdrostat timp de 12 săptămâni<sup>6</sup>. Obiectivul primar a constat în scăderea valorilor tensionale sistolice (Tas) la pacienții tratați cu Baxdrostat comparativ cu placebo. Obiectivele secundare au inclus efectul asupra valorilor tensionale diastolice (TAd), apariția de evenimente adverse serioase și potasemia serică  $\geq 6$ mmol/L.

Trialul a inclus 248 de pacienți adulți cu TA >130/80mmHg sub tratament antihipertensiv cu 3 agenți dintre care un diuretic (aderența fiind confirmată anterior randomizării). Criteriile de excludere au fost constituite de valori TAs  $\geq$ 180mmHg sau TAd  $\geq$  110mmHg, rată de filtrare glomerulară <45ml/min/1,73m<sup>2</sup> și diabet zaharat dezechilibrat. De menționat că tratamentul cu inhibitori de mineralocorticoizi a fost întrerupt cu cel puțin 4 săptămâni anterior randomizării.

Pacienții înrolați au avut vârsta medie de 62 de ani, au fost majoritar de sex masculin (61%), și, în proporție de aproape jumătate (41%) diabetici. Baxdrostat s-a administrat în monodoză, formându-se 4 brațe în funcție de concentrație: 2mg, 1mg, 0,5mg și 0mg (placebo). S-au înregistrat scăderi ale valorilor tensionale dependente de doza de Baxdrostat: -20,3mmHg (2mg), -17,5mmHg (1mg), -12,1mmHg (0,5mg) comparativ cu -9,4mmHg în cazul placebo. Diferențe semnificative statistic s-au raportat între Baxdrostat 2mg și placebo ( $p < 0,001$ ), respectiv Baxdrostat 1mg și placebo ( $p = 0,003$ ). Scăderea valorilor TAd s-a remarcat doar în cazul pacienților din brațul cu Baxdrostat 2mg (-14,3mmHg).

Din punct de vedere al reacțiilor adverse înregistrate, nu s-au semnalat decese sau evenimente adverse serioase (hiperpotasemie, hiponatremie, hipotensiune arterială, insuficiență corticosuprarenaliană) secundare tratamentului cu Baxdrostat. Doi pacienți au înregistrat hiperpotasemie cu nivel >6.0 mmol/L, remisă la întreruperea temporară a tratamentului și fără recurență la reinițiere.

**Concluzia studiului:** Baxdrostat a dus la scăderea valorilor tensionale sistolice într-o manieră dependentă de doză la pacienții cu HRT.

**Limitările studiului** sunt datorate parțial criteriilor de includere – pacienți cu valori tensionale >130/80mmHg în pofida tratamentului cu 3 antihipertensive, între care un diuretic, corespunzător definiției HRT din ghidul american, însă Ghidul

European de Management al Hipertensiunii Arteriale utilizează valori >140/90mmHg pentru a defini HRT<sup>1</sup>. Mai mult, monitorizarea ambulatorie a TA (MAATA) nu a fost utilizată pentru confirmarea diagnosticului de HRT în ciuda recomandărilor ghidului. În ceea ce privește criteriile de excludere, efectul Baxdrostat nu a fost studiat la pacienții cu rată de filtrare glomerulară scăzută - pentru a minimiza riscul de hiperpotasemie – însă, pacienții cu HRT asociază frecvent și disfuncție renală. În plus, Baxdrostat a fost comparat strict cu placebo, dar nu și cu medicația antihipertensivă standard, iar perioada de urmărire a fost limitată la 12 săptămâni<sup>6</sup>.

## Inhibitorul dual al receptorilor de endotelină (APROCITENTAN)

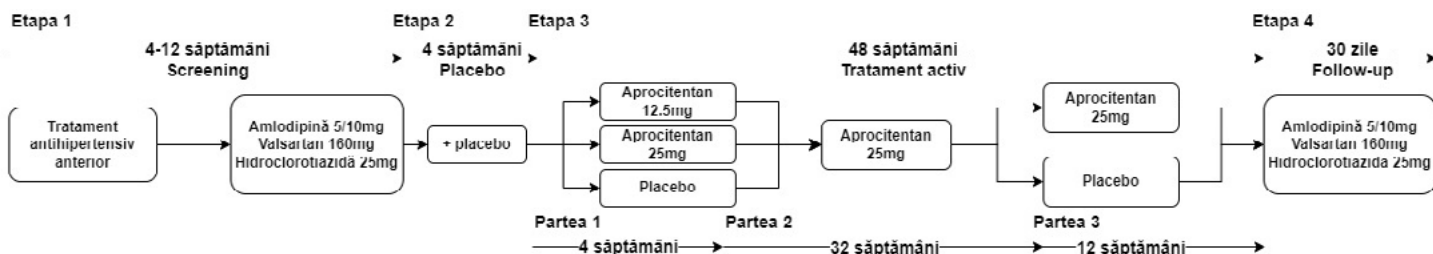
Endotelina-1 joacă un rol major în patogeneza hipertensiunii arteriale și apariția leziunilor de organ țintă prin acțiunea sa vasoconstrictoare, dar și ca mediator al aldosteronului și eliberării de catecolamine. Calea endotelinei este incriminată în particular la anumite grupe de pacienți, cei predispuși la dezvoltarea HRT: populația afro-americană, pacienții obezi sau cu sindrom de apnee de somn și la cei cu comorbidități precum diabetul zaharat și boala cronică de rinichi. Încă din anii 1990, bosentan a fost primul antagonist de endotelină aprobat, fiind utilizat în tratamentul hipertensiunii pulmonare și ulcerelor digitale asociate sclerozei sistemice. Ulterior, macitentan a fost introdus în studii de fază a 3a pentru hipertensiunea pulmonară și studii de fază a 2a pentru hipertensiunea arterială sistemică având un profil bun de siguranță<sup>4</sup>. Mai tarziu s-a tentat utilizarea darusentan în tratamentul HRT, însă studiile de fază a 3a nu au dovedit rezultatele așteptate, iar până în prezent nu există un tratament țintit al acestei căi recomandat la pacienții cu HRT<sup>3</sup>.

Aprocitentan este un antagonist dual al receptorilor de endotelină (ET<sub>A</sub> și ET<sub>B</sub>), cu administrare orală, în priză unică, cu timp de înjumătățire de 44h și puține interacțiuni medicamentoase raportate.

Studiul de fază a 2a al aprocitantan în monoterapie la pacienții hipertensivi a demonstrat un profil convenabil de siguranță în paralel cu scăderea eficiență a valorilor tensionale<sup>3</sup>.

PRECISION (*PaRallel-group, phase 3 study with aproCItentan in Subjects with ResIstant HypertensiON*, 18 iunie 2018 – 25 aprilie 2022) este un studiu

multicentric, randomizat, simplu-orb, de fază a 3a care urmărește efectul aprocitantan la pacienții cu HRT<sup>3</sup>. Pentru eligibilitate, diagnosticul de HRT trebuia să fie vechi de cel puțin 1 an, iar evaluarea TA pre-înrolare s-a făcut prin măsurătoare automată, în absența supervizării. Studiul a inclus 4 etape cu desfășurare secvențială (Fig. 1):



**Figura 1.** Etapele de desfășurare ale studiului PRECISION și dozele de Aprocitantan administrate de la înrolare până la finalul perioadei de urmărire.

1. *Etapa de screening*, cu durată între 4 și 12 săptămâni; timp de cel puțin 4 săptămâni, toți pacienții au primit terapie antihipertensivă standard – triplă terapie în combinație fixă cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă în doze de 5/160/25mg sau 10/160/25mg, protocolul vizând utilizarea combinației cu doza maximă tolerată;
2. *Etapa placebo*, simplu-orb, cu durată de 4 săptămâni în timpul căreia se introduce placebo la terapia antihipertensivă standard;
3. *Etapa de tratament activ*, cu o durată de 48 de săptămâni, a fost compusă din 3 părți:
  - a. Partea 1: dublu-orb, randomizată, placebo-controlată, cu durată de 4 săptămâni în care pacienții au primit tratament cu aprocitantan 12,5mg, 25mg sau placebo (1:1:1);
  - b. Partea a 2a: simplu-orb, cu durată de 32 de săptămâni, în care toți pacienții au primit tratament cu aprocitantan 25mg;
  - c. Partea a 3a: dublu-orb, randomizată, placebo-controlată, cu durată de 12 săptămâni, în

- care pacienții au fost randomizați, din nou, în 2 brațe: aprocitantan 25mg și placebo (1:1);
4. *Etapa de follow-up*, parametrii de siguranță au fost urmăriți timp de 30 de zile de la ultima doză de aprocitantan/placebo administrată.

Obiectivul primar a constat în evaluarea eficienței tratamentului, prin scăderea valorilor tensionale în primele 4 săptămâni ale etapei de tratament activ (partea 1) și a efectului susținut, prin menținerea valorilor tensionale scăzute în ultimele 4 săptămâni din etapa a 3a (săptămânile 36-40). Obiectivele secundare au inclus scăderea valorilor TAd, precum și a valorilor înregistrate prin MAATA.

Trialul a randomizat 730 de pacienți (1965 indivizi monitorizați din 22 de țări), dintre care 577 au finalizat studiul. Caracteristicile loturilor au fost similare la randomizare, iar 71% dintre pacienți au primit doza maximă a terapiei standard.

Eficiența pe termen scurt a fost confirmată prin scăderea valorilor tensionale cu -15,3mmHg (aprocitantan 12,5mg), -15,2mmHg (aprocitantan 25mg) comparativ cu -11,5mmHg (placebo) – diferențe



semnificative statistic atât pentru doza de 12,5mg ( $p=0,0042$ ), cât și pentru cea de 25mg ( $p=0,0046$ ). Valorile TAd au scăzut pentru ambele dozaje de aprocitentan comparativ cu placebo (-3,9mmHg la 12,5mg și -4,5mmHg la 25mg). După introducerea tratamentului cu aprocitentan 25mg la toți pacienții în a 2-a parte a etapei de terapie activă s-a constatat menținerea valorilor tensionale la pacienții tratați anterior cu aprocitentan și o scădere a valorilor TA la cei tratați anterior cu placebo. În a 3-a etapă, după a 2 a randomizare, s-a constatat creșterea valorilor tensionale la pacienții tratați din brațul placebo, diferență menținută până la finalul studiului.

Aprocitentan a demonstrat și un efect antiproteiuric dependent de doză prin scăderea cu 28-31% a proteinuriei, efect menținut și după a 2-a randomizare. Merită menționat că efectul antiproteiuric a fost mai pronunțat la pacienții cu boală cronică de rinichi stadiile 3-4 comparativ cu cei cu rată de filtrare glomerulară  $>60\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$ .

Cel mai frecvent efect advers a fost retenția hidrosalină, efect dependent de doză și mai frecvent întâlnit la pacienții cu boală cronică de rinichi. În majoritatea cazurilor a fost suficientă uptitrarea diureticului, însă 7 pacienți, toți în tratament cu aprocitentan 25mg, s-au retras. Pe parcursul studiului au avut loc 11 decese, considerate de investigaatori ca nefiind legate de administrarea medicației de studiu.

**Concluzia studiului:** Aprocitentan a fost bine tolerat și a avut un efect susținut, superior placebo în ceea ce privește scăderea valorilor tensionale la pacienți cu HRT.

**Limitările studiului:** fiind vorba despre un studiu placebo-controlat nu a fost evaluată eficiența comparativ cu a 4a linie de tratament a HTA - spironolactona, astfel încât relevanța clinică a rezultatelor studiului rămâne de demonstrat<sup>7</sup>.

## Analogul Peptidului Natriuretic Atrial (M-ANP)

Peptidul natriuretic atrial este produs la nivelul cordului și reprezintă substratul endogen al receptorului de guanilil-ciclază A (GC-A) ce acționează intracelular prin intermediul GMP ciclic (GMPc). Secvența ANP-GC-A-GMPc are rol în menținerea homeostazei prin natriureză, vasodilatație și inhibarea sistemului renina-angiotensină-aldosteron. O serie de studii preclinice au demonstrat rolul ANP-GC-A în patogenia hipertensiunii arteriale: de la studii murine cu deleția genelor ANP sau GC-A și obținerea unui fenotip hipertensiv, la demonstrarea nivelurilor scăzute ale ANP asociate HTA, până la corelarea perfuziei continue de ANP cu scăderea TA și creșterea natriurezei<sup>8</sup>.

M-ANP (*mutant natriuretic atrial peptide*) este un analog al peptidului natriuretic atrial obținut prin inginerie genetică, cu efect stimulator mai puternic asupra GC-A și mai prelungit comparativ cu ANP produs endogen – prin rezistența crescută la enzimele cu rol în metabolizarea sa: neprilizina și enzima de degradare a insulinei. Studiile canine cu administrare de M-ANP în perfuzie continuă au demonstrat efectul hipotensor, natriuretic și de creștere a ratei de filtrare glomerulară și inhibare a aldosteronului.

În 2021, Chen *et al.* publică primul studiu uman ce vizează administrarea M-ANP la pacienți hipertensivi<sup>8</sup>. De menționat că nu a existat o etapă prealabilă pe voluntari sănătoși, studiul bazându-se pe rezultatele obținute anterior pe animale normotensive, hipertensive sau cu insuficiență cardiacă. Obiectivul primar a urmărit evaluarea profilului de siguranță, tolerabilitate și a proprietăților de activare a GMPc plasmatic prin administrarea unei monodoze de M-ANP, precum și evaluarea dozei maxime tolerate definită prin scăderea TAs  $\geq 30\text{mmHg}$ .

După înrolare, tratamentul antihipertensiv a fost întrerupt complet timp de 2 săptămâni, iar dacă, pe

parcursul perioadei de *wash-out*, valorile TA depășeau 180/95mmHg pacienții erau automat excluși din studiu. La finalul celor 2 săptămâni, 12 pacienți au format 3 cohorte în funcție de doza de M-ANP administrată: 1/2,5/5 μg/kgc. Parametrii clinici și biologici au fost evaluați comparativ înainte și după administrarea subcutanată a unei doze unice de M-ANP pe parcursul a 24 de ore.

Rezultatele studiului descriu creșterea concentrației de M-ANP și GMPc în cazul tuturor pacienților indiferent de doza de M-ANP administrată, cu atingerea vârfului plasmatic la 30 de minute după injectare. Creșterea natriurezei s-a înregistrat în primele 4 ore și a fost dependentă de doză, scăderea aldosteronului seric s-a înregistrat la toate cele 3 grupe de pacienți, iar valorile creatininei evaluate la finalul celor 24h tindeau către valori mai mici decât cele anterioare administrării de M-ANP.

Valorile tensionale înainte de administrarea M-ANP au fost similare între cele 3 cohorte și toate cele 3 doze au avut efect similar asupra scăderii valorilor tensionale sistolice (circa 15mmHg), fiind maximă la 2-12h post-administrare atât pentru TAs, cât și pentru TAd. Valorile TAs s-au menținut mai scăzute decât nivelul de bază la 24h post-administrare de M-ANP în cohortele cu doze de 2,5 și 5 mcg/kgc. De perspectivă, se urmărește evaluarea unor doze mai mici decât cele investigate actual, considerându-se că doza de 1-5 mcg/kgc a atins efectul maximal, iar 5mcg/kgc este doza maximă tolerată (2/4 pacienți obținând scăderi >30mmHg).

Efectele adverse descrise au inclus cefalee ușoară, amețeală și o sincopă vasovagală.

**Concluzia studiului:** o administrare subcutanată unică a M-ANP a fost sigură și bine tolerată, urmată de creșterea plasmatică a GMPc, natriureză, scăderea aldosteronului seric și a valorilor tensiunii arteriale.

**Limitările studiului:** numărul mic de pacienți, absența unui comparator precum placebo sau medi-

cație antihipertensivă standard, durata scurtă de monitorizare, omogenitatea populației de studiu, absența bolilor cardiovasculare preexistente sau a leziunilor de organ țintă induse de HTA, lipsa cuantificării aportului de sodiu din dietă<sup>9</sup>.

## Tratamentul non-farmacologic al hipertensiunii rezistente

### *Denervarea arterelor renale și hipertensiunea rezistentă*

Denervarea arterelor renale (DAR) este o procedură minim invazivă, endovasculară (ghidată pe cateter) și percutanată (prin puncția arterei femurale) ce presupune poziționarea la nivelul arterei renale a unei sonde de ablație (prin radiofrecvență sau ultrasunete) cu rolul de a distruge filetele nervoase simpatice aflate în adventice. În tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente, dintre terapiile non-farmacologice bazate pe implantarea de *device-uri*, DAR are cele mai multe studii de eficiență și siguranță publicate până la momentul actual.

Primul studiu care a evaluat denervarea arterelor renale comparativ cu o procedură-placebo („sham”) a fost **SYMPPLICITY HTN-3**, ale cărui rezultate inițiale au fost publicate în 2014 (având o perioadă de urmărire de 6 luni postprocedural) și care nu a reușit să demonstreze scăderea semnificativă a valorilor tensionale după 6 luni de la efectuarea procedurii comparativ cu placebo. SYMPPLICITY HTN-3 (Renal Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension, 29 septembrie 2011 – 6 mai 2013) a fost un studiu multicentric, simplu-orb, randomizat, placebo-controlat, desfășurat în SUA<sup>10</sup>. A inclus pacienți cu HRT confirmată prin MAATA pe care i-a randomizat în regim de 2:1 pentru DAR prin ablație cu radiofrecvență și procedură-placebo.

Obiectivul primar inițial a urmărit scăderea valorilor TAs la 6 luni. După primele 6 luni, pacienții eligibili din grupul control puteau opta pentru DAR (grup crossover). Obiectivele primare de siguranță

au inclus mortalitatea de orice cauză, boala cronică de rinichi (BCR) în stadiu final, emboliile semnificative și complicațiile vasculare.

Studiul a înrolat 535 pacienți cu vârstă medie de 57.9 ani, predominant bărbați (61%); din numărul total, 68% au fost tratați prin DAR și 32% prin procedură-placebo. La 6 luni postinterventie 59% din grupul placebo continuau să întrunească criteriile de includere și au format grupul crossover.

În 2022, Bhatt *et al.* publică noi rezultate ale trialului SYMPPLICITY HTN-3 cu evoluția pacienților la 36 de luni postprocedural<sup>11</sup>. Modificările valorilor tensionale la 36 de luni au fost evaluate comparativ între grupul de studiu, crossover și control non-crossover. La finalul celor 36 de luni de urmărire, grupul de studiu a demonstrat o scădere mai importantă a valorilor tensionale (-22,1mmHg) comparativ cu grupul control (-8,5mmHg,  $p \leq 0,0001$ ).

**Concluzia studiului:** DAR este sigură la 36 de luni postprocedural; pacienții randomizați inițial în grupul de studiu au avut un control tensional mai bun comparativ cu pacienții din grupul control.

**Limitările studiului:** numărul mic de pacienți rămași în grupul control după formarea lotului crossover și absența evenimentelor cardiovasculare pe parcursul duratei de urmărire.

O serie de limitări legate de protocolul SYMPPLICITY HTN-3, experiența operatorilor și standardizarea tratamentului farmacologic asociat a dus la apariția unei noi serii de studii clinice care să evalueze denervarea arterelor renale, printre care RADIANCE-HTN TRIO (2021) și REQUIRE (2022) s-au adresat strict pacienților cu HRT. Aceasta a doua generație de studii a arătat că DAR scade valorile tensionale indiferent de terapia farmacologică antihipertensivă asociată.

**RADIANCE-HTN TRIO** (11 martie 2016 – 13 martie 2020) a fost un studiu multicentric, internațional, randomizat, simplu-orb, placebo-controlat efectuat în centre terțiare din Statele Unite

ale Americii și Europa<sup>12</sup>. A inclus pacienți cu HTR tratați inițial cu triplă terapie antihipertensivă în combinație fixă (blocant de canal calcic, sartan și diuretic tiazidic). După 4 săptămâni de terapie standard pacienții au fost randomizați în regim de 1:1 în vederea DAR prin ablație cu ultrasunete sau procedură-placebo. Obiectivul primar a urmărit scăderea valorilor TAs diurne la 2 luni.

Studiul a randomizat un total de 136 de pacienți, cu aderență confirmată prin recoltarea de probe biologice. Denervarea arterelor renale a dus la o scădere a TAs diurne mai accentuată în lotul de studiu (-8mmHg vs. -3mmHg,  $p=0,022$ ), fără diferențe în ceea ce privește profilul de siguranță.

**Concluzia studiului:** DAR prin ablație cu ultrasunete a scăzut valorile TA la pacienți cu HRT și este sigură la 2 luni postprocedural.

**Limitările studiului:** nu se cunoaște profilul de siguranță sau eficiența pe termen lung.

**Studiul REQUIRE** (12 ianuarie 2017 – 31 martie 2020) a fost un studiu multicentric, randomizat, simplu-orb, care a investigat efectul DAR la pacienți asiatici cu HRT<sup>13</sup>. Obiectivul primar de eficiență a fost scăderea valorilor tensionale sistolice la 3 luni postprocedural.

Studiul a inclus 143 de pacienți cu randomizare 1:1, iar evaluarea valorilor tensionale prin MAATA nu a relevat diferențe între lotul de studiu și control ( $p=0,971$ ); rezultat valabil și pentru valorile TA de cabinet ( $p=0,511$ ), precum și pentru numărul de medicamente antihipertensive din tratament pre și post-procedural.

**Concluzia studiului:** studiu neutru, a arătat o scădere similară a valorilor tensionale pentru grupul de studiu și control, semnificativă față de valorile de la înrolare; cu toate acestea, studiul a adus noi date despre siguranța procedurii (DAR prin ablație cu ultrasunete) la pacienții asiatici cu HRT.

**Limitările studiului:** lipsa de standardizare a tratamentului antihipertensiv și de evaluare a aderen-

ței la tratament poate explica variabilitatea valorilor tensionale.

În 2023 **Societatea Europeană de Cardiologie (ESC)** publică un **consens privitor la denervarea arterelor renale pentru tratamentul adjuvant al HRT**, dar și pentru pacienții ce nu tolerează administrarea medicației antihipertensive pe termen lung<sup>14</sup>. Prevederile acestuia includ:

- DAR poate fi recomandată pacienților adulți cu HTA necontrolată ( $\geq 140/90$  mmHg, confirmată prin valori  $\geq 130$  mmHg la MAATA în ciuda tratamentului cu cel puțin 3 antihipertensive) și rata de filtrare glomerulară  $\geq 40$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>.
- DAR poate fi recomandată pacienților cu intoleranță la medicația antihipertensivă de linie 1 sau spironolactonă, chiar dacă valorile TA sunt necontrolate cu mai puțin de 3 agenți antihipertensivi.
- Aderența medicamentoasă trebuie confirmată la toți pacienții cu HTA necontrolată.
- Au fost excluși din studii pacienții cu transplant renal, disfuncție renală severă (boală cronică de rinichi stadiul G4-5 sau hemodializă), displazie fibromusculară, HTA secundară netratată, rinichi unic funcțional.
- Evaluarea pacientului include riscul cardiovascular global, leziunile de organ țintă induse de HTA și complicațiile cardiovasculare. Riscul CV crescut este un argument în favoarea DAR.
- Pacienții trebuie să fie informați în legătură cu riscurile și beneficiile asociate procedurii.
- Decizia de a efectua DAR se face în echipă multidisciplinară formată din experți în HTA și intervenționiști cu experiență în DAR.
- Efectul de scădere a valorilor TA se menține timp de cel puțin 3 ani postprocedural.
- Nu s-a dovedit risc procedural semnificativ în afara celui asociat abordului vascular.

- Nu s-a dovedit o creștere a riscului de stenoză de arteră renală sau declin al funcției renale suplimentare față de incidența așteptată în absența DAR.

### **Amplificatorul baroreflex endovascular**

Amplificarea endovasculară a baroreceptorilor - EVBA (*endovascular baroreceptor amplification*) urmărește activarea reflexă a baroreceptorilor de la nivelul sinusului carotidian prin implantarea minim invazivă a unei endoproteze prevazute cu un stimulator electric. Rolul acestuia este de a modifica geometria sinusului carotidian, ducând la creșterea pasivă a stressului parietal, stimularea baroreceptorilor, și, secundar, inhibiția simpatică, determinând o scădere a valorilor tensionale.

**Studiul CALM-FIM** a evaluat rezultatul EVBA la pacienți cu hipertensiune rezistentă, semnalând o scădere semnificativă a valorilor tensionale în paralel cu un profil de siguranță acceptabil la 6 luni<sup>15</sup>. Desfășurat în paralel în Europa (CALM-FIM\_EUR - 30 pacienți) și Statele Unite ale Americii (CALM-FIM\_US - 17 pacienți), trialul a avut un design prospectiv, fără randomizare, și este primul studiu pe subiecți umani al eficienței și siguranței EVBA.

În 2022 se publică rezultatele de siguranță și eficiență la 3 ani ale CALM-FIM. Efectele adverse periprocedurale au însumat 5 evenimente severe (hipotensiune, hipertensiune, complicații legate de accesul vascular) și 2 evenimente ischemice tranzitorii în primele 30 de zile, urmate de 2 accidente vasculare ischemice și 1 eveniment ischemic tranzitor la 2 ani după implantare. Scăderea medie a valorilor tensionale a fost de  $-25/12$  mmHg la 6 luni postimplantare și s-a menținut cu  $-30/12$  mmHg la 3 ani. Valorile TA au fost urmărite prin MAATA doar la 6 luni și au înregistrat o scădere medie de  $-20/11$  mmHg.

**Concluziile studiului:** EVBA a fost eficientă în scăderea valorilor tensionale la urmărirea de 3 ani și pare a avea un profil de siguranță acceptabil la pacienții cu HRT.

**Limitările studiului:** formarea unui grup control cu procedură-placebo ar fi avut o semnificație deosebit de importantă în evaluarea cauzalității dintre implantarea *device*-ului și evenimentele cerebrovasculare survenite la distanță având în vedere că populația evaluată asocia de la început un risc cardiovascular crescut.

## Bibliografie

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal* 2018;39(33): 3021-3104.
2. Forzano I, Mone P, Varzideh F, et al. The selective aldosterone synthase inhibitor Baxdrostat significantly lowers blood pressure in patients with resistant hypertension. *Frontiers in Endocrinology* 2022;13: 1097968-1097968.
3. Schlaich M P, Bellet M, Weber M A, et al. Dual endothelin antagonist aprocitantan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *The Lancet* 2022;400(10367): 1927-1937.
4. Clozel M. Aprocitantan and the endothelin system in resistant hypertension. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2022;100(7): 573-583.
5. Freeman M W, Halvorsen Y-D, Marshall W, et al. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *New England Journal of Medicine* 2023;388(5): 395-405.
6. Volpe M and Patrono C. The promise of selective aldosterone synthase inhibition for the management of resistant hypertension. 2023, Oxford University Press US.
7. Varzideh F, Kansakar U, Jankauskas S S, et al. Aprocitantan: New Insights. *Front. Cardiovasc Med* 2022;9: 1093406.
8. Chen H H, Wan S-H, Iyer S R, et al. First-in-human study of MANP: a novel ANP (atrial natriuretic peptide) analog in human hypertension. *Hypertension* 2021;78(6): 1859-1867.
9. Volpe M, Gallo G, and Rubattu S. Novel ANP (atrial natriuretic peptide)-based therapy for hypertension: the promising role of a disease mechanism targeted approach. 2021, Am Heart Assoc. p. 1868-1870.
10. Bhatt D L, Kandzari D E, O'Neill W W, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370: 1393-1401.
11. Bhatt D L, Vaduganathan M, Kandzari D E, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *The Lancet* 2022;400(10361): 1405-1416.
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. *The Lancet* 2021;397(10293): 2476-2486.
13. Kario K, Yokoi Y, Okamura K, et al. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial. *Hypertension Research* 2022;45(2): 221-231.
14. Barbato E, Azizi M, Schmieder R E, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal* 2023;44(15): 1313-1330.
15. van Kleef M E, Devireddy C M, van der Heyden J, et al. Treatment of resistant hypertension with endovascular baroreflex amplification: 3-year results from the CALM-FIM study. *Cardiovascular Interventions* 2022;15(3): 321-332.

# Variabilitatea tensiunii arteriale – de la definiții la implicații practice!

Diana-Ștefania SIMA, Ana-Maria BALAHURA<sup>1,2</sup>

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

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

Variabilitatea tensiunii arteriale (VTA) a devenit în ultimii ani un parametru adițional de evaluat și urmărit la pacientul hipertensiv fiind asociată cu o afectare de organ țintă mediată de hipertensiune (AOMHT) și un risc cardiovascular crescute<sup>1-3</sup>. Literatura recentă dezbate oportunitatea și necesitatea modificării terapeutice a VTA. În acest sens se conturează noi date care să susțină VTA ca o nouă țintă în HTA (hipertensiunea arterială)<sup>4-7</sup>.

Anul 2023 aduce un document oficial al Societății Europene de Hipertensiune care descrie aspecte metodologice, relevanța clinică și indicațiile practice pentru managementul variabilității TA, aspecte care vor fi detaliate mai jos<sup>8</sup>.

## Evaluarea variabilității tensiunii arteriale

Există mai multe tipuri de variabilitate a TA, în funcție de intervalul de timp și metodologia de măsurare a acesteia: monitorizare continuă bătaie cu bătaie, măsurători repetate, convenționale la cabinetul medical, automonitorizarea

TA la domiciliu (MDTA), măsurătoare discontinuă ambulatorie automată a TA pe 24 de ore (MATA)<sup>8</sup>. Fiecare metodă trebuie aplicată conform recomandărilor internaționale pentru a asigura acuratețea determinării variabilității TA. Fiecare dintre aceste tipuri de măsurători reflectă un anumit tip de variabilitate a TA – pe termen foarte scurt, pe termen scurt, mediu sau lung<sup>8</sup>.

## **Monitorizarea continuă a tensiunii arteriale**

Aceasta reflectă variabilitatea într-o singură bătaie sau variabilitatea bătaie-bătaie – pe termen foarte scurt. Pentru evaluarea continuă a TA se pot utiliza măsurători invazive sau noninvazive. Măsurătoarea invazivă este „gold standardul” pentru măsurarea TA și este folosită, în special, în cazul pacienților critici prin sisteme invazive<sup>9</sup>. Sistemele de măsurare noninvazivă funcționează fie prin tonometrie, fie prin pletismografie<sup>10-12</sup>. Este recomandată utilizarea strict a sistemelor validate<sup>8</sup>.

### **Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale pe 24 de ore (MATA)**

Identifică variabilitatea circadiană a TA – variabilitatea pe termen scurt. Reprezintă cea mai bună metodă pentru diagnosticul HTA. Se utilizează dispozitive cu manșetă pentru membrul superior validate după un protocol stabilit (standarde ISO). Dimensiunea manșetei trebuie să fie potrivită circumferinței brațului pacientului și se montează la nivelul brațului non-dominant. Se recomandă ca pacientul să urmeze rutina zilnică în timpul monitorizării. Frecvența măsurărilor trebuie să fie la fiecare 20-30 de minute în timpul zilei și nopții<sup>13</sup>. Este necesar un număr de cel puțin 48 de măsurători valide pe 24 de ore pentru a exprima valoarea prognostică a VTA<sup>14</sup>.

MATA pare a fi o metodă superioară comparativ cu celelalte metode pentru evaluarea VTA deoarece poate înregistra TA în timpul activităților zilnice variate (de exemplu muncă) și în timpul somnului.

### **Automonitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu (MDTA)**

Reflectă VTA pe termen mediu sau lung. Se utilizează dispozitive și manșetă pentru membrul superior validate după un protocol stabilit. Necesită instruirea pacientului. Pentru diagnostic este necesară măsurarea TA timp de minim 3 zile (preferabil 7 zile), dimineața și seara, de câte două ori, la interval de 1 minut, înainte de administrarea medicamentelor și înainte de a mânca<sup>13</sup>. Oferă o imagine mai acurată a variabilității comparativ cu TA măsurată în cabinetul medical având în vedere faptul că include mai multe măsurători<sup>15</sup>. Totuși, ambele tipuri de măsurători prezintă limitarea dată de faptul că se efectuează în condiții statice, restrictive, diferite față de heterogenitatea acti-

vităților zilnice ale unui individ, ceea ce subestimează adevărata variabilitate a TA<sup>3,16</sup>.

### **Măsurarea tensiunii arteriale la cabinetul medical**

Reflectă VTA pe termen lung. Poate identifica variabilitatea sezonieră a TA Este cea mai utilizată metodă pentru diagnosticul și ghidarea tratamentului HTA. De asemenea, este metoda pe care se bazează stadializarea HTA. Este necesară utilizarea unui dispozitiv electronic (oscilometric) cu manșetă pentru braț, validat conform unui protocol stabilit de organizațiile științifice acreditate, sau a unui dispozitiv manual electronic (hibrid) de auscultație, cu ecran care indică numărătoarea inversă care reprezintă presiunea din manșetă. Dispozitivele electronice pentru copii și femeii gravide trebuie validate specific în aceste populații. Este necesară utilizarea unei manșete potrivite circumferinței brațului pacientului. Măsurarea trebuie să se realizeze în condiții de confort și liniște. Pacientul nu trebuie să fumeze, să consume cafea sau alte alimente cu 30 de minute înainte de măsurătoare și să fie în poziție șezândă și relaxat 3-5 minute înainte. În timpul și între măsurători se recomandă să nu vorbească. Postura trebuie să fie cu spatele rezemat de spătarul scaunului, cu membrele inferioare neîncrucișate, cu talpa pe podea și cu membrul superior sprijinit pe masă, cu mijlocul brațului în dreptul cordului. Se efectuează 3 măsurători seriate (2 dacă valorile sunt normale) cu interval de 1 minut între ele. Se utilizează media ultimelor 2 măsurători<sup>13</sup>. Dacă se utilizează ca metodă unică există riscul interpretare eronată – fie ca HTA de halat alb, fie ca HTA mascată, de aceea, în aceste situații se recomandă asocierea cu MATA<sup>13</sup>.

## **Dispozitivele portabile de măsurare a tensiunii arteriale fără manșetă**

Acestea reprezintă tehnologii în curs de dezvoltare care folosesc diferite tehnici pentru măsurarea TA: timpul de tranzit al undei pulsului, analiza undei pulsului, fotopletismografia și tonometria de aplanare. Acestea prezintă avantajul monitorizării continue a TA, în timpul activității obișnuite zile, săptămâni sau chiar luni, fără disconfortul compresiei membrului superior de către manșetă. Acestea pot oferi informații legate de toate tipurile de VTA (pe termen scurt, mediu, lung) și au un beneficiu potențial în screeningul, diagnosticul precoce, monitorizarea și managementul HTA<sup>3,43</sup>. Recent, a fost publicat protocolul standardizat de validare a sfigmomanometrelor noninvasive, incluzând dispozitivele de măsurare continuă automată a TA (<https://www.iso.org/standard/71161.html>). În prezent, acuratețea majorității acestor dispozitive este neclară și acestea nu trebuie utilizate pentru diagnostic sau decizii terapeutice<sup>3</sup>. Două dispozitive oscilometrice portabile de tip ceas de mână au fost validate preliminar pentru determinarea VTA pe termen scurt, mediu sau lung, dar sunt necesare mai multe studii înainte de recomandarea utilizării acestora în practica clinică<sup>17</sup>.

## **Indicii de variabilitate a tensiunii arteriale**

Indicii de VTA pot fi clasificați în indici de variabilitate generală și indicii pentru tipuri specifice de variabilitate<sup>8</sup>.

### **a. Indici de variabilitate generală**

**Deviația standard (DS)** - Reprezintă dispersia TA în jurul mediei. Este mai puțin afectată de valorile extreme decât intervalul minim-maxim, dacă se calculează dintr-un număr adecvat de măsurători. Dezavantajele includ core-

lația cu TA medie și faptul că este influențată de trendurile de TA, fapt relevant în special în ceea ce privește înregistrările pe 24 de ore, din cauza schimbărilor zi-noapte ale TA<sup>8</sup>.

**Coeficientul de variație** - Reprezintă raportul dintre DS și media TA. Elimină dependența DS de media TA, însă, la fel ca DS, este susceptibilă la trendurile TA<sup>8</sup>.

**Deviația standard ponderată pe 24 de ore** - Elimină contribuția scăderii TA în timpul nopții la DS pe 24 de ore, ca o medie ponderată a DS diurne și nocturne. Poate fi calculat și un coeficient de variație ponderat. Atât DS ponderată, cât și coeficientul de variație ponderat pot fi influențate de trenduri din timpul zilei sau nopții<sup>8</sup>.

**Variabilitatea reziduală** - Varianța totală a TA pe 24 de ore evaluată prin analiză spectrală, după eliminarea primei și celei de-a doua armonice pentru a exclude modificările circadiene<sup>8</sup>.

**Variabilitatea reală medie** - Variabilitatea diferențelor dintre măsurătorile successive pe 24 de ore sau din diferite zile. Este neafectată de trenduri. Se corelează cu media TA și este mai influențată de calitatea slabă a datelor și de valorile lipsă, comparativ cu DS<sup>8</sup>. Spre deosebire de DS, aceasta ia în considerare ordinea măsurătorilor<sup>8</sup>.

**Variabilitatea independent de medie** - Reprezintă o transformare a DS care înlătură corelația cu media TA prin regresie nonliniară. Principala limitare este faptul că necesită aplicarea coeficienților unei populații date pe un anumit individ, dar și faptul că populațiile diferite sunt dificil de comparat<sup>8</sup>.

**Rata de schimbare a TA** - Ia în considerare atât magnitudinea, cât și viteza schimbărilor TA. Utilitatea acesteia este în măsurătorile discontinue la care intervalul de măsurare este fix



(MATA) și atunci când se produc numeroase modificări de trend ale TA între măsurători (cum se întâmplă în VTA pe termen mediu și lung)<sup>8</sup>.

**Indicele de frecvență și complexitate** - Se folosesc în analiza VTA în măsurătorile continue, bătaie cu bătaie<sup>8</sup>.

**Diferența dintre valoarea maximă și valoarea minimă, valoarea maximă, valoarea minimă** - Din cauza faptului că se bazează pe valori singulare, nu prezintă suficientă acuratețe<sup>8</sup>.

#### b. Tipuri specifice de variabilitate

**Modele de variabilitate circadiană a tensiunii arteriale (măsurate prin MATA)**

- Scăderea tensiunii arteriale în timpul nopții

Statusul de dipping se stabilește pe baza magnitudinii scăderii TA în timpul nopții, ca procent din TA diurnă. Pe baza acesteia, se descriu următoarele categorii: dipper normal - TA scade cu 10-20% în timpul nopții, non-dipper - TA scade cu 0-10% în timpul nopții, dipper-inversat - TA crește în timpul nopții, dipper excesiv - TA scade cu mai mult de 20% în timpul nopții, comparativ cu valoarea din timpul zilei.

- Creșterea TA matinală (Morning surge)

Creșterea matinală a TA reprezintă diferența dintre TA matinală și TA din timpul somnului și poate fi evaluat prin diferite formule de calcul. Morning surge somn-către trezire al TA reprezintă diferența dintre media TA în primele 2 ore după trezire și cea mai mică valoare a TA din timpul nopții. Morning surge al TA înainte de trezire reprezintă diferența dintre media TA în primele 2 ore după trezire și media TA în primele 2 ore înainte de trezire. Crește-

rea matinală a TA poate fi calculată și prin diferența dintre prima TA după trezire și ultima TA înainte de trezire<sup>19</sup>.

- „Siesta dipping” - scăderea TA în timpul somnului de zi
- Scăderea TA postprandial

## Relevanța clinică a variabilității tensiunii arteriale - afectarea de organ mediată de hipertensiune

### Variabilitatea tensiunii arteriale pe termen scurt

VTA măsurată intraarterial pe 24 de ore se corelează cu prevalența și severitatea AOMHT<sup>1,2</sup>. De asemenea, în aceste studii, VTA a fost un factor de risc independent pentru dezvoltarea AOMHT după ani de urmărire<sup>2</sup>. VTA pe termen scurt obținută prin MATA a fost asociată independent cu AOMHT subclinică. Diferiți indici de măsurare a variabilității precum DS pe 24 de ore a TA sistolice și a TA sistolice diurne, DS ponderată, variabilitatea reală medie a TAS au fost asociate cu o masă a VS (ventriculului stâng) mai mare<sup>20</sup>. Alte studii au demonstrat asocierea dintre VTA pe termen scurt și alte tipuri de AOMHT. De exemplu, VTA se asociază cu patologia arterială carotidiană<sup>21</sup>. De asemenea, VTA sistolice se corelează cu rigiditatea vasculară apreciată prin viteza undei de puls arteră carotidă-arteră femurală<sup>22</sup>. Rata de variabilitate a TA pe 24 de ore, măsurată prin MATA s-a asociat cu alterarea funcției renale<sup>23</sup>. Este interesant de menționat corelația dintre VTA sistolică din timpul perioadei de veghe măsurată cu ajutorul MATA și AOMHT subclinice, independent de valoarea TA, deoarece această asociere apare în stadiile incipiente ale evoluției HTA<sup>24</sup>. Pe de altă parte, au existat și studii care nu au demonstrat o corelație

între variabilitatea TA și AOMHT<sup>25,26</sup>. Statusul de non-dipper sau de riser au fost asociate, de asemenea, cu afectare de organ subclinică<sup>27</sup> și evenimente adverse cu boală de vase mici cerebrale subclinică<sup>28</sup>. De asemenea, la pacienții hipertensivi, VTA pe termen scurt a fost asociată cu deficit cognitiv<sup>29</sup>.

### **Variabilitatea tensiunii arteriale pe termen mediu**

Variabilitatea TA la domiciliu crește cu creșterea valorilor TA și poate fi un factor de prognostic pentru ateroscleroză și disfuncție endotelială<sup>30</sup>. VTA la domiciliu a fost asociată cu macroalbuminuria la pacienții cu DZ tip II<sup>31</sup>.

Deși VTA măsurată la domiciliu este asociată cu creșterea prevalenței și severității leziunilor cardiace, vasculare și renale, niciun marker de leziuni de organ subclinice nu a demonstrat o asociere independentă și consistentă cu VTA pe termen mediu.<sup>25,26,30-32</sup>

### **Variabilitatea tensiunii arteriale pe termen lung**

La pacienții cu diabet zaharat tip II, VTA de la vizită la vizită la cabinet (VVV) estimată prin coeficientul de variație a TA sistolice a fost asociată cu creșterea riscului de a dezvolta albuminurie<sup>33</sup>.

În plus, la această categorie de pacienți, VVV este un factor de prognostic pentru incidența sau progresia disfuncției renale<sup>33</sup>.

De asemenea, VVV a fost asociată cu disfuncția diastolică de VS<sup>34,35</sup> ateroscleroza carotidiană, rigiditatea arterială<sup>35-37</sup>. Este interesant de menționat faptul că la adulții vârstnici, VTA a fost asociată cu creșterea riscului de demență și deficit cognitiv, iar contribuția relativă a VTA a fost mai importantă decât cea a TA medii în determinarea acestui risc<sup>38-40</sup>.

## **Impactul prognostic al variabilității tensiunii arteriale**

### **Variabilitatea tensiunii arteriale pe termen scurt**

Studiul IDACO a demonstrat valoarea predictivă a VTA pe termen scurt în ceea ce privește mortalitatea totală, cardiovasculară și evenimentele cardiovasculare fatale și nonfatale combinate, indicând variabilitatea reală medie ca fiind un predictor superior DS<sup>41</sup>.

În studiul DUBLIN care a urmărit impactul prognostic al VTA sistolice și VTA diastolice la diferite categorii de vârstă, VTA diastolică s-a asociat independent cu mortalitatea cardiovasculară atât în grupul pacienților tineri, cât și în grupul pacienților vârstnici. Pe de altă parte, VTA sistolice a fost asociată independent cu mortalitatea cardiovasculară doar în grupul pacienților tineri (<50 ani)<sup>42</sup>. De asemenea, s-a demonstrat rolul prognostic suplimentar al VTA pe termen scurt în ceea ce privește stratificarea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții de vârstă medie, adăugat la media TA pe 24 de ore<sup>43</sup>. Metaanalize și review-uri sistematice au identificat asocierea dintre creșterea VTA măsurată prin MATA și riscul înalt de evenimente cardiovasculare, mortalitate cardiovasculară și mortalitate de toate cauzele<sup>44,45</sup>.

Variabilitatea circadiană a TA prezintă rol prognostic. În studiul JAMP a fost investigat rolul prognostic al parametrilor identificați prin MATA în practica generală. TA nocturnă și statutul de riser au fost asociate independent cu rata evenimentelor cardiovasculare totale, în particular cu insuficiența cardiacă<sup>46</sup>. De asemenea, creșterea morning surge peste percentila 99 a fost predictor independent pentru evenimente cardiovasculare<sup>47</sup>.

## **Variabilitatea tensiunii arteriale pe termen mediu**

VTA pe termen mediu estimată prin măsurarea TA la domiciliu se asociază independent cu mortalitatea de toate cauzele și mortalitatea cardiovasculară<sup>48,49</sup>. De asemenea, studiul Didima, realizat pe o perioadă de urmărire de 19 ani, a sugerat faptul că VTA estimată prin măsurarea TA la domiciliu are un impact prognostic mai puternic comparativ cu VTA calculată prin măsurători efectuate la cabinetul medical<sup>50</sup>. VTA calculată din TA măsurată dimineața, zi de zi, a avut un rol prognostic mai important comparativ cu VTA calculată din TA măsurată seara, zi de zi, sau VTA calculată din TA măsurată dimineața și seara<sup>51,52</sup>. În studiul J-HOP s-a demonstrat că TA maximă și diferența TA dimineață-seară măsurate prin auto-monitorizarea TA la domiciliu sunt predictorii independenți de accident vascular cerebral<sup>53</sup>.

## **Variabilitatea TA pe termen lung**

Variabilitatea TA de la vizită la vizită prezintă un impact prognostic independent în ceea ce privește mortalitatea de toate cauzele, mortalitatea cardiovasculară și evenimentele cardiovasculare, inclusiv boala coronariană și accidentul vascular cerebral<sup>44,54-59</sup>.

## **Implicații terapeutice: Timpul în intervalul terapeutic – o nouă măsură a controlului tensiunii**

Conceptul de variabilitate tensiunală a demonstrat că TA nu este un parametru stabil, ci unul dinamic, ce poate varia de la minut la minut, de la o zi la alta și de la o vizită la alta, chiar și în absența modificărilor de schemă terapeutică. Impactul prognostic al VTA a fost demonstrat, aceasta fiind propusă ca predictor independent al riscului cardiovascular. Astfel, pare mai practic și mai relevant din punct de vedere

clinic ca țintă terapeutică a TA să fie definită printr-un interval terapeutic în loc de o valoare prag. În acest sens a fost propus ca nou parametru de evaluare a controlului tensiunii „time in therapeutic blood pressure” (TTBP) – timpul în intervalul terapeutic de TA<sup>60</sup>.

Acest parametru a fost calculat în mod diferit în studii însă, în toate situațiile, reflectă variabilitatea TA sub tratament, pe termen lung, prin estimarea duratei de timp în care valorile TA sunt optim controlate. TTBP prezice în mod independent riscul de evenimente cardiovasculare adverse majore. Mai mult, a fost arătată o asociere inversă între TTBP și mortalitatea de orice cauză. Date limitate sugerează chiar superioritatea TTBP în predicția apariției evenimentelor cardiovasculare în comparație cu VTA vizită cu vizită<sup>61</sup>.

În consecință, consecvența controlului TA de-a lungul timpului este un factor determinant puternic al mortalității de orice cauză, iar această persistență în controlul TA ar trebui monitorizată în practica clinică de zi cu zi<sup>60</sup>.

## **Bibliografie**

1. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. J Hypertens [Internet]. 1987 Feb;5(1):93-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3584967>.
2. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. J Hypertens [Internet]. 1993 Oct;11(10):1133-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8258679>.
3. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2013 Mar 12;10(3):143-55. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2013.1>.
4. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurol [Internet]. 2010 May;9(5):469-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227347>.

5. Kollias A, Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Bilo G, Parati G. Treating Visit-to-Visit Blood Pressure Variability to Improve Prognosis: Is Amlodipine the Drug of Choice? *Hypertension* [Internet]. 2017 Nov;70(5):862–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28947617>.
6. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2010 Mar 13;375(9718):906–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20226989>.
7. Muntner P, Levitan EB, Lynch AI, Simpson LM, Whittle J, Davis BR, et al. Effect of chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril on visit-to-visit variability of blood pressure: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2014 May;16(5):323–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739073>.
8. Parati G, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE, Castiglioni P, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management - a European Society of Hypertension position paper \*. *J Hypertens*. 2023;41(4):527–44.
9. Lam S, Liu H, Jian Z, Settels J, Bohringer C. Intraoperative Invasive Blood Pressure Monitoring and the Potential Pitfalls of Invasively Measured Systolic Blood Pressure. *Cureus* [Internet]. 2021 Aug;13(8):e17610. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34646661>.
10. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2010 May;85(5):460–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20435839>.
11. Imholz BP, Langewouters GJ, van Montfrans GA, Parati G, van Goudoever J, Wesseling KH, et al. Feasibility of ambulatory, continuous 24-hour finger arterial pressure recording. *Hypertension* [Internet]. 1993 Jan;21(1):65–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8418025>.
12. Omboni S, Parati G, Castiglioni P, Di Rienzo M, Imholz BPM, Langewouters GJ, et al. Estimation of Blood Pressure Variability From 24-Hour Ambulatory Finger Blood Pressure. *Hypertension* [Internet]. 1998 Jul;32(1):52–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.32.1.52>.
13. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39(7):1293–302.
14. Mena LJ, Maestre GE, Hansen TW, Thijs L, Liu Y, Boggia J, et al. How many measurements are needed to estimate blood pressure variability without loss of prognostic information? *Am J Hypertens* [Internet]. 2014 Jan;27(1):46–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23955605>.
15. Schutte AE, Kollias A, Stergiou GS. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(10):643–54.
16. Parati G, Torlasco C, Pengo M, Bilo G, Ochoa JE. Blood pressure variability: its relevance for cardiovascular homeostasis and cardiovascular diseases. *Hypertension Research* [Internet]. 2020 Jul 13;43(7):609–20. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41440-020-0421-5>.
17. Kuwabara M, Harada K, Hishiki Y, Kario K. Validation of two watch-type wearable blood pressure monitors according to the ANSI/AAMI/ISO81060-2:2013 guidelines: Omron HEM-6410T-ZM and HEM-6410T-ZL. *The Journal of Clinical Hypertension* [Internet]. 2019 Jun;21(6):853–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jch.13499>.
18. Yano Y. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability—What is the current challenge? *Am J Hypertens* [Internet]. 2017 Feb;30(2):112–4. Available from: <https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1093/ajh/hpw124>.
19. Booth JN, Jaeger BC, Huang L, Abdalla M, Sims M, Butler M, et al. Morning Blood Pressure Surge and Cardiovascular Disease Events and All-Cause Mortality in Blacks: The Jackson Heart Study. *Hypertension* [Internet]. 2020 Mar;75(3):835–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32008430>.
20. Madden JM, O'Flynn AM, Fitzgerald AP, Kearney PM. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis. *Hypertension Research* [Internet]. 2016 Mar 19;39(3):171–7. Available from: <http://www.nature.com/articles/hr2015126>.
21. Shintani Y, Kikuya M, Hara A, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, et al. Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration: the Ohasama study. *J Hypertens* [Internet]. 2007 Aug;25(8):1704–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620969>.
22. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P, et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension* [Internet]. 2012 Aug;60(2):369–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753222>.
23. Manios E, Tsagalis G, Tsvigoulis G, Barlas G, Koroboki E, Michas F, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens* [Internet]. 2009 Nov;27(11):2244–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19644388>.
24. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension* [Internet]. 2007 Aug;50(2):325–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17562971>.
25. Veloudi P, Blizzard CL, Head GA, Abhayaratna WP, Stowasser M, Sharman JE. Blood Pressure Variability and Predic-

- tion of Target Organ Damage in Patients With Uncomplicated Hypertension. *Am J Hypertens* [Internet]. 2016 Sep;29(9):1046–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27076601>.
26. Wei FF, Li Y, Zhang L, Xu TY, Ding FH, Wang JG, et al. Beat-to-beat, reading-to-reading, and day-to-day blood pressure variability in relation to organ damage in untreated Chinese. *Hypertension* [Internet]. 2014 Apr;63(4):790–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24396027>.
  27. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, De Giorgi A, Grassi G, et al. Clinical and prognostic significance of a reverse dipping pattern on ambulatory monitoring: An updated review. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2017 Jul;19(7):713–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28692165>.
  28. Chokesuwattanasukul A, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Bathini T, Mao MA, et al. Impact of Circadian Blood Pressure Pattern on Silent Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 Jun 16;9(12):e016299. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32476573>.
  29. Jin X, Lu Y, Zhao P. The correlation of blood pressure variability and cognitive function in hypertension patients: A meta-analysis. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021 Dec 11;75(12). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.14885>.
  30. Liu Z, Zhao Y, Lu F, Zhang H, Diao Y. Day-by-day variability in self-measured blood pressure at home: effects on carotid artery atherosclerosis, brachial flow-mediated dilation, and endothelin-1 in normotensive and mild-moderate hypertensive individuals. *Blood Press Monit* [Internet]. 2013 Dec;18(6):316–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24192845>.
  31. Ushigome E, Fukui M, Hamaguchi M, Senmaru T, Sakabe K, Tanaka M, et al. The coefficient variation of home blood pressure is a novel factor associated with macroalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Hypertens Res* [Internet]. 2011 Dec;34(12):1271–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21814212>.
  32. Stergiou GS, Ntineri A, Kollias A, Ohkubo T, Imai Y, Parati G. Blood pressure variability assessed by home measurements: a systematic review. *Hypertens Res* [Internet]. 2014 Jun;37(6):565–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24553366>.
  33. Okada H, Fukui M, Tanaka M, Matsumoto S, Mineoka Y, Nakanishi N, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability Is a Novel Risk Factor for the Development and Progression of Diabetic Nephropathy in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jul 1;36(7):1908–12. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/36/7/1908/33233/Visit-to-Visit-Blood-Pressure-Variability-Is-a>.
  34. Masugata H, Senda S, Murao K, Inukai M, Hosomi N, Iwado Y, et al. Visit-to-visit variability in blood pressure over a 1-year period is a marker of left ventricular diastolic dysfunction in treated hypertensive patients. *Hypertension Research* [Internet]. 2011 Jul 12;34(7):846–50. Available from: <http://www.nature.com/articles/hr201154>.
  35. Okada R, Okada A, Okada T, Nanasato M, Wakai K. Visit-to-visit blood pressure variability is a marker of cardiac diastolic function and carotid atherosclerosis. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2014 Dec 15;14:188. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25510736>.
  36. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variations: New independent determinants for carotid artery measures in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *Journal of the American Society of Hypertension* [Internet]. 2011 May;5(3):184–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933171111000829>.
  37. Tedla YG, Yano Y, Carnethon M, Greenland P. Association Between Long-Term Blood Pressure Variability and 10-Year Progression in Arterial Stiffness. *Hypertension* [Internet]. 2017 Jan;69(1):118–27. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08427>.
  38. de Heus RAA, Tzourio C, Lee EJJ, Opozda M, Vincent AD, Anstey KJ, et al. Association Between Blood Pressure Variability With Dementia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* [Internet]. 2021 Nov;78(5):1478–89. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17797>.
  39. Rouch L, Cestac P, Sallerin B, Piccoli M, Benattar-Zibi L, Bertin P, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability Is Associated With Cognitive Decline and Incident Dementia. *Hypertension* [Internet]. 2020 Oct;76(4):1280–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14553>.
  40. Rouch L, De Souto Barreto P, Hanon O, Vidal JS, Amar J, Andrieu S, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Incident Frailty in Older Adults. *Le Couteur D, editor. The Journals of Gerontology: Series A* [Internet]. 2021 Jul 13;76(8):1369–75. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/76/8/1369/6222275>.
  41. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic Value of Reading-to-Reading Blood Pressure Variability Over 24 Hours in 8938 Subjects From 11 Populations. *Hypertension* [Internet]. 2010 Apr;55(4):1049–57. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140798>.
  42. Bilo G, Dolan E, O'Brien E, Facchetti R, Soranna D, Zamboni A, et al. The impact of systolic and diastolic blood pressure variability on mortality is age dependent: Data from the Dublin Outcome Study. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2020 Mar 11;27(4):355–64. Available from: <https://academic.oup.com/eurjpc/article/27/4/355-364/5924853>.
  43. Palatini P, Saladini F, Mos L, Fania C, Mazzer A, Cozzio S, et al. Short-term blood pressure variability outweighs average 24-h blood pressure in the prediction of cardiovascular events in hypertension of the young. *J Hypertens* [Internet]. 2019 Jul;37(7):1419–26. Available from: <https://journals.lww.com/00004872-201907000-00015>.

44. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens R], et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2016 Aug 9;4098. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i4098>.
45. Smith TO, Sillito JA, Goh CH, Abdel-Fattah AR, Einarsson A, Soiza RL, et al. Association between different methods of assessing blood pressure variability and incident cardiovascular disease, cardiovascular mortality and all-cause mortality: a systematic review. *Age Ageing* [Internet]. 2020 Feb 27;49(2):184–92. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article/49/2/184/5716218>.
46. Kario K, Hoshida S, Mizuno H, Kabutoya T, Nishizawa M, Yoshida T, et al. Nighttime Blood Pressure Phenotype and Cardiovascular Prognosis. *Circulation* [Internet]. 2020 Nov 10;142(19):1810–20. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049730>.
47. Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Boggia J, Richart T, et al. Prognostic Value of the Morning Blood Pressure Surge in 5645 Subjects From 8 Populations. *Hypertension* [Internet]. 2010 Apr;55(4):1040–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137273>.
48. Juhanoja EP, Niiranen TJ, Johansson JK, Puukka PJ, Thijs L, Asayama K, et al. Outcome-Driven Thresholds for Increased Home Blood Pressure Variability. *Hypertension* [Internet]. 2017 Apr;69(4):599–607. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08603>.
49. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-Day Variability of Blood Pressure and Heart Rate at Home as a Novel Predictor of Prognosis. *Hypertension* [Internet]. 2008 Dec;52(6):1045–50. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104620>.
50. Ntineri A, Kalogeropoulos PG, Kyriakoulis KG, Aissopou EK, Thomopoulou G, Kollias A, et al. Prognostic value of average home blood pressure and variability. *J Hypertens* [Internet]. 2018 Jan;36(1):69–76. Available from: <https://journals.lww.com/00004872-201801000-00012>.
51. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic Value of the Variability in Home-Measured Blood Pressure and Heart Rate. *Hypertension* [Internet]. 2012 Feb;59(2):212–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178657>.
52. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, et al. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens* [Internet]. 2004 Jun;22(6):1099–104. Available from: <http://journals.lww.com/00004872-200406000-00009>.
53. Fujiwara T, Hoshida S, Kanegae H, Kario K. Clinical Impact of the Maximum Mean Value of Home Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes: A Novel Indicator of Home Blood Pressure Variability. *Hypertension* [Internet]. 2021 Sep;78(3):840–50. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17362>.
54. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* [Internet]. 2010 Mar 13;375(9718):895–905. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20226988>.
55. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. Blood Pressure Variability and Arterial Stiffness—Chicken or Egg? *JAMA Cardiol* [Internet]. 2019 Oct 1;4(10):1050. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2739415>.
56. Wang J, Shi X, Ma C, Zheng H, Xiao J, Bian H, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a risk factor for all-cause mortality and cardiovascular disease. *J Hypertens* [Internet]. 2017 Jan;35(1):10–7. Available from: <https://journals.lww.com/00004872-201701000-00003>.
57. Diaz KM, Tanner RM, Falzon L, Levitan EB, Reynolds K, Shimbo D, et al. Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *Hypertension* [Internet]. 2014 Nov;64(5):965–82. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03903>.
58. Choo EH, Mok JS, Chung WB, Lim S, Choi IJ, Lee KY, et al. Visit-to-visit blood pressure variability and mortality and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2022 Nov 13;36(11):960–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41371-021-00594-5>.
59. Smith TO, Sillito JA, Goh CH, Abdel-Fattah AR, Einarsson A, Soiza RL, et al. Association between different methods of assessing blood pressure variability and incident cardiovascular disease, cardiovascular mortality and all-cause mortality: a systematic review. *Age Ageing* [Internet]. 2020 Feb 27;49(2):184–92. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article/49/2/184/5716218>.
60. Doumas M, Tsioufis C, Fletcher R, Amdur R, Faselis C, Papademetriou V. Time in Therapeutic Range, as a Determinant of All-Cause Mortality in Patients With Hypertension. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017 Nov;6(11). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.007131>.
61. Kasiakogias A, Tsioufis C, Konstantinidis D, Michas C, Dimitriadis K, Iliakis P, et al. Blood pressure time in therapeutic range versus visit-to-visit blood pressure variability for prediction of cardiovascular events: data from a 6-year prospective registry. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Aug 1;39(suppl\_1). Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/doi/10.1093/eurheartj/ehy565.1157/5081920>.

# Noutăți în evaluarea imagistică multimodală a ventriculului drept

Memiş HAYAT<sup>1,2</sup>, Mihalcea DIANA<sup>1,2</sup>, Mihăilă Bâldea SORINA<sup>1,2</sup>, Vinereanu DRAGOȘ<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Spitalul Universitar de Urgență București; Departamentul de Cardiologie și Chirurgie Cardiovasculară

## Introducere - importanța evaluării ventriculului drept (VD) în patologia cardiovasculară

Deși mulți ani a fost considerat un simplu conduct de legătură dintre circulația venoasă și cea pulmonară, VD are un rol esențial în fiziologia cardiacă<sup>1</sup>. În prezent, evaluarea dimensiunilor și a funcției VD reprezintă un predictor important de morbiditate și mortalitate în patologia cardiovasculară<sup>2</sup>. Astfel, în bolile cardiace congenitale, valvulopatii, boala coronariană aterosclerotică, hipertensiunea arterială pulmonară, cardiomiopatii și insuficiența cardiacă, disfuncția de VD se asociază cu un prognostic negativ și o supraviețuire redusă<sup>3</sup>. În plus, cuantificarea diametrelor, a volumelor și a funcției sistolice de VD are un rol important pentru diagnosticul și alegerea terapiei optime medicamentoase și intervenționale în patologia cardiacă diverse, inclusiv în selectarea candidaților pentru implantare de dispozitive de asistare cardiacă sau transplant cardiac<sup>4</sup>.

Evaluarea imagistică a VD se realizează prin ecocardiografie bidimensională (E2D), inclusiv tehnici ecografice avansate de analiză a deformării miocardice, ecocardiografie tridimensională (E3D), rezonanță magnetică cardiacă (RM cardiac), tomografie computerizată (CT) și foarte rar tehnici bazate pe radionuclizi. Deși au acuratețe și fezabilitate crescute, aceste metode au avantaje și dezavantaje specifice, astfel încât caracterizarea comprehensivă a VD se realizează multimodal, prin integrarea tuturor informațiilor obținute prin aceste tehnici complementare<sup>5</sup>.

## Particularități ale anatomiei și fiziologiei VD

Situat retrosternal, VD are o formă complexă, neasemuită unei figuri geometrice clasice<sup>2</sup>. El "învelește" ventriculul stâng (VS) și are o formă triunghiulară privit în plan vertical și semilunară în plan transversal<sup>2,6</sup>. În condiții normale de umplere, septul interventricular

(SIV) are concavitatea spre VS pe toata durata ciclului cardiac<sup>6</sup>. Deși are doar 16% din masa VS, volumele telesistolice și telediastolice ale VD sunt mai mari comparativ cu cele ale VS, cu volume bătaie similare<sup>2,6</sup>.

Anatomic, VD este format din trei componente: compartimentul de primire („inlet”) ce include aparatul tricuspidian – cuspe, inel, cordaje, mușchi papilari; miocardul trabecular situat apical și compartimentul de eiecție („outlet”) format din conul arterial și infundibul, ambele cu miocard neted, fără trabecule<sup>7</sup>. VD are două trabecule musculare importante: trabecula septomarginală sau bandeleta moderatoare (BM), localizată între mușchiul papilar anterior și SIV, care conține ramura dreaptă a fasciculului His și creasta supraventriculară, care pornește din partea superioară a trabeculei septomarginale și se termină la nivelul ostiului arterei pulmonare<sup>7,8</sup>. Din punct de vedere morfologic, VD se deosebește de VS prin următoarele caracteristici:

- (1) valva tricuspida se inseră mai apical comparativ cu valva mitrală;
- (2) VD prezintă trabeculații apicale;
- (3) valva tricuspida este separată de valva pulmonară comparativ cu existența continuității fibroase mitro-aortice din VS;
- (4) la nivelul VD se regăsește intracavitar BM<sup>6,8</sup>.

Miocardul VD are fibre dispuse circumferențial, paralel cu șanțul atrioventricular, oblice la nivel apical, care se continuă cu cele în dublu helix de la nivelul VS<sup>2</sup>. Ele asigură interdependența ventriculară și contracția simultană a celor doi ventriculi<sup>2,7</sup>. Orientarea longitudinală a fibrelor musculare profunde ale VD de la bază la apex explică contracția secvențială a VD, inițial a compartimentului de recepție, ulterior a miocardului trabecular și la final a infundibulului, cu o întârziere fiziologică de

maxim 25-50ms<sup>7,8</sup>. Diferit de VS, componenta musculară implicată în mișcarea de rotație și “răsucire” (twist) a VD este minimă<sup>2</sup>. Comparativ cu circulația sistemică, circulația pulmonară se caracterizează prin presiune, rezistență vasculară și impedanță reduse și distensibilitate crescută. Performanța sistolică și diastolică a VD depinde de numeroși factori, cei mai importanți fiind contractilitatea miocardică, frecvența cardiacă, pre- și postsarcina și sincronismul de contracție biventriculară<sup>7</sup>.

## Evaluarea VD prin ecocardiografie 2D

Conform ghidurilor in vigoare<sup>9</sup>, în majoritatea centrelor de imagistică cardiovasculară evaluarea inițială a VD se efectuează prin E2D<sup>10</sup>. În scopul evaluării parametrilor liniari ai VD, rămâne valabilă recomandarea pentru achiziții din fereastră apical 4camere (A4C) cu centrare pe VD și cuantificarea diametrelor bazal, mediu și longitudinal<sup>10</sup>.

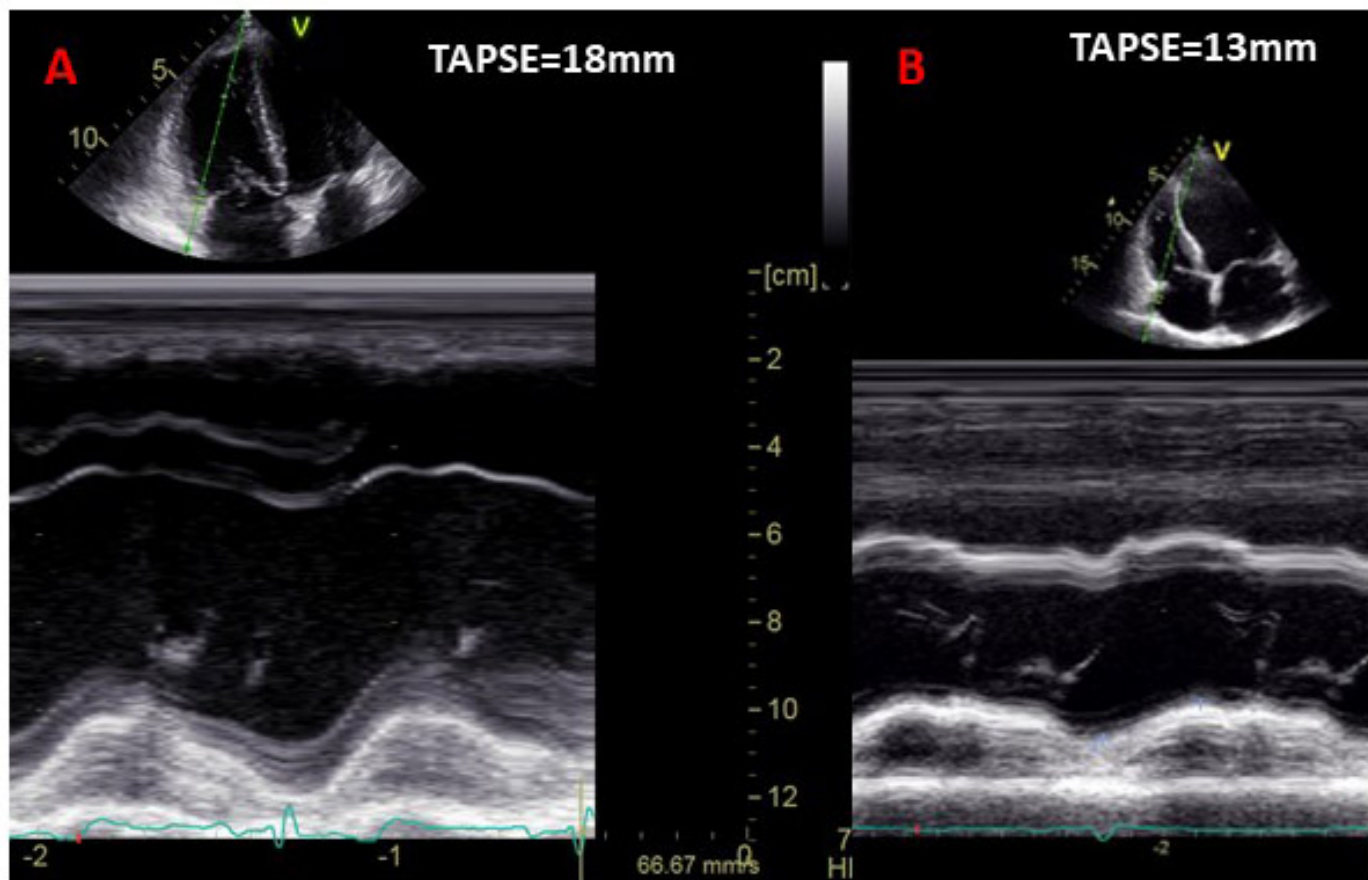
Evaluarea calitativă a anatomiei VD din mai multe ferestre acustice are o deosebită importanță în boala cardiacă ischemică, cardiomiopatia aritmogenă de VD, cardiomiopatii congenitale, precum și în condiții de constricție sau supraîncarcare VD de volum sau presiune<sup>5</sup>. Evaluarea E2D a diametrelor proximal și distal ale tractului de eiecție VD, din incidențele parasternal ax lung și ax scurt<sup>2</sup> sunt de interes mai ales în cardiomiopatia aritmogenă de VD, acestea făcând parte din criteriile de diagnostic.

Evaluarea cantitativă clasică a funcției VD prin E2D se realizează prin următorii parametri: excursia sistolică a planului inelului tricuspidian (TAPSE) (Figura 1), variația procentuală a ariei VD (FAC) (Figura 2), viteza sistolică a inelului tricuspidian lateral (S') (Figura 3) și indicii de performanță miocardică VD (RIMP). TAPSE este cea mai utilizată metodă de evaluare inițială a funcției VD (Figura 1),

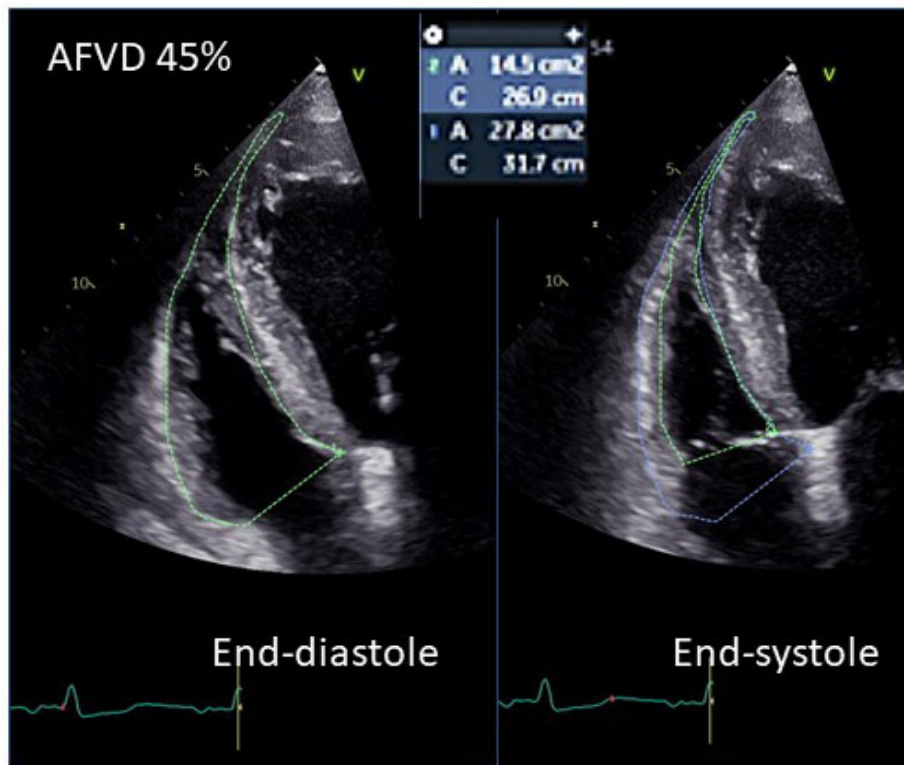


fiind simplă și reproductibilă. La valori  $<17\text{mm}$ , acesta are valoare prognostică negativă la pacienții cu insuficiență cardiacă, embolie pulmonară, hipertensiune pulmonară (HTP), precum și în rândul pacienților critici<sup>5</sup>.  $S'$  obținut la interogare TDI (Figura 2) și considerat patologic  $<10\text{cm/s}$ , este un alt parametru de evaluare a funcției longitudinale a VD ce se corelează cu FEVD obținută la RMN cardiac<sup>11</sup>. Cei doi parametri (TAPSE,  $S'$ ), care reflectă exclusiv funcția longitudinală a VD, au o valoare prognostică limitată mai ales la pacienții post-chirurgie cardiovasculară sau cei cu pacing VD - tocmai din prisma geometriei complexe și a dependenței de unghiul interogării precum și de regimul de umplere. FAC, calculată în baza ariilor telediastolică și telesistolice, s-a dovedit a avea

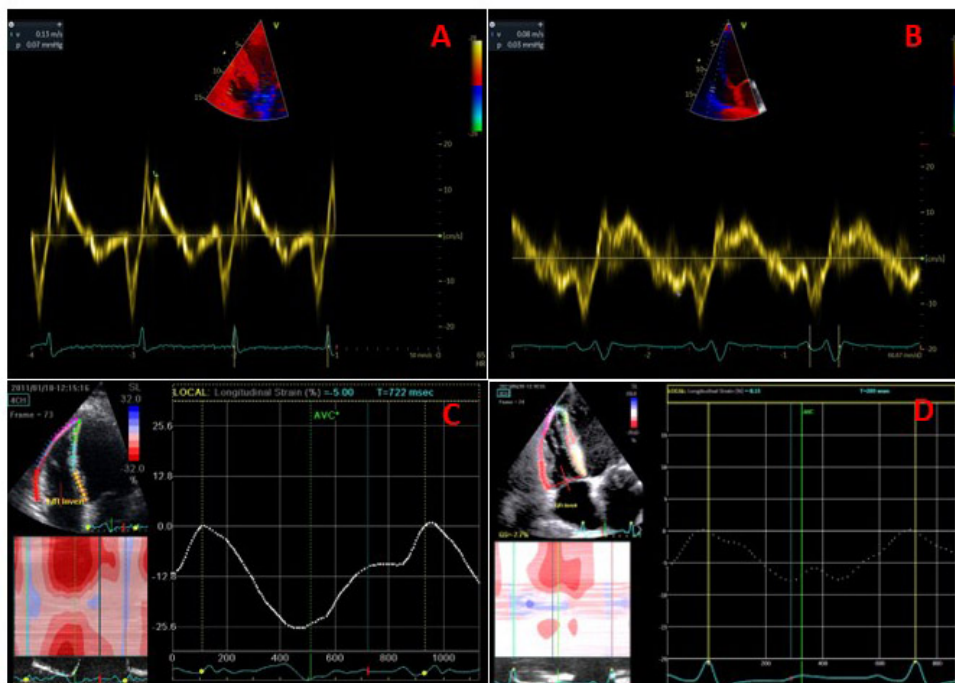
bună corelație cu fracția de ejeție VD (FEVD) obținută la RM cardiac<sup>11</sup>. Valori ale  $\text{FAC} < 35\%$  indică prezența disfuncției sistolice VD, cu rol prognostic și predictiv pentru mortalitate și evenimente cardiovasculare majore în cazul pacienților cu infarct miocardic, HTP, regurgitare tricuspidiană severă<sup>12,13</sup>. RIMP este un parametru rezultat din raportul dintre timpul de contracție izovolumetrică, timpul de relaxare izovolumetrică și timpul de ejeție.  $\text{RIMP} < 0.55$  este considerat anormal și se corelează cu FEVD redusă la evaluarea RMN cardiac, așadar cu prognostic clinic negativ<sup>5</sup>. De asemenea, acest parametru identifică precoce disfuncția de VD în cazul pacienților pediatrici sau adulți cu boli cardiace congenitale cu obstrucție în tractul de ejeție al VD necorectate<sup>15</sup>.



**Figura 1.** Excursia sistolică a inelului tricuspidian (TAPSE) la un pacient cu hipertensiune pulmonară asociată cu dilatare și disfuncție sistolică ușoară de VD (A) și la un pacient cu cardiomiopatie dilatativă cu disfuncție sistolică bi-ventriculară severă (B).



**Figura 2.** Aria fracțională a ventriculului drept (AFVD) calculată din ariile tele-diastolică (ATD) și tele-sistolice (ATS) ale VD la un pacient cu cardiomiopatie ischemică și funcție conservată a VD.



**Figura 3.** Velocitatea sistolică măsurată prin TDI la nivelul peretelui liber al ventriculului drept (VD) la un pacient cu funcție VD normală (A) și la un pacient cu funcție VD alterată (B). Strainul longitudinal de VD (SLVD) măsurat prin ecocardiografie speckle-tracking la un pacient cu funcție VD normală (C) și la un pacient cu funcție sistolică VD alterată (D).

Un studiu recent a demonstrat corelația strânsă dintre cuplarea ventricul drept-artera pulmonară (VD-AP) evaluată non-invaziv (prin E2D, din formula TAPSE/PAPs) și invaziv (prin cateterism cardiac: gold standard). Cuplajul favorabil VD-AP poate avea rol în stratificarea riscului clinic pentru pacienții cu disfuncție VD secundară afectării cordului stâng. Din punct de vedere prognostic, pacienții cu insuficiență cardiacă cu FEVS redusă (HFrEF) care asociază HTP cu cuplaj VD-AD, au supraviețuirea pe termen mediu comparabilă cu subiecții fără HTP<sup>15</sup>.

Complexitatea anatomiei VD nu poate fi însă redusă la prezumpții geometrice simple, cele trei compartimente ale sale neputând fi caracterizate dintr-o singură fereastră acustică. Din rațiuni tehnice, poziția retrosternală a VD determină dificultate în transmiterea fasciculului de ultrasunete, iar măsurătorile liniare și ariile pot avea diferențe semnificative chiar și la minime rotații ale transductorului în timpul achiziției E2D<sup>7</sup>. Astfel, pentru descrierea acurată a morfologiei și pentru evaluarea corectă dimensiunilor și a funcției VD este necesară o abordare imagistică multimodală, care poate fi completată prin tehnici ecografice 2D avansate, ecografie 3D și RM cardiac.

### **Evaluarea VD prin deformarea miocardică („strain”)**

Este cunoscut faptul că parametrii de deformare miocardică VD, mai ales strain-ul longitudinal (SLVD) (Figura 3C și 3D), au valoare predictivă pentru supraviețuire în rândul pacienților cu HFrEF. Studii recente au dovedit puterea prognostică a deformării miocardice globale VD, superioară parametrilor clasici de evaluare VD în E2D, în insuficiența cardiacă cu FEVS prezervată (HFpEF), deprecierea SLVD identificând pacienții la risc de a dezvolta evenimente cardiovasculare majore precum infarct

miocardic, spitalizări pentru decompensare de insuficiență cardiacă, deces<sup>16</sup>. Studiul deformării miocardice a VD s-a dovedit util în stabilirea prognosticului, cât și în monitorizarea eficacității tratamentului HTP. Astfel, scăderea valorilor deformării peretelui liber VD s-au corelat cu prognostic rezervat, în timp ce ameliorarea acestora sub medicație vasodilatatoare s-a asociat cu creșterea supraviețuirii acestor pacienți. SLVD redus a fost predictor independent de mortalitate în rândul subiecților cu insuficiență cardiacă, boli cardiace congenitale, boala coronariană ischemică, embolie pulmonară, cardiomiopatii, valvulopatii<sup>3</sup>. Principalele avantaje ale metodei sunt: independența de unghiul de interogare, de condițiile de umplere și buna reproductibilitate. Totuși SLVD nu este inclusă în evaluarea ecocardiografică de rutină din pricina accesibilității reduse și necesității de competență superioară pentru interpretarea datelor de către personal antrenat. De asemenea, comparativ cu VS, datele din literatură cu privire la evaluarea funcției VD prin strain sunt insuficiente.

### **Evaluarea VD prin lucru miocardic („myocardial work”)**

Deși deformarea miocardică poate diagnostica precoce disfuncția subclinică de VD, înainte de scăderea fracției de ejeție sau a FAC, aceasta este dependentă de condițiile de umplere<sup>1</sup>. Astfel, o postsarcină crescută reduce valoarea globală a strainului de VD și alterează cuantificarea corectă a funcției contractile a acestuia<sup>17</sup>. Lucrul miocardic al VD („myocardial work” – MW) reprezintă produsul dintre deformarea miocardică și valoarea sistolică și diastolică a presiunii din artera pulmonară<sup>17,18</sup>. Comparativ cu VS, datele din literatură privind evaluarea funcției VD prin MW sunt insuficiente. Pentru VS, parametrii MW au fost deja studiați la

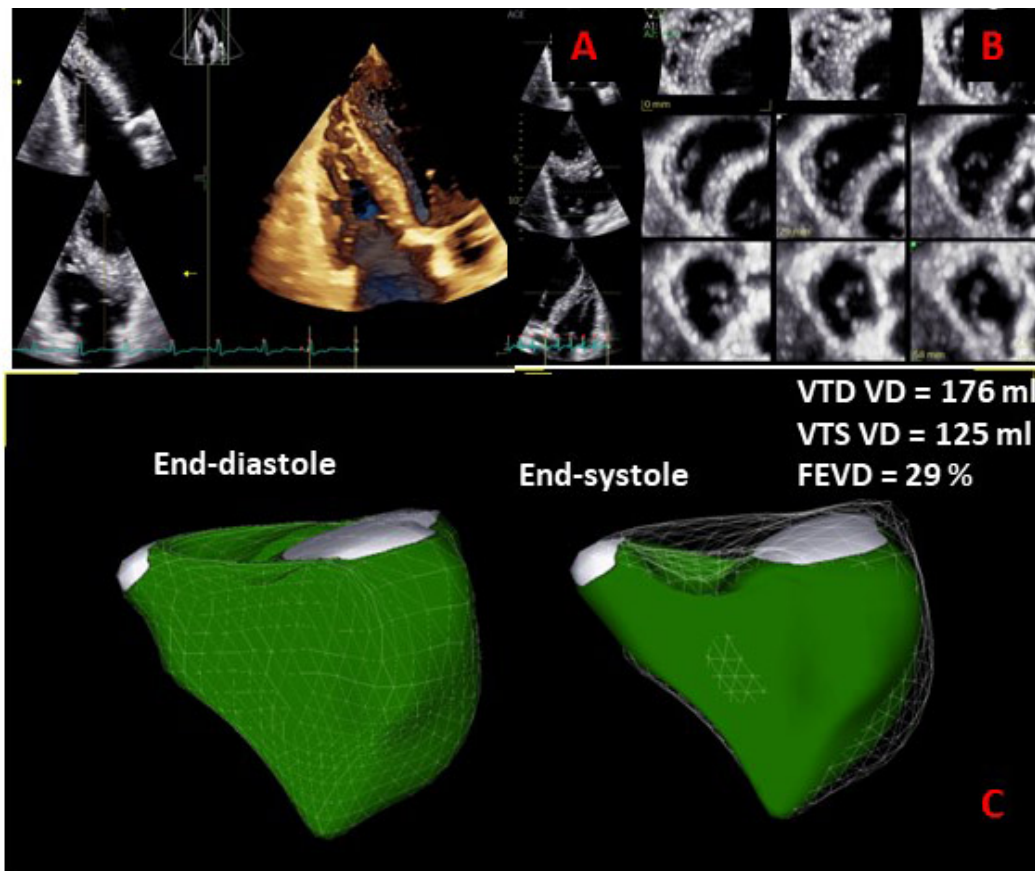
subiecți normali și în diverse patologii cardiovasculare, de tipul insuficienței cardiace, bolii coronariene aterosclerotice, cardiomiopatiilor dilatative, hipertrofice sau secundare terapiei oncologice<sup>19</sup>.

Recent, evaluarea VD la pacienți cu lupus eritematos sistemic a demonstrat superioritatea MW față de deformarea miocardică în diagnosticul precoce al disfuncției de VD și corelarea semnificativă dintre MW și scorul de activitate al bolii reumatologice (AUC =0.89)<sup>20</sup>. În plus, la pacienți cu hipertensiune pulmonară, markerii de MW ai VD, alterați comparativ cu lotul de subiecți normali, și corelați cu presiunea estimată în artera pulmonară, reprezintă un marker de prognostic clinic negativ<sup>18</sup>. În prezent, este în desfășurare studiul “Beyond Myo-HF Study”, care își propune cuantificarea parametrilor de MW la nivelul VS și VD la pacienți spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută<sup>17</sup>.

### Evaluarea VD prin ecocardiografie 3D

Spre deosebire de 2DE, 3DE permite achiziționarea de tip „full volume” a datelor, fie dintr-o singură captură, fie prin capturi secvențiale ale bătailor consecutive ce vor fi însumate spre construcția volumului de date pentru rezoluție temporală și spațială mai bune (Figura 4A și 4B). Importanța acestor modalități de achiziție este înlăturarea asumpțiilor geometrice întâlnite în E2D, astfel fiind posibilă cuprinderea tuturor celor trei compartimente anatomice ale VD. Avantajul 3DE derivă din posibilitatea de a caracteriza dimensiunea, forma, funcția VD și elaborării modelelor contractile ale acestei cavități. Valoarea prognostică pentru mortalitate a FEVD calculată prin E3D (Figura 4C) s-a dovedit a fi superioară celei a parametrilor ecocardiografici convenționali într-o sferă vastă de patologii precum: insuficiența cardiacă, HTP,

boli cardiace congenitale, valvulopatii, infarctul miocardic, statusul post- chirurgie cardiovasculară<sup>21,22</sup>. Se consideră limita inferioară a normalului o valoare a FEVD de 45%<sup>9</sup>. Clasificarea disfuncției de VD se stabilește în baza următoarelor intervale, conform unui articol publicat recent<sup>23</sup>: FEVD= 40-45% indică disfuncție ușoară, FEVD= 30-40% moderată, iar FEVD< 30% disfuncție severă. De asemenea, aceste intervale s-au constatat a avea valoare predictivă superioară parametrilor ecocardiografici convenționali pentru mortalitate de cauză cardiovasculară, mortalitate de orice cauză și evenimente cardiovasculare adverse majore (MACE)<sup>21,22,24</sup>. Deformarea miocardică VD evaluată prin E3D în dinamică este utilă și pentru stratificarea riscului pacienților cu HTP și monitorizarea răspunsului la tratament. Îmbunătățirea parametrilor de deformare miocardică, în principal la nivelul SIV, s-a asociat cu ameliorarea stării clinice, a clasei WHO și creșterea supraviețuirii post-transplant( $p<0.001$ ). La urmărirea la 6 luni, o scădere a deformării miocardice cu peste 3.5% a identificat pacienții aflați la risc de deces<sup>25</sup>. În plus, prin evaluarea componentelor individuale de contractilitate (longitudinală, radială și antero-posterioară) ale VD cu ajutorul E3D permite caracterizarea detaliată a modelului de contracție VD, care poate manifesta modificări chiar și în contextul FEVD cu valori normale. Pachetul software recent dezvoltat permite derivarea mișcării întregului perete VD în trei axe anatomice: longitudinală (de la inelul tricuspidian la apex), radială (perpendiculară pe SIV), antero-posterioară (paralela cu SIV), precum și aprecierea contribuției fiecărei componente în parte. În patologiiile cu supraîncărcarea de presiune VD, curbura compartimentului de primire are valoare predictivă superioară FEVD, respectiv volumelor VD<sup>26,27</sup>. Rezultatele volumelor



**Figura 4. Ecocardiografie tridimensională pentru analiza fracției de ejecție a ventriculului drept (FEVD).** Full-volume de VD (A), obținut cu ajutorul metodei multislice (B), care asigură o achiziție completă a cavității ventriculare. Măsurarea volumelor tele-diastolic (VTD) și tele-sistolic (VTS) ale VD, utilizând software dedicat (C), cu calcularea fracției de ejecție (FEVD) la un pacient cu dilatare și disfuncție sistolică importantă de VD (FEVD 29%).

VD și FEVD obținute la E3D (Figura 4C) se corelează cu datele derivate din RM cardiac, iar acuratețea și fiabilitatea E3D au fost confirmate și într-o meta-analiză care a comparat performanța diferitelor metode imagistice utilizând drept referință RM. S-a observat că E3D supraestimează ușor FEVD și subestimează volumele VD<sup>28</sup>. Limitele metodei sunt date de accesibilitatea redusă, necesitatea echipamentului dedicat și a personalului antrenat în post-procesarea imaginilor, înalta dependență de calitatea achiziției, necesitatea cooperării pacientului pentru menținerea apneei, dependența de regularitatea intervalului R-R pentru achizițiile seriate<sup>5</sup>.

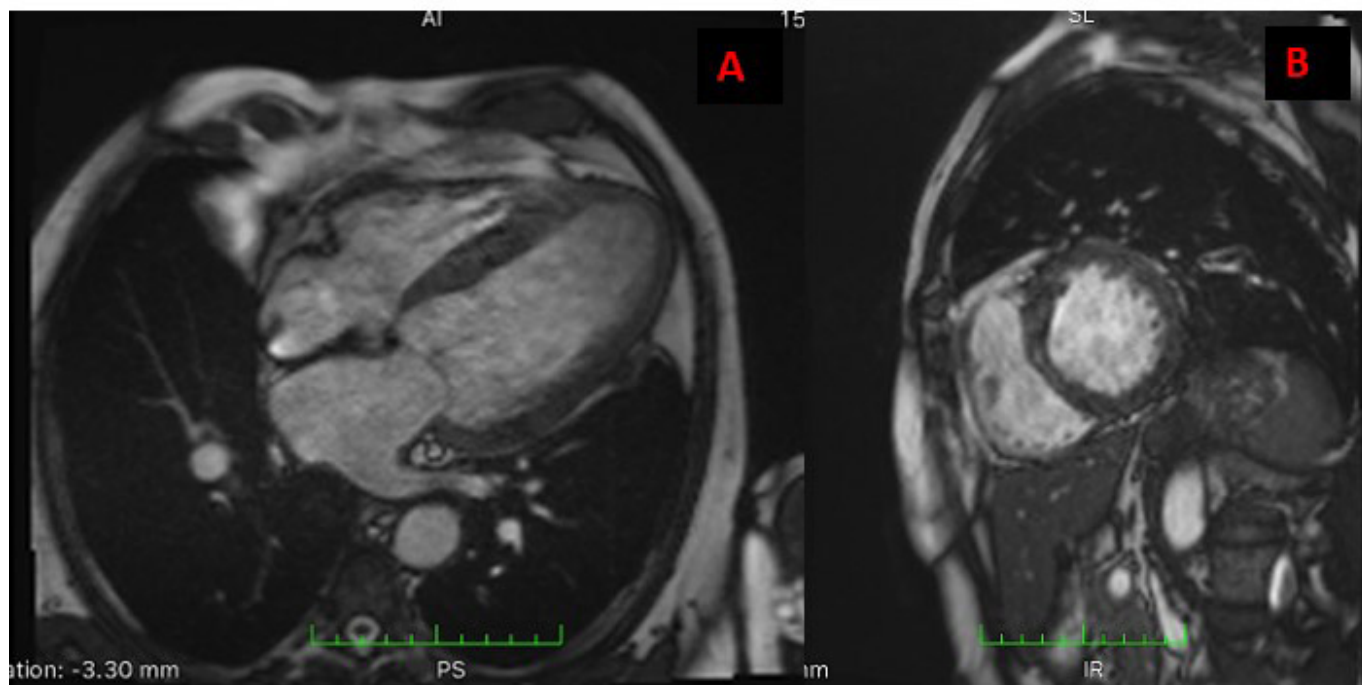
### Evaluarea VD prin tomografie computerizată

În evaluarea imagistică a VD, date adiționale pot fi furnizate de CT cardiac. În completarea examinării native, administrarea substanței de contrast oferă date cu privire la anatomia, vascularizația cordului, raportul cu organele adiacente, iar prin măsurarea densităților e posibilă chiar și caracterizarea tisulară. În situațiile particulare în care RM cardiac este contraindicat sau inaccesibil, prin CT se pot achiziționa imagini în timpul fazelor ciclului cardiac prin utilizarea tehnicii spirale retrospective cu gating electrocardiografic<sup>29</sup>. Așadar, rezoluția spațială înaltă (superioară ecocardiografiei și compa-

rabilă cu a RM-ului cardiac) permite calculul FEVD prin trasarea conturului endocardic, precum și evaluarea calitativă a funcției VD. Un studiu retrospectiv a demonstrat că anomaliile VD decelate incidental la SPECT (tomografie computerizată cu emisie de foton) în rândul pacienților fără leziuni coronariene sau afectări vasculare pulmonare, sunt predictorii independenți pentru mortalitatea de orice cauză<sup>30</sup>. Modificările dimensiunii și funcției ventriculare drepte sunt frecvente la pacienții cu sindrom de detresă respiratorie acută severă, până la 18% dintre aceștia prezentând dovezi imagistice de cord pulmonar acut. Raportul diametrelor și ariilor VD/ VS peste 0,9 indică o afectare a funcției sistolice ventriculare, cu putere predictivă de a decela pacienții care vor necesita oxigenare veno-venoasă cu membrană extracorporeală<sup>31</sup>.

## Evaluarea VD prin rezonanță magnetică cardiacă

În prezent, RM cardiac este considerat standardul de aur pentru evaluarea structurii și funcției VD. Această metodă, prin înalta rezoluție temporo-spațială permite vizualizarea tridimensională a formei anatomice complexe a VD, elimină cele mai multe dintre limitările altor modalități imagistice, precum: ferestrele acustice suboptimale, dificultățile date de deformările toracelui sau de modificările anatomice cauzate de intervenții chirurgicale (Figura 5A și 5B). Rolul diagnostic al RM cardiac este bine cunoscut într-un larg spectru de afecțiuni cardiovasculare, precum: miocardita, hipertrofia ventriculară secundară, cardiomiopatia hipertrofică, amiloidoza, boala Anderson-Fabry, cardiomiopatia dilatativă,



**Figura 5. Rezonanța magnetică cardiacă pentru analiza structurală și funcțională a ventriculului drept (VD).** Secțiuni axiale (A) și secțiuni din ax scurt ale VD (B) utilizate pentru măsurarea volumelor și fracției de ejeție VD. Secțiunile axiale au reproductibilitate mai mare.

cardiomiopatia aritmogenă de VD, toracalgiei cu artere coronare epicardice non-obstruate, cardiomiopatia Tako-tsubo, noncompactarea de VS. La pacienții cu amiloidoză cardiacă, dimensiunile și infiltrarea tisulară extinsă cu amiloid, dimensiunile și FEVD sunt factori predictivi independenți pentru mortalitate<sup>32</sup>. În rândul celor cu sarcoidoză cardiacă suspectată sau diagnosticată, FEVD și captarea tardivă de gadolinium s-au asociat cu MACE și cu riscul de moarte subită cardiacă<sup>33</sup>. Un studiu recent care a evaluat cu ajutorul RM cardiac pacienții care au beneficiat de înlocuire valvulară aortică transcater (TAVI) a concluzionat că deși parametrii VS nu s-au asociat cu evenimentele adverse, disfuncția VD s-a dovedit capabilă să prezică mortalitatea pe termen intermediar și lung la pacienții cu TAVI; în plus, cuantificarea deformării miocardice VD poate fi inclusă în viitor în elaborarea scorurilor de risc pentru acest grup de subiecți<sup>34</sup>. Deși extrem de utilă în diagnosticul și elaborarea modelelor predictive în rândul multiplelor patologii cardiovasculare, totuși accesibilitatea redusă, costurile înalte, durata îndelungată a examinării, necesitatea cooperării pacientului pentru menținerea perioadelor de apnee în timpul achiziției sunt limitele metodei.

## Concluzii

O evaluare fidelă realității a dimensiunilor și funcției VD poate furniza informații importante în diagnosticarea și în estimarea prognosticului într-un larg spectru de boli cardiovasculare. Complexitatea geometriei face imposibilă analiza corectă a performanței și calibrului VD printr-o singură tehnică imagistică, în acest scop fiind necesară coroborarea datelor obținute din metode multimodale cunoscând avantajele și limitările fiecăreia


dintre acestea. E2D este prima linie imagistică în analiza calitativă și cantitativă a funcției VD. Dezvoltarea tehnologiei E3D învinge limitările derivate din asumțiile geometrice simpliste ale formei atipice și modelului contractil sofisticat ale VD, având de asemenea bună reproductibilitate. Atunci când ecocardiografia este neconcludentă sau când este necesară caracterizarea tisulară sau descrierea detaliată a anatomiei este indicată completarea protocolului investigator cu RM cardiac, care este standardul de aur în evaluarea VD. CT cardiac, precum și imagistica nucleară, deși au un potențial important pentru augmentarea datelor obținute din metodele anterior amintite, sunt mai rar utilizate în analiza VD, acestea rămânând salutare în situații clinice cu indicații particulare. Studiile recente dedicate diverselor patologii cardiovasculare au demonstrat valoarea diagnostică, predictivă a parametrilor cuantificați prin diverse metode și au subliniat avantajele abordării multimodale.

## Bibliografie

1. Semino T, Rosa GM, Monacelli F, Pellicano R, Testino G, Porto I. Right ventricle: current knowledge of echocardiographic evaluation of this „forgotten” chamber. *Minerva Med.* 2023 Mar 29. doi: 10.23736/S0026-4806.23.08575-0. Online ahead of print.
2. Wang TKM, Jellis C. The role of multimodality imaging in right ventricular failure. *Cardiol Clin.* 2020;38(2):203-17.
3. Tadic M, Nita N, Schneider L, Kersten J, Buckert D, Gonska B, et al. The predictive value of right ventricular longitudinal strain in pulmonary hypertension, heart failure, and valvular diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:698158.
4. Ingvarsson A, Gjesdal G, Borgenvik S, Werther Evaldsson A, Waktare J, et al. Impact of bridging with left ventricular assist device on right ventricular function following heart transplantation. *ESC Heart Fail.* 2022;9(3):1864-74.
5. Surkova E, Cosyns B, Gerber B, Gimelli A, La Gerche A, Ajmone Marsan N. The dysfunctional right ventricle: the importance of multi-modality imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(7):885-97.

6. Muraru D, de Alcantare ML, Surkova E, Elnagar B. Assessment of the right ventricle pg 233-47. In *Textbook of three-dimensional echocardiography*. Second Edition. Badano LP, Lang RM, Muraru D. Springer Ed. 2019. ISBN 978-3-030-14030-4.
7. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117:1436-48.
8. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006;92(Suppl 1):i2-13.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28:1-39e14.
10. Soliman-Aboumarie H, Joshi SS, Cameli M, Michalski B, Manka R, Haugaa K, Demirkan A, Podlesnikar T, Jurcut R, Muraru D, Badano LP, Dweck M. EACVI survey on the multi-modality imaging assessment of the right heart. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23:1417-1422.
11. Focardi M, Cameli M, Carbone SF, Massoni A, De Vito R, Lisi M. Traditional and innovative echocardiographic parameters for analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-70.
12. Anavekar NS, Skali H, Bourgoun M, Ghali JK, Kober L, Maggioni AP. Usefulness of right ventricular fractional area change to predict death, heart failure and stroke following myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101:607-12.
13. Schneider M, Dannenberg V, König A, Geller W, Binder T, Hengstenberg C, Goliäsch G. Prognostic value of echocardiographic right ventricular function parameters in the presence of severe tricuspid regurgitation. *J Clin Med*. 2021;10:2266.
14. Marquez-Gonzales H, Vargas MH, Yanez-Gutierrez L, Almeida-Gutierrez E, Garduno-Espinosa J. Tei index is the best echocardiographic parameter for assessing right ventricle function in patients with unrepaired congenital heart diseases with outflow tract obstruction. *Front Pediatr*. 2018;6:181;
15. Schmeisser A, Rauwolf T, Groscheck T, Fischbach K, Kropf S, Luani B, Tanev I, Hansen M, Meissler S, Schafer K. Predictors and prognosis of right ventricular function in pulmonary hypertension due to heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2021;8:2968-2981.
16. Lejeune S, Roy C, Ciocea V, Slimani A, de Meester C, Azmulescu M, Pasquet A, Vancraynest D, Beaulove C, Vanoverschelde L, Gerber B, Pouleur AC. Right ventricular global longitudinal strain and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(8):973-984.e2.
17. Anastasiou V, Daios S, Moysidis DV, Bazmpani MA, Zegkos T, Karamitsos T, et al. Clinical value of novel echocardiographic biomarkers assessing myocardial work in acute heart failure-rationale and design of the „Beyond Myo-HF Study”. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(6):1191.
18. Wang J, Ni C, Yang M, Zhang X, Ruan B, Sun L, et al. Apply pressure-strain loop to quantify myocardial work in pulmonary hypertension: a prospective cohort study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1022987.
19. Mihalcea D, Memis H, Balinisteanu A, Vladareanu AM, Mihaila S, Vinereanu D. Myocardial work-A new tool for early detection of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone chemotherapy induced-cardiotoxicity in hematological patients. *J Clin Ultrasound*. 2023;51(3):377-84.
20. Fan XY, Huang X, Cheng Q, Zhang J, Sun J, Tang QY, et al. Quantitative assessment of right ventricular function in patients with systemic lupus erythematosus using the novel non-invasive pressure-strain loop. *Ultrasound Med Biol*. 2023;49(5):1337-44.
21. Surkova E, Muraru D, Genovese D, Aruta P, Palermo C, Badano LP. Relative prognostic importance of left and right ventricular ejection fraction in patients with cardiac diseases. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:1407-15.e3.
22. Ahmad A, Li H, Zhang Y, Liu J, Gao Y, Qian M, Lin Y, Yi L, Zhang L, Li Y, Xie M. Three-dimensional echocardiography assessment of right ventricular volumes and function: technological perspective and clinical application. *Diagnostic*. 2022;12(4):806.
23. Muraru D, Badano LP, Nagata Y, Surkova E, Nabeshima Y, Genovese D. 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.
24. Mocerri P, Duchateau N, Baudouy D, Squara F, Bun SS, Ferrari E, Sermesant M. Additional prognostic value of echocardiographic follow-up in pulmonary hypertension-role of 3D right ventricular area strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;10:1093.
25. Surkova E, Kovacs A, Tokodi M, Lakatos BK, Merkely B. Contraction patterns of the right ventricle associated with different degrees of left ventricular systolic dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14:e012774.
26. Lakatos B, Tösér Z, Tokodi M, Doronina A, Kosztin A, Muraru D. Quantification of the relative contribution of the different right ventricular wall motion components to right ventricular ejection fraction:theReVISION method. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017;15:8.
27. Pickett CA, Cheezum MK, Kassop D, Villines TC, Hulten EA. Accuracy of cardiac CT, radionuclide and invasive ventriculography, two- and three- dimensional echocardiography, and SPECT for left and right ventricular ejection fraction



- 
- compared with cardiac MRI: a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:848-52.
28. Ming Wang TK, Jellis C. The role of multimodality imaging in right ventricular failure. *Cardiol Clin* 2020.
29. Jose A, Zhou C, Backer R, Walker J, Kurek N, O Donnell, Elwing JM, Gerson M. Predictive value of incidental right ventricular abnormalities identified on SPECT for mortality and pulmonary hypertension. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(4):1903-1914.
30. Vogel D, Fabbri A, Andrea F, Powell-Tuck J, Desai N, Vasquez F, Meadows C, Iannou N, Glover G, Brame A, Sherren P, Retter A, Rajani R, Comporota L. Assessment of right ventricular function with CT and echocardiography in patients with severe acute respiratory distress syndrome on extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care Explorations*. 2021;3(2):p e0345.
31. Wan K, Sun J, Han Y, Luo Y, Liu H, Yang D, Cheng W, Zhang Q, Zeng Z, Chen Y. Right ventricular involvement evaluated by cardiac magnetic resonance imaging predicts mortality in patients with light chain amyloidosis. *Heart Vessels*. 2018;33(2):170-179.
32. Wang J, Zhang J, Hosadurg N, Iwanaga Y, Chen Y, Liu W, Wan K, Patel AR, Wicks EC, Gkoutos GV, Han Y, Chen Y. Prognostic value of RV abnormalities on CMR in patients with known or suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(3):361-372.
33. Schmid J, Kamml C, Zweiker D, Hatz D, Schmidt A, Reiter U, Toth GG, Fuchsjäger M, Zirlík A, Binder J, Rainer P. Cardiac magnetic resonance imaging right ventricular longitudinal strain predicts mortality in patients undergoing TAVI. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:644500.

# Spectre și (alte) aspecte: tratamentul medicamentos actual al insuficienței cardiace cronice

Antoniou Octavian PETRIȘ<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

Îndată ce au fost anunțate rezultatele studiului DELIVER care au completat și pentru dapagliflozin,<sup>1</sup> alături de ceea ce demonstrase deja EMPEROR-Preserved pentru empagliflozin,<sup>2</sup> dovezile de eficiență și siguranță ale iSGLT2 pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată (ICFep), comunitatea medicală a constatat că s-a validat astfel o soluție terapeutică de primă linie (împreună cu diureticele, atunci când administrarea acestora este necesară) pentru tot spectrul insuficienței cardiace (IC),<sup>3</sup> indiferent de fracția de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS), eliberând, astfel (cel puțin în principiu), terapia IC de „tirania” fracției de ejeecție<sup>4</sup> (Scott Solomon menționa recent relația medicului deseori inconfortabilă cu acest indicator fragil al funcției cardiace). O metaanaliză de tip *patient-level pooled analysis* (n=11,007) a studiilor DAPA-HF și DELIVER<sup>1</sup> a evidențiat faptul că beneficiile dapagliflozinului au fost similare, indiferent de valoarea FEVS, iSGLT2 reducând riscul compozit de spitalizări determinate de IC sau de decese de cauză cardiovasculară

(CV), doar de decese de cauză CV, decese din orice cauză, totalul spitalizărilor pentru IC și de apariție a MACE.<sup>5</sup> În ceea ce privește practica de zi cu zi, aceasta lărgire fără precedent a spectrului de eficiență reprezintă o modificare importantă a strategiei terapeutice, în special în mediul de îngrijire primară, unde determinarea ecocardiografică a FEVS nu este întotdeauna ușor disponibilă sau accesul la ea este asociat unor timpi de așteptare semnificativi.<sup>4</sup> FEVS reprezintă o evaluare imperfectă, mereu criticată dar greu de înlocuit deși, pentru aprecieri ale disfuncției subclinice a ventriculului stâng, utilizarea *Global Longitudinal Strain* (GLS), inclusă într-o examinare ecocardiografică mai rafinată câștigă tot mai mult teren.<sup>6</sup> În cadrul unui lot de 2337 de pacienți evaluați în perioada 2017 și 2020, următoarele caracteristici au fost asociate cu mortalitatea de toate cauzele la analiza univariată în urma a 3 ani de urmărire:  $E/e' + e'$ , GLS și indicele volumului atrial stâng (toate cu  $p < 0,01$ ).<sup>7</sup> În analiza multivariată, un GLS anormal a fost asociat în mod independent cu mortalitatea de orice cauză. Dintre

pacienții cu FEVS > 55%, 40% au prezentat un GLS anormal și, indiferent de valoarea FEVS, pacienții cu GLS anormal au asociat un număr mai mare de comorbidități și o frecvență mai mare a evenimentelor CV în comparație cu pacienții cu GLS normal.

Utilizarea peptidelor natriuretice (PN) în asistența primară și în spital ar putea beneficia, în contrapartidă, de o extindere semnificativă pentru atestarea diagnosticului, aprecierea prognostică și demonstrarea eficienței terapiei. Pe lângă acești biomarkeri a fost investigată utilitatea unor biomarkeri circulanți pentru evaluarea și gestionarea diferitelor fenotipuri de supraîncărcare cu fluide: antigenul carbohidrat 125 (numit și mucină 16), bio-adrenomedulina și regiunea medie a pro-adrenomedulinei, ST2 (cunoscut și sub numele de interleukin-1 receptor-like 1), clusterul de diferențiere 146, troponina, pro-endotelina-1 C-terminală precum și parametrii hemoconcentrației.<sup>8</sup> Se atrage însă, în mod repetat, atenția asupra faptului că analiza și implementarea de noi biomarkeri trebuie să fie extrem de riguroasă pentru a-i adopta în practica zilnică doar pe cei care oferă o valoare suplimentară în ceea ce privește înțelegerea și tratarea bolii. O creștere cu 25% a PN față de nivelul acestora în stare de euvolemie (chiar și atunci când acest nivel era deja ridicat) indică agravarea IC. NTproBNP ar reflecta statusul VS iar CA 125 ar reflecta statusul RV.<sup>8</sup> O meta-analiză recentă a inclus 45 de studii care au abordat performanța diagnostică a miARN-urilor în IC și, deși nu a fost demonstrată o performanță de diagnosticare superioară prin utilizarea lor în comparație cu biomarkerii convenționali, aceste studii au identificat seturi care cuprind opt miARN pentru ICFer și șapte miARN pentru ICFep, informații potențial utile mai ales pentru excluderea diagnosticului (*rule-out*) de IC.<sup>9</sup>

Totuși, în pofida tuturor criticilor, definiția și clasificarea actuală a IC folosesc încă drept reper esențial FEVS (vezi *Definiția Universală a IC*): FEVS  $\geq$  40% indică o reducere semnificativă a funcției

sistolice a VS (definind IC cu FE redusă - ICFer), FEVS cuprinsă între 41% și 49% o funcție sistolică a VS ușor redusă (ICFEur), iar o FEVS<sup>3</sup> 50% în cazul prezenței simptomelor și semnelor de IC asociate cu dovezi ale unor anomalii cardiace structurale și/sau funcționale și/sau valori crescute ale PN atestă diagnosticul de ICFep.<sup>10</sup> Pe baza unor studii care au inclus pacienți internați, se credea că, dintre pacienții cu IC, aproximativ 50% au ICFer și 50% au ICFep plus ICFEur.<sup>11,12</sup> *The ESC Long-Term Registry* raportează, în ceea ce privește pacienții din ambulator, că 60% dintre aceștia aveau ICFer, 24% ICFEur și 16% ICFep.<sup>13</sup> Într-un studiu retrospectiv efectuat din 2007 până în 2015 într-o comunitate de rezidenții adulți (n=2035) din comitatul Olmsted, Minnesota, frecvența IC clasificată în funcție de FE evaluată ecocardiografic a fost de 29.9% pentru ICFer, 12.5% pentru ICFEur și de 57.6% pentru cei cu ICFep.<sup>14</sup> Se discută recent despre o nouă felie din spectrul IC clasificate în funcție de FEVS - IC cu FEVS supranormală (ICFesn, cu FEVS > 65%), acestea reprezentând 2.5% din totalul cazurilor de IC și cuprinzând mai ales femei, cu o prevalență mai mare a IC non-ischemice, cu niveluri mai scăzute ale PN, cu niveluri mai mari ale ureei plasmatice și care a primit mai puțin tratament beta-blocant (BB).<sup>15</sup> S-a observat o relație în formă de U între mortalitate și FEVS, sugerând un risc crescut de deces la pacienții cu FEVS scăzută, dar și la pacienții cu FEVS > 65%.<sup>16</sup> În Studiul EMPEROR-Preserved un beneficiu mai mic al empagliflozinului a fost demonstrat în subgrupul cu ICFesn.<sup>2</sup> Pentru identificarea cazurilor de ICFesn a fost verificat un scor de risc genetic (GRS), demers care pare deocamdată promițător.<sup>17</sup>

Atenți în continuare la ceea ce se întâmplă în sfera medicației antidiabetice (de unde provin noile vedete, iSGLT2), cercetătorii au constatat că efectele agoniștilor receptorilor peptidului 1 asemănător glucagonului (GLP<sub>1</sub>-RA) asupra evoluției IC la pacienții cu sau fără antecedente de IC nu

sunt foarte clare, de exemplu efectul albglutidei asupra decesului de cauză CV sau a spitalizării pentru IC fiind mai pronunțat în rândul pacienților fără IC.<sup>18</sup> Într-o analiză post-hoc a studiului REWIND (*Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes*), dulaglutida nu a fost asociată cu o reducere a evenimentelor determinate de IC la pacienții cu diabet zaharat tip 2 indiferent de antecedentele de IC ale acestora.<sup>19</sup>

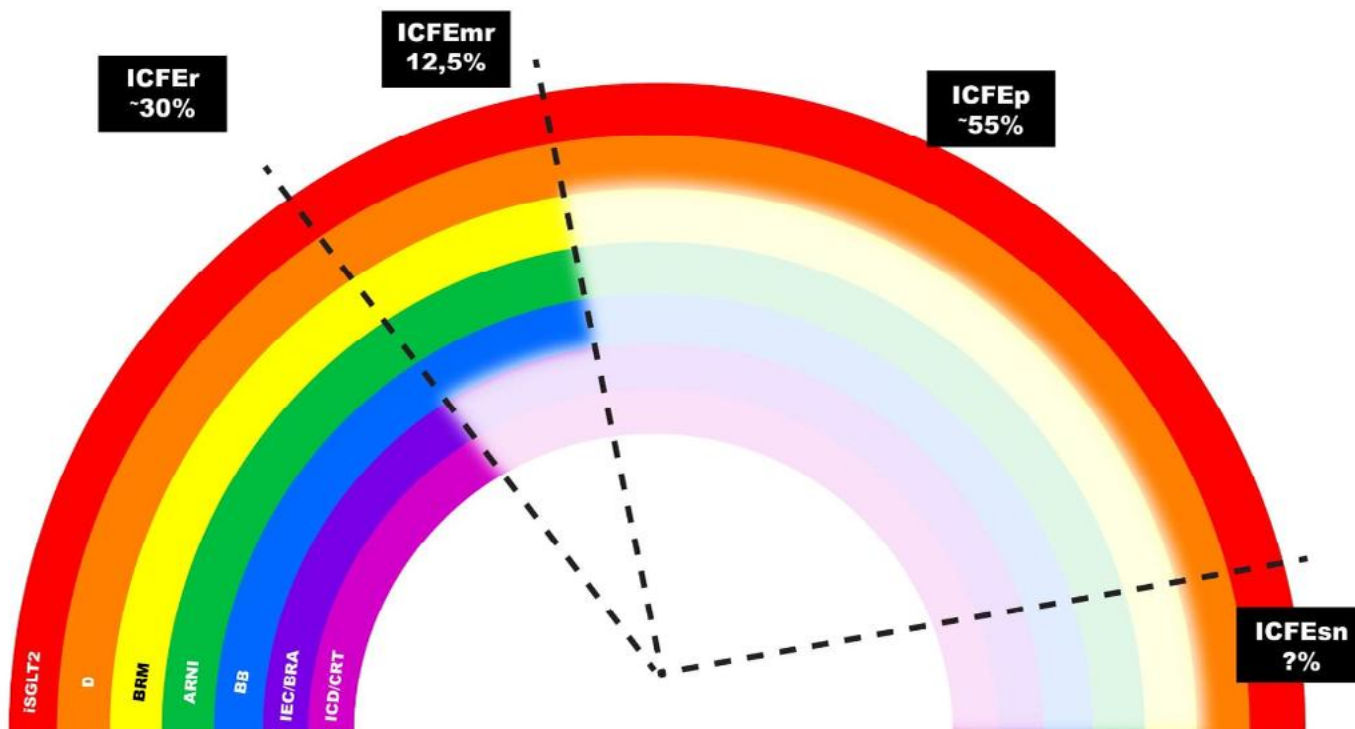
Rezumând: trei componente terapeutice și-au demonstrat eficiența de-a lungul întregului spectru al FEVS: iSGLT2, diureticele (dacă este prezentă supraîncărcarea volemică) și efectuarea exercițiului fizic. Cei ”patru fantastici” din terapia ICFE, menționați și în ultima versiune a Ghidului ESC<sup>10</sup> (iSGLT2, iSRA, BRM și BB), au pătruns în mod limitat în terapia ICFE (iSGLT2, ARNI la femei, BRM în condițiile dilemelor lăsate în urmă de studiul TOP-CAT, BB la o anumite fenotipuri, ex. studiul SENIORS). Analiza post-hoc a studiului PARAGON-HF (*The Prospective Comparison of ARNI șan-giotensin receptor-neprilysin inhibitor with ARB angiotensin-receptor blockers Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction*, n = 4796 pacienți) a arătat că la pacienții cu ICFE beneficiul și siguranța inițierii tratamentului cu sacubitril/valsartan s-au menținut constante de-a lungul întregului spectru al regimului diuretic, administrarea ARNI reducând totuși modest inițierea de noi diuretice de ansă.<sup>20</sup> Recent, rezultatele comunicate ale studiului PARAGLIDE-HF (care a comparat administrarea de sacubitril/valsartan vs valsartan la pacienții cu FEVS > 40%, stabiliți după un episod de decompensare a IC) demonstrează efecte favorabile prin reducerea nivelelor NT-proBNP în condiții de siguranță și tolerabilitate bună.<sup>21</sup>

Cu toate că s-a demonstrat faptul că regiunile miocardice care au un *mismatch* al conservării perfuziei dar cu inervație anormală contribuie nu numai la substratul aritmiei ventriculare, ci și la cel al disfuncției diastolice,<sup>22</sup> beneficiul terapiei cu

beta-blocante, care este conceput pentru a întrerupe cercul vicios al activării simpatică și al afectării funcției cardiace, este controversat și nu este susținut unanim în ICFE, heterogenitatea fenotipurilor din HFpEF selectând doar o fracțiune de indivizi care pot beneficia de medicația antiadrenergică.<sup>23</sup>

Administrarea blocanților receptorilor de mineralocorticoizi (BRM) poate fi redusă/întreruptă în cazul apariției disfuncției renale cronice sau a unei scăderi acute a funcției renale. Un studiu retrospectiv utilizând date din *Taiwan National Health Insurance Research Database* (NHIRD) care a evaluat efectele BRM la pacienții cu IC și boală renală în stadiu terminal la care a fost inițiată dializa de întreținere a arătat că riscul atât de mortalitate CV, cât și de mortalitate de orice cauză au fost mai scăzute în rândul pacienților din grupul care primea BRM.<sup>24</sup> O meta-analiză care a inclus 984 de pacienți cu ICFE provenind din trei studii mari (HOMAGE, Aldo-DHF și TOPCAT) a comparat modificările ecocardiografice la pacienții tratați cu spironolactonă față de placebo arătând că prescrierea BRM a fost asociată cu o reducere a volumului atriului stâng, a masei și grosimii și cu îmbunătățirea funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng.<sup>25</sup>

Rezistența la diuretice, care este un alt obstacol terapeutic a fost abordată de către studiul ADVOR (*Acetazolamid in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload*)<sup>26</sup> care a evaluat dacă un inhibitor al anhidrazei carbonice, acetazolamida (în administrare intravenoasă, 500 mg o dată pe zi) poate reduce reabsorbția tubulară proximală de sodiu, atunci când este asociată cu diureticele de ansă (tot cu administrare intravenoasă) la pacienții cu IC acută. Tratamentul cu acetazolamidă vs. placebo a fost asociat cu succesul decongestiei, cu o producție cumulativă mai mare de urină și natriureză, cu o eficiență diuretică mai bună, fără modificări ale simptomatologiei, nici a greutății, nici a rezultatelor EuroQoL. Incidența agravării funcției renale, a hipokaliemiei, a hipotensiunii arteriale



**Figura 1.** Spectrul actual al terapiei IC, în funcție de FEVS.

**Legenda:**

iSGLT2 = inhibitor al cotransportorului 2 sodiu-glucoză;  
 D = diuretic; BRM = blocant al receptorului de angiotensină;  
 ARNI = inhibitor a receptorilor angiotensinei și neprilizinei;

BB = betablocant; IEC = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei;

BRA = blocant al receptorilor angiotensinei;  
 ICD = cardioverter-defibrilator implantabil;  
 CRT = terapie de resincronizare cardiacă.

și a evenimentelor adverse a fost similară în cele două grupuri.<sup>26</sup> Un răspuns natriuretic mai intens determină ameliorarea mai rapidă și mai completă a semnelor de supraîncărcare de volum. Natriureza este strâns legată de decongestia cu succes determinată de către administrarea de acetazolamidă.

Patiromerul este un agent de scădere a nivelului kaliemiei, iar studiul DIAMOND (*Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Participants Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure*, n=1195 pacienți) a investigat efectele acesteia asupra kaliemiei și dacă utilizarea acestuia ar permite atingerea dozelor țintă de utilizare a BRM. Patiromerul permite titrarea adecvată a iSRAA și BRM la pacienții cu hiperkaliemie, administra-

rea acestuia fiind însoțită de un risc mai scăzut de hiperkaliemie deși numărul de pacienți necesar a fi tratați pentru a obține rezultatele clinice prin această strategie pare a fi destul de mare.<sup>27</sup>

Disfuncția hepatică este un marker al unei IC mai severe și un predictor independent al prognosticului nefavorabil,<sup>28</sup> observație confirmată și în cadrul studiului DAPA-HF (*Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure*), menționând faptul că efectele dapagliflozinului au fost independente de funcția hepatică inițială.<sup>29</sup>

Programul REWOLUTION HF (*Real WorLd Education in HF*) a inclus două sondaje internaționale axate pe managementul IC, adresate profesioniștilor din domeniul sănătății (în principal cardiologi)

și pacienților. Componentele asociate calității vieții au avut o importanță similară cu prelungirea duratei de viață pentru majoritatea pacienților. Profesiuniștii din domeniul sănătății au evidențiat necesitatea unei inițieri cât mai rapide a tuturor claselor medicamentoase recomandate pe baza ghidurilor (GDMT) în locul titrării progresive a acestor medicamente. Cele mai frecvente motive ale renunțării la prescripțiile GDMT au fost efectele secundare și intoleranța (de exemplu, apariția hipotensiunii arteriale și a disfuncției renale). Dintre pacienți, 21.4% au considerat medicamentele prescrise ca fiind prea numeroase.<sup>30</sup> Într-o analiză *post-hoc* a studiului DELIVER, de exemplu, rezultatele de eficacitate și siguranță au fost evaluate pe categorii de utilizare a medicamentelor („non-polipragmazie”: <5 medicamente; „polipragmazie”: 5 până la 9 medicamente; „hiper-polipragmazie”: ≥ 10 medicamente), dapagliflozin reducând agravarea IC sau decesul de cauză CV într-o gamă largă de utilizare inițială a resurselor medicamentoase, inclusiv în rândul persoanelor cu polipragmazie.<sup>31</sup>

Există actualmente o tendință în favoarea titrării accelerate a tratamentului medicamentos dirijat de ghid. Un studiu retrospectiv<sup>32</sup> care a analizat datele provenind din șase studii majore de mortalitate în IC: studiul SOLVD-Treatment (enalapril), studiul MERIT-HF (metoprolol), EMPHASIS-HF (eplerenonă), studiul PARADIGM-HF (ARNI), DAPA-HF (dapagliflozin) și CHARM (candesartan), comparând titrarea accelerată cu cea convențională (pe baza cronologiei studiilor) au modelat potențialele reduceri ale evenimentelor CV. Schema de titrare rapidă s-a asociat cu mai puține spitalizări pentru IC sau decese de cauză CV. A fost identificată o secvență „alternativă” optimă de medicamente, care a propus utilizarea SGLT2i și a unui BRM ca prime două terapii administrate.<sup>32</sup>

Într-un studiu recent, STRONG-HF (*Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP testinG, of Heart Failure Therapies*)<sup>33</sup> a

fost comparată îngrijirea obișnuită cu îngrijirea de mare intensitate (definită prin titrarea tratamentelor la 100% din dozele recomandate în decurs de 2 săptămâni de la externare, cu patru vizite programate în ambulatoriu în cele 2 luni după externare). Obiectivul principal a fost reinternarea la 180 de zile pentru IC sau decesul de orice cauză, studiul fiind oprit prematur din cauza diferențelor mai mari decât cele scontate între cele două grupuri în favoarea abordării intensive. Pacienții care au beneficiat de îngrijirea de mare intensitate au contorizat și un număr mai mare de vizite cât și doze mai mari ale medicamentelor.

Un studiu multicentric, randomizat, controlat a evaluat fezabilitatea unei aplicații pentru telefonul mobil (*The AppCare-HF*) destinată sprijinului pacienților cu IC pentru auto-îngrijire, constând dintr-un asistent de auto-monitorizare, educație și alertă automată privind o posibilă agravare a IC, Grupul de intervenție primind o tabletă PC cu aplicația de suport pentru auto-îngrijire instalată, iar Grupul de control un jurnal referitor la diverse aspecte legate de IC.<sup>34</sup> Pe parcursul perioadei de studiu de 2 luni, grupul de intervenție a demonstrat o aderență foarte bună la automonitorizarea fiecărui semn vital, cu un raport al aderenței de auto-monitorizare pentru tensiunea arterială, greutate, temperatura corpului și pentru saturația de oxigen de 100%, iar după 2 luni, scorul de comportament de auto-îngrijire al Grupului de intervenție s-a îmbunătățit semnificativ în comparație cu grupul de control, deși scorurile *HF Knowledge Scale*, *General Self-Efficacy Scale* și *Short Form-8 Health Survey* nu au diferit semnificativ între grupuri.<sup>35</sup>

O analiză sistematică incluzând studii randomizate și studii observaționale publicate în perioada ianuarie 1996-iulie 2022 a comparat sistemele de telemonitorizare la domiciliu (*home telemonitoring systems* - hTMS) cu standardul uzual de îngrijire.<sup>35</sup> Au fost identificate 65 de studii hTMS neinvazive și 27 de studii hTMS invazive care au înrolat 36,549 de

pacienți cu IC, cu o urmărire medie de 11.5 luni. La pacienții care au utilizat hTMS în comparație cu cei care au beneficiat de standardul de îngrijire, a fost observată o reducere semnificativă cu 16% a mortalității de toate cauzele, o reducere semnificativă cu 19% a primei spitalizări pentru IC și o reducere cu 15% a tuturor spitalizărilor pentru IC, rezultate care susțin utilizarea hTMS la pacienții cu IC pentru a reduce mortalitatea de orice cauză și spitalizările legate de IC.

În condițiile progreselor menționate, se fac eforturi pentru a diminua inerția legată de utilizarea suboptimă a resurselor terapeutice actuale bazate pe dovezi,<sup>36</sup> acestea nefiind implementate sau titrate maxim, atitudine care survine dintr-o convergență deseori complexă a trei factori: pacientul (neliniștit de polipragmazie și supus limitărilor financiare), clinicianul (aflat uneori în *burnout*, cu epuizare emoțională, depersonalizare, apatie profesională și chiar depresie)<sup>37</sup> și sistemul de sănătate (care stimulează mai degrabă utilizarea resurselor convenționale în loc să acorde prioritate îngrijirii bazate pe noile valori). Studiul COACH-HF<sup>38</sup> (utilizarea unui instrument de predicție a riscului alături de titrarea rapidă a medicației) a combinat titrarea rapidă susținută în STRONG-HF (titrarea rapidă, secvențială a medicației conform GDMT la externarea după o decompensare a IC)<sup>33</sup> cu inițiativele testate în Code-HF (prin utilizarea unui instrument validat de asistență clinică implementat în UPU se poate îmbunătăți aflul de pacienți, se pot reduce internările inutile și se poate îmbunătăți urmărirea ambulatorie, cu reducerea presiunii asupra sistemului de sănătate)<sup>39</sup>, reducând astfel riscul de deces și intensificând terapia medicală de bază cu obținerea într-un mod mai autonom a unor rezultate mai bune.

Cercetarea în domeniul IC își păstrează dinamismul, de exemplu:

- în studiul DREAM-HF (*Double-Blind Randomized Assessment of Clinical Events With Alloge-*

*nic Mesenchymal Precursor Cells in Heart Failure*) trial, obiectivele primare și secundare nu au fost atinse dar, cu toate acestea, utilizarea celulelor precursorare mezenchimale (MPC, o singură administrare transendocardică) au generat o serie de semnale pozitive în subanalizele exploratorii prespecificate și post-hoc în special la pacienții cu inflamație.<sup>40</sup>

- Un studiu care își propune să investigheze efectele blocării pe termen lung al nervilor spașnici (SNB) cu toxină botulinică (SPONGE-HF)<sup>41</sup> pentru a determina modificări ale capacității vasculare cu reducerea deplasării volumului sanguin de la abdomen la torace și decongestia vasculară printr-o funcție cardio-renală îmbunătățită a oferit o serie de dovezi preliminare pentru fezabilitatea și mecanismul de acțiune al SNB în IC.

- pentru digitalice, constatându-se lipsa unor studii randomizate recente au fost inițiate: 1. studiul DIGIT-HF (*DIGitoxin to Improve outcomes in patients with advanced chronic Heart Failure*) cu concentrația serică țintă a digitoxinei de 8–18 ng/ml (digitoxina are efecte farmacodinamice similare cu cele ale digoxinei, dar profilul farmacocinetic este diferit, cu un timp de înjumătățire mai lung, eliminare hepatică atunci când funcția renală scade, astfel încât nu se acumulează), aceste concentrații fiind echivalente cu cele de digoxină de 0.5–0.9 ng/ml (la om);<sup>42</sup> 2. studiul DECISION (*Digoxin Evaluation in Chronic heart failure: Investigational Study in Outpatients in the Netherlands*) cu concentrația serică țintă a digoxinei 0,5–0,9 ng/mL.<sup>43</sup> În studiul DECISION, cel puțin o treime din populația totală va fi feminină, deoarece un substudiu anterior (post-hoc) al DIG a sugerat un efect nefavorabil al administrării digoxinului la femei. Ambele studii vor finaliza înrolarea în 2023.<sup>42,43</sup>

## Bibliografie

1. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1089-98.
2. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451-1461.
3. Petriș AO. Păstrăm încă speranța în eficiența terapiei insuficienței cardiace cu fracție de ejeecție păstrată?. În Popescu BA, Bădilă E (coordonatori). *Noutăți în cardiologie*. Ed. MEDICHUB MEDIA, București 2022; 111-116.
4. Bayes-Genis A. The DELIVER Trial: the beginning of the end of ejection fraction tyranny. *Review Eur Cardiol* 2022 Dec 20;17:e30. doi: 10.15420/scr.2022.44. eCollection 2022 Feb.
5. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS, et al. Dapagliflozin and outcomes across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a pooled analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Lancet* 2022; 28: 1956-1964.
6. Marwick TH. Ejection fraction pros and cons: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(19): 2360-2379.
7. Peters AE, Clare RM, Chiswell K. et al. Echocardiographic features beyond ejection fraction and associated outcomes in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010252> *Circulation: Heart Failure*. 2023; 16.
8. Núñez J, de la Espriella R, Rossignol P, et al. Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 2022; 24: 1751-1766.
9. Parvan R, Hosseinpour M, Moradi Y et al. Diagnostic performance of microRNAs in the detection of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure* 2022; 24: 2212-2225.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599-3726.
11. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al, EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 531-539.
12. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-1619.
13. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1574-1585.
14. Kumar V, Redfield MM, Glasgow A, et al. Incident heart failure with mildly reduced ejection fraction: frequency, characteristics, and outcomes. *Journal of Cardiac Failure* 2023; 29 (2): 124-134.
15. van Essen BJ, Tromp J, ter Maaten JM et al. Characteristics and clinical outcomes of patients with acute heart failure with a supranormal left ventricular ejection fraction. *European Journal of Heart Failure* 2023; 25: 35-42.
16. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J* 2020; 41: 1249-57.
17. Forrest IS, Rocheleau G, Bafna S et al. Genetic and phenotypic profiling of supranormal ejection fraction reveals decreased survival and underdiagnosed heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2022; 24: 2118-2127.
18. Ferreira JP, Sharma A, Vasques-Novoa F, et al. Albiglutide in patients with type 2 diabetes and heart failure: a post-hoc analysis from Harmony Outcomes. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 1792-801.
19. Branch KRH, Dagenais GR, Avezum A, et al. Dulaglutide and cardiovascular and heart failure outcomes in patients with and without heart failure: a post-hoc analysis from the REWIND randomized trial. *Eur J Heart Fail*. 2022; 24: 1805-12.
20. Chatur S, Claggett BL, Vardeny O, et al. Sacubitril/valsartan and loop diuretic requirement in heart failure with preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 87-94.
21. Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the PARAGLIDE-HF trial: sacubitril/valsartan vs valsartan in HFmrEF and HFpEF with a worsening heart failure event. *J Card Fail* 2023; S1071-9164(23)00040-4. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.02.001. Online ahead of print.
22. Fukuta H, Goto T, Wakami K, et al. Effect of beta-blockers on heart failure severity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2021; 26: 165-171.
23. Palau P, Seller J, Dominguez E, et al. Effect of beta-blocker withdrawal on functional capacity in heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 2042-2056.
24. Mullens W, Martens P, Testani JM, et al. Renal effects of guideline-directed medical therapies in heart failure: a consensus document from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 603-19.
25. Ferreira JP, Cleland JG, Girerd N, et al. Spironolactone effect on cardiac structure and function of patients with heart failure and preserved ejection fraction: a pooled analysis of three randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 108-13.
26. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med* 2022; 387: 1185-1195.



27. Butler J, Anker SD, Lund LH, Coats AJS, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J* 2022;43:4362–4373.
28. Suzuki K, Claggett B, Minamisawa M, et al. Liver function and prognosis, and influence of sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1662-71.
29. Adamson C, Cowan LM, de Boer RA, et al. Liver tests and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: findings from DAPA-HF. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 1856-68.
30. Jankowska EA, Liu PP, Cowie MR, et al. Personalised care of patients with heart failure - are we ready for a REWOLUTION? Insights from two international surveys on healthcare professionals' needs and patients' perceptions. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 364-72.
31. Peikert A, Goyal P, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction according to polypharmacy status. *J Am Coll Cardiol HF* May 22, 2023. Epublised DOI: 10.1016/j.jchf.2023.05.014
32. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, Vaduganathan M, Petrie MC, Desai AS, et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2022; 43: 2573–2587.
33. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022; 400: 1938-1952.
34. Yokota T, Fukushima A, Tsuchihashi-Makaya M, et al. The AppCare-HF randomized clinical trial: A feasibility study of a novel self-care support mobile app for individuals with chronic heart failure. *Eur Heart J - Digital Health*, ztad032, <https://doi.org/10.1093/ehjdh/ztad032>
35. Scholte NTB, Gürgöze MT, Aydin D, et al. Telemonitoring for heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2023; 00, 1-16 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad280>.
36. Sherrod CF, Farr SL, Sauer AJ. Overcoming treatment inertia for patients with heart failure: how do we build systems that move us from rest to motion? *Eur Heart J* 2023; 00: 1–3 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad169>.
37. Sauer AJ. Mental health conditions among cardiologists: silent suffering. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 587-589.
38. Lee DS, Straus SE, Farkouh ME, et al. Ross HJ; COACH trial investigators. Trial of an intervention to improve acute heart failure outcomes. *N Engl J Med* 2023; 388: 22-32.
39. Ghazi L, Desai NR, Simonov M, et al. Rationale and design of a cluster-randomized pragmatic trial aimed at improving use of guideline directed medical therapy in outpatients with heart failure: pragmatic trial of messaging to providers about treatment of heart failure (PROMPT-HF). *Am Heart J* 2022; 244: 107-115.
40. Perin C, Borow KM, Henry TD, et al Randomized Trial of Targeted Transendocardial Mesenchymal Precursor Cell Therapy in Patients With Heart Failure Emerson. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81(9): 849-863.
41. Fudim M, Parikh K, Ganesh A, et al. Splanchnic nerve block with botulinum toxin for therapy of chronic heart failure - mechanism of action (SPONGE-HF). *Eur J Heart Fail* 2023; 25(4): 594-596.
42. Bavendiek U, Berliner D, Aguirre Davila L, et al. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGIToxin to improve outcomes in patients with advanced chronic heart failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 676–684.
43. Digoxin Evaluation in Chronic Heart Failure: Investigational Study In Outpatients in the Netherlands (DECISION). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03783429>.

# Revascularizarea intervențională în disfuncția ventriculară stângă ischemică

Adrian STOICA, Cristian Alexandru UDROIU

Spitalul Universitar de Urgență București

## Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction

**Autori:** Divaka Perera, M.D., Tim Clayton, M.Sc., Peter D. O’Kane, M.D., et al., for the REVIVED-BCIS2 Investigators

**Referință:** The New England Journal of Medicine 2022;

**Scopul studiului:** Evaluarea comparativă a intervenției coronariene percutane cu terapia medicamentoasă optimală în rândul persoanelor cu fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS)  $\leq 35\%$  și boală coronariană extinsă.

### Design-ul studiului:

- Trial randomizat, prospectiv, multicentric, open-label;

### Pacienți incluși:

- Numărul total: 700;
- Durata de urmărire: 3,4 ani;
- Vârsta medie: 70 de ani;
- Procentul de femei: 13%;
- Procentul de persoane cu diabet: 39%;

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

- Pacienți cu vârsta peste 18 ani;
- Disfuncție ventriculară stângă (FEVS  $\leq 35\%$ ) – evaluată ecografic sau prin IRM;

- Boală coronariană extinsă (scorul de risc al Societății Britanice de Cardiologie Intervențională (BCIS)  $\geq 6$  pct);
- Viabilitate în cel puțin patru segmente miocardice disfuncționale care pot fi revascularizate prin PCI;

### Criterii de excludere (sumarizare):

- Infarct miocardic acut în ultimele 4 săptămâni;
- Insuficiență cardiacă acută decompensată;
- Aritmie ventriculară susținută în ultimele 72 de ore;

### Regimurile terapeutice comparate:

- Terapie medicamentoasă optimală pentru insuficiența cardiacă (a fost inițiată înainte de înrolare și personalizată în funcție de nevoile individuale ale pacientului pe parcursul studiului de către specialiștii în insuficiență cardiacă din centrele de recrutare);

- Revascularizare intervențională (PCI) plus terapie medicamentoasă optimală (protocolul a impus ca revascularizarea să fie încercată pe toate vasele coronare proximale bolnave care prezentau zone de miocard viabil);

## Obiectivele primare și secundare urmărite:

### Primare:

- Obiectiv compozit - decesul din orice cauză sau spitalizarea pentru insuficiență cardiacă pe o perioadă minimă de urmărire de 24 de luni;

### Secundare:

- Elementele individuale ale obiectivului primar compozit de mai sus;
- FEVS la 6, respectiv 12 luni;
- Clasa funcțională New York Heart Association (NYHA);
- Scorul Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ);
- Scorul EuroQol Group 5-Dimensions 5-Level Questionnaire (EQ-5D-5L);

## Rezultate:

- Un total de 700 de pacienți au fost repartizați aleatoriu în grupul PCI (347 de pacienți) sau în grupul de terapie medicamentoasă optimală (353) în 40 de centre din Marea Britanie;
- Dintre pacienții repartizați în grupul PCI, 334 (96,3%) au fost supuși unei PCI la o mediană de 35 de zile după randomizare; la 80 de pacienți s-a efectuat o revascularizare planificată în etape suplimentare;
- Scorul mediu de risc al Societății britanice de intervenție cardiovasculară a fost de 9,3 înainte de procedură și de 2,7 după procedură (diferență, -6,6 puncte;

interval de confidență [IC] de 95%, -6,9 până la -6,2), ceea ce corespunde unui indice de revascularizare anatomică de 71% (IC 95%, 67 până la 74);

- durata mediană de urmărire a fost de 41 de luni după randomizare în ambele grupuri de studio;

### Obiectiv primar:

- Decesul din orice cauză sau spitalizarea pentru insuficiență cardiacă a apărut la 129 de pacienți (37,2%) în grupul PCI și la 134 de pacienți (38,0%) în grupul de terapie medicamentoasă optimală (HR 0,99; 95% IC, 0,78 la 1,27; P=0,96);
- Un total de 110 pacienți (31,7%) din grupul PCI și 115 pacienți (32,6%) din grupul de terapie medicamentoasă optimală au decedat în timpul urmăririi (HR, 0,98; IC 95%, 0,75 până la 1,27);
- Cel puțin o spitalizare pentru insuficiență cardiacă a avut loc la 51 de pacienți (14,7%) în grupul PCI și la 54 de pacienți (15,3%) în grupul de terapie medicamentoasă optimală (HR, 0,97; IC 95%, 0,66 până la 1,43);

### Obiective secundare:

- FEVS s-a modificat față de valoarea inițială cu 1,8% la 6 luni și cu 2,0% la 12 luni în grupul PCI; valorile corespunzătoare la 6 și 12 luni în grupul de terapie medicamentoasă optimală au fost de 3,4% și 1,1%. FEVS a fost similară în cele două grupuri la 6 luni (diferență medie, -1,6%; IC 95%, -3,7 până la 0,5) și la 12 luni (diferență medie, 0,9%; IC 95%, -1,7 până la 3,4);
- Distribuția clasei funcționale NYHA și a clasei de angină a Societății Cardiovasculare Canadiene în rândul

pacienților a fost similară în cele două grupuri la momentul inițial și a rămas similară la 6, 12 și 24 de luni;

- Scorul KCCQ a părut să favorizeze grupul PCI la 6 luni (diferență în scorurile medii, 6,5 puncte; 95% CI, 3,5 până la 9,5) și la 12 luni (diferență în scorurile medii, 4,5 puncte; 95% CI, 1,4 până la 7,7);
- Similar, scorul EQ-5D-5L a favorizat grupul PCI la 6 și 12 luni, dar diferența s-a diminuat la 24 de luni;
- Un infarct miocardic acut a apărut la 37 de pacienți (10,7%) în grupul PCI și la 38 de pacienți (10,8%) în grupul de terapie medicamentoasă optimală. Deși incidența globală a infarctului miocardic a fost similară în cele două grupuri (HR, 1,01; IC 95%, 0,64 până la 1,60), infarctul periprocedural a apărut doar în grupul PCI, iar mai multe cazuri de infarct miocardic spontan au apărut în grupul cu terapie medicamentoasă optimală;

## Concluzii:

- Studiul a implicat pacienți cu disfuncție sistolică ventriculară stângă severă, boală coronariană extinsă și miocard disfuncțional, dar viabil, care au primit terapie medicamentoasă optimală, adăugarea revascularizării prin PCI nu a dus la o incidență mai mică a decesului din orice cauză sau a spitalizării pentru insuficiență cardiacă, la o îmbunătățire suplimentară a FEVS sau la o diferență susținută în ceea ce privește calitatea vieții la o medie de 3,4 ani;

## Discuții:


- Observațiile studiului REVIVED le reflectă pe cele din studiul STICH, în care

revascularizarea chirurgicală nu a afectat funcția ventriculară stângă, o constatare care a fost consecventă în întreaga cohortă a studiului, inclusiv în subgrupul care a fost supus unui test de viabilitate discreționară;

- Incidențele de deces din orice cauză și incidența compozită a decesului sau a spitalizării pentru insuficiență cardiacă au fost similare cu ratele anualizate observate în grupurile de terapie medicamentoasă din STICH și din studiile contemporane care au implicat pacienți cu disfuncție sistolică ventriculară stângă;

## Limitări:

- Nu se poate exclude posibilitatea ca modelul open-label să fi afectat rezultatele raportate de pacienți. Orice efect asupra rezultatului primar a fost atenuat prin asigurarea faptului că toate spitalizările pentru insuficiență cardiacă au fost adjudecate în orb de către un comitet independent, iar determinarea decesului a fost robustă în fața unui astfel de bias; fracția de ejeție ventriculară stângă a fost evaluată în orb la laboratorul principal;
- Cei mai mulți pacienți nu au avut angină pectorală la înrolare, astfel încât rezultatele nu pot fi extrapolate la pacienții cu angină pectorală care le limitează calitatea vieții sau la pacienții care prezintă sindroame coronariene acute;
- Au existat cu 37 de evenimente primare mai puțin decât s-a estimat pentru ca studiul să aibă o putere de cel puțin 85% pentru a aborda ipoteza primară. Deși acest număr mai mic de evenimente a avut un anumit efect asupra puterii statistice prospective (263 de evenimente ar oferi trialului o putere de 82% dacă celelalte variabile din calculul nostru de putere ar



rămâne constante), HR de 0,99 și IC de 95% observate în ceea ce privește rezultatul primar sugerează că riscul unei erori de tip II a fost scăzut.

## Bibliografie

Divaka Perera, M.D., Tim Clayton, M.Sc., Peter D. O’Kane, M.D., et al., Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction, The New England Journal of Medicine 2022; 387:1351-1360.

# Implantul percutan de valvă aortică la pacienții cu stenoză aortică strânsă și bicuspidie

Andrada BOGDAN

Spitalul Clinic Sanador

Procedura de implant percutan de valvă aortică (TAVI) a revoluționat tratamentul stenozei aortice severe. La peste 20 de ani de la efectuarea primului TAVI la Rouen de către Alain Cribier indicațiile procedurii se extind rapid. Dacă inițial procedura a fost una de salvare la pacienții inoperabili cu risc mare chirurgical, ulterior aceasta și-a extins indicația la pacienți cu risc mediu. Evoluția tehnologică a metodelor imagistice, platformele valvulare noi, posibilitatea de planificare în detaliu a procedurii și creșterea experienței echipelor au dus la creșterea siguranței procedurale și periprocedurale cu îmbunătățirea considerabilă a rezultatelor pe termen mediu și lung. Totodată, barierele clasice anatomice și clinice au fost evaluate și testate prin implantarea protezelor la pacienți din ce în ce mai tineri cu stenoză aortică severă, și mai recent la pacienții cu stenoză aortică moderată ce asociază performanță cardiacă scăzută, la pacienții cu

stenoză aortică severă în context de bicuspidie sau la pacienți cu regurgitare aortică severă izolată.

Deși prima procedură de TAVI efectuată de Alain Cribier a tratat stenoza aortică la un pacient cu bicuspidie aortică, ghidurile și trialurile clinice randomizate au exclus de-a lungul timpului acest tip de pacienți, care reprezintă 1 până la 2% din populația totală și aproximativ 25% în categoria pacienților cu vârstă peste 80 de ani care sunt adresați chirurgului pentru înlocuire valvulară aortică. Cum TAVI s-a adresat în primul rând populației vârstnice, pacienții cu bicuspidie aortică au ajuns să reprezinte în registrele globale ale pacienților tratați percutan până la 10% din numărul total, astfel încât, treptat, experiența acumulată a dovedit eficacitatea procedurii și la această categorie de pacienți. Odată cu scăderea vârstei pacienților la care se efectuează TAVI numărul pacienților cu bicuspidie a crescut în mod

important. Ghidurile de bună practică medicală, incluzând ghidul de valvulopatii al Societății Europene de Cardiologie, nu recomandă însă TAVI ca primă linie de tratament la pacienții cu bicuspidie aortică mai ales datorită faptului că acești pacienți au fost excluși din marile trialuri clinice, deși în practica medicală reală pacienții cu bicuspidie aortică au avut rezultate similare comparativ cu pacienții cu stenoză aortică pe valva tricuspă.

Bicuspidia aortică este anomalia cardiacă cel mai frecvent întâlnită fiind responsabilă de degenerarea valvulară prematură cu stenoză aortică la o vârstă mai tânără comparativ cu valva tricuspă. Bicuspidia aortică poate să apară ca o leziune izolată cu incidență sporadică sau ca o anomalie moștenită în formă autozomal dominantă cu penetranță variabilă. Poate să se prezinte în formă izolată sau asociată cu alte defecte congenitale cardiovasculare sau sindroame aortice. Se poate asocia frecvent cu dilatare de rădăcină aortică sau de aortă ascendentă.

Anatomia în bicuspidia aortică implică prezența unor cuspe de dimensiuni cel mai frecvent inegale, datorită fuziunii a două dintre cele trei cuspe, cu rafeu fibros de fuziune și margini libere mai puțin calcificate. Există un spectru larg de modele anatomice ce includ fuziune parțială sau totală, prezența unuia sau a mai multor rafeuri și orientări diferite ale comisurilor efective. În 70 până la 86% din cazuri există o fuziune a cuspei drepte și stângi, cu cele două comisuri orientate în poziție anterioară și posterioară. La adulți acest tip de fuziune predispune la apariția mai precoce a stenozei aortice severe. Fuziunea dintre cuspa dreaptă și noncoronară este prezentă la 12% din pacienți în timp ce restul de 3% prezintă fuziune între cuspa stângă și noncoronară. Arterele coronare iau naștere cel mai frecvent din cuspa în care

este prezent rafeul. În ceea ce privește anatomia coronariană la pacienții cu bicuspidie aortică se observă o incidență mai mare a prezenței unui pat coronarian cu dominanță stângă, trunchi comun mai scurt, origini separate ale arterei interventriculare anterioare și arterei circumflexe precum și origini anormale ale arterelor coronare.

Fiziopatologic există modificări de hemodinamică locală datorită mișcării anormale a foitelor, ceea ce dă naștere la turbulență în timpul ciclului cardiac care în timp determină degenerare prematură comparativ cu valva aortică tricuspă. Histopatologic bicuspidia aortică prezintă modificări similare cu valvele tricuspe, evidențiindu-se depozite de lipide, neoangiogenează și infiltrat celular inflamator.

Bicuspidia aortică se diagnostichează în mod clasic prin ecocardiografie. S-a demonstrat însă faptul că ecocardiografia evidențiază doar 58-66% din valvele aortice bicuspe atunci când este comparată cu analiza specimenelor de valvă recoltate chirurgical odată cu înlocuirea valvulara aortică chirurgicală (SVAR). Odată cu avansarea metodelor de diagnostic și de evaluare pre-TAVI diagnosticul bicuspidiei aortice se face actual cu o acuratețe mai mare prin computer tomograf (CT) cu gating ECG. În studiile de evaluare anatomică a complexului valvular aortic, la pacienții considerați pentru implant percutan de valvă aortică, s-a descris cu acuratețe acest ansamblu la pacienții cu bicuspidie aortică, evaluările ridicând mai multe probleme odată cu lărgirea indicațiilor de tratament prin TAVI. S-a demonstrat că valva aortică bicuspă are un inel mai degrabă eliptic, cu calcificări severe și frecvent asimetric de inel și cuspe, cu calcificări de rafeu, de sinusuri și aneurism/ectazie de aortă ascendentă. Toate aceste particularități anatomice au ridicat numeroase probleme conceptuale legate de ex-

pandarea valvulară, de poziționare corectă în poziția de implant în timpul procedurii, de sigilare adecvată și sizing.

Datele inițiale din Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology TVT (Transcatheter Valve Therapy) Registry au demonstrat rezultate mixte folosind valvele transcater de generație anterioară la pacienții cu risc mediu și ridicat, sugerând rate mai mari de regurgitare paravalvulară, necesar de implantare de stimulator cardiac permanent pentru bloc atrio-ventricular complet și accident vascular cerebral periprocedural la anumiți pacienți cu bicuspidie aortică în comparație cu omologii lor cu valva tricuspă.

Atât valvele expandabile pe balon cât și valvele auto-expandabile au primit aprobarea de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) pe baza unor registre mici, prospective, care au fost limitate în mare parte la anumite tipuri de morfologii de bicuspidie aortică, excluzând cele cu calcificare severă. Cu toate acestea, rezultatele din aceste registre au demonstrat că TAVI poate fi efectuată în siguranță la pacienții cu bicuspidie aortică cu risc scăzut. Totuși, tipul de terapie -TAVR versus SAVR rămâne neclar pentru acești pacienți.

În 2020 s-au publicat rezultatele **LRT (Low Risk TAVR) Trial**. Este primul studiu prospectiv multicentric aprobat de FDA pentru a evalua fezabilitatea TAVI cu sistemele percutane cu valve autoexpandabile sau expandabile cu balon la pacienții cu bicuspidie aortică și stenoza aortică severă ce prezintă risc chirurgical scăzut. Studiul a evaluat rezultatele clinice și parametrii hemodinamici la această categorie de pacienți. Endpoint-ul primar a fost mortalitatea de orice cauză la 30 de zile. Studiul a inclus 61 de pacienți cu bicuspidie aortică tip 1 Sievers care au fost tratați prin TAVI între 2016 și 2019, cu o vârstă medie de 68.6 ani, 42.6% fiind de

sex masculin. Nu s-a raportat mortalitate și accident vascular cerebral la 30 de zile, iar rata cardiostimulării permanente a fost de 13.1%. Un singur pacient a prezentat leak paravalvular moderat, iar 10 % din pacienți au prezentat tromboză de foite valvulare fără însă evenimente clinice. Studiul a concluzionat că la această categorie de pacienți TAVI pare să fie o metodă sigură de tratament.

Tot în 2020 s-au publicat **rezultatele Registrului STS/ACC TVT** în ceea ce privește TAVI la pacienții cu bicuspidie aortică versus cei cu valva tricuspă. Au fost selectate și evaluate în studiu 929 de perechi, demonstrându-se că cele două grupuri au rezultate similare atunci când sunt tratate prin TAVI cu valve autoexpandabile (Evolut R sau Evolut PRO) în ceea ce privește rata de mortalitate de orice cauză la 30 de zile (2.6% vs. 1.7%;  $p=0.18$ ) și un an (10.4% vs. 12.1%;  $p=0.63$ ), rata de accident vascular cerebral la 30 de zile (3.4% vs. 2.7%;  $p=0.41$ ) și un an (3.9% vs. 4.4%;  $p=0.93$ ). Studiul a concluzionat că la pacienții cu risc chirurgical crescut TAVI ca tratament pentru stenoza aortică strânsă pe valva bicuspă este sigur, cu rate de complicații reduse.

În 2022 s-au publicat rezultatele analizei **The PARTNER 3 Bicuspid Registry for Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Surgical-Risk Patients**. Studiul și-a dorit compararea la un an a rezultatelor post-TAVI la pacienții cu bicuspidie aortică comparativ cu pacienți similari din punct de vedere clinic însă cu valvă tricuspă. End-point-ul primar a fost compozit, cuprinzând atât decesul cât și accidentul vascular cerebral și respitalizarea de cauză cardiovasculară. Studiul a inclus 169 de pacienți cu stenoza aortică severă și bicuspidie, cei mai mulți cu tip 1 Sievers, tratați prin TAVI, formându-se în final 148 de perechi de pacienți (valvă bicuspă-BAV versus valvă tricuspă-TAV).



Nu au existat diferențe în ceea ce privește caracteristicile clinice de bază, cu excepția faptului că pacienții cu bicuspidie au avut diametru anular mai mare și o durată a procedurii mai prelungită. Nu au existat diferențe în ceea ce privește end-point-ul primar (10.9% BAV vs. 10.2% TAV;  $p=0.80$ ) sau în ceea ce privește elementele componente ale endpoint-ului primar: deces 0.7% vs. 1.4%;  $P=0.58$ , accident vascular cerebral 2.1% vs. 2.0%;  $P=0.99$ ; reinternare de cauză cardiovasculară: 9.6% vs. 9.5%;  $P=0.96$ .

Studiul a demonstrat rezultate similare la pacienții cu stenoză aortică strânsă ce asociază bicuspidie aortică tratați prin TAVI cu valvă SAPIEN 3, comparativ cu o cohortă similară de pacienți cu valva tricuspă, în absența calcificării subanulare sau a rafeului extins.

În contextul actual, în care studiile de siguranță și fezabilitate, chiar și cu analizele de potrivire a scorului de propensitate, sunt insuficiente pentru a trage concluzii definitive, este necesar a sublinia faptul că ele nu substituie în mod adecvat trialurile clinice mari randomizate. Actual nu există trialuri clinice randomizate care să compare TAVI vs. SVAR la pacienții cu bicuspidie aortică. Necesitatea lor ia naștere în persistența încă a numeroase întrebări care nu și-au găsit răspunsul. Nu avem certitudinea derivată din studii că TAVI la pacienții cu bicuspidie aortică este comparabilă ca rezultate pe termen mediu și lung cu SVAR în ceea ce privește durabilitatea, nu se cunoaște valoarea TAVI în morfologiile de valvă particulare tip 0 sau 2 Sievers, care au fost în mod repetat subreprezentate în studii, nu avem criterii clare de alegere a tipului de valvă, autoexpandabilă versus expandabilă cu balon sau poate chiar necesitatea dezvoltării de valve dedicate în funcție de anatomia complexului aortic și a gradului de calcificare.

Andreas Grüntzig a afirmat în urmă cu mulți ani “When in doubt, randomize”. Studii clinice randomizate actual, în contextul în care practica reală a demonstrat că prezența bicuspidiei aortice este mai degrabă constatată de echipele cardiocirurgicale și mai puțin judecată în termeni de scădere a puterii indicației de tratament prin TAVI, vor fi extrem de dificil de realizat, deși informațiile necesare sunt extrem de importante în era medicinei bazată pe dovezi.

Experiența ultimilor ani ne-a demonstrat că știm să facem TAVI și putem să facem TAVI la pacienții cu stenoză severă în context de bicuspidie aortică. În așteptarea unor noi date furnizate de trialuri clinice randomizate comunitatea medicală nu poate decât să apeleze la algoritmi de decizie terapeutică oferți de ghidurile în vigoare în ceea ce privește opțiunile de tratament pentru a oferi fiecărui pacient în parte cea mai bună soluție terapeutică.

# Actualități în resuscitarea cardiopulmonară și îngrijirea postresuscitare

Alexandru Nechita<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Spitalul Clinic de Urgență "Sf. Pantelimon", București

<sup>2</sup>UMF Carol Davila, București

## Resuscitarea cardiopulmonară în spital

### Managementul căilor aeriene în spital

Dintre pacienții ce suferă un stop cardiorespirator în afara spitalului, sub 5 % supraviețuiesc la externare.

Wang HE et al au studiat într-un trial multicentric cluster-crossover randomizat cu 3004 pacienți efectele asupra supraviețuirii la 72 de ore prin plasarea unui tub laringian versus intubația endotraheală. Rata supraviețuirii la 72 de ore în grupul de pacienți la care s-a folosit tubul laringian a fost de 18,3%, în timp ce la pacienții la care s-a aplicat intubația endotraheală a fost 15,4% (2.9% [95% CI, 0.2%-5.6%];  $P=.04$ ). Restabilirea circulației spontane a fost de 27,9% versus 24,3% (3.6% [95% CI, 0.3%-6.8%];  $P=.03$ ), supraviețuirea a fost de 10,8% versus 8,1% (2.7% [95% CI, 0.6%-4.8%];  $P=.01$ ), în timp ce status neurologic favorabil la externare a fost de 7,1% versus 5,0% (2.1% [95% CI, 0.3%-3.8%];  $P=.02$ ). În concluzie, plasarea unui tub laringian poate fi utilizată la pacienții care fac stop cardiorespirator în afara spitalului pentru a crește rata de supraviețuire la 72 de ore<sup>1</sup>.

Într-un studiu multicentric randomizat efectuat pe 936 pacienți, Lee A et al și-au propus să

studieze efectul plasării unui device supraglotic versus intubația endotraheală în vederea creșterii supraviețuirii. Restabilirea circulației spontane a fost obținută la 25,8% în grupul la care s-a plasat device-ul supraglotic, în timp ce la grupul la care s-a efectuat intubația endotraheală, restabilirea circulației spontane s-a obținut la 26,9% din pacienți, OR=1.02 (95% CI, 0.98-1.06). În concluzie, nu există diferențe în îmbunătățirea supraviețuirii între cele două grupuri<sup>2</sup>.

### Utilizarea unui dispozitiv mecanic ce efectuează compresii active

În timpul resuscitării cardio-pulmonare, în faza de decompresie, presiunea intratoracică este mai mică, iar debitul cardiac este mai mare prin creșterea întoarcerii venoase. Efectuarea manevrelor de resuscitare cardio-pulmonară manuală, în practica reală, ar putea fi epuizantă din punct de vedere fizic. S-a presupus faptul că un dispozitiv mecanic asociat ar putea înlătura acest neajuns. Într-un studiu, s-a luat în considerare că efectuarea unei resuscitări cardio-pulmonare cu ajutorul unui dispozitiv mecanic care efectuează compresiile active cu o adâncime de până la 30 mm îmbunătățește parametrii hemodinamici.

S-a format astfel o echipă de intervenție rapidă în prespital, care a acoperit o zonă destul de extinsă geografic. Au fost înrolați pacienți cu stop cardio-respirator produs în afara spitalului, iar la sosirea echipei de intervenție rapidă aveau indicație de continuare a manevrelor de resuscitare cardio-pulmonară. Pacienții erau intubați, monitorizați prin capnografie, tratați cu unul dintre dispozitivele de studiu. S-au format două grupuri – grupul de control și grupul de intervenție. Echipa de intervenție culege date din capnografie, monitorizează impedanța transtoracică, presiunea arterială invaziv, ECG, oxigenarea țesutului cerebral. Forța de compresie și adâncimea compresiilor a fost similară în ambele grupuri.

În lotul intervențional, dintre compresiile efectuate, 42% au fost compresii active complete, cu înălțimea medie de decompresie activă de 28 mm față de poziția sternului în repaos, iar 39% au fost incomplete, cu o înălțime de 10 mm. Diferența între dispozitivul standard automat de resuscitare și cel aflat în studiu este reprezentată de forța de decompresie activă a toracelui ( $13 \pm 2$  N vs.  $89 \pm 4$  N).

Obiectivul primar a fost presiunea parțială a CO<sub>2</sub> la sfârșitul expirului, iar cel secundar a fost saturația cu O<sub>2</sub> a țesutului cerebral, presiunea arterială invazivă, leziunile legate de CPR, datele de funcționare ale dispozitivelor de studiu, inclusiv disfuncționalitatea dispozitivului, restabilirea circulației spontane și supraviețuirea.

Valoarea medie a presiunii parțiale a CO<sub>2</sub> la sfârșitul expirului nu a fost diferită între cele două grupuri. La cei din grupul intervențional, unde s-au efectuat compresii complete, valoarea medie a presiunii parțiale a CO<sub>2</sub> la sfârșitul expirului a fost mai mică (29.3 vs. 26.7,  $p < 0.001$ ), vârful de presiune arterială obținut în timpul compresiilor active complete a fost mai mare, iar oxigenarea țesutului cerebral a fost mai bună. Nu au fost diferențe semnificativ statistic în ceea ce privește obiectivele primare sau secundare între cele două grupuri.

Numărul redus de cazuri și manevrarea dispozițiilor de către personal cu antrenament insuficient au fost principalele neajunsuri ale acestui studiu<sup>3</sup>.

### **Suportul vasopresor în prespital**

Administrarea promptă de vasopresoare este unul din pașii cei mai importanți pentru a menține perfuzia organelor vitale în timpul resuscitării cardio-pulmonare. Kim, Js. et al au propus într-un studiu prospectiv, dublu-orb, randomizat, să observe efectele terapiei precoce cu vasopresină versus placebo la pacienți ce au suferit un stop cardiorespirator în afara spitalului. Endpoint-ul primar a fost reprezentat de restabilirea circulației spontane, iar endpoint-urile secundare au constat în rata de supraviețuire la externare și statusul neurologic. În acest studiu a fost inclus un lot de 148 de pacienți ce au suferit un stop cardio-respirator non-traumatic în afara spitalului, ce aveau o presiune diastolică măsurată invaziv  $< 20$  mmHg la momentul inițierii compresiilor toracice, care au fost împărțiți randomizat în 2 grupuri. După administrarea de epinefrină în timpul resuscitării cardiopulmonare, pacienților din primul grup li s-a administrat o doză de 40 UI de vasopresină, în timp ce pacienților din grupul de control li s-a administrat placebo. Restabilirea circulației spontane a apărut la 27 de pacienți în grupul ce a primit vasopresină (36,5%), în timp ce în grupul de control a apărut la 24 de pacienți (32,4%),  $p=0,60$ . Între cele două grupuri nu au existat diferențe în ceea ce privește rata de supraviețuire la externare și statusul neurologic. În concluzie, administrarea de vasopresină, comparativ cu placebo, nu a îmbunătățit șansele de restabilirea circulației spontane<sup>4</sup>.

## **Resuscitarea cardiopulmonară în Departamentul de Urgențe**

### **Compresii abdominale interpușe**

Resuscitarea cardiopulmonară standard în Departamentul de Urgențe (ED) are o rată de succes de

maxim 10% și doar 7 % dintre pacienți supraviețuiesc la externare. Unul dintre motive ar putea fi susținerea insuficientă a circulației până la reluarea activității cardiace spontane. Pentru îndepărtarea acestui neajuns a fost propusă și studiată o nouă metodă numită Compresie abdominală interpusă - Interposed abdominal compression CPR (IAC-CPR). Datele privind eficiența acestei metode comparativ cu resuscitarea standard (STD -CPR) sunt contradictorii, un studiu pozitiv și un altul negativ .

Au fost înrolați pacienți cu vârsta peste 18 ani la care stopul cardiorespirator (SCR) s-a produs în ED, în prezența unui cadru medical calificat. Au fost excluși pacienții cu condiții traumatice, hemoragice sau afecțiuni structurale cardiovasculare ce necesită corecție chirurgicală. Echipa de resuscitare a inclus trei asistenți medicali și un medic de urgențe. Pacienții au fost randomizați într-o manieră 1:1 și au primit fie STD -CPR, fie IAC-CPR. Metoda constă în compresii abdominale în contratimp cu cele toracice, cu mâinile libere încrucișate, între apendicele xifoid și ombilic. Obiectivul primar a fost reluarea circulației spontane (ROSC), dovedită prin prezența pulsului carotidian, în timp ce obiectivele secundare au fost parametrii clinic-biologici cheie postresuscitare .

Au fost incluși în lotul de studiu 90 de pacienți, câte 45 în fiecare grup STD CPR, respectiv IAC -CPR. Din fiecare grup, resuscitarea a avut succes în 8 cazuri. În majoritatea cazurilor, stopul cardiac a fost de cauză cardiacă sau cerebrovasculară. După externare au supraviețuit 5 pacienți în grupul STD -CPR, comparativ cu 8 în grupul IAC- CPR. În ceea ce privește obiectivele secundare, pacienții IAC-CPR au avut o frecvență cardiacă mai mare, presiunea arterială medie mai ridicată ( $48.24 \pm 10.41$  vs.  $63.87 \pm 8.56$ ,  $P < 0,001$ ), o creștere mai mare a  $SpO_2$  în timpul resuscitării, o scădere mai importantă a  $PaCO_2$  ( $- 0.01 \pm 2.85 - 4.22 \pm 2.50 < 0.001$ ), cu prețul unei scăderi mai importante a  $Ph$ -ului. Principalul

defect al acestui studiu este reprezentat de absența unei evaluări neurologice la externare. Această metodă de resuscitare pare să aducă unele avantaje în ceea ce privește parametrii hemodinamici și biologici după reluarea resuscitării, așa cum reiese din datele culese pe aceste loturi mici de pacienți, dar realizarea acestei metode presupune participarea unui personal relativ numeros, care în viața reală nu este întotdeauna disponibil<sup>5</sup>.

### **Efectele fiziopatologie ale administrării de cortisol în doza de stres**

Furtuna citokinică asemănătoare sepsis-ului pare să aibă un rol important în fiziopatologia sindromului postresuscitare, mai ales prin efectele hemodinamice imediate și ruperea barierei hematoencefalice. Administrarea de cortisol în doza de stres după resuscitare ar trebui să aibă un rol pozitiv în ceea ce privește supraviețuirea și neuroprotecția. Pentru a testa această ipoteză a fost proiectat un trial care s-a desfășurat în două spitale universitare mari și a cuprins pacienți cu stop cardiac intraspital. Intraresuscitare au primit 40 mg metilprednisolon vs placebo, continuat apoi cu 240 mg hemisuccinat de hidrocortizon timp de 7 zile vs. placebo. Studiul a avut o metodologie complexă de evaluare a următorilor parametri hemodinamici de oxigenare cerebrală și biologici: indexul cardiac, presiunea arterială medie, indici de oxigenare cerebrală, parametri ecocardiografici. S-au evaluat supraviețuirea și scorul de performanță neurologică la externare, precum și la două luni după evenimentul index. Au fost incluși în studiul randomizat 184 de pacienți, împărțiți în două brațe aproximativ egale. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistice. În ceea ce privește ROSC, precum și supraviețuirea la 72 ore (sau la distanță cu un scor neurologic acceptabil), nu au fost înregistrate diferențe statistice semnificative. Ceilalți parametri analizați nu au diferit între brațe deși, conform unor studii anterioare,

s-ar fi așteptat o diferență în ceea ce privește presiunea arterială medie (72 (66–79) vs. 74 (68–80) mmHg,  $P=0.61$ ) sau indexul cardiac la 72 ore de la resuscitare (2.9 (2.5–3.2) vs. 2.8 (2.5–3.1)  $P=0.79$ ). Concordant nu au fost diferențe semnificative în ceea ce privește volumele cardiace și FEVS (50.0 (37.5–50.0) vs. 45.0 (30.0–55.0),  $p=0.62$ ), control vs. steroizi. Nivelul de interleukină-6 a avut o tendință de creștere în lotul cu steroizi fără a atinge însă semnificație statistică (75.7 (42.8–133.9) vs. 89.1 (52.1–152.3),  $P=0.48$ ). Datele publicate arată că intervenția directă asupra inflamației postresuscitare nu influențează nivelul citokinelor, oxigenarea cerebrală, parametrii hemodinamici și, în ultimă instanță, supraviețuirea cu prognostic neurologic bun. De aceea nu se recomandă administrarea de glucocorticoizi intra- și postresuscitare<sup>6</sup>.

### Adsorbția citokinelor în sindromul postresuscitare


Sindromul postresuscitare poate să apară la mulți pacienți după reluarea circulației spontane, aceștia având un nivel crescut de citokine vasoactive, inclusiv IL-6, valori crescute ale acestora fiind asociate cu vasodilatație generalizată și permeabilitate membranară excesivă, ceea ce determină un prognostic prost în șocul cardiogen și după stopul cardiac.

Alături de alte intervenții farmacologice s-a sugerat că utilizarea unui cartuș adsorbant CytoSorb, destinat adsorbției citokinelor (inclusiv IL-6), bilirubinei, mioglobinei, antitromboticelor (ticagrelor), anticoagulantelor (rivaroxaban). Pacienții au fost randomizați dintr-un lot cu resuscitare prin circulație extracorporeală – ECPR – pentru care s-a instalat un cartuș adsorbant CytoSorb pentru o durată de 72 ore. Obiectivul primar a fost măsurarea nivelului de IL-6 după 72 ore de circulație extracorporeală, cu sau fără dispozitiv CytoSorb. Obiectivele secundare prestabilite au vizat supraviețuirea, dozele necesare de medicație vasoactivă,

teste ale funcției plachetare. Au fost randomizați și incluși în analiză 41 de pacienți, respectiv 22 în grupul de intervenție și 19 în grupul de control. Nivelul IL-6 a fost disponibil pentru 12 pacienți în grupul de intervenție, respectiv 14 în grupul control. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri în ceea ce privește scăderea absolută a nivelului de IL-6. La 30 de zile, supraviețuirea în grupul control a fost de 42% (8 din 19), față de 14% la grupul de intervenție (3 din 22), această diferență nefiind semnificativă statistic. În primele 72 ore după inițierea ECMO, hemoadsorbția nu a avut efecte asupra parametrilor predefiniți: biomarkeri, enolaza specific neuronală sau utilizarea de suport presor. Acest studiu reprezintă o premieră în ceea ce privește abordarea terapeutică, dar are numeroase limitări determinate de dimensiunea mică și inomogenitatea loturilor, de unde derivă și valorile medii extrem de diverse ale IL-6 la inițierea hemoadsorbției. Datorită rezultatelor obținute, utilizarea clinică a acestei metode nu este recomandată<sup>7</sup>.

### Bibliografie

1. Wang HE, Schmicker RH, Daya MR, Stephens SW, Idris AH, Carlson JN, et al. Effect of a strategy of initial laryngeal tube insertion vs endotracheal intubation on 72-hour survival in adults with out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2018 Aug 28;320(8):769–78.
2. Lee AF, Chien YC, Lee BC, Yang WS, Wang YC, Lin HY, et al. Effect of Placement of a Supraglottic Airway Device vs Endotracheal Intubation on Return of Spontaneous Circulation in Adults with Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Taipei, Taiwan: A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2022 Feb 18;5(2).
3. Berve PO, Hardig BM, Skålhegg T, Kongsgaard H, Kramer-Johansen J, Wik L. Mechanical active compression-decompression versus standard mechanical cardiopulmonary resuscitation: A randomised haemodynamic out-of-hospital cardiac arrest study. *Resuscitation*. 2022 Jan 1;170:1–10.
4. Kim J, Ryoo SM, Kim YJ, Sohn CH, Ahn S, Seo DW, et al. Augmented-Medication CardioPulmonary Resuscitation Trials in out-of-hospital cardiac arrest: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care*. 2022 Dec 1;26(1).

- 
5. Khanghah AG, Moghadamnia MT, Panahi L, Pouy S, Nargesi MA, Leyli EK. Effect of Interposed Abdominal Compression on Cardiopulmonary Resuscitation Outcomes; a Randomized Clinical Trial. *Arch Acad Emerg Med.* 2022;10(1).
  6. Mentzelopoulos SD, Pappa E, Malachias S, Vrettou CS, Giannopoulos A, Karlis G, et al. Physiologic effects of stress dose corticosteroids in in-hospital cardiac arrest (CORTICA): A randomized clinical trial. *Resusc Plus.* 2022 Jun 1;10.
  7. Supady A, Zahn T, Kuhl M, Maier S, Benk C, Kaier K, et al. Cytokine adsorption in patients with post-cardiac arrest syndrome after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (CYTER) – A single-centre, open-label, randomised, controlled trial. *Resuscitation.* 2022 Apr 1;173:169–78.

# Noutăți în cardiologia de urgență

Valentin Chioncel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Urgență "Bagdasar Arseni", București

<sup>2</sup>UMF Carol Davila, București

În ultimul an au apărut multe studii și lucrări extrem de interesante care tratează diferite aspecte ale cardiologiei de urgență, încercând să aducă elemente suplimentare care să îmbunătățească îngrijirea pacienților cu urgențe cardiovasculare. În acest sens am încercat în paginile următoare să selectez cele mai importante noutăți din literatura medicală recentă.

Articolul „*EEG Patterns in Comatose Survivors of Cardiac Arrest*” scris de Ruijter BJ și colab.<sup>1</sup> și publicat în NEJM în februarie 2022, explorează modelele de activitate electroencefalografică (EEG) la pacienții comatoși, resuscitați după suferit un stop cardiac.

Studiul a avut ca scop evaluarea modului în care modelele EEG (Electroencefalograma) pot fi utilizate pentru a determina prognosticul neurologic al pacienților comatoși care supraviețuiesc unui stop cardiac.

În acest sens, cercetătorii au colectat date EEG de la 472 de pacienți în stare de comă, la 24 și 72 de ore după resuscitarea cardiacă. Acești pacienți au fost supuși apoi evaluării

neurologice la trei luni și la șase luni după stopul cardiac.

Rezultatele au arătat că pacienții cu modele EEG persistente de tipul burst-suppression (activitate electrică întreruptă) sau de tipul isoelectric (fără activitate electrică detectabilă) la 24 de ore au avut o probabilitate mare de a avea o evaluare neurologică scăzută la trei și la șase luni după resuscitare.

De asemenea, pacienții cu modele EEG cu activitate electrică continuă la 24 de ore au avut o probabilitate mai mare de a avea o evaluare neurologică bună la trei și la șase luni.

Aceste constatări sugerează că modelele EEG ar putea fi utilizate ca o metodă de prognostic în cazul pacienților comatoși după stopul cardiac, în combinație cu alte metode de evaluare neurologică. În plus, studiul a arătat că modelele EEG la 72 de ore au fost mai puțin predictibile pentru evaluarea neurologică la trei și la șase luni, ceea ce sugerează că evaluarea timpurie poate fi importantă pentru o predicție mai precisă.

În concluzie, acest studiu oferă dovezi importante că modelele EEG pot fi utilizate

ca o metodă suplimentară pentru a ajuta la identificarea pacienților care sunt mai susceptibili să aibă un prognostic neurologic favorabil sau defavorabil după un stop cardiac și poate ajuta la stabilirea unui plan de îngrijire corespunzător.

Un studiu legat de îmbunătățirea prognosticului pacienților care au suferit un stop cardiac este detaliat în articolul „*Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial*” scris de Belohlavek J et al.<sup>2</sup> și publicat în JAMA în 2022. Articolul examinează efectul transportului, a resuscitării cardio-pulmonare extracorporale și a evaluării și tratamentului invaziv imediat asupra rezultatelor neurologice la pacienții cu stop cardiac în afara spitalului.

Pacienții cu stop cardiac resuscitați în afara spitalului prezintă în general un prognostic nefavorabil, iar resuscitarea cardio-pulmonară extracorporală (ECPR) poate îmbunătăți șansele de supraviețuire. Resuscitarea cardiopulmonară extracorporeală (cunoscută în mod obișnuit ca ECPR) este o metodă de resuscitare cardiopulmonară (RCP) care trece sângele pacientului printr-o instalație care ameliorează oxigenarea sângelui. Un dispozitiv portabil de oxigenare cu membrană extracorporală (ECMO), folosind catetere percutanate introduse în vena și artera femurală, este utilizat ca adjuvant la RCP standard. Teoretic, aplicarea ECPR permite revenirea perfuziei cerebrale într-un mod mai durabil decât numai prin compresiile externe.

În acest studiu, 230 de pacienți cu stop cardiac (survenit în afara spitalului) și cu resus-

citare cardio-pulmonară (RCP) prelungită au fost randomizați să primească transport spre un centru specializat sau să rămână la locul incidentului, precum și să primească ECPR și evaluare și tratament invaziv imediat sau să primească RCP standard.

Obiectivul primar al studiului a fost evaluarea funcțională neurologică la 30 de zile, iar obiectivul secundar a fost supraviețuirea la 30 de zile.

Rezultatele studiului au arătat că grupul care a primit ECPR și evaluare și tratament invaziv imediat a avut o rată semnificativ mai mare de supraviețuire la 30 de zile (30,2% vs. 11,1%) și o funcționare neurologică semnificativ mai bună la 30 de zile (23,2% vs. 5,5%) comparativ cu grupul care a primit RCP standard. Nu au fost diferențe semnificative între grupurile cu pacienți transportați și cei tratați la locul incidentului.

În concluzie, acest studiu sugerează că ECPR și evaluarea și tratamentul invaziv imediat pot îmbunătăți supraviețuirea și funcționarea neurologică la pacienții cu stop cardiac în afara spitalului și cu RCP prelungită. Aceste intervenții pot fi benefice pentru îmbunătățirea îngrijirii pacienților cu stop cardiac și pentru reducerea mortalității și morbidității asociate cu această afecțiune.

Studiul EMERGE (Emergency vs Delayed Coronary Angiogram in Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest) a fost un studiu multicentric randomizat care a analizat momentul optim pentru efectuarea unei angiografii coronariene la pacienții supraviețuitori ai unui stop cardiac survenit în afara spitalului. Articolul “*Emergency vs Delayed Coronary Angiogram in Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Results of the Randomized, Multicentric EMERGE Trial*” prezintă rezultatele acestui studiu<sup>3</sup>.



Studiul a inclus 279 de pacienți cu vârsta medie de 64,7 de ani, care au supraviețuit unui stop cardiac petrecut în afara spitalului, stop cardiac survenit prin fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară. Pacienții au fost randomizați pentru a se efectua angiografie coronariană de urgență (în primele două ore) sau una întârziată (între 24 și 72 de ore).

Studiul a arătat că grupul la care s-a efectuat angiografie de urgență a avut o rată semnificativ mai mare de intervenții coronariene percutane și de implantare a unui stimulator cardiac decât grupul care a primit angiografie întârziată. Cu toate acestea, nu a existat o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește supraviețuirea la externare sau gradul de recuperare neurologică.

Autorii concluzionează că angiografia coronariană de urgență poate fi benefică pentru identificarea cauzelor cardiace ale stopului cardiac, dar nu pare să aibă un impact semnificativ asupra supraviețuirii la externare sau asupra rezultatelor neurologice. Cu toate acestea, este important să se ia în considerare și alte factori, cum ar fi timpul până la efectuarea angiografiei și disponibilitatea resurselor necesare pentru a efectua procedura într-un timp cât mai scurt posibil.

Rezultatele studiului EMERGE sunt similare cu alte trialuri (PEARL, TOMAHAWK, COACT, COUPE) realizate în ultimii 5 ani și care sugerează lipsa unui beneficiu cert al coronarografiei de urgență la supraviețuitorii unui stop cardiac fără semne ECG de infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST.

Un alt studiu foarte interesant este trialul EXACT, care analizează importanța nivelului saturației de oxigen la supraviețuitorii unui stop cardiac. Astfel, în articolul „*Oxygen*

*Saturation Targets on Survival to Hospital Discharge Among Patients Resuscitated After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The EXACT Randomized Clinical Trial*”, publicat în JAMA în noiembrie 2022, un colectiv de medici australieni au analizat efectul nivelului de oxigenare al sângelui asupra supraviețuirii la pacienții resuscitați după un stop cardiac în afara spitalului<sup>4</sup>.

Studiul a fost unul multicentric, randomizat și controlat, în care pacienții adulți cu stop cardiac în afara spitalului și care au fost resuscitați cu succes și intubați, au fost repartizați aleatoriu într-unul dintre cele două grupuri: grupul cu obiectiv privind saturația oxigenului între 94-96%, respectiv un grup cu obiectiv privind saturația oxigenului de 98-100%. Obiectivul principal a fost supraviețuirea la externare cu un scor cerebral favorabil, definit ca un scor de 3-5 pe scala Glasgow-Pittsburgh.

În total, au fost incluși 428 de pacienți (înrolați în mai multe spitale și stații de ambulanță din Australia), împărțiți în 2 grupuri. Obiectivul principal nu a diferit semnificativ între cele două grupuri (37,2% în grupul cu obiectiv de 94-96% vs. 38,4% în grupul cu obiectiv de 98-100%,  $P=0,60$ ). De asemenea, nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea la externare fără deteriorarea neurologică (41,4% vs. 42,5%,  $P=0,61$ ) sau supraviețuirea la 30 de zile (43,6% vs. 44,8%,  $P=0,60$ ) între cele două grupuri.

În concluzie, o saturație de oxigen mai ridicată nu a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea la externare, nici scorul cerebral sau alte obiective secundare legate de supraviețuire la pacienții resuscitați după un stop cardiac în afara spitalului. Aceste rezultate sugerează că o saturație mai mică a oxigenului (94-96%) poate fi la fel de benefică ca o saturație mai

mare (98-100%) privind prognosticul pacienților resuscitați după un stop cardiac survenit în afara spitalului.

În același sens, Schmidt și colaboratorii examinează, în articolul „*Oxygen Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest*” (publicat în *N Engl J Med* în august 2022), efectul nivelelor țintă de oxigenare pentru ventilația mecanică asupra supraviețuirii și recuperării neurologice la supraviețuitorii comatoși ai stopului cardiac.

În acest studiu randomizat au fost repartizați aleatoriu pacienți fie la o țintă restrictivă de oxigen (presiunea parțială a oxigenului arterial de 68-75 mm Hg), fie o țintă de oxigen mai liberală (98-105 mm Hg); pacienții au fost, de asemenea, raportați la una dintre cele două ținte ale tensiunii arteriale (raportate separat).

Obiectivul primar compozit la 90 de zile a constat în decesul de orice cauză sau externarea din spital cu dizabilitate severă sau comă (categoria de performanță cerebrală [CPC] de 3 sau 4; categoriile variază de la 1 la 5, cu valori mai mari indicând o invaliditate mai severă). Obiectivele secundare au fost nivelurile de enolaze neuron-specifice la 48 de ore, decesul de orice cauză, scorul Montreal Cognitive Assessment (cu variație de la 0 la 30, cu scoruri mai mari indicând o capacitate cognitivă mai bună), scorul Rankin modificat (de la 0 la 6, cu scoruri mai mari indicând o dizabilitate mai mare).

Rezultate: 789 de pacienți au fost supuși randomizării. Obiectivul primar a apărut la 126 dintre cei 394 de pacienți (32,0%) din grupul țintă restrictiv și la 134 dintre cei 395 de pacienți (33,9%) din grupul țintă liberal (raport de risc, 0,95; interval de încredere 95%, 0,75 la 1,21;  $P=0,69$ ). La 90 de zile, decesul a avut loc la 113 pacienți (28,7%) din grupul țintă restrictiv și la 123 (31,1%) din grupul țintă liberal. Referitor la

profilul neurologic, atât scorul CPC, cât și evaluarea pe scala Rankin modificată, rezultatele au fost similare; la Evaluarea Cognitivă Montreal, scorul median a fost de 27 în cele două grupuri. La 48 de ore, nivelul mediu al enolazei specifice neuronului a fost de 17  $\mu\text{g}$  pe litru în grupul țintă restrictiv și 18  $\mu\text{g}$  pe litru în grupul țintă liberal. Incidența evenimentelor adverse a fost similară în cele două grupuri.

În concluzie țintirea unei strategii restrictive sau liberale de oxigenare la pacienții în comă după resuscitarea unui stop cardiac a dus la o incidență similară a decesului sau a dizabilității severe sau a comei. Acest studiu sugerează că menținerea unei ținte de oxigenare mai mică poate fi benefică pentru supraviețuirea și recuperarea neurologică la supraviețuitorii comatoși ai stopului cardiac. Această abordare poate fi utilă pentru îmbunătățirea îngrijirii pacienților după un stop cardiac și pentru reducerea complicațiilor asociate cu aportul excesiv de oxigen.

Legat de nivelul tensiunii arteriale la supraviețuitorii după resuscitarea unui stop cardiac, Kjaergaard J et al<sup>6</sup>. în articolul „*Blood-Pressure Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest*” (publicat în octombrie 2022 în *N Engl J Med*), evaluează efectul valorilor țintă ale tensiunii arteriale asupra supraviețuirii și recuperării neurologice la supraviețuitorii comatoși ai stopului cardiac.

Cei 789 pacienți au fost repartizați în 2 grupuri în funcție de nivelul țintă al tensiunii arteriale medii – 63 mm Hg sau 77 mm Hg.

Obiectivul primar al studiului a fost supraviețuirea la 90 de zile, cu o evaluare neurologică favorabilă, indicând o funcționare cognitivă rezonabilă (scala Montreal și CPC – Categoria de Performanță Cerebrală).

Obiectivul primar a avut loc la 133 de pacienți (34%) din grupul țintă cu tensiune medie

mai înaltă și la 127 de pacienți (32%) din grupul țintă cu tensiune scăzută (raportul de risc, 1,08; interval de încredere [IC] 95%, 0,84 până la 1,37,  $P = 0,56$ ). La 90 de zile, 122 de pacienți (31%) din grupul cu tensiune medie 77 mm Hg și 114 pacienți (29%) din grupul cu tensiune medie 63 mm Hg au murit (raportul de risc, 1,13; IC 95%, 0,88 până la 1,46).

Rezultatele studiului au arătat că nu există o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește supraviețuirea și prognosticul neurologic la pacienții cu stop cardiac resuscitat, aflați în comă. Cu toate acestea, este important să se ia în considerare individualizarea terapiei pentru fiecare pacient și să se monitorizeze atent tensiunea arterială pentru a evita complicațiile legate de hipotensiune sau hipertensiune arterială.

Tot în spiritul găsirii de noi metode pentru creșterea supraviețuirii pacienților care au suferit un stop cardiac, apar numeroase lucrări legate de tehnicile de defibrilare electrică. Articolul „*Defibrillation Strategies for Refractory Ventricular Fibrillation*”, publicat în *New England Journal of Medicine* în noiembrie 2022, analizează strategiile de defibrilare utilizate în cazul fibrilației ventriculare refractare<sup>7</sup>.

Studiul a fost realizat în Canada pe o perioadă de 5 ani, în cadrul lui fiind înrolați 405 pacienți care au făcut fibrilație ventriculară în afara spitalului. Defibrilarea externă secvențială dublă (DSED; șocuri secvențiale rapide de la două defibrilatoare) și defibrilarea ghidată vectorial (VC) (plasarea padelelor de defibrilare într-o poziție antero-posterioară) au fost propuse ca strategii de defibrilare pentru a îmbunătăți rezultatele la pacienții cu fibrilație ventriculară refractară.

Un total de 136 de pacienți (33,6%) au primit defibrilare standard, la 144 (35,6%) li s-au

administrat defibrilare VC, iar la 125 (30,9%) au primit DSED. Supraviețuirea la externare a fost mai frecventă în grupul DSED decât în grupul standard (30,4% vs. 13,3%; risc relativ, 2,21; interval de încredere [IC] 95%, 1,33 până la 3,67) și mai frecvent în grupul VC decât în grupul VC. grupul standard (21,7% vs. 13,3%; risc relativ, 1,71; 95% CI, 1,01 la 2,88). Defibrilarea DSED, dar nu și tehnica VC a fost asociată cu un procent mai mare de pacienți cu o evoluție neurologică mai bună față de cei la care s-a practicat defibrilarea standard (risc relativ, 2,21 [IC 95%, 1,26 până la 3,88] și, respectiv, 1,48 [IC 95%, 0,81 până la 2,71]).

În concluzie la pacienții cu fibrilație ventriculară refractară, supraviețuirea la externare a avut loc mai frecvent în rândul celor la care s-a făcut defibrilare DSED sau VC decât în rândul celor la care s-a practicat defibrilare standard; mai sunt însă necesare cercetări suplimentare pentru a evalua impactul acestor strategii de defibrilare asupra supraviețuirii pe termen lung.

Un alt studiu foarte interesant a evaluat impactul trimiterii voluntarilor la locul unei situații de urgență cu un defibrilator extern automat (DEA) prin intermediul unei aplicații de telefon mobil. Articolul „*Effect of Smartphone Dispatch of Volunteer Responders on Automated External Defibrillators and Out-of-Hospital Cardiac Arrests: The SAMBA Randomized Clinical Trial*”, publicat în *JAMA Cardiology* în ianuarie 2023, detaliază acest proiect<sup>8</sup>. Studiul, realizat în Suedia pe o perioadă de 2 ani (2018-2020), a implicat 43.610 participanți, împărțiți egal în 2 grupuri: grupul de intervenție (cunoscut și sub numele de grupul SAMBA), respectiv grupul de control.

În grupul SAMBA, voluntarii au fost instruiți să descarce o aplicație mobilă care îi va noti-

fica dacă există o situație de urgență în apropiere. Aplicația a utilizat sistemul de localizare al telefonului mobil al voluntarilor pentru a-i ghida la locul incidentului, unde aceștia au utilizat un DEA pentru a încerca să salveze victima. În grupul de control, voluntarii nu au folosit aplicația și nu au fost ghidați de aceasta la locul incidentului.

Rezultate: Au fost activați respondenții voluntari pentru 947 de pacienți cu stop cardiac survenit în afara spitalului (OHCA). Dintre aceștia, 461 au fost randomizați în grupul de intervenție (vârsta mediană [IQR] a pacienților, 73 [61-81] ani; 295 de bărbați [65,3%]), iar 486 au fost randomizați în grupul de control (vârsta mediană [IQR] de pacienți, 73 [63-82] ani; 312 bărbați [65,3%]).

Obiectivul primar, reprezentat de folosirea AED, a fost obținut la 61 de pacienți (13,2%) din brațul de intervenție față de 46 de pacienți (9,5%) din brațul de control (diferență, 3,8% [IC 95%, -0,3% până la 7,9%];  $P = 0,08$ ). Majoritatea DEA au fost utilizate de voluntari laici care nu foloseau aplicația pentru smartphone (37 în brațul de intervenție, 28 în control). Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește obiectivele secundare.

Rezultatele au arătat că în grupul SAMBA, utilizarea aplicației de telefon mobil a dus la o creștere semnificativă a utilizării DEA-urilor și la o reducere semnificativă a timpului de intervenție. Mai exact, utilizarea aplicației a dus la o creștere a utilizării DEA-urilor cu 50% și la o scădere a timpului mediu de intervenție cu 2,5 minute.

Cu toate acestea, nu a existat o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește rata de supraviețuire sau de revenire a ritmului cardiac la acești pacienți. Studiul a concluzionat că utilizarea aplicației de telefon mobil poate fi o metodă utilă pentru a crește

utilizarea DEA-urilor și pentru a reduce timpul de intervenție în cazul unui stop cardiac în afara spitalului.


În concluzie, utilizarea aplicației de telefon mobil pentru trimiterea voluntarilor la locul incidentului cu un DEA poate fi o modalitate eficientă și utilă de a crește utilizarea DEA-urilor și de a reduce timpul de intervenție în cazul unui stop cardiac.

Trimiterea prin intermediul smartphone-ului a voluntarilor care au intervenit la stopurile cardiace a fost o preocupare a mai multor servicii medicale de urgență, dar niciun studiu clinic randomizat nu a evaluat efectul asupra utilizării defibrilatoarelor externe automate (DEA) de către observatori.

Aceste articole selectate mai sus sunt doar o parte dintre cele apărute în ultimul an și care arată interesul semnificativ și continuu al lumii medicale privind găsirea și utilizarea unor tehnici și metode variate pentru managementul cât mai eficient al stopului cardiac, în scopul creșterii supraviețuirii, dar și ameliorării prognosticului neurologic al acestor pacienți.

## Bibliografie

1. Ruijter B] et al. Patterns in Comatose Survivors of Cardiac Arrest - N Engl J Med. 2022;386(8):724-734
2. Belohlavek J et al. Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial - JAMA. 2022;327(8):737-747
3. Hauw-Berlemont C et al. Emergency vs Delayed Coronary Angiogram in Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Results of the Randomized, Multicentric EMERGE Trial - JAMA Cardiol. 2022;7(7):700-707
4. Bernard SA et al. Saturation Targets on Survival to Hospital Discharge Among Patients Resuscitated After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The EXACT Randomized Clinical Trial - JAMA. 2022;328(18):1818-1826

- 
5. Schmidt H et al. Oxygen Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest - N Engl J Med. 2022;387(16):1467-1476
  6. Kjaergaard J et al. Blood-Pressure Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest - N Engl J Med. 2022;387(16):1456-1466
  7. Cheskes S et al. Defibrillation Strategies for Refractory Ventricular Fibrillation - N Engl J Med. 2022;387(21):1947-1956.
  8. Berglund E et al. Effect of Smartphone Dispatch of Volunteer Responders on Automated External Defibrillators and Out-of-Hospital Cardiac Arrests: The SAMBA Randomized Clinical Trial - JAMA Cardiol. 2022;e224362.

# Trombofiile și tratamentul antitrombotic în practica pediatrică

Eliza Cintează<sup>1,2</sup>, Mihai Manciu<sup>1</sup>, Ionel Armat<sup>1</sup>, Dan Ștefan<sup>1</sup>, Cosmin Gora<sup>1</sup>, Cristiana Voicu<sup>1</sup>

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

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

## Introducere

Trombofilia este o predispoziție a sângelui de a forma trombi și poate fi asociată cu existența unor factori de risc ereditari sau dobândiți. Consecințele frecvente sunt tromboza venoasă profundă (TVP), trombembolismul pulmonar (TEP) și accidentul vascular cerebral (AVC). Două vârfuri de incidență a evenimentelor tromboembolice pot fi înregistrate la copil – în primul an de viață și la adolescență.

**Trombofilia ereditară (TE)** este mai probabil să fie prezentă la pacienții cu TVP neprovocată decât la cei care au prezentat factori de risc pentru aceasta (de exemplu, prezența unui cateter venos central). În general, este diagnosticată între 10-60% din populația investigată<sup>1</sup>. Riscul trombotic în TE este variabil între diferitele variante asociate. Astfel, cei care sunt homozi-goți pentru factorul V Leiden, pentru mutațiile protrombinei G20210A sau prezintă deficit de proteină S, proteină C sau antitrombină III prezintă cel mai mare risc de a dezvolta TVP, comparativ cu cei care prezintă mutații hete-

rozigote pentru protrombină sau factor V Leiden. În ceea ce privește frecvența foarte mare a polimorfismelor la nivelul genei metilen tetrahidrofolat reductazei (MTHFR), mutațiile acesteia nu sunt încadrate ca având un grad mare de patogenicitate<sup>2</sup>.

Boala trombembolică venoasă sau arterială este mult mai puțin frecventă în populația pediatrică, față de adulți. Incidența bolii trombembolice la pacienții pediatrici este estimată la 0,8-1,1 per 10.000 pacienți internați. Deși nu este o patologie frecvent întâlnită la copii, incidența a crescut în ultimii 20 de ani. Mortalitatea asociată trombozei la copii variază între 0-4%<sup>3</sup>.

În TE este descris statusul de hipercoagulabilitate primară care poate fi consecința unui deficit de proteine antitrombotice, respectiv de un exces în activitatea proteinelor protrombotice. Astfel, patologia la care se face referire poate cuprinde:

- A. Deficite de proteine antitrombotice:
  - a. Antitrombină III

- b. Proteina C
- c. Proteină S
- B. Excese de proteine protrombotice:
  - a. Factor V Leiden
  - b. Mutația genei protrombinei.

**Trombofilia dobândită (TD)** este asociată cu un risc crescut de tromboembolism venos. În cele mai multe cazuri, un episod de tromboembolism venos la un pacient pediatric poate fi cauza unei condiții subiacente precum neoplasm, prezența unui cateter venos central (cel mai frecvent factor de risc dobândit asociat cu TVP), traumatisme, imobilizare prelungită etc. Noțiunea de TE este probabilă în absența unui substrat care ar putea explica evenimentul trombotic. Principalele cauze de trombofilie dobândită sunt redată în Tabelul 1.

**Tabelul 1.** Principalele cauze de trombofilie dobândită

1. Boli autoimune: sindromul antifosfolipidic, inclusiv prezența anticoagulantului lupic
2. Chirurgia/trauma
3. Imobilizarea prelungită - boli neurologice, ortopedice
4. Bolile oncologice, în special aflate sub tratament cu asparaginază
5. Sindromul nefrotic
6. Trombocitopenia indusă de heparină
7. Boli hematologice: siclemia, policitemia vera, hemoglobinuria paroxistică nocturnă, trombocitoza esențială etc.
8. Cateterele venoase centrale
9. Contraceptivele orale și terapia de substituție hormonală
10. Infecțiile: infecția SARS CoV2
11. Bolile inflamatorii intestinale
12. Altele condiții predispozante: obezitatea, sarcina, fumatul, hipovolemia
13. Bolile congenitale cardiace, insuficiența cardiacă

## Diagnostic

Manifestările clinice la pacienții cu trombofilie ereditară sau dobândită variază de la absența simptomelor până la forme grave de manifes-

tare de tip moarte subită, sincopă, în cadrul unor complicații severe ale unui AVC, TEP prin embolizarea unui tromb masiv din cadrul TVP. În funcție de localizarea trombului la nivelul sistemului venos central simptomele comune includ tumefiere, durere și creșterea sensibilității la nivelul membrului afectat, de obicei piciorul (însă în cazul prezenței cateterelor venoase centrale pot fi afectate și segmentele superioare ale corpului - membru superior, cap, gât). În cazurile de TEP pacientul se prezintă cu durere toracică, dispnee, tahipnee, tuse, hemoptizie. În cazul prezenței unui AVC semnele și simptomele includ deficit neurologic muscular, slăbiciune pe o parte a corpului, dificultăți de vorbire, tulburări de coordonare, anopsie, tulburări de sensibilitate, etc<sup>4</sup>.

În cazul suspiciunii unei trombofilii se recomandă evaluarea generală a coagulării, precum și teste specifice care includ factorii de coagulare, proteinele anticoagulante și teste genetice pentru mutații specifice asociate trombofiliei.

Testele care se recomandă de rutină la pacienții cu un eveniment tromboembolic în vederea identificării trombofiliei ereditare sunt:

- mutația factorului V Leiden;
- mutația genei protrombinei;
- antitrombina III;
- proteina C;
- proteina S;
- anticorpii antifosfolipidici (inclusiv anticoagulantul lupic);
- nivelul de homocisteină;
- mutațiile genei MTHFR.

În prezent, nu sunt incluse în panel-ul de trombofilie testarea:

- nivelului de lipoproteine;
- factorul VIII al coagulării;
- inhibitorul activatorului plasminogenului (PAI-1).

Testele imagistice - ecografia, imagistica Doppler sau venografia pot fi utilizate pentru a vizualiza prezența trombilor și pentru a determina localizarea și extinderea acestora.

Identificarea unei cauze primare în timpul unui eveniment trombotic nu influențează managementul terapeutic în faza acută. Singura excepție este reprezentată de nou-născuții cu deficit sever de proteină C sau S care se prezintă cu purpură fulminans care este amenințătoare de viață și impune tratament specific<sup>5</sup>.

## Tipuri de trombofilii

### Trombofilii congenitale

#### Mutația factorului V Leiden

Mutația factorului V Leiden este cea mai frecventă formă de trombofilie ereditară, însumând aproximativ 40-50% din totalul cazurilor și reprezintă o variantă anormală a factorului V, determinată de prezența unei mutații punctiforme la nivelul genei F5. Această mutație determină substituția unui aminoacid, ce reprezintă unul din cele 3 situs-uri de clivaj ale factorului Va, la nivelul cărora acționează proteina C activată<sup>6</sup>. Astfel, factorul V Leiden prezintă rezistență la activitatea inhibitorie a proteinei C activate, aceasta realizându-se de 10 ori mai lent decât în mod normal, rezultând o creștere a sintezei de trombină și implicit, starea de hipercoagulabilitate. De asemenea, mutația are și un rol secundar în creșterea sintezei de trombină, factorul V clivat intervenind, în mod normal, în inactivarea factorului VIIIa<sup>7</sup>.

O formă particulară a mutației este reprezentată de indivizii „pseudo-homozigoți”. Aceștia asociază heterozigotismul mutației cu un deficit de sinteză al factorului V, rezultând un nivel de rezistență la activitatea proteinei C activate comparabilă cu cea a indivizilor homozigoți și o stare de hipercoagulabilitate mai accentuată comparativ cu aceștia din urmă<sup>8</sup>.

Riscul de a dezvolta tromboză venoasă în populația pediatrică ce prezintă mutația este multifactorial, depinzând de prezența factorilor de risc pentru tromboză, precum și de patologii asociate. La pacienții cu TVP incidența mutației factorului V Leiden este de 5-10%<sup>9</sup>. În ceea ce privește factorii de risc, cel mai important dintre aceștia este reprezentat de prezența unui cateter venos central<sup>10</sup>. O meta-analiză a demonstrat asocierea dintre factorul V Leiden și un risc mai crescut de a dezvolta tromboză de venă cerebrală la nou-născuți și copii<sup>11,12</sup>. De asemenea, s-a constatat că într-un studiu prospectiv, pe 143 de copii asimptomatici cu vârsta cuprinsă între 1 și 14 ani, fără factori de risc sau patologii subiacente asociate, proveniți din familii a căror membri erau indivizi homozigoți sau heterozigoți purtători ai mutației F5, după o urmărire pe o perioadă de 5 ani pentru apariția evenimentelor trombotice, niciunul nu a dezvoltat astfel de manifestări<sup>13</sup>. Astfel, datele care ne stau la dispoziție în acest moment sugerează faptul că indivizii asimptomatici din populația pediatrică, care prezintă mutația factorului V Leiden, au un risc scăzut de a dezvolta tromboză venoasă în lipsa altor factori de risc.

#### Mutația G20210A a genei protrombinei (Factorul II)

Descoperită în 1996, mutația genei protrombinei reprezintă a doua cauză de trombofilie ereditară după mutația factorului V Leiden. Mutația constă în substituția nucleotidelor (guanina cu adenina) la nivelul perechii de baze 20210 în regiunea 3' a genei factorului II, situată pe cromozomul 11 și se asociază cu un nivel cu 30% mai mare a producției de protrombină<sup>14</sup>. Acest lucru induce un status procoagulant. Prevalența formelor heterozigote variază între 1-6% în vreme ce formele homozigote sunt foarte rare<sup>15</sup>. S-a constatat faptul că prezența muta-



ției G20210 a protrombinei se asociază cu un risc de tromboză de 3 - 4 ori mai crescut decât la persoanele sănătoase<sup>16</sup>. În cazul asocierii cu mutația factorului V Leiden riscul de tromboză poate crește de până la 56 de ori.

Manifestările clinice includ TVP la nivelul membrelor inferioare, TEP dar și tromboze cu localizare mai puțin frecventă cum ar fi tromboza de venă portă, hepatică sau a venelor cerebrale. La pacienții cu TVP incidența mutației genei protrombinei este de 2-3%<sup>19</sup>.

Diagnosticul se bazează pe detecția mutației prin tehnica real-time PCR (polymerase chain reaction).

Conform *American Heart Association* indicațiile pentru testare sunt<sup>17</sup>:

- a. pacient diagnosticat cu TVP sau TEP;
- b. pacient diagnosticat cu tromboză la nivel mezenteric sau cerebral;
- c. pacient care a suferit un infarct miocardic acut sau un AVC la vârstă tânără;
- d. istoric de sarcini pierdute sau sterilitate;
- e. rude de grad I purtători a acestei mutații.

### Deficitul de antitrombină III

Antitrombina este o glicoproteină formată din 432 de aminoacizi, sintetizată la nivel hepatic și prezentă în plasmă în concentrație de 150μg/mL<sup>18</sup>. Gena care codifică această proteină se află la nivelul brațului lung al cromozomului 1. Antitrombina este unul dintre cei mai potenți anticoagulanți endogeni având efect inhibitor asupra mai multor proteine procoagulante serice. Principalul efect inhibitor îl exercită asupra factorului X și IIa (trombina). Efectul anticoagulant este potențat de până la 1000 de ori după legarea antitrombinei de heparină<sup>19</sup>.

Deficitul congenital de antitrombină a fost prima trombofilie descrisă, în prezent cu o incidență de 0,02 - 0,2%<sup>20</sup>.

Deficitul de antitrombină poate fi congenital sau dobândit și este clasificat în 2 tipuri:

- tipul I: deficitul cantitativ caracterizat de un nivel scăzut al antitrombinei. Acesta este, de obicei, asociat cu o formă clinică mai severă.
- tipul II: deficitul calitativ caracterizat de un nivel normal al antitrombinei, însă cu activitate redusă.

Manifestările clinice includ tromboze venoase cu debut precoce și rată mare de recurență. Deficitul de antitrombină se asociază cel mai frecvent cu tromboză la nivelul membrelor inferioare sau trombembolism cerebral. Trombozele arteriale nu sunt caracteristice acestui deficit. La pacienții cu TVP incidența deficitului de antitrombina III este de 1%<sup>1,9</sup>.

Diagnosticul presupune determinarea seriată a activității antitrombinei și în cazul unei activități scăzute este necesară determinarea cantității de antitrombină pentru a stabili tipul de deficit. Testarea este recomandată pacienților simptomatici cu manifestări clinice specifice unei trombofilii majore. Atitudinea terapeutică este influențată de acest rezultat, pacienții putând beneficia de terapie de suplimentare cu antitrombină. De asemenea, se recomandă testarea rudelor de gradul I, aceasta facilitând astfel profilaxia trombozelor în situații de risc și prevenirea primului episod de tromboză<sup>21</sup>.

### Deficitul proteinei C și deficitul proteinei S

Proteinele C și S sunt glicoproteine similare ca structură, a căror sinteză hepatică este dependentă de vitamina K. Forma liberă a proteinei S are funcție de cofactor al proteinei C (autoprotrombina IIA), astfel exercitând rolul anticoagulant prin inhibiția factorilor Va și VIIIa.

Cauzele deficitului de proteină C sau S pot fi ereditare, mutații ale genelor PROC sau PROS1

sau dobândite - infecții, inflamații, boli hepatice, malignitate, chimioterapie, coagulare intravasculară diseminată, deficitul de vitamina K sau tratamentul cu anticoagulante de tipul antivitamină K (AVK). La pacienții cu TVP incidența deficitului de proteină C sau S este de 1% pentru fiecare<sup>1,9</sup>.

Copii cu mutație homozigotă pot dezvolta fenomene trombotice majore încă din perioada neonatală ajungând până la purpură fulminans. Tratamentul, în astfel de cazuri, constă în administrarea de concentrat de proteină C sau de plasmă proaspătă congelată. În mutațiile heterozigote expresia fenotipică se întâlnește mai târziu, în viața adultă<sup>22</sup>.

### **Gena MTHFR și homocisteina**

Metilentetrahidrofolat-reductaza (MTHFR) este o enzimă responsabilă de adăugarea unei grupe metil la homocisteină pentru a forma un alt compus, numit metionina. Mutațiile care pot apărea în gena MTHFR pot conduce la scăderea activității enzimatice și, drept urmare, la acumularea în exces de homocisteină (hiperhomocisteinemie).

Există 2 mutații la nivelul genei MTHFR asociate cu creșterea riscului trombotic: C677T, respectiv A1298C. Mutațiile se pot prezenta sub mai multe forme, și anume:

- mutație heterozigotă: persoanele cu o singură mutație la nivelul unei gene;
- mutație dublu heterozigotă: atunci când o persoană deține o genă MTHFR C677T anormală plus o genă MTHFR A1298C anormală;
- mutație homozigotă: dacă există dublă mutație la nivelul aceleiași gene.

Cea mai frecventă mutație este a genei C677T. 8% până la 20% din populația europeană prezintă mutații ale MTHFR în formă

homozigotă. Se consideră că la aceste persoane activitatea enzimatică este estimată la 30%, iar în cazul persoanelor heterozigote pentru gena C677T activitatea enzimatică poate ajunge până la 65% din normal. Mutația genei MTHFR A1298C se regăsește într-un procent mai mic (7-12%), iar persoanele detectate homozigote pentru aceasta au o activitate enzimatică de până la 60%<sup>23</sup>.

Nivelul crescut de homocisteină este corelat cu un risc cardiovascular pentru boală coronariană (ateroscleroză) și TVP sau TEP. Nu doar mutațiile la nivelul genei MTHFR sunt responsabile de un nivel crescut de homocisteină, ci și deficitul de acid folic, vitamina B6 sau B12, hipotiroidismul, insuficiența renală, unele medicamente (Atorvastatin, Fenofibrat, Methotrexat), diabetul zaharat, hipertensiunea arterială sau obezitatea<sup>23</sup>. Sunt considerate valori crescute de homocisteină, după cum urmează:

- 10 - 15 micromoli/L (risc intermediar)
- 15 - 30 micromoli/L (risc crescut)
- > 30 micromoli/L (risc foarte crescut).

În ultimii ani, există tot mai multe evidențe că testarea de rutină a mutațiilor MTHFR în evaluarea trombofiliei nu își are utilitate clinică<sup>24</sup>.

### **Mutațiile PAI-1 și PAI-2**

Mutațiile PAI (Inhibitorul Activatorului Plasminogenului) se referă la variațiile genetice ale genei care codifică inhibitorul activatorului de plasminogen, o proteină implicată în procesul fibrinolitic, de reglare a distrugerii trombilor. Există două tipuri principale de mutații PAI: mutația PAI-1 și mutația PAI-2.

Mutația PAI-1 este asociată cu niveluri crescute sau cu activitate crescută a inhibitorului activatorului de plasminogen-1, ceea ce poate

conduce la un risc crescut de tromboză. Măsurile profilactice pentru persoanele cu mutație PAI-1 sunt cele generale, discutate mai jos la profilaxia trombofiliei ereditare. Poate fi luată în considerare administrarea profilactică a terapiei anticoagulante, în situații specifice.

Mutația PAI-2 este rară și implicațiile sale clinice nu sunt bine stabilite. Măsurile profilactice pentru indivizii cu mutație PAI-2 nu sunt bine definite din cauza înțelegerii limitate a efectelor acestei mutații.

### Trombofilii dobândite

Managementul general al copiilor și adolescenților cu trombofilie dobândită include combaterea factorilor de risc pentru tromboză, în special obezitatea, hipertensiunea arterială, fumatul, dislipidemia și evitarea contraceptivelor orale care conțin estrogeni.

Principala recomandare în cazul copiilor cu tromboză venoasă profundă secundară este utilizarea tratamentului anticoagulant cel puțin 3 luni sau până la dispariția factorilor de risc precum sindromul nefrotic activ sau un neoplasm activ.

### Sindromul antifosfolipidic

Sindromul antifosfolipidic (AFS) reprezintă un status autoimun, de hipercoagulabilitate cauzat de anticorpii antifosfolipidici (între care este inclus și anticoagulantul lupic). Deși este rar în copilărie și adolescență, este una dintre principalele cauze de trombembolism simptomatic în populația pediatrică. Sindromul antifosfolipidic poate fi primar (în absența altor patologii asociate) sau secundar, în asociere cu alte boli autoimune precum lupusul eritematos sistemic<sup>25</sup>.

Clinic, în AFS, pe lângă evidențierea trombozei vasculare, pot fi prezente și alte modificări

precum: livedo reticularis, îngroșări valvulare cardiace cu apariția vegetațiilor, trombocitopenia, coreea, epilepsia, etc<sup>26</sup>. În rare situații, AFS poate să ducă la insuficiența de organ secundară trombozei generalizate, numindu-se *sindrom antifosfolipidic catastrofal*. Indicațiile de testare pentru suspiciunea de sindrom antifosfolipidic sunt redată în Tabelul 2<sup>27</sup>.

**Tabelul 2:** Indicații de testare pentru suspiciunea de sindrom antifosfolipidic.

1. Tromboza venoasă profundă proximală neprovocată sau trombembolismul pulmonar
2. Tromboza recurentă
3. Pacienți <50 ani cu accident vascular ischemic
4. Lupus eritematos sistemic sau alte patologii autoimune în prezența trombozei
5. Sarcini recurente pierdute sau sarcină complicată cu naștere prematură
6. Trombocitopenie neexplicată
7. Livedo reticularis
8. Tromboză în locuri neobișnuite: venă retiniană, portală, renală sau la nivelul sinusului cerebral venos

Anticorpii antifosfolipidici sunt o familie heterogenă de imunoglobuline cu o incidență de 1-3,5% în populația sănătoasă, care includ printre altele anticoagulantul lupic, anticorpii anticardiolipinici și anticorpii anti-beta2 glicoproteina<sup>27</sup>.

Diagnosticul sindromului antifosfolipidic presupune existența a cel puțin unui criteriu clinic și unuia paraclinic (vezi Tabelul 3).

**Tabelul 3:** Criteriile de diagnostic ale sindromului antifosfolipidic.

Criterii clinice	Criterii de laborator
Tromboză vasculară - unul sau mai multe episoade de tromboză arterială, venoasă sau a vaselor mici în oricare țesut sau organ, evidențiată imagistic sau histopatologic.	Decelarea anticoagulantului lupic în plasmă de două ori la interval de cel puțin 12 săptămâni.
Sarcini pierdute în mod recurent sau una sau mai multe nașteri premature secundare complicațiilor din sarcină.	Anticorpi anticardiolipinici de izotip IgG și/ sau IgM prezenți de două ori la distanță de cel puțin 12 săptămâni.
	Anticorpi anti-β2-GPI de izotip IgG sau IgM de două ori la cel puțin 12 săptămâni distanță.

### Tromboza asociată cateterelor venoase centrale

O cauză frecvent asociată trombozei venoase în populația pediatrică este reprezentată de prezența cateterelor venoase centrale (CVC). Riscul apariției trombozei este direct proporțional cu dimensiunea cateterului, cu inserția la nivel femural, cu inserția percutană și cu prezența comorbidităților<sup>28</sup>.

Conform *American College of Chest Physicians*, recomandările privind managementul trombozei de cateter sunt:

- pentru menținerea permeabilității CVC se recomandă spălarea acestora cu soluție salină/ heparină sau urokinază recombinată;
- în cazul unui CVC blocat se administrează alteplază sau urokinază recombinată. Dacă după 30 minute CVC nu s-a repermeabilizat, se recomandă o a doua doză de trombolitic. Lipsa permeabilizării după o a doua doză de trombolitic impune investigații imagistice pentru excluderea trombozei de cateter.
- nu se recomandă profilaxie de rutină în cazul CVC inserate pe termen scurt/ mediu.
- nu se recomandă înlăturarea unui CVC funcțional la pacienții care

necesită acces venos. Se recomandă tratament anticoagulant timp de 3 luni urmat de profilaxie cu heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) sau anticoagulante de tip anti-vitamina K (AVK) până la înlăturarea cateterului;

- se recomandă înlăturarea unui CVC care nu este neapărat necesar. Durata anticoagulării este de 6 săptămâni-3 luni;
- se recomandă amânarea inserției unui CVC care nu este neapărat necesar sau care este nefuncțional până la inițierea tratamentului anticoagulant (3-5 zile). Durata anticoagulării este de 6 săptămâni-3 luni;
- se recomandă înlăturarea CVC în cazul apariției trombozei la nivelul atriului drept. În cazul în care trombul este >2 cm, se poate opta atât pentru tratament anticoagulant, cât și pentru tratament fibrinolitic sau chirurgical, decizia fiind luată în urma analizării atente a raportului risc – beneficiu;
- nu s-a ajuns la un consens privind înlăturarea sau nu a unui CVC în cazul agravării sub tratament anticoagulant a simptomatologiei la copiii care au nevoie de acces vascular<sup>29</sup>.

## Tromboza în sarcină

Managementul bolii tromboembolice în sarcină presupune în primul rând evaluarea factorilor de risc - prezența trombofiliei ereditare, istoricul de TVP, obezitatea, fumatul, nașterea prin operație cezariană, sarcina multiplă, travaliul prelungit etc.

În prezența a cel puțin 4 factori de risc se începe profilaxia TVP cu HGMM pe tot parcursul sarcinii și 6 săptămâni postpartum. Cumarinicele și noile anticoagulante orale sunt contraindicate în sarcină deoarece au toxicitate embrio-fetală<sup>30</sup>.

În ceea ce privește femeile care alăptează, utilizarea heparinei nefracționată, a HGMM și a AVK este sigură. Nu există suficiente date pentru folosirea anticoagulante orale cu acțiune directă (DOAC)<sup>31</sup>.

## Tromboza în trombocitopenia indusă de heparină

Trombocitopenia indusă de heparină (TIH) este o problemă medicală importantă care apare în urma folosirii continue a Heparinei nefracționată. Statusul de hipercoagulabilitate în TIH este generat de anticorpii activatori celulari care inițiază un răspuns protrombotic celular specific.

**Managementul terapeutic** în TIH vizează scăderea producerii de trombină care însoțește boala. Se pot utiliza:

1. Inhibitorii direcți ai trombinei precum bivalirudina și argatobanul. Pentru aceștia este necesară dozarea aPTT la 4 ore, cu țintirea unei valori ale aPTT de 1,5 - 2,5 ori mai mari decât normalul și încercarea de limitare a inhibitorilor direcți ai trombinei în lipsa unui antidot disponibil<sup>32</sup>.
2. Dabigatranul, un anticoagulant oral cu acțiune directă, a fost aprobat în 2021

pentru administrare la copiii cu vârsta peste 3 luni, după ce au primit în prealabil tratament anticoagulant injectabil, cel puțin 5 zile. Are efecte anticoagulante previzibile și puține interacțiuni medicamentoase, nefiind necesară monitorizarea eficienței acestuia.

Dintre medicamentele contraindicate în tratamentul TIH, se numără:

- a) Heparinele cu greutate moleculară mică datorită ratei mari de reactivitate încrucișată cu anticorpii TIH.
- b) Fondaparina, care prezintă, de asemenea, reactivitate încrucișată cu anticorpii TIH, dar într-un procent mult mai mic<sup>33</sup>.

În cazul eșecului tratamentului anticoagulant, caracterizat prin trombocitopenia persistentă și prin tromboză progresivă, se poate trece la administrarea de imunoglobulină sau la realizarea plasmaferezei<sup>33</sup>.

## Tromboza în bolile oncologice pediatrice

Leucemia acuta limfoblastică reprezintă neoplasmul cu cea mai mare rată de apariție a tromboembolismului la copii, mai ales în prezența altor factori de risc pentru tromboza - cateter venos central, infecții, deshidratare, tratament cu asparaginază.

## Principii de tratament antitrombotic la copil

### Indicațiile tratamentului antitrombotic la copii.

Scopurile terapiei antitrombotice în cazul copiilor includ limitarea extensiei trombozei, reducerea riscului de embolie, precum și reducerea riscului de recurență (34).

Există mai multe clase medicamentoase care pot fi folosite cu efect antitrombotic: antiagregantele plachetare, anticoagulantele

și fibrinoliticele. Clasele și subclasele medicamentoase, precum și mecanismele de acțiune sunt redată în Tabelul 4.

**Tabelul 4.** Medicamente cu acțiune antitrombotică.

ANTIAGREGANTE PLACHETARE	ANTICOAGULANTE	TROMBOLITICE
<p>1. <b>Analogi de prostaglandina PGI<sub>2</sub></b> Beraprost, Iloprost, Epoprostenol, Treprostinil</p> <p>2. <b>Inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa</b> Abciximab, Eptifibatidă, Tirofiban</p> <p>3. <b>Inhibitori ai receptorului P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub></b> Tienopiridine (clopidogrel, prasugrel, ticlopidină), analogi nucleotidici (cangrelor, ticagrelor)</p> <p>4. <b>Inhibitori ai ciclooxigenazei</b> Acid acetilsalicilic, aloxiprina, triflusal</p> <p>5. <b>Altele – dipiridamol, ditazol, cilostazol</b></p>	<p>1. <b>Antagoniști ai vitaminei K</b> - <b>Cumarinice:</b> acenocumarol, biscumacetat de etil, dicumarol, fenprocumona, warfarina - <b>1,3-indandione:</b> clorindiona, difenadiona, fenindiona</p> <p>2. <b>Inhibitori ai factorului Xa</b> - <b>Heparine cu greutate moleculară mică</b> – dalteparină, enoxaparină, nadroparină, - <b>Oligozaharide</b> – fondaparina - <b>Heparinoizi:</b> dermatan sulfat, sulodexid - <b>Inhibitori direcți Xa:</b> apixaban, betrixaban, edoxaban, rivaroxaban</p> <p>3. <b>Inhibitori direcți de trombină (IIa)</b> - <b>Bivalenți:</b> hirudină, bivalirudină, lepirudină - <b>Univalenți:</b> dabigatran, melagatran</p> <p>4. <b>Altele:</b> antitrombină</p>	<p>1. <b>Activatori de plasminogen:</b> alteplază, reteplază, tenecteplază, urokinază, streptokinază</p> <p>2. <b>Altele:</b> fibrinolizină</p>

În forma acută a TVP medicamentele utilizate de primă intenție la copil sunt **heparina nefracționată, heparinele cu greutate moleculară mică**, ulterior continuată terapia cu **antagoniștii de vitamină K și anticoagulatele orale directe**.

Conform ghidului de management și tratament al trombembolismului venos la copii elaborat de către *Asociația Americană de Hematologie (AAH)* în 2018, durata tratamentului TVP la copil diferă în funcție de prezența factorilor de risc, precum și de recurența episoadelor trombotice. Recomandările AAH pot fi urmărite în Tabelul 5<sup>35</sup>.

**Tabelul 5.** Managementul trombozei venoase profunde la copil (adaptat după 35).

Circumstanța clinică	Management inițial	Durata anticoagularii
Prim episod neprovocat de TVP	HNF sau HGMM cel puțin 5 zile	6 – 12 luni*
TVP provocat (inclusiv tromboza asociată CVC)	HNF sau HGMM cel puțin 5 zile	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Factori de risc îndepărtați: 3 luni</li> <li>○ Factori de risc prezenți: cel puțin 3 luni de anticoagulare terapeutică, ulterior anticoagulare terapeutică sau profilactică până la îndepărtarea factorilor de risc</li> <li>○ Factori de risc anatomici care predispun la TVP (venă cavă întreruptă, sindrom de apertură toracică): cel puțin 3 luni, ulterior se va continua până la corecția anatomică.</li> </ul>
TVP amenințătoare de viață sau cu disfuncție de organ; Embolism pulmonar cu afectare hemodinamică	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tromboliză sistemică/ locală sau trombectomie chirurgicală;</li> <li>○ HNF sau HGMM cel puțin 5 zile</li> </ul>	În funcție de factori provocatori (a se respecta indicațiile de la situația de mai sus)
TVP recurentă neprovocată	HNF sau HGMM cel puțin 5 zile	Nedefinită

**Notă:** \*Se va lua în considerare anticoagularea pe durată nedefinită dacă este identificată o predispoziție genetică pentru TVP sau este diagnosticat sindromul antifosfolipidic.

**Legendă:** CVC, cateter venos central; HNF, Heparină nefracționată; HGMM, Heparină cu greutate moleculară mică; TVP, Tromboză venoasă profundă.

## Principalele categorii de medicamente cu acțiune anticoagulantă

### Heparina

În cazul primului episod de tromboză venoasă se recomandă inițierea tratamentului cu HNF sau HGMM, pentru o perioadă de cel puțin 5 zile. În ceea ce privește tratamentul pe termen lung, HGMM sunt preferate în detrimentul AVK, în special în cazul copiilor cu vârsta sub 5 ani<sup>36</sup>.

**Heparina nefracționată** prezintă anumite dezavantaje precum: necesitatea unui abord venos, valori în limite normale ale antitrombinei, monitorizarea aPTT, precum și risc de sângerare sau trombocitopenie indusă de tratament.

Monitorizarea terapeutică a infuziei de HNF trebuie să respecte următoarele principii (conform ghidurilor de practică medicală):

- înainte de inițierea tratamentului se va recolta un set de analize de laborator: hemo-

gramă, fibrinogen, aPTT, INR, antitrombină, funcție hepatică și renală (pacienții cu disfuncție renală necesită ajustarea dozelor);

➤ Heparinarea sistemică în pediatrie presupune doze ajustate în funcție de vârstă:

○ copiii cu vârsta sub 1 an: doza de încărcare de 75 U/kg în 10 minute, apoi doza de întreținere de 28 U/kg/h;

○ copiii cu vârsta peste 1 an: doza de încărcare de 75 U/kg în 10 minute, apoi doza de întreținere de 20 U/kg/h;

➤ este necesară ajustarea dozei de HNF în funcție de aPTT pentru a obține aPTT în intervalul terapeutic 60 – 85 sec;

➤ recoltarea aPTT pentru ajustarea dozei de Heparină nefracționată, trebuie să aibă în vedere următoarele aspecte:

○ perfuzia continuă cu Heparină nefracționată nu se va opri în momentul recoltării aPTT sau a factorului anti-Xa;

○ proba de sânge nu se va recolta de pe același abord venos sau membru pe care se administrează perfuzia cu HNF. Dacă acest lucru nu poate fi evitat, se vor extrage minimum 5 mL de sânge înaintea recoltării probei care va fi trimisă la laborator.

➤ De două ori pe săptămână se vor monitoriza valorile fibrinogenului, trombocitelor și funcția renală. O scădere abruptă a valorilor trombocitelor va impune un consult hematologic.

**Heparina cu greutate moleculară mică** are avantajul de a fi ușor de administrat subcutanat și prezintă riscuri minime de sângerare sau trombocitopenie.

Enoxaparina (Clexane) este cea mai frecvent utilizată HGMM la copii. Aceasta are un timp de înjumătățire mai mare decât heparina

nefracționată, de aproximativ 12 ore, și are o relație mai previzibilă doză-răspuns. Prezintă predominant excreție renală, de aceea trebuie utilizată cu prudență la persoanele cu insuficiență renală. Pentru enoxaparina, doza terapeutică inițială este de 1- 1,5 mg/kg la fiecare 12 ore subcutanat (1,5 mg/kg X2/zi sub vârsta de 2 luni). După terapia inițială anticoagulantă cu heparină pot fi continuate anticoagulatele AVK. HGMM, în principal Enoxaparina, este opțiunea de elecție pentru copii datorită farmacocineticii sale stabile și biodisponibilității superioare<sup>37</sup>. În cazul unui clearance la creatinină <30ml/minut/1.73 m<sup>2</sup>, doza se va reduce cu 30%<sup>38</sup>. Heparina nefracționată, heparina cu greutate moleculară mică și antagoniștii vitaminei K au un impact negativ asupra densității minerale osoase și asupra metabolismului, astfel anticoagularea pe termen lung necesită o monitorizare a funcției osoase și suplimente cu vitamina D și calciu.

### **Antagoniști de vitamină K**

Numele de „antagoniști ai vitaminei K” este impropriu, întrucât acțiunea directă a acestora nu este de a antagoniza efectul vitaminei K. Aceste medicamente acționează prin inhibarea enzimei vitamina K epoxid reductaza, epuizând astfel forma activă a vitaminei K și împiedicând reciclarea acesteia în forma sa redusă. AVK sunt anticoagulante orale utilizate în tratamentul sau în profilaxia trombozelor. Global, warfarina este cel mai frecvent utilizat AVK la copii, dar în România este utilizat preponderent acenocumarolul.

AVK au multe limitări. În general, nu sunt utilizate la nou-născuți și sugari mici din cauza dificultății de a menține INR-ul pacientului în intervalul terapeutic. Dintre limitări mai amintim nivelurile scăzute fiziologic de factori dependenți de vitamina K la nou-născuți,



aportul variabil de vitamina K (scăzut în laptele matern, bogat în laptele praf și în perfuziile parenterale totale), disponibilitatea comprimatelor ca formă de dozare unică în majoritatea țărilor, interacțiunile cu alimentația, prelevarea dificilă de sânge pentru monitorizarea INR și absența variantei de sirop pentru AVK<sup>28</sup>.

Doza inițială de AVK este de 0,33 mg/kg la sugar și de 0,09 mg/kg la adolescenți pentru a menține un INR de 2.0-3.0, cu excepția valvelor cardiace mecanice și a episoadelor trombotice recurente, în care INR țintă este 2.5-3.5<sup>39</sup>.

Cel mai frecvent întâlnite efecte adverse în tratamentul cu AVK sunt sângerările, necroza pielii și osteoporoza. Hemoragiile provocate de AVK se tratează cu fitomenadionă sau plasmă proaspătă congelată. În cazul unei sângerări care nu pune viața în pericol și fără risc de morbiditate, se administrează vitamina K intravenos sau subcutanat, doza fiind de 0,5-2 mg și plasma proaspătă congelată (PPC) 20 ml/kg. În caz de sângerare care pune viața în pericol, se administrează intravenos vitamina K 5 mg și PPC 20 ml/kg.

### Anticoagulantele orale directe

Anticoagulante orale directe (DOAC) sunt medicamente care inhibă selectiv unul dintre factorii coagulării, fie trombina (dabigatran), fie factorul X activat (rivaroxaban, apixaban și edoxaban).

În 2022, în urma rezultatelor obținute în studiile EINSTEIN-Jr și DIVERSITY rivaroxabanul și dabigatranul au fost aprobate de către FDA pentru tratament la copii<sup>40</sup>.

DOAC nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză diagnosticată cu sindrom antifosfolipidic deoarece poate fi asociat cu creșterea frecvenței evenimentelor trombotice, față de terapia cu AVK.

### Medicamente cu acțiune directă asupra factorului Xa

#### Rivaroxabanul

Tratamentul cu rivaroxaban, utilizând cea mai adecvată formulare, trebuie inițiat după minim 5 zile de tratament anticoagulant cu heparină.

Doza și frecvența administrării sunt calculate în raport cu greutatea corporală. Particularitățile de administrare pot fi urmărite specific în prospectul care însoțește produsul, administrarea făcându-se strict conform indicațiilor din prospect. În general, se recomandă folosirea suspensiei orale pentru copiii și adolescenții cu o greutate corporală cuprinsă între 2,6 kg și <30 kg și a comprimatelor sau a suspensiei orale pentru copii și adolescenți cu greutatea corporală  $\geq 30$  kg.

Nu se recomandă utilizarea la copii cu vârsta sub 6 luni care la naștere aveau vârsta gestațională mai mică de 37 săptămâni sau au o greutate corporală mai mică de 2,6 kg sau au avut mai puțin de 10 zile de hrănire pe cale orală.

#### Apixabanul

Apixabanul este un DOAC. Indicația acestuia vizează profilaxia primară a AVC, prin tromboze intracardiace în special la adulții cu fibrilație atrială sau cardiomiopatie dilatativă. De asemenea, este utilizat în profilaxia primară sau secundară a TVP sau a TEP la adulți. Studii clinice privind administrarea apixabanului la copil sunt în desfășurare, evidențele privind administrarea acestuia la copil sunt la nivel de prezentări de cazuri clinice, însă recomandări specifice și ghiduri de dozare pentru uz pediatric nu au fost încă stabilite. Dozele recomandate în studii clinice sunt raportate la greutatea corporală și variază de la 1mgX2/zi la 5 mgX2/zi<sup>41</sup>.

**Betrixabanul și endoxabanul** se află actual în stadiul de testare, însă experiența este mult mai limitată față de apixaban.

## Inhibitorii parenterali direcți ai trombinei (DTI)

Principala utilizare a inhibitorilor parenterali direcți ai trombinei la copii este reprezentată de trombocitopenia indusă de heparină. Comparativ cu anticoagulantele standard, DTI prezintă mai multe avantaje, precum existența unei variabilități individuale reduse, o farmacocinetică mai previzibilă deoarece nu sunt legate de proteinele plasmatiche și un risc de sângerare inferior heparinei nefracționată. Dezavantajele utilizării DTI sunt reprezentate de absența unui antidot și de administrarea în perfuzie continuă, care poate fi dificilă la copii. Monitorizarea efectului anticoagulant al DTI se face prin dozarea aPTT la 2-4 ore cu menținerea unei valori a aPTT de 1.5-2.5 ori mai mare decât normalul<sup>42</sup>.

Reprezentanții DTI în populația pediatrică sunt bivalirudina și argatrobanul. Eficacitatea și siguranța lepirudinei nu au fost evaluate până în prezent.

**Bivalirudina** este un DTI selectiv reversibil, un analog oligopeptidic al hirudinei. Având o metabolizare prin proteoliză intravasculară, este de elecție în cazul pacienților cu insuficiență renală sau hepatică. Conform unor studii, un dozaj eficient este de 0,125 mg/kg iv bolus urmată de perfuzie continuă cu ritm de 0,125 mg/kg/h<sup>43</sup>.

**Dabigatranul** Acesta este un DTI cu acțiune directă asupra trombinei. Poate fi administrat copiilor începând de la naștere și până la vârsta de 18 ani. Înaintea începerii tratamentului cu Dabigatran trebuie să se calculeze rata de filtrare glomerulară (RFG<sub>e</sub>) deoarece tratamentul este contraindicat copiilor și adolescenților cu o RFG<sub>e</sub> < 50 mL/min și 1,73 m<sup>2</sup>.

Există mai multe forme de prezentare ale medicamentului astfel încât poate fi administrat chiar și sugarilor (6,25 mg/ml, pulbere

pentru soluție orală). Este prezent și sub formă de granule drajefiate (de 20, 30, 40, 50, 110, respectiv 150 mg) și sub formă de capsule (75, 110 și 150 mg).

Particularitățile administrării Dabigatranului la sugari și copii pot fi urmărite direct din prospectul care însoțește medicamentul acestea fiind foarte specifice vârstei și greutății copilului.

**Argatrobanul** este un DTI sintetic derivat din l-arginină care se leagă reversibil de trombină. Doza de argatroban este de 0,75 mcg/kg/min<sup>32</sup>. Argatrobanul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu disfuncție hepatică deoarece are clearance-ul se realizează la acest nivel.

## Tratamentul antiagregant plachetar în pediatrie - indicații, contraindicații, posibilități terapeutice

Antiagregantele plachetare inhibă diferite funcții plachetare **împiedicând** astfel formarea trombusului plachetar. Principalii reprezentanți la copii sunt aspirina, clopidogrelul și dipiridamolul. Ticagrelorul și prasugrelul (care blochează P2Y<sub>12</sub>) și ticlopidina nu au fost aprobate încă pentru populația pediatrică<sup>42</sup>.

**Aspirina sau acidul acetilsalicilic** inhibă ireversibil activitatea ciclooxigenazei (COX-1 și COX-2). Acest lucru determină inhibarea formării de tromboxan (TXA<sub>2</sub>), care determină inhibarea agregării și activării trombocitare. Aspirina este metabolizată pe cale hepatică și excretată pe cale renală. Aspirina nu are antidot. Doza uzuală este de 3-5 mg/kgc/zi. Din cauza efectului inhibitor ireversibil asupra trombocitelor, se recomandă întreruperea aspirinei cu 7 zile înainte de o intervenție chirurgicală, iar funcția trombocitară revine la normal în aproximativ 4 zile de la întreruperea medicației<sup>42</sup>. Se

recomandă evitarea aspirinei la o RFG < 10 mL/minut/1.73 m<sup>2</sup> și la pacienții cu dializă peritoneală. Contraindicațiile aspirinei sunt reprezentate de prezența reacțiilor alergice severe, de sângerările gastrointestinale importante și de ulcerul în evoluție<sup>44</sup>.

**Clopidogrelul împiedică exprimarea receptorilor GPIIb/IIIa** prin inhibarea ireversibilă a legării ADP de receptorul său plachetar. Clopidogrelul este utilizat în cazul alergiei sau rezistenței la aspirină. Cele mai frecvente reacții adverse sunt reprezentate de diaree și neutropenie. Este contraindicat în prezența sângerărilor active<sup>44</sup>. Doza uzuală la copiii sub 2 ani este de 0,2 mg/kg/zi în priză unică, iar peste 2 ani de 1mg/kg/zi în priză unică<sup>45</sup>.

**Dipiridamolul** este mai puțin eficace, comparativ cu celelalte antiagregante plachetare și se administrează în asociere cu aspirina. Dipiridamolul inhibă fosfodiasteraza plachetară, cu mărirea cantității de AMPc în plachete. Doza uzuală este de 1-5 mg/kgc/zi.

Antiagregantele plachetare nu sunt recomandate în prevenția trombozei venoase profunde, fiind net inferioare ca eficacitate heparinei cu greutate moleculară mică și anti-coagulantelor orale. Prevenția trombozelor prin administrarea medicației antiagregante plachetare se face în următoarele situații: șunturi arteriale sistemico-pulmonare, boala Kawasaki, anastomoza Fontan, asociate anti-coagulantelor orale la copiii cu proteze valvulare prostetice, stenturi, dispozitive intracardiace sau cardiomiopatie dilatativă<sup>46</sup>. În ceea ce privește derivația cavopulmonară totală Fontan, nu există unanimitate în ceea ce privește administrarea profilactică a antiagregantelor plachetare existând numeroase centre de chirurgie cardiacă pediatrică unde este recomandată terapia anticoagulantă cu AVK.

## Tratamentul trombolitic în pediatrie – indicații, contraindicații, posibilități terapeutice

Tromboliticele acționează prin transformarea plasminogenului în plasmină. Tromboliza se utilizează în situațiile amenințătoare de viață, care pun în pericol membrele sau organele. Tromboliza se utilizează în general în trombozele mai recente de două săptămâni, deoarece studiile au demonstrat că după această perioadă eficacitatea ei scade la 25%<sup>47</sup>. Medicația trombolitică poate fi administrată în perfuzie intravenoasă sistemică sau dirijată pe cateter.

Cel mai important risc al medicației trombolitice este sângerarea. Astfel la un interval de 6-12 ore de la inițierea terapiei este necesară o monitorizare a hemoglobinei/hematocritului, a numărului de trombocite, a fibrinogenului, a produșilor de degradare a fibrinei, a D-dimerilor, a aPTT, a timpului de protrombină și a nivelurilor anti-Xa<sup>35</sup>. Indicațiile și contraindicațiile trombolizei sunt redate în Tabelul 6.

**Tabelul 6.** Indicațiile și contraindicațiile trombolizei<sup>48</sup>.

INDICAȚII	CONTRAINDICAȚII
Tromboză arterială cu ischemie tisulară	Sângerare activă
Tromboză venoasă extinsă cu ocluzie totală a fluxului venos cu presiuni intracompartimentale crescute și compromiterea fluxului arterial.	Diateză hemoragică: imposibilitatea menținerii trombocitelor la valori peste 100.000 / $\mu$ l și a fibrinogenului peste 100 mg/dl folosind transfuzii.
Embolism pulmonar cu hipotensiune sau șoc sau embolism pulmonar care determină o suprasolicitare a cordului drept sau necroză miocardică.	Chirurgie sau traumă recentă, puncție a unui vas necompresibil sau biopsie de organ în ultimele 10 zile.
Sindrom de venă cavă superioară	Infarct/hemoragie intracraniană sau chirurgie la nivelul măduvei spinării/intracraniană în ultimele 2 luni.
Tromboză bilaterală de artere renale	Șunturi intracardiace dreapta-stânga
Boli congenitale cardiace cu șunturi trombozate	Resuscitare cardiopulmonară sau asfixie în ultimele 7 zile.
Trombi mari (>2cm) la nivelul atriului drept	Prematuritate extremă (sub 32 săptămâni)
Boala Kawasaki cu tromboză coronariană	Sepsis
Tromboză sinovenoasă cerebrală cu afectare neurologică care nu se remite sub tratament anticoagulant.	Convulsii în ultimele 2 zile

Tromboliticul de elecție în populația pediatrică este activatorul tisular al inhibitorului plasminogenului (t-PA). Alte trombolitice mai rar utilizate sunt urokinaza și streptokinaza.

Dozele de Alteplază (t-PA) pentru tromboliza sistemică și cea ghidată pe cateter sunt redată în Tabelul 7<sup>49</sup>:

**Tabelul 7.** Dozarea Alteplazei și a heparinei nefracționate în timpul trombolizei (după 49)

Modul de tromboliză	Dozarea Alteplazei		Durata trombolizei	Tratament concomitent cu HNF	Monitorizare de laborator
	Bolus	Infuzie			
Tromboliză sistemică	Nu	0,1-0,6 mg/kg/ora	2-6 ore. Se poate repeta la nevoie	Heparinare profilactică cu HNF în doză de 10U/kg/h cu menținerea nivelului anti-Xa în intervalul 0,1-0,3	La fiecare 6 ore: Hemogramă, fibrinogen, PT, aPTT, PDF, HNF anti-Xa
	Nu	0,01-0,06 mg/kg/h (maxim 2mg/h)	6-72 ore		
Tromboliză direcționată pe cateter	0,1-0,3 mg/kg (maxim 10mg)	0,01-0,03 mg/kg/h sau maxim 1-2mg/h	72-96 ore	Heparinare terapeutică cu HNF în doză de 10U/kg/h cu menținerea nivelului anti-Xa în intervalul 0,3-0,7	La fiecare 6-12 ore: Hemogramă, fibrinogen, PT, aPTT, PDF, HNF anti-Xa, uree, creatinină

## Filtrele cave implantate

Filtrele cave implantate la nivelul venei cave inferioare au rolul de a preveni un tromboembolism pulmonar. Ele pot fi amplasate prin abord jugular sau femural de către un radiolog intervențional specializat. Utilizarea acestora este limitată la copiii sub 10 kg<sup>28</sup>. Filtrele cave pot fi temporare sau permanente. Se prefera filtrele temporare deoarece se pot scoate după remiterea riscului de embolie și, totodată, se evită complicațiile celor permanente precum migrația/fractura filtrului, tromboza ulterioară a venei cave inferioare sau injuria peretelui venei cave inferioare. Nu există un consens privind indicațiile acestora, dar se pot lua în considerare în următoarele situații:

- pacienți cu contraindicații la medicația anticoagulantă;
- tromboembolism venos progresiv sau recurent în ciuda tratamentului anticoagulant;
- tromb mobil la nivelul venei cave inferioare;
- prevenirea emboliei pulmonare în timpul trombolizei;
- profilactic, în situații cu risc crescut precum trauma severă<sup>50</sup>.

## Tratamentul profilactic în trombofilii

Abordarea specifică a tratamentului depinde de starea copilului, istoricul medical și alți factori de risc. Mai jos sunt redate câteva măsuri profilactice comune utilizate în trombofilia ereditară:

1. **Modificarea stilului de viață.** Aceste măsuri pot ajuta la reducerea riscului de tromboză. Acestea includ exerciții fizice regulate, menținerea unei greutate corporale sănătoase, evitarea fumatului și respectarea unei diete echilibrate, sărace în grăsimi saturate și bogată în fructe și legume.
2. **Medicamentele anticoagulante.** Alegerea anticoagulantului și durata tratamentului pot varia în funcție de tipul și severitatea trombofiliei. Afecțiunile pentru care se ia în considerare terapia anticoagulantă profilactică includ deficitul de proteină C, deficitul de proteină S, deficitul de antitrombină III, mutația protrombinei. Pot fi luate în considerare pentru administrare profilactică pe termen lung AVK sau DOAC. Pentru alte forme de trombofilie măsurile profilactice vor fi discutate mai jos.
3. **Antiagregant plachetar – aspirină.** În unele cazuri, aspirina în doză mică poate fi prescrisă ca profilaxie pentru a reduce riscul de tromboză. Cu toate acestea, utilizarea sa este, de obicei, limitată la situații specifice și poate să nu fie potrivită pentru toate cazurile.
4. **Ciorapii compresivi** pot fi utili pentru persoanele cu risc crescut de a dezvolta TVP. Acești ciorapi ajută la îmbunătățirea fluxului sanguin la nivelul picioarelor și reduc riscul de tromboză.
5. **Folosirea cu atenție a** terapiilor hormonale, cum ar fi contraceptivele orale sau terapia de substituție hormonală (pe bază de estrogeni), în cazul femeilor cu trombofilie ereditară. Aceste terapii pot crește riscul de tromboză venoasă și pot fi recomandate opțiuni alternative.
6. **Considerații chirurgicale.** Dacă o persoană cu trombofilie ereditară necesită o intervenție chirurgicală sau alte proceduri invazive, trebuie luate precauții speciale. Aceasta poate implica ajustarea dozei terapiei anticoagulante înainte și după procedură (trecerea pe perioada perioperatorie pe tratament anticoagulant cu heparină) și o monitorizare atentă pentru a preveni sângerarea excesivă sau complicațiile de coagulare.

Gestionarea trombofiliei ereditare ar trebui adaptată de la copil la copil în funcție de circumstanțele specifice ale acestuia. Prin urmare, este importantă consultarea unui hematolog pediater care poate evalua starea pacientului și poate oferi recomandări de tratament personalizate.

### **Situații speciale care necesită intervenție profilactică antitrombotică**

**Deficitului de proteină C** presupune tratament anticoagulant de lungă durată care constă în administrarea de anticoagulate orale (Warfarină, Acenocumarol) după inducția cu Heparină nefracționată. De menționat importanța începerii tratamentului cu heparină pentru evitarea riscului de necroză cutanată la Warfarină. Aceasta din urmă inhibă sinteza factorilor de coagulare dependenți de vitamina K dar și pe cea a proteinelor C și S, astfel exercitând la debutul terapiei un efect procoagulant inițial<sup>22</sup>. Cu titlu istoric amintim că în 2001, FDA a aprobat o formă recombinată a proteine C activată (rhAPC) sub denumirea comercială de Xigris ca tratament substitutiv. Aceasta a fost însă retrasă de pe piață 10 ani mai târziu deoarece s-a constatat creșterea riscului de sângerare și a mortalității consecutive fără scăderea mortalității de cauză tromboembolică<sup>51</sup>.

Profilaxia persoanelor cu **mutația Factorul V Leiden** depinde de diverși factori, inclusiv prezența unor factori de risc suplimentari, istoricul medical personal și familial și starea generală de sănătate a individului. În funcție de situația specifică a individului, se poate recomanda utilizarea de medicamente anticoagulante în scop profilactic. Anticoagulatele, cum ar fi heparina cu greutate moleculară mică sau warfarina, sunt utilizate în mod obișnuit pen-

tru profilaxie în anumite situații, cum ar fi în timpul intervențiilor chirurgicale cu risc ridicat sau imobilizării prelungite. Femeile însărcinate cu mutația factorului V Leiden prezintă un risc crescut de tromboză în timpul sarcinii și postpartum. Profilaxia poate implica utilizarea heparinei cu greutate moleculară mică sau a altor medicamente în timpul sarcinii și în perioada postpartum pentru a reduce riscul formării cheagurilor.

**Mutația MTHFR și excesul de homocisteină.** Profilaxia persoanelor cu mutație MTHFR nu este de obicei recomandată. Mutația MTHFR se referă la o variație genetică care afectează capacitatea organismului de a metaboliza folatul (vitamina B9) și poate conduce la niveluri crescute de homocisteină în sânge. Se recomandă suplimentarea cu folat deoarece mutația MTHFR poate afecta capacitatea organismului de a metaboliza eficient folatul. Acest lucru este relevant în special pentru femeile însărcinate, deoarece acidul folic este necesar pentru dezvoltarea adecvată a fătului și pentru reducerea riscului apariției anumitor malformații congenitale.

**Sindromul antifosfolipidic.** În populația pediatrică nu există un consens în ceea ce privește profilaxia primară, aceasta realizându-se conform recomandărilor ghidurilor pentru adulții cu sindrom antifosfolipidic. În schimb, la adulți, medicamentele anticoagulante sunt pilonul principal al profilaxiei în APS. Alegerea specifică a anticoagulantului și durata terapiei vor depinde de diverși factori, cum ar fi evenimente trombotice anterioare, localizarea și severitatea acestora și starea generală de sănătate a individului. Anticoagulatele utilizate în mod obișnuit includ HGMM, AVK și DOAC. În cazul pacienților asimptomatici cu anticorpi anticardiolipinici sau anticorpi anti-beta2 gli-

coproteina<sub>1</sub>, se poate recomanda o doză mică de Aspirină, de la caz la caz, în funcție de riscul de sângerare. În cazul prezenței anticoagulantului lupic sau a doi sau mai mulți anticorpi anticardiolipinici, ca profilaxie primară se recomandă o doză mică de Aspirină<sup>52</sup>. Dacă tromboza este asociată cu persistența anticorpiilor anticardiolipinici, se recomandă tratament anticoagulant oral cumarinic, cu menținerea INR în intervalul 2.0–3.0. În cazul trombozei recurente, se recomandă tratament anticoagulant cumarinic cu menținerea INR în intervalul 3.0–4.0 sau asocierea unei doze de Aspirină la tratamentul cumarinic (INR în intervalul 2.0–3.0)<sup>26</sup>. DOAC (dabigatran și rivaroxaban) au eficacitate asemănătoare cu tratamentul standard AVK și avantaje precum un timp scurt de înjumătățire. Totuși, în cazul pacienților cu tromboză arterială, a vaselor mici, recurență sau prezența a trei anticorpi anticardiolipinici, DOAC au un risc crescut de sângerare și de evenimente tromboembolice, fiind de evitat<sup>26</sup>. Tratamentul sindromului antifosfolipidic catastrofal presupune asocierea la tratamentul anticoagulant a corticoterapiei intravenoase și a plasmaferezei. Femeile însărcinate cu AFS prezintă un risc crescut de a dezvolta tromboze în timpul sarcinii și complicații precum preeclampsia, restricția de creștere a fătului sau pierderea sarcinii. Profilaxia poate implica utilizarea HGMM sau a altor medicamente anticoagulante pe parcursul sarcinii pentru a reduce riscul protrombotic și pentru a îmbunătăți rezultatele sarcinii. Decizia de a include terapia cu aspirină va depinde de profilul de risc general al individului și ar trebui luată în consultare cu un hematolog pediatru. Măsurile profilactice pentru AFS ar trebui să fie personalizate și bazate pe evaluarea factorilor de risc individuali, istoricul medical și prezența altor afecțiuni sau complicații.

## Bibliografie:

1. Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost.* 2003;1(5):915.
2. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol* 2013; 28:621.
3. Wong, E.C.C.; Punzalan, R. Biochemical and Molecular Basis of Pediatric Disease. *Biochem. Mol. Basis Pediatr. Dis.* 2021, 601–634, doi:10.1016/c2018-0-01599-6.
4. Klaassen IL, van Ommen CH, Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood* 2015; 125:1073.
5. Price VE, Ledingham DL, Krümpel A, Chan AK. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011 Dec;16(6):318–22. doi: 10.1016/j.siny.2011.07.009. Epub 2011 Aug 11. PMID: 21839696.
6. Segers K, B. Dahlbäck, G.A. Nicolaes. Coagulation factor V and thrombophilia: background and mechanisms. *Thromb Haemost*, 98 (2007), pp. 530–542
7. Bertina RM, B.P. Koeleman, T. Koster. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, 369 (1994), pp. 64–67.
8. Simioni P, Castoldi E, Lunghi B, Tormene D, Rosing J, Bernardi F. An underestimated combination of opposites resulting in enhanced thrombotic tendency. *Blood.* 2005;106:2363–5.
9. van Ommen CH, Heijboer H, van den Dool EJ, et al. Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: congenital prothrombotic disorders and the clinical outcome. *J Thromb Haemost* 2003; 1:2516.
10. Neshat-Vahid S, Pierce R, Hersey D, et al. Association of thrombophilia and catheter-associated thrombosis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016; 14:1749.
11. Kenet G, Lütkehoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, Chabrier S, Chan A, deVeber G, Fiedler B, Fullerton HJ, Goldenberg NA, Grabowski E, Günther G, Heller C, Holzhauer S, Iorio A, Journeycake J, Junker R, Kirkham FJ, Kurnik K, Lynch JK, Male C, Manco-Johnson M, Mesters R, Monagle P, van Ommen CH, Raffini L, Rostásy K, Simioni P, Sträter RD, Young G, Nowak-Göttl U. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation.* 2010;121:1838–47.
12. Laugesaar R, Kahre T, Kolk A, Uustalu U, Kool P, Talvik T., Factor V. Leiden and prothrombin 20210G>A [corrected] mutation and paediatric ischaemic stroke: a case-control study and two meta-analyses. *Acta Paediatr.* 2010;99:1168–74.

13. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, Franz F, Zerbinati P, Tognin G, Girolami A. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. *Blood*. 2002;100:2403-5.
14. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698-3703.
15. Zivelin A, Rosenberg N, Faier S, et al. A single genetic origin for the common prothrombotic G20210A polymorphism in the prothrombin gene. *Blood*. 1998;92(4):1119-1124.
16. Elkattawy S, Alyacoub R, Singh KS, Fichadiya H, Kessler W. Prothrombin G20210A Gene Mutation-Induced Recurrent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Case Report and Literature Review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2022 Jan-Dec;10:23247096211058486. doi: 10.1177/23247096211058486. PMID: 35426321; PMCID: PMC9016586.
17. Varga EA, Moll S. Cardiology patient pages. Prothrombin 20210 mutation (factor II mutation). *Circulation*. 2004 Jul 20;110(3):e15-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000135582.53444.87. PMID: 15262854.
18. van Boven HH, Lane DA. Antithrombin and its inherited deficiency states. *Semin Hematol*. 1997;34:188-204.
19. Hartnett ME, Tinkham N, Paynter L, et al. Molecular mechanisms of antithrombin-heparin regulation of blood clotting proteinases. A paradigm for understanding proteinase regulation by serpin family protein proteinase inhibitors. *Biochimie*. 2010;148:895-901.
20. Lijfering WM, Brouwer J-LP, Veeger NJGM, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood*. 2009;113:5314-5322.
21. Bravo-Pérez C, Vicente V, Corral J. Management of antithrombin deficiency: an update for clinicians. *Expert Rev Hematol*. 2019 Jun;12(6):397-405. doi: 10.1080/17474086.2019.1611424. Epub 2019 May 22. PMID: 31116611.
22. Esmon Charles T, Protein S and protein C: Biochemistry, physiology, and clinical manifestation of deficiencies, *Trends in Cardiovascular Medicine*, Volume 2, Issue 6, 1992, Pages 214-219, ISSN 1050-1738, [https://doi.org/10.1016/1050-1738\(92\)90027-P](https://doi.org/10.1016/1050-1738(92)90027-P).
23. Stephan Moll et al. Homocysteine and MTHFR Mutations. *Circulation*. 2015;132:e6-e9. Doi: 10.1161/CirculationAHA.114.013311.
24. Hickey, S.E.; Curry, C.J.; Toriello, H. V ACMG Practice Guideline: Lack of Evidence for MTHFR Polymorphism Testing. 2013, doi:10.1038/gim.2012.165.
25. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med*. 2017 Aug;17(3):257-267. doi: 10.1007/s10238-016-0430-5. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27334977.
26. Islabão, A.G., Trindade, V.C., da Mota, L.M.H. et al. Managing Antiphospholipid Syndrome in Children and Adolescents: Current and Future Prospects. *Pediatr Drugs* 24, 13-27 (2022).
27. Dlott, Jeffrey. (2015). Diagnosing Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Review of the Criterion for Definite APS. *The Open Urology & Nephrology Journal*. 8. 18-21. 10.2174/1874303X01508020018.
28. Radulescu VC. Management of venous thrombosis in the pediatric patient. *Pediatric Health Med Ther*. 2015 Jul 21;6:111-119. doi: 10.2147/PHMT.S65697. PMID: 29388593; PMCID: PMC5683259.
29. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, Vesely SK. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e737S-e801S. doi: 10.1378/chest.11-2308. Erratum in: *Chest*. 2014 Dec;146(6):1694. Dosage error in article text. Erratum in: *Chest*. 2014 Nov;146(5):1422. PMID: 22315277; PMCID: PMC3278066
30. Rădulescu AM, Ilinca Gussi, Ruxandra Jurcuț. Sarcina și bolile cardiovasculare. Esențialul în Cardiologia pediatrică; pg 528-541.
31. Hong J, Ahn SY, Lee YJ, Lee JH, Han JW, Kim KH, Yhim HY, Nam SH, Kim HJ, Song J, Kim SH, Bang SM, Kim JS, Mun YC, Bae SH, Kim HK, Jang S, Park R, Choi HS, Kim I, Oh D; Korean Society of Hematology Thrombosis and Hemostasis Working Party. Updated recommendations for the treatment of venous thromboembolism. *Blood Res*. 2021 Mar 31;56(1):6-16. doi: 10.5045/br.2021.2020083. PMID: 33627521; PMCID: PMC7987480.
32. Boshkov G, Sullivan J E. et al. Argatroban therapy in pediatric patients requiring nonheparin anticoagulation: an open-label, safety, efficacy, and pharmacokinetic study. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(7):1103-1109.
33. Gowthami M. Arepally and Anand Padmanabhan. Heparin-Induced Thrombocytopenia- A Focus on Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* Volume 41, Issue 1, January 2021; Pages 141-152.
34. Payne J H. Aspects of anticoagulation in children. *Br J Haematol*. 2010;150(3):259-277.
35. Monagle P. et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv* 2018; 2 (22): 3292-3316. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024786>.
36. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost*. 1995;74(1):415-425.
37. Young G. Anticoagulation therapies in children. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64:1257-1269.



38. Moffett BS, Lee-Kim YN, Galati M, Mahoney D, Shah MD, Teruya J, et al. Population pharmacokinetics of enoxaparin in pediatric patients. *Ann Pharmacother.* 2018;52:140–146.
39. Dabbous MK, Fouad R. Sakr, Diana N. Malaeb: Anticoagulant therapy in pediatrics *Journal of Basic and Clinical Pharmacy Vol. 5 | Issue 2 | March-May 2014*
40. Halton J, Brandão LR, Luciani M, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG, et al.. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomized, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* (2021) 8:e22–33. 10.2139/ssrn.3624247.
41. Payne RM, Burns KM, Glatz AC, Li D, Li X, Monagle P, Newburger JW, Swan EA, Wheaton O, Male C; Pediatric Heart Network Investigators. A multi-national trial of a direct oral anticoagulant in children with cardiac disease: Design and rationale of the Safety of ApiXaban On Pediatric Heart disease On the preventioN of Embolism (SAXOPHONE) study. *Am Heart J.* 2019 Nov;217:52-63. doi: 10.1016/j.ahj.2019.08.002.
42. Eman Abdelghani et al. Thrombosis Prevention and Anticoagulation Management in the Pediatric Patient with Congenital Heart Disease. *Cardiol Ther* (2021) 10:325–348
43. Young G, Tarantino M D, Wohrley J, Weber L C, Belvedere M, Nugent D J. Pilot dose-finding and safety study of bivalirudin in infants <6 months of age with thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2007;5(8):1654–1659.
44. Fulga I, *Farmacologie, Editura medicala, Bucuresti 2012, pg471.*
45. James D. Douketis Deep Venous Thrombosis (DVT) Prevention - Cardiovascular Disorders - MSD Manual Professional Edition, Sep 2022
46. Mohanty S, Vaidyanathan B. Anti-platelet agents in pediatric cardiac practice. *Ann Pediatr Cardiol.* 2013 Jan;6(1):59-64. doi: 10.4103/0974-2069.107236. PMID: 23626438; PMCID: PMC3634249.
47. Knöfler R, Dinger J, Kabus M, Müller D, Lauterbach I, Rupprecht E, et al. Thrombolytic therapy in children – clinical experiences with recombinant tissue-plasminogen activator. *Semin Thromb Hemost* (2001) 27(2):169–74. 10.1055/s-2001-14077
48. Cinteză E, Cosmin Gora, Dan Ștefan. Tromboza venoasă la copil: Viața Medicală, Editura MEDICHUB MEDIA, București (2022); 108-117.
49. Tarango C, Manco-Johnson MJ. Pediatric Thrombolysis: A Practical Approach. *Front Pediatr.* 2017 Dec 6;5:260. doi: 10.3389/fped.2017.00260. PMID: 29270396; PMCID: PMC5723643.
50. Betensky M, Bittles MA, Colombani P, Goldenberg NA. How We Manage Pediatric Deep Venous Thrombosis. *Semin Intervent Radiol.* 2017 Mar;34(1):35-49. doi: 10.1055/s-0036-1597762. PMID: 28265128; PMCID: PMC5334487.
51. Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, Fukushima K, Kang D, Hara T., Japan Childhood Thrombophilia Study Group. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int.* 2013 Jun;55(3):267-71. [PubMed]
52. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1296–1304.

# Testarea de efort la copilul cu patologie cardiacă

Cristina-Ramona RĂDULESCU<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș” București

Un stil de viață activ este esențial pentru sănătate atât la copilul sănătos, cât și la cel cu boală cardiacă, iar susținerea acestuia presupune existența unei capacități cardiorespiratorii adecvate pentru efort. Testul de efort reprezintă o componentă aparte în strategia de evaluare a copilului cu patologie cardiovasculară congenitală sau dobândită, celelalte investigații disponibile fiind în mod tipic efectuate în repaus.

## Parametrii cardiovasculari în timpul efortului

### *Copilul sănătos*

În timpul efortului se produce tahicardizare cu creșterea debitului cardiac și a tensiunii arteriale (TA). Frecvența cardiacă atinge un platou cu puțin înainte de epuizare și este unul dintre parametrii care indică efectuarea unei testări maxime (pentru copii acesta este de aproximativ 200bpm<sup>1,2</sup>). Testul de efort implică efort dinamic, cu scăderea rezistenței vasculare periferice și creșterea semnificativă a componentei

sistolice a TA, însă cu menținerea componentei diastolice și a presiunii arteriale medii doar ușor crescute sau la nivele similare cu cele din repaus. Prin contrast, rezistența vasculară în circulația pulmonară scade mai puțin, iar presiunea medie în artera pulmonară crește semnificativ în timpul efortului, motiv pentru care pacienții cu hipertensiune pulmonară (HTP) sau disfuncție de ventricul drept (VD) au o capacitate redusă de efort<sup>3</sup>.

### *Copilul cu patologie cardiovasculară*

Copiii cu malformații cardiace minore au în principiu capacitate bună de efort. Pot apărea limitări în cazul leziunilor cu șunt stânga-dreapta important (când ventriculul stâng (VS) este deja dilatat) sau în cazul leziunilor obstructive semnificative, care nu permit creșterea adecvată a debitului cardiac și a TA. Pacienții cianotici (cu hipoxemie cronică) au de asemenea o capacitate limitată de efort.

Copiii cu malformații cardiace congenitale (MCC) corectate chirurgical au capacitate bună de efort dacă nu există leziuni reziduale semni-

ficative sau disfuncție sistolică (sau diastolică) importante. Toleranța la efort va fi limitată în cazul existenței incompetenței cronotrope, a prezenței aritmiilor și în cazul corecțiilor paliative de tip ventricul unic, unde tipul de circulație este complet diferit.

## Utilitatea testării de efort. Indicații și contraindicații

Există un număr de situații în care testul de efort (și în special cel cardio-pulmonar) aduce informații utile (**Tabel 1**), acestea putând fi grupate în 4 mari categorii: evaluarea capacității funcționale la copiii cu boli cardiace structurale (MCC), dar și cu alte boli cronice, evaluarea ritmului cardiac (răspunsul alurii ventriculare și prezența aritmiilor la efort), evaluarea ischemiei miocardice și evaluarea simptomelor la efort care au etiologie neclară<sup>4</sup>.

Cu câteva excepții, testarea la efort este un test sigur la copil, iar pacienții cu examen clinic și traseu ECG de bază normal, asimptomatici, prezintă un risc mic de evenimente adverse. De asemenea, se consideră că au risc mic<sup>1</sup> copiii asimptomatici cu aritmie extrasistolică (inclusiv ventriculară) pe cord structural normal, copiii care sunt evaluați pentru un posibil sindrom de QT lung sau cu istoric de aritmie supraventriculară susținută fără instabilitate hemodinamică, pacienții cu leziuni cardiace congenitale nereparate sau cu defecte reziduale de tipul șunturilor stânga-dreapta, a leziunilor obstructive de tract de ejecție stâng (TEVS) sau drept (TEVD) fără obstrucție severă în repaus sau leziunile valvulare regurgitante indiferent de severitatea acestora. Copiii cu istoric de intervenții cardiace paliative nu prezintă risc mare la testarea de efort dacă nu se notează fenomene de insuficiență cardiacă decompensată, aritmii sau cianoză severă. De

asemenea, pot efectua testul de efort fără risc semnificativ copiii cu risc de ischemie miocardică, dar asimptomatici (de exemplu după intervenția de switch arterial, post corecția originii anormale a arterelor coronare sau în boala Kawasaki fără aneurisme gigante sau stenoze coronariene documentate).

Pe de altă parte, există și patologii care indică un risc ridicat (**Tabel 1**), situație în care fie nu se recomandă efectuarea testării de efort, fie, dacă se apreciază că importanța informațiilor obținute depășesc riscurile, aceasta se va efectua în mediu strict controlat, în laboratoare cu experiență, cu prezența obligatorie a medicului pe toată perioada testării. La acestea se adaugă și alte posibile impedimente de tipul infecțiilor acute, a exacerbărilor unor patologii cronice, care vor duce în general la amânarea testării.

**Tabel 1.** Indicațiile și contraindicațiile testării de efort la copil (modificat după<sup>1</sup>)

Posibile indicații pentru testarea la efort
Evaluarea semnelor sau simptomelor apărute sau agravate în timpul efortului (palpitații, durere toracică, lipotimie/sincopă etc.)
Identificarea și/sau evaluarea răspunsului anormal la efort la copiii cu patologie cardiacă (inclusiv prezența ischemiei miocardice sau a aritmiilor) sau pulmonară
Evaluarea eficacității tratamentului (medical sau chirurgical)
Evaluarea prognosticului (inițial și în timpul urmăririi)
Evaluarea nivelului de bază înaintea inițierii unei forme de reabilitare (cardiovasculară, pulmonară, musculoscheletală)
Evaluarea capacității funcționale în cazul activităților sportive recreaționale sau competiționale
Posibile contraindicații pentru testarea la efort

Contraindicații absolute
Ischemie miocardică acută, patologie inflamatorie acută miocardică sau pericardică
Leziuni obstructive severe de tract de ejeecție drept sau stâng care au indicație de corecție
Patologie cu risc înalt la testarea la efort
Hipertensiune pulmonară
Sindrom de QT lung documentat
Istoric de aritmie cu instabilitate hemodinamică
Sincopa neexplicată la efort
Cardiomiopatie dilatativă sau restrictivă cu fenomene de insuficiență cardiacă sau aritmii
Cardiomiopatie hipertrofică simptomatică, cu obstrucție moderată sau severă sau aritmii documentate
Suspiciunea de ischemie miocardică la efort
Sindromul Marfan
Pacienți cu boală pulmonară obstructivă mai mult decât moderată

Pentru o evaluare cât mai corectă și completă este de dorit să se efectueze un test de efort maximal. Testarea poate fi întreruptă însă și mai înainte, în general în 3 situații<sup>1,5</sup>:

1. Când s-au obținut suficiente date pentru diagnostic
2. Când, din motive tehnice, monitorizarea nu mai este posibilă
3. Când există semne sau simptome care indică faptul că prelungirea testului ar putea pune copilul în pericol (spre exemplu scăderea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace sau lipsa tahicardizării la efort însoțite de simptome care indică un debit cardiac insuficient (amețală, oboseală extremă), hipertensiunea arterială severă (peste 250mmHg sistolică și/sau 125mmHg diastolică), desaturare importantă (sub

90% sau cu mai mult de 10 procente față de nivelul de bază) la un pacient simptomatic, modificări ECG sugestive pentru ischemie, aritmie ventriculară care se agravează în timpul efortului (inclusiv apariția tripletelor sau a salvelor), blocurile atrioventriculare nou apărute sau agravate în timpul testului, dispnee sau tahicardie pe care copilul nu le poate tolera).

De asemenea, testul de efort se întrerupe întotdeauna la solicitarea pacientului.

### ***Testarea de efort la copilul cu malformație cardiacă congenitală***

În cazul copilului cu MCC testarea de efort (în special testul cardio-pulmonar) poate contribui la procesul de evaluare stabilind necesitatea (sau nu) a unei intervenții, poate evalua răspunsul hemodinamic după intervenție, are utilitate prognostică, ajută la stabilirea capacității funcționale și ajută în procesul de stabilire a tipului și nivelului optim de efort recomandat. Prin efectuarea activității fizice în mediu controlat poate contribui și la creșterea nivelului de încredere la acești copii, care de multe ori evită orice formă de efort fizic sau de sport.

În cazul MCC necorectate, o indicație mai frecventă este reprezentată de leziunile obstructive (în special stenoza aortică). Testul de efort trebuie să aprecieze prezența ischemiei și poate înclina balanța între corecție sau urmărire.

Pacienții cu transpoziție de vase mari<sup>6,7</sup> operați prin switch atrial pot prezenta o scădere a capacității de efort cu etiologie cel mai probabil multifactorială, manifestând de multe ori incompetență cronotropă, aritmii etc., care pot fi puse în evidență în timpul testului de efort. Parametrii hemodinamici sunt normali sau aproape normali la copiii care au beneficiat de

switch arterial, caz în care putem întâlni însă ischemie la efort.

Este de notat o posibilă utilitate a testului cardiopulmonar la pacienții cu tetralogie Fallot (ToF) operată și insuficiență pulmonară semnificativă. Capacitatea de efort în ToF operată este variabilă, de la aproape normală până la o limitare notabilă, având ca și cauze posibile insuficiența pulmonară, dilatarea semnificativă de VD, obstrucția reziduală în TEVD. Momentul optim pentru intervenție pentru valva pulmonară este încă discutat, deși există un cut-off propus (volum telediastolic indexat al VD peste 160ml/m<sup>2</sup>) obținut prin RMN cardiac<sup>8</sup>. În cazurile la limită, există dovezi că testarea de efort ar putea identifica acei pacienți care ar beneficia de corecție mai precoce<sup>9</sup>.

Pacienții cu circulație de tip Fontan prezintă o scădere progresivă a capacității de efort pe măsură ce avansează în vârstă, scăderea accentuată și/sau accelerată fiind asociată cu un prognostic mai prost<sup>4</sup>. Din acest motiv testarea cardio-pulmonară este folosită atât în evaluarea generală, cât și pentru a adresa eficacitatea diferitelor intervenții terapeutice necesare<sup>10</sup>. De notat totuși că explorarea prin testare la efort este o investigație complementară și nu înlocuiește cateterismul cardiac la acești pacienți<sup>11</sup>.

Testul de efort este indicat la pacienții cu origine anormală a arterelor coronare (din sinusul coronar opus), atât înainte de corecție pentru confirmarea sau excluderea ischemiei, cât și după<sup>12</sup>. Se mai notează utilizarea acestei investigații și în urmărirea pacienților cu origine anormală a arterei coronare stângi din artera pulmonară după efectuarea intervenției corective<sup>13</sup>.

### ***Testarea de efort la copilul cu aritmie***

Unul dintre cele mai frecvente motive pentru efectuarea testului ECG de efort la copil este

reprezentat de clarificarea cauzei simptomatologiei apărute în timpul sau imediat după efortul fizic (inclusiv a sincopei la efort fără explicație, care se încadrează însă în categoria situațiilor cu risc înalt la testare). Semnificația apariției aritmiei în timpul efortului sau în perioada de recuperare depinde de tipul acesteia.

Una dintre situațiile posibile este evaluarea copilului cu aritmie supraventriculară și simptome atribuibile acesteia în timpul efortului, atât pentru diagnostic (deși rata de diagnosticare este oricum mică<sup>14</sup>), cât și pentru evaluarea răspunsului la tratament<sup>5</sup>. Se consideră că aritmiile supraventriculare pe cord structural normal nu implică un risc cardiovascular crescut pe termen lung<sup>15</sup>. Testul de efort mai poate fi util în stratificarea riscului la copiii asimptomatici cu pre-excitație, care însă nu este recomandată înaintea vârstei de 8 ani<sup>16,17</sup>.

În ceea ce privește aritmia extrasistolice ventriculară (ESV) pe cord structural normal apărută sau accentuată la efort<sup>15</sup>, în general se apreciază că aceasta indică un risc mai mare (mai ales cele observate în perioada de recuperare<sup>18</sup>), în special pentru că se poate asocia cu ischemia miocardică (rară însă la copil)<sup>15</sup>. La adult aceasta mai poate fi legată și de prezența fibrozei intramiocardice (indiferent dacă aceasta este de cauză ischemică sau nu<sup>19</sup>) și uneori poate semnala prezența unei cardiomiopatii. Prin contrast, se apreciază că aritmia extrasistolice ventriculară care se atenuază sau chiar dispare în timpul efortului are prognostic bun, comportamentul fiind tipic pentru aritmia ESV idiopatică și benignă, în special dacă prezintă morfologie sugestivă pentru originea din tractul de ejecție<sup>12</sup>.

Există și situații cu utilitate aparte, spre exemplu testul de efort este cea mai de încredere metodă de a pune diagnosticul de tahicardie ventriculară catecolaminergică. De ase-

menea, poate ajuta în cazul suspectării unei cardiomiopatii aritmogene, punând în evidență apariția aritmiei la efort.

Testul de efort mai poate fi un instrument util în evaluarea copilului cu suspiciune de sindrom de QT lung<sup>5,17</sup> care are QT normal sau la limită pe traseul ECG de repaus, în timpul efortului putând apărea alternanța undei T sau alungirea paradoxală a intervalului QT în timpul efortului sau în perioada de recuperare.

Poate fi folosit și pentru documentarea incompetenței cronotrope după diferite intervenții chirurgicale pentru MCC sau în evaluarea copilului cu bloc atrio-ventricular congenital, în vederea stabilirii indicației de stimulare<sup>20</sup>.

### ***Testarea de efort și hipertensiunea arterială***

Testul de efort nu face parte propriu-zis dintre metodele de diagnostic al hipertensiunii arteriale (HTA), însă uneori se poate nota o creștere mai mare decât cea așteptată în timpul efortului și/sau o scădere a valorilor TA sub cele notate inițial în repaus după efort. Aceste variații sunt mai greu de cuantificat la copil, pentru că nu există studii mai cu privire la acest aspect. Se notează însă câteva încercări de definire a unor valori de referință pentru populația pediatrică, o parte sumarizate într-un review recent<sup>21,22</sup>. Pentru populația adultă există câteva publicații care sugerează un risc mai mare de a dezvolta HTA în viitor la persoanele cu reacție hipertensivă la efort<sup>23</sup>; există, de asemenea, o posibilă legătură cu riscul de evenimente cardio-vasculare ulterioare și riscul de deces<sup>24,25</sup>. În ceea ce privește populația pediatrică însă, lucrurile sunt mai puțin clare<sup>22</sup>.

O situație particulară se regăsește după corecția unei coarctații de aortă: la acești pacienți apariția unei reacții hipertensive la efort poate semnala existența unei îngustări reziduale semnificative. Frecvent se notează însă o

reacție hipertensivă în timpul testului de efort chiar fără îngustare semnificativă și în condițiile unei TA bazale normale sau bine controlate, explicațiile putând fi multiple<sup>26,27</sup>. Un astfel de rezultat la testarea la efort impune deci investigații suplimentare la copilul cu coarctație de aortă corectată anterior.

### **Aspecte practice**

În efectuarea testării de efort la copii trebuie să se țină cont de aspecte specifice ale creșterii și dezvoltării acestora. Copilul trebuie să înțeleagă explicațiile privind testul și să poată urma instrucțiunile personalului medical. Echipamentul folosit<sup>1</sup> trebuie să fie adaptat pentru vârstă și dimensiune (bandă, bare de susținere laterale și frontală, șezut pentru cicloergometru, manșete, mască facială, echipament de urgență etc.). Deși nu există un prag de vârstă universal valabil de la care se poate efectua testarea de efort, cei mai mulți specialiști apreciază că ea se poate efectua începând cu vârsta de 5-6 ani<sup>28</sup>. În interpretarea testului de efort trebuie să se țină totuși cont de faptul că pentru vârste foarte mici (sub 7 ani) datele privind valorile de referință sunt limitate<sup>29-31</sup>.

Pentru testare se pot folosi atât sisteme cu bandă, cât și cu cicloergometru, cele mai folosite fiind primele. Alegerea pe bandă oferă o evaluare mai exactă a capacității funcționale cardiorespiratorii, pentru că folosește mai multe grupe musculare; când se folosește cicloergometrul, oboseala apare în general puțin înaintea atingerii limitei superioare a capacității cardiorespiratorii de efort<sup>28,32</sup>. Cicloergometrul oferă însă avantajul monitorizării mai facile a diversilor parametri (ECG, tensiune arterială, probe de sânge etc.) și poate fi folosit și la copiii cu înălțime mai mică dacă șezutul este reglabil.

Pentru ambele tipuri de aparate există mai multe opțiuni de protocoale de testare<sup>1</sup> care pot fi grupate în 3 mari categorii: incrementale cu trepte multiple (multistage), cu creștere progresivă incrementală sau continuă și cu încărcare constantă. Indiferent de protocol, testarea este precedată de obținerea unor măsurători în repaus, apoi de o perioadă de încălzire / acomodare (warm-up) și este urmată de măsurători efectuate în perioada de recuperare după efort. Conform ghidurilor existente, protocolul trebuie ales astfel încât toleranța maximă să poată fi atinsă în aproximativ 10 minute<sup>1</sup>.

Cel mai folosit în cazul testului de efort pe bandă este protocolul Bruce, care în formatul standard presupune trepte constante cu durată de 3 minute, la finalul cărora încărcarea crește prin creșterea atât a vitezei, cât și a gradului de înclinare al benzii. Are avantajul că poate fi folosit la toate categoriile de vârstă — creșterea între trepte poate fi însă prea semnificativă, mai ales pentru copiii foarte mici. Pe de altă parte, pentru copiii foarte bine antrenați, primele trepte pot fi prea lente / prea ușoare. Există posibilitatea utilizării unui protocol Bruce modificat, cu trepte cu durată mai scurtă, sau se poate utiliza protocolul Balke, în care viteza benzii rămâne constantă crescând numai gradul de înclinare. Indiferent de tipul de protocol ales, este important să se păstreze același protocol în cazul testărilor seriate.

Pe toată perioada efectuării testului este imperativă monitorizarea adecvată a pacientului, problemele de natură tehnică fiind motiv de întrerupere al acestuia. Există referințe în literatură cu privire la dotarea minimală a laboratorului de testare la efort pentru copii și adolescenți<sup>1,2,28</sup>.

## Testul de efort cardio-pulmonar

Deși implică un cost mai ridicat, testul cardio-pulmonar aduce beneficii suplimentare pentru că oferă informații mai detaliate asupra capacității funcționale și a nivelului maxim de efort<sup>2</sup>. În plus, testul cardio-pulmonar aduce informații și asupra funcției pulmonare și a unor parametri metabolici, fiind preferat în detrimentul testului de efort standard acolo unde există această variantă, mai ales la pacientul cu patologie cardiacă congenitală. Dintre zecile de parametri măsurați, consumul maxim de oxigen (VO<sub>2</sub> maxim) are implicații prognostice semnificative, fiind utilizat spre exemplu în evaluarea pretransplant<sup>33</sup>.

## Alte tipuri de teste de stres

### *Testul de mers de 6 minute*

Pentru copiii cu limitare moderată sau severă a capacității de efort o alternativă des utilizată în practică este testul de mers de 6 minute, care are avantajul că poate fi folosit inclusiv atunci când există o patologie subiacentă semnificativă, nu neapărat de natură cardiacă (spre exemplu în cazurile de paralizie cerebrală<sup>34</sup>). O utilitate specială se regăsește în cazul copiilor cu hipertensiune pulmonară<sup>35</sup>. Spre deosebire de adult, testul poate fi mai dificil de interpretat având în vedere importanța semnificativă a dezvoltării staturo-ponderală asupra rezultatului, însă există în literatură date normative specifice pentru populația pediatrică<sup>36</sup>.

### *Teste de stres farmacologic*

În anumite situații testarea la efort nu este posibilă din diferite motive. În aceste situații se poate efectua un test de stres farmacologic (spre exemplu cu dobutamină) și de regulă pacientul va efectua concomitent fie o ecografie cardiacă de stres, fie imagistică nucleară.

Copilul trebuie atent monitorizat (ECG, tensiune arterială, apariția simptomelor de tipul durerii toracice etc.); se apreciază însă că testele de stres farmacologic sunt sigure pentru populația pediatrică<sup>1,37</sup>.

În concluzie testul de efort, în special cel cardio-pulmonar, este un test sigur și poate aduce un aport semnificativ în evaluarea copilului cu patologie cardiovasculară.

## Bibliografie

1. Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, et al. Clinical stress testing in the pediatric age group: A statement from the American Heart Association council on cardiovascular disease in the young, committee on atherosclerosis, hypertension, and obesity in youth. *Circulation*. 2006;113(15):1905-1920. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174375
2. Takken T, Bongers BC, Van Brussel M, Haapala EA, Hulzebos EHJ. Cardiopulmonary exercise testing in pediatrics. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement\_1):S123-S128. doi:10.1513/ANNALSATS.201611-912FR/SUPPL\_FILE/DISCLOSURES.PDF
3. Park MK, Salamat M. *Park's Pediatric Cardiology for Practitioners*, 7th Edition. 7th ed. Elsevier; 2020.
4. Wernovsky G, Anderson RH, Krishna K, et al. *Anderson's Pediatric Cardiology*, 4th Edition. 4th ed. (Wernovsky G, Anderson RH, Krishna K, et al., eds.). Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. <https://www.us.elsevierhealth.com/andersons-pediatric-cardiology-9780702076084.html>. Accessed February 6, 2022.
5. Massin MM. The role of exercise testing in pediatric cardiology. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(5):319-327. doi:10.1016/j.acvd.2014.04.004
6. Mahle WT, McBride MG, Paridon SM. Exercise performance after the arterial switch operation for D-transposition of the great arteries. *Am J Cardiol*. 2001;87(6):753-758. doi:10.1016/S0002-9149(00)01496-X
7. Kuebler JD, Chen MH, Alexander ME, Rhodes J. Exercise Performance in Patients with D-Loop Transposition of the Great Arteries After Arterial Switch Operation: Long-Term Outcomes and Longitudinal Assessment. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(2):283-289. doi:10.1007/s00246-015-1275-5
8. Perrone MA, Gentili F, Curione D, et al. Cardiopulmonary exercise testing in repaired tetralogy of Fallot patients: correlation with the level of physical activity and cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Hear J Suppl*. 2021;23(Supplement\_G). doi:10.1093/eurheartj/suab133.016
9. Garcia Bras P, Sousa L, Mano T, et al. Cardiopulmonary exercise testing in repaired tetralogy of Fallot: a valuable tool for pulmonary regurgitation severity assessment. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(Supplement\_1). doi:10.1093/eurjpc/zwab061.122
10. Udholm S, Aldweib N, Hjortdal VE, Veldtman GR. Prognostic power of cardiopulmonary exercise testing in Fontan patients: A systematic review. *Open Hear*. 2018;5(1):e000812. doi:10.1136/openhrt-2018-000812
11. Shahid R, Zahka KG, Suntharos P. Correlation between cardiopulmonary exercise testing parameters and invasive hemodynamic parameters in Fontan population. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(8):948. doi:10.1016/s0735-1097(23)01392-x
12. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2020;42(1). doi:10.1093/eurheartj/ehaa605
13. Paridon SM, Farooki ZQ, Kuhns LR, Arciniegas E, Pinsky WW. Exercise performance after repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Circulation*. 1990;81(4):1287-1292. doi:10.1161/01.CIR.81.4.1287
14. Culjak A, Houghton K, Sanatani S, DeSouza A, Armstrong K. The Diagnostic Yield of the Exercise Stress Test in Children with Exercise-Related Symptoms. *Paediatr Child Health*. 2019;24(Supplement\_2):e2-e2. doi:10.1093/pch/pxz066.004
15. Arruda-Olson AM, Chareonthaitawee P, Askew JW, Hlatky MA. Prognostic features of stress testing in patients with known or suspected coronary disease. *UpToDate*. 2022. [https://www.uptodate.com/contents/prognostic-features-of-stress-testing-in-patients-with-known-or-suspected-coronary-disease?sectionName=Atrial arrhythmias&topicRef=1494&anchor=H8&source=see\\_link#H8](https://www.uptodate.com/contents/prognostic-features-of-stress-testing-in-patients-with-known-or-suspected-coronary-disease?sectionName=Atrial%20arrhythmias&topicRef=1494&anchor=H8&source=see_link#H8). Accessed May 12, 2023.
16. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC) Developed in collaboration with the Association. *Eur Heart J*. 2020;41(5):655-720. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ467
17. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262
18. Lee V, Perera D, Lambiasi P. Prognostic significance of exercise-induced premature ventricular complexes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart Asia*. 2017;9(1):14. doi:10.1136/heartasia-2016-010854
19. Brunetti G, Graziano F, Cavigli L, et al. Reproducibility of ventricular arrhythmias at exercise testing for prediction of non-ischaemic left ventricular scar in athletes. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(2):107-116. doi:10.1093/EURJPC/ZWAC224
20. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization ther-



- apy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-3520. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB364
21. Nordlinder JH, Ekström M, Brudin L, et al. Paediatric reference values for the work rate-indexed systolic blood pressure response during exercise. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(8):e283-e285. doi:10.1093/EURJPC/ZWAC023
  22. Alvarez-Pitti J, Herceg-Čavrak V, Wójcik M, et al. Blood pressure response to exercise in children and adolescents. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:2766. doi:10.3389/fcvm.2022.1004508
  23. Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C, Ljungman C, Mehlig K, Manhem K. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. *J Hum Hypertens*. 2012;26(12):691-695. doi:10.1038/jhh.2011.99
  24. Schultz MG, Otahal P, Cleland VJ, Blizzard L, Marwick TH, Sharman JE. Exercise-induced hypertension, cardiovascular events, and mortality in patients undergoing exercise stress testing: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2013;26(3):357-366. doi:10.1093/AJH/HPS053
  25. Perçuku L, Bajraktari G, Jashari H, Bytyçi I, Ibrahim P, Henein MY. Exaggerated systolic hypertensive response to exercise predicts cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Polish Arch Intern Med*. 2019;129(12):855-863. doi:10.20452/pamw.15007
  26. Hauser M. Exercise blood pressure in congenital heart disease and in patients after coarctation repair. *Heart*. 2003;89(2):125-126. doi:10.1136/heart.89.2.125
  27. Madueme PC, Khoury PR, Urbina EM, Kimball TR. Predictors of exaggerated exercise-induced systolic blood pressures in young patients after coarctation repair. *Cardiol Young*. 2013;23(3):416-422. doi:10.1017/S1047951112001114
  28. Pivarnik JM, Coe DP. Exercise testing in children and adolescents: Principles and clinical application. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/exercise-testing-in-children-and-adolescents-principles-and-clinical-application>. Published 2022. Accessed May 9, 2023.
  29. Blais S, Barbari J, Counil FP, Dallaire F. A Systematic Review of Reference Values in Pediatric Cardiopulmonary Exercise Testing. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(8):1553-1564. doi:10.1007/S00246-015-1205-6
  30. Blanchard J, Blais S, Chetaille P, et al. New Reference Values for Cardiopulmonary Exercise Testing in Children. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(6):1125. doi:10.1249/MSS.0000000000001559
  31. Poosala A, Nederend M, Erdi J, Pillau S, Allison TG, Clinic M. Normative reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy children and adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(9):1401. doi:10.1016/S0735-1097(22)02392-0
  32. Krahenbuhl GS, Skinner JS, Kohrt WM. Developmental aspects of maximal aerobic power in children. *Exerc Sport Sci Rev*. 1985;13(1):503-538. doi:10.1249/00003677-198500130-00015
  33. 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 Hear Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23. doi:10.1016/j.healun.2015.10.023
  34. Maher CA, Williams MT, Olds TS. The six-minute walk test for children with cerebral palsy. *Int J Rehabil Res*. 2008;31(2):185-188. doi:10.1097/MRR.0b013e32830150f9
  35. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
  36. Mylius CF, Paap D, Takken T. Reference value for the 6-minute walk test in children and adolescents: a systematic review. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(12):1335-1352. doi:10.1080/17476348.2016.1258305
  37. Cifra B, Dragulescu A, Border WL, Mertens L. Stress echocardiography in paediatric cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(10):1051-1059. doi:10.1093/ehjci/jev159