

## ACTUALITĂȚI ÎN CARDIOLOGIE

### Terapia infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST la pacienții cu prezentare tardivă sau care nu sunt eligibili pentru terapia de reperfuzie

În era în care se utilizează pe scară largă PCI și tromboliza, Registrul German MITRA (*Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction*) raportează faptul că 42,2% din pacienții cu STEMI prezentați în primele 48 de ore de la debut, nu au primit terapie de reperfuzie. Registrul Francez, în anul 2000, arată că 53% din pacienții cu STEMI prezentați în primele 5 ore de la debut nu au primit terapie de reperfuzie, iar în studiul EHS, doar 56% dintre pacienți au primit terapie de reperfuzie (35% fibrinolitice și 21% PCI). Există numeroase date care arată că un procent destul de mare dintre pacienții cu STEMI eligibili pentru terapie de reperfuzie nu au primit (registrul ACOS 28,3%; studiul TETAMI 28,6%; registrul GRACE, în 2006 33%; studiul OASIS 6-23,7%). Se ridică întrebarea de ce atât de mulți pacienți cu STEMI prezentați în primele 12 ore de la debut, nu au primit terapie de reperfuzie?

Atât reperfuzia spontană cât și contraindicațiile trombolizei și/sau ale reperfuziei mecanice, se numără printre aceste situații clinice, dar ele sunt în număr foarte mic.

Reperfuzia spontană are o incidență foarte variată (4-57%) în diferite raportări. Într-un studiu, dintre 710 pacienți cu STEMI eligibili pentru reperfuzie, reperfuzia spontană, definită ca diminuarea cu mai mult de 70% a supradenivelării de segment ST față de traseul inițial, s-a observat la 22% dintre pacienți, iar prognosticul acestora a fost mai bun cu o incidență scăzută a mortalității la 30 de zile, a fenomenelor de insuficiență cardiacă și a recurenței SCA.

Contraindicațiile absolute și relative ale terapiei fibrinolitice sunt bine definite în ghidurile actuale, iar incidența acestora este rar relatată în ghiduri, dar probabil incidența este mică. În studiul TETAMI, un procent de 1,4% din pacienții eligibili pentru fibrinoliză nu au primit acest tip de tratament datorită contraindicațiilor absolute și 2,6% datorită celor relative.

În 2002, în registrul GRACE, o serie de patru factori au fost găsiți responsabili pentru procentajul mare de pacienți eligibili dar care nu au primit terapia fibrinolică: vârsta >75 ani, insuficiența cardiacă congestivă cunoscută, infarct miocardic în antecedente, sau by-pass

aortocoronarian în antecedente. Alte variabile au fost sexul feminin, diabetul zaharat și prezentarea tardivă.

**Vârsta.** Studiul EXTRACT-TIMI 25 a arătat siguranța în folosirea terapiei trombolitice la pacienții vârstnici, atât timp cât se ajustează doza de anticoagulant (hemoragii intracraniene 1,6% enoxaparina vs 1,7% UFH), iar într-un studiu japonez în care s-au înrolat pacienți cu STEMI cu vârste între 75-85 ani, rata hemoragiilor cerebrale a fost similară în grupul tratat cu fibrinolitice vs grupul tratat conservator.

**Sex.** Câteva studii au sugerat subutilizarea terapiei de reperfuzie la femei, registrul MITRA arătând că doar 48,6% din femei au primit trombolitic vs 62,5% dintre bărbații cu STEMI. Studiile au arătat că de fapt nu sexul feminin per se determină subutilizarea terapiei de reperfuzie ci mai degrabă creșterea probabilității mai mari la femei de a se prezenta mai târziu și de a avea simptome atipice.

**Comorbidități.** Studiile au arătat că pacienții ce prezintă comorbidități, primesc într-un procent mai mic tratament trombolitic, deși ei ar putea beneficia cel mai mult de pe urma acestuia (mortalitatea la un an fiind redusă cu 53%).

**Prezentarea >12 ore de la debut.** La pacienții care se prezintă între 12-24 ore de la debut, a căror simptomatologie este diminuată și sunt stabili hemodinamic și electric, ghidurile actuale nu recomandă încercarea de reperfuzie mecanică imediată sau farmacologică.

Pentru tratamentul pacienților cu STEMI cu prezentare tardivă, evaluarea clinică și stratificarea riscului prezintă elemente cruciale ghidând alegerea intervenției terapeutice. În prezența unei instabilități hemodinamice și electrice, sau prezența simptomatologiei, este de luat în considerare strategia de reperfuzie prin PCI primar, terapie aprobată și de ghidurile actuale.

Terapia farmacologică non-litică la acești pacienți este bine stabilită de ghiduri, indiferent de prezența terapiei de reperfuzie sau absența acesteia. Inițierea rapidă a dublei terapii antiagregante (aspirina și tienopiridine) reduce mortalitatea și evenimentele cardiovasculare ulterioare (COMMIT). Anticoagularea cu LMWH la pacienții fără terapie de reperfuzie aduce un beneficiu asupra mortalității, iar fondaparina reduce *end-point*-ul compozit pe mortalitate și reinfarctare, fără a crește riscul de sângerări (OASIS-6). Atât inhibitorii enzimei

de conversie cât și statinele se adminstrează la pacienții fără terapie de reperfuție având un beneficiu asupra ratei mortalității dovedite în studii (GISSI-3, SMILE) Marc Cohen, MD, Catalin Boiangiu, MD, Mateen Abidi, MD Newark, *New Jersey-Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Who Present Lateor Are Ineligible for Reperfusion Therapy*; JACC, 2009 (R.S.)

### **Eficacitatea și siguranța folosirii DES în dezobstrucția ocluziilor coronariene cronice**

Scopul studiului a fost să compare eficacitatea și siguranța folosirii stenturilor active farmacologic (DES) și a stenturilor metalice (BMS) în dezobstrucția ocluziilor cronice totale (CTO). Scopul acestei metaanalize a fost să compare rezultatele implantării DES și BMS în studii clinice randomizate sau nerandomizate (RCT/nonRCT).

Metoda consta în evaluarea diverselor studii în care se compară DES și BMS la pacienții cu CTO. *End-point*-urile primare au fost decesul, infarctul miocardic, revascularizarea vaselor țintă (TVR), MACE (evenimente adverse cardiovasculare majore) și tromboza de stent (ST).

S-au căutat studii din perioada ianuarie 2002-mai 2009 și s-au selectat cele care raportau o comparație directă între DES (sirolimus sau paclitaxel) și BMS în dezobstrucția CTO și includeau date de urmărire clinică sau angiografică la mai mult de 6 luni după implantarea stentului. Studiile au fost clasificate în patru categorii: 1) nerandomizate, pacienții fiind nerandomizați în alegerea DES sau BMS; 2) studii cohortă retrospective; 3) studii istoric controlate; 4) studii clinice randomizate, categoriile 1, 2 și 3, fiind incluse în studii clinice non-randomizate.

Meta-analiza cuprinde un număr de 4.394 pacienți (2.000 cu BMS, 2390 DES). Majoritatea pacienților au avut în medie o durată a ocluziei peste 12 săptămâni, media de timp a urmăririi angiografice fiind de 6 luni. Dintre studiile care au folosit DES, opt studii au fost cu sirolimus, două studii cu paclitaxel și patru studii atât sirolimus cât și paclitaxel. Durata minimă a terapiei duale antiagregante plachetare (aspirina și clopidogrel) a fost de 3 luni la cei cu DES-sirolimus și 6 luni la DES-paclitaxel.

Evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) au fost raportate în toate studiile, 9 dintre ele raportând, reducerea semnificativă a acestora la pacienții cu DES. Incidența infarctului de miocard a fost raportată în 11 dintre aceste studii aceasta fiind de 1,95% în grupul cu DES și 3,36% în grupul cu BMS.

Treisprezece studii au arătat că incidența decesului în grupul cu DES a fost de 4,09% și de 4,62% în grupul cu BMS, neexistând diferență statistic semnificativă între studii. Zece studii au raportat restenoza documentată angiografic, cu un procent de 10,65% în grupul cu DES și 36,83% în grupul cu BMS, în timp ce reocluzia în stent a fost raportată în 2,97% din cazuri în grupul cu DES și 10,35% în grupul cu BMS. Incidența trombozei de stent a fost de 1,28% în grupul cu DES și 0,39% în grupul cu BMS, fiind menționate 4 cazuri de tromboză acută în stent și 5 cazuri de tromboză tardivă în grupul cu DES.

Această metaanaliză relevă faptul că atunci când sunt comparate DES și BMS la pacienții cu ocluzii cronice totale, procentul de evenimente adverse majore cardiovasculare este semnificativ mai mic în grupul cu DES, beneficiul fiind chiar și la 3 ani de urmărire a pacienților. De asemenea, s-a constatat o rată semnificativ mai mică de restenoze și reocluzii în grupul cu DES, dar cu un procent mai mare de tromboză de stent în același grup.

Câteva aspecte particulare care merită atenție în dezobstrucția CTO sunt absența absolută a celulelor endoteliale și expunerea componentelor plăcii la stent, prezența invariabilă a circulației colaterale și necesitatea frecventă de stentare a unor lungi segmente de coronare. Câteva dintre acestea au fost propuse în era BMS pentru a explica rata mare de restenoză asociată cu implantarea BMS. Câteva dintre acestea pot rămâne nefavorabile și în era DES în condițiile realizării endotelizării și a acoperirii de către neointimă, o problemă majoră fiind tromboza tardivă de stent.

În concluzie, metaanaliza dovedește o semnificativă evidență a scăderii MACE, TVR, restenoză și reocluzie în grupul cu DES, fără a crește incidența decesului sau a infarctului de miocard, deși există o tendință către o mai mare rată de tromboză de stent observată în același grup, însă sunt nevoie de mai multe anchete pentru a confirma acest lucru.

*Occlusion Recanalization: A Systematic Review and Meta-Analysis Efficacy and Safety of Drug-Eluting Stents in Chronic Total Coronary* – Nieves Gonzalo, Eulogio García, Rosana Hernández, and Carlos Macaya Cano, Juan G. del Angel, Fernando Alfonso, Pilar Jimenez, Camino Bañuelos, Humberto J. Colmenarez, Javier Escaned, Cristina Fernández, Liliana Lobo, Sara – J. Am. Coll. Cardiol. 2010;55;1854-1866, j.jacc, 2009 (R.S.)

### **Detectarea pacienților la risc de sincopă cu SCORUL ROSE**

Sincopa apare în situații clinice frecvente, având etiologii diferite și grade de risc variabile, ce pune problema stratificării riscului în departamentele de urgență.

Scopul acestui studiu este validarea unei conduite practice de stratificare a riscului de mortalitate și de apariție de evenimente grave la o lună după apariția sincopei. Este un studiu monocentric, prospectiv și observațional ce a inclus pacienți cu vârsta >16 ani prezentați la serviciu de urgență pentru sincopă. Studiul a fost efectuat pe o cohortă de 550 pacienți și validat pe o altă cohortă de 550 pacienți. În prima cohortă au fost raportate 40 (7,3%) decese și/sau evenimente grave (infarct miocardic, tulburări de ritm, embolie pulmonară, accident vascular cerebral) în interval de o lună de la apariția sincopei. Criteriile predictive pentru asemenea evenimente - ce au permis definirea scorului ROSE - au fost: BNP (*brain natriuretic peptid*) > 300 pg/ml (OR: 7,3); detecția de sângerări oculute în scaun (OR: 13,2); Hb <90 g/l (OR: 6,7); saturație arterială în O<sub>2</sub> <94% (OR: 2,8); prezența undei Q pe ecg inițială (OR: 2,8).

În cohorta de validare au fost raportate 39 (7,1%) decese și/sau evenimente grave. Scorul Rose are o sensibilitate de 87,2%, specificitate de 65,5% și o valoare predictivă negativă de 98,5%. Creșterea numai a BNP-ului a reprezentat un major predictor de evenimente serioase cardiovasculare (8 din 22 evenimente, 36%) și de decese de toate cauzele (8 din 9 decese, 89%). În concluzie, studiu precizează că scorul ROSE are o sensibilitate excelentă și o valoare predictivă negativă în identificarea pacienților cu sincopă cu risc crescut.

(Matthew J. Reed, David E. Newby, Andrew J. Coull, Robin J. Prescott, Keith G. Jacques, Alasdair J. Gray, MB - *The ROSE (Risk Stratification of Syncope in the Emergency Department) Study* - J Am Coll Cardiol 2010;55: 713-21 (M.R.)

### Biomarkeri în boala arterială periferică

Prevalența bolii arteriale periferice (PAD), evaluată prin folosirea indicelui gleznă-braț (ABI), a fost estimată între 10-20% la pacienții peste 65 ani. Simptomatologia este reprezentată de durere la nivelul membrelor inferioare la mers, reducerea capacității funcționale și a calității vieții, crescând riscul de boli cardio-vasculare cum ar fi infarctul de miocard, accidentul vascular cerebral, anevrism de aortă rupt. Acest risc îl au și pacienții chiar fără simptomatologie. Tratamentul agresiv medical, scade mortalitatea și morbiditatea, prin folosirea inhibitorilor de enzimă de conversie, agenților antiplachetari și statină, însă din păcate, boala periferică arterială este subdiagnosticată și fără tratament optimal.

În comparație cu angiografia, indicele gleznă-braț, detectează leziuni semnificative cu o sensibilitate de 80-

95% și o specificitate de 95-100%, chiar mai mult, ABI având un rol de factor predictiv independent. Screening-ul cu indicele gleznă braț este recomandat de majoritatea forurilor medicale, mai ales la pacienții cu risc înalt (pacienții sub 50 de ani, diabetici, care au încă un factor de risc aterosclerotic, pacienții cu vârsta între 50-69 ani cu istoric de diabet zaharat și fumători, pacienții peste 70 ani cu durere la mers și ischemie cardiacă și cei cu artere periferice cu puls slab). În ciuda evidențelor ce subliniază valoarea indicelui gleznă-braț, totuși existența o rezistență în a-l adopta ca factor de screening.

În acest context, s-au căutat noi biomarkeri ce pot fi evidențiați în boala arterială periferică. Cea mai descurajantă problemă este diversitatea mare a proteinelor, procesul de descoperire fiind pus în dificultate de faptul că cele mai multe 22 de proteine cum sunt albumina și imunoglobulinele, reprezintă 99% din totalul masei proteomului. O altă problemă importantă este confuzia acestor markeri cu medicația sau cu boli asociate. De exemplu, boli renale sau hepatice pot influența metabolizarea sau eliminarea biomarkerului.

Cu toate acestea, numărul biomarkerilor descoperiți este în continuă creștere.

Un număr de biomarkeri au fost asociați cu boala arterială periferică precum citokine (CRP), chemokine, markeri ai disfuncției endoteliale (ADMA), mediatori ai angiogenezei (VEGF), lipoproteine (LDL ox, lipoproteina (a)), homocisteina, trombomodulina, D-dimeri, TPA, PAI-1, dar niciunul nu a fost demonstrat a fi specific pentru PAD.

Într-un studiu în care s-a folosit ca tehnică spectroscopia masei (MS), s-a dovedit că la pacienții cu boală periferică arterială nivele de beta2 microglobulină au fost crescute semnificativ, fiind considerat un nou biomarker în această afecțiune. De asemenea, un biomarker adițional a fost cistatinul C.

Cercetarea noilor biomarkeri este în dezvoltare datorită tehnologiei avansate și a bioinformaticii. Pentru a fi clinic folositor, un biomarker ar trebui să fie ușor de măsurat și să ne furnizeze diagnosticul aducând astfel informații și despre prognostic.

*Biomarkers of Peripheral Arterial Disease* - John P. Cooke, and Andrew M. Wilson J. Am. Coll. Cardiol 55;2017 -2023. 2010 (R.S.)

Rubrică realizată de **dr. Mihaela Rugină (M.R.), dr. Raluca Sândică (R.S.)**