

VIEWPOINT: Acute cardiovascular care

ГЛЕДНА ТОЧКА: Спешните състояния в кардиологията

СЪРДЕЧНО-СЪДОВАТА МЕДИЦИНА ПРЕЗ 2022 Г: НАЙ-ДОБРИТЕ
10 СТАТИИ ЗА СПЕШНИТЕ СЪСТОЯНИЯ В КАРДИОЛОГИЯТА
И ИСХЕМИЧНАТА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО*

THE YEAR IN CARDIOVASCULAR MEDICINE 2022: THE TOP 10
PAPERS IN ACUTE CARDIAC CARE AND ISCHAEMIC HEART DISEASE

Susanna Price¹†**, Juan Carlos Kaski²†, Rasha Al-Lamee³, William E Boden⁴, Kurt Huber⁵,
Jason N Katz⁶, Konstantin Krychtiuk^{7,8}

¹Royal Brompton & Harefield Hospitals, Guys' and St Thomas' NHS Foundation Trust and National Heart & Lung Institute, Imperial College, Sydney St, London SW3 6NP, UK

²Molecular and Clinical Science Research Institute, St George's, University of London, London, UK

³National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK

⁴VA Boston Healthcare System, Boston University School of Medicine and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

⁵Department of Cardiology and Intensive Care Medicine, Clinic Ottakring and Sigmund Freud University, Medical School, Vienna, Austria

⁶Cardiac Intensive Care Unit, Duke University, Durham, NC, USA

⁷Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, USA

⁸Department of Internal Medicine II – Division of Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria



*РЕПУБЛИКАЦИЯ на статията: // REPUBLICATION of the article: Price S, Kaski J, Al-Lamee R et al. THE YEAR IN CARDIOVASCULAR MEDICINE 2022: THE TOP 10 PAPERS IN ACUTE CARDIAC CARE AND ISCHAEMIC HEART DISEASE. Eur Heart J, 2023;44(6),445-447, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac811> – с разрешение на: // with permission of: Oxford University Press

** Автор за кореспонденция: / Corresponding author. Tel: +44 2073528121, Fax: +44 2073528526, e-mail: s.price@rbht.nhs.uk

† Първите двама автори са съвместни първи автори

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY 4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Статиите, обсъдени в този материал, предоставят данни, които могат да повлияят на бъдещите изследвания и поведение при пациенти с исхемична болест на сърцето и тези от тях, които се нуждаят от спешна помощ.

Предефиниране на спешното състояние и нови подходи за заслепяване и рандомизация на пациентите

Пандемията от COVID-19 коренно промени подходите към изследването на спешните състояния. Статия [1] на световни лидери в областта на спешните състояния и интензивна грижа предлага изместване на изследователския фокус от традиционната рамка, базирана на съот-ветния синдром, към разбиране и справяне с патофизиология на спешните състояния и възп-риемане на концепцията за персонализирана медицина. Учейки се от онкологията/сърдечно-съдовата медицина, авторите допълнително подчертават, че различните увреждания могат да споделят определени биологични механизми и различните пациенти могат да реагират по различен начин на уврежданията. Освен това авторите предлагат обединяването на биологични характеристики на пациентите (клинични, биомаркери, физиологични, образни, както и геномно, транскриптомно, протеомно и метаболомно профилиране) с използването на автономно машинно обучение за откриване на подтипове и контролирано машинно обучение за идентифициране на допълнителни потенциални биомаркери. В заключение, дефиницията на представляващо интерес физиологично състояние и свързаните с него прогнозни биомаркери биха представлявали „лечима характеристика“, която след демонстриране на ефикасност в клинични изпитвания да бъде въведена в клиничната практика за поведение при болните в критично състояние. Тези нови концепции променят основите, върху които се основават всички предишни изследвания в областта и формират основата за промяна на парадигмата в специалността.

Друго предизвикателство в клиничните изследвания при спешните състояния е двойнослепото рандомизиране. Клиничното проучване BOX 2 [2] (Blood-Pressure Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest trial) демонстрира механизъм, чрез който бъдещи проучвания, използващи измерими физиологични променливи, могат да бъдат ефективно рандомизирани и заслепени, което има потенциал да промени изцяло научния подход в областта. Използвайки факторен дизайн 2 на 2, изследователите в проучването BOX оценяват ефектите от промененото целево средно артериално кръвно налягане от 63 спрямо 77 mm Hg при 789 възрастни индивиди в кома, реанимирани след извънболнично настъпил сърдечен арест. Независимо от резултатите от изследването, че няма разлика в смъртността или в изписването с оценка на мозъчната функция 3/4 в рамките на 90 дни между двете групи, практическото значение на това изследване е интелигентният подход, чрез който лекуващите екипи са заслепени за стойностите на таргет-ното кръвно налягане. В проучването, устройствата за следене на кръвното налягане са произволно настроени да показват $\pm 10\%$ от целевото АН (70 mm Hg). Оказва се, че ефективното заслепяване е ключът към избягване на влияещите фактори.

Стратегии за антикоагуланта терапия при остра механична циркулаторна/хемодинамична подкрепа

Все по-често пациентите с кардиогенен шок се лекуват с остра механична циркулаторна подкрепа, съпроводено от висок риск от летално кървене или тромбоза. В своя state-of-the-art обзор Vandembriele и сътр. [3] задълбочено дискутират стратегиите за антикоагулация при остра механична циркулаторна подкрепа, включително кардиогенен шок, индуциран от остър мио-карден инфаркт, изискващ допълнителна двойна антиагрегантна терапия, и недостатъците на разчитането единствено на активираното парциално тром-

бопластиново време (АРТТ). Авторите предоставят практически алгоритъм за оптимален антикоагулационен мониторинг и насоки за лечение, базиран на комбинирани измервания на АРТТ и anti-Xa, като обсъждат още сприването с усложненията поради настъпило кървене.

Ролята на клоналната хематопоеза с неопределен потенциал като рисков фактор при кардиогенен шок

Кардиогенният шок остава една от най-смъртоносните прояви на сърдечно-съдовите заболявания. Проучвания, показващи висока честота на клоналната хематопоеза с неопределен потенциал (clonal hematopoiesis of indeterminate potential – CHIP) при пациенти с кардиогенен шок и влошени клинични резултати, предполагат потенциална роля на този маркер за стратификацията на риска при кардиогенен шок. CHIP описва сравнително често срещано явление при възрастни индивиди, при което мутации в хематопоезичните стволови клетки водят до селективно клонално разрастване (с честота на алелите ≥ 0.02). В допълнение към ролята му като рисков фактор за хематологични злокачествени заболявания и за атеросклероза, две проучвания описват потенциална роля на CHIP при кардиогенен шок [4, 5]. В клиничното проучване CULPRIT-SHOCK (Culprit Lesion Only PCI срещу Multivessel PCI in Cardiogenic Shock trial), което включва 446 пациенти с кардиогенен шок, варианти на CHIP са описани при 29% от пациентите, които са били по-възрастни, с по-тежка болест и изразена възпалителна активност [4]. Важно е да се отбележи, че CHIP се свързва с по-лоши клинични резултати. Второ проучване, включващо 686 пациенти със сърдечна недостатъчност ($n = 345$) или кардиогенен шок ($n = 341$), демонстрира по-висока честота на CHIP при пациенти с кардиогенен шок, което е асоциирано с намалена преживяемост [5]. Необходими са допълнителни изследвания, за да се проучи

дали тези открития са предпоставка за нова таргетна терапия.

Напредък в диагностиката и лечението на хронични коронарни синдроми

Все по-често неинвазивната компютърна коронарна томографска ангиография (computed coronary tomography angiography – CCTA) или си съперници, или измества инвазивната коронарна ангиография (invasive coronary angiography – ICA) за откриване на ограничаващи кръвотока коронарни стенози. Наскоро публикуваното проучване DISCHARGE (The Diagnostic Imaging Strategies for Patients with Stable Chest Pain and Intermediate Risk of Coronary Artery Disease trial) сравнява CCTA с ICA като първоначална образна диагностична стратегия при 3561 пациенти със стабилна стенокардия и междинна предтестова вероятност за обструктивна коронарна артериална болест [6]. Не се установява значима разлика между CCTA и ICA в съставната първична крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда или нефатален инсулт, при средно 3.5-годишно проследяване, докато честотата на основните усложнения, свързани с процедурата, е по-ниска при първоначална стратегия, включваща CCTA. Така резултатите от проучването DISCHARGE потвърждават, че CCTA е подходяща алтернатива на ICA при пациенти с коронарна артериална болест и стабилна стенокардия.

Инвазивно спрямо консервативно лечение на пациенти с обструктивна коронарна артериална болест и левокамерна дисфункция

Предложени са стратегии за реваскуларизация, в добавка към оптималната медикаментозна терапия, с цел възстановяване на ремоделирането на лявата камера и подобряване на клиничните резултати. Две основни изпитвания са насочени към тази популация, използвайки или коронарен артериален байпас (coronary artery bypass graft – CABG), или перкутанна

коронарна интервенция – ПКИ (percutaneous coronary intervention – PCI), а именно проучването STICH (Surgical Treatment for Ischaemic Heart Failure), а тази година и проучването REVIVED (Revascularization for Ischaemic Ventricular Dysfunction) [7]. И двете изпитвания включват пациенти с левокамерна фракция на изтласкване (ejection fraction – EF) < 35% и обструктивна коронарна артериална болест. В проучването REVIVED значима коронарна артериална болест и жизнеспособен миокард в най-малко четири сегмента са били критерии за всички включени в изследването лица, с цел да се увеличи максимално ползата от ПКИ. Първичната крайна точка в проучването REVIVED е комбинация от смъртност по всякаква причина или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност (CH) и изисква ревакуларизацията да бъде насочена към функционалното възстановяване. И двете изпитвания използват високи нива на оптимална медикаментозна терапия с ≥ 90% придържане към терапията. Честотата на първичните събития в проучването REVIVED е 38% при годишна честота на смърт или CH от 11.1%, подобно на 11.6% годишно в проучването STICH. Коронарният артериален байпас заедно с оптималната медикаментозна терапия не намаляват общата смъртност в сравнение с оптимална медикаментозна терапия самостоятелно за 5 години в проучването STICH, но го постигат на 10-ата година. В проучването REVIVED няма разлики между приложение на ПКИ заедно с оптимална медикаментозна терапия и оптимална медикаментозна терапия самостоятелно нито по отношение на първичния съставен резултат, нито за вторичните резултати. Въпреки високото разпространение на многокловата коронарна болест на миокарда, която поддържа жизнеспособен миокард и успешното стентирание на всички стенози при 71% от пациентите, ПКИ не води до значително намаляване на сърдечно-съдовите събития. Средното проследяване в проучването REVIVED е само 41 месеца, а дали удълженото проследяване може да покаже

полза от по-късно настъпила смърт (както в проучването STICH) изисква бъдещ анализ.

Оценка на прогнозата при исхемична болест на сърцето и откъд – ролята на коронарния резерв

Въпреки че е неспецифичен маркер за нарушение в регулацията на коронарния кръвоток, коронарният резерв (coronary flow reserve – CFR) се очертава като прогностичен маркер за сърдечно-съдов риск. Метаанализ, включващ 79 проучвания (59 740 пациенти), проведен от Kelshiker и сътр. [8] показва, че намаленият CFR (≤ 2) е свързан с повишен риск от смърт или сериозни нежелани коронарни събития. Проучването включва широк кръг от групи пациенти като 19% (n = 10 848) не са имали обструктивна или ограничаваща кръвотока коронарна артериална болест и са били без анамнеза за кардиомиопатия, сърдечна трансплантация или аортна стеноза. Въпреки своите ограничения, в т.ч. висока хетерогенност на изследването и различни методи, използвани за измерване на CFR, резултатите са категорични, а именно, че CFR е маркер за смъртност от всякаква причина и неблагоприятни сърдечно-съдови резултати. Необходимо е обаче CFR или еквивалентни методи да бъдат тествани в големи проспективни клинични изпитвания. CFR самостоятелно или в комбинация с други установени рискови маркери може да бъде важен за рисковата стратификацията на пациентите и персонализираните терапевтични интервенции.

Инвазивна коронарна физиология като фактор за провеждане на миокардната ревакуларизация

Изследователите в проучването SYNTAX II (SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery II trial) предполагат, че подобреният подбор на пациенти (SYNTAX score II) и използването на текущата най-добра практика на ПКИ биха подобрили клиничните резултати при пациенти с трисъдова коронарна болест спрямо проучване-

то SYNTAX I. В това отворено проучване с едно рамо, използващо SYNTAX score II при 454 пациенти, еднакво подходящи за ПКИ или коронарен артериален байпас, 5-годишното проследяване (на 98% от пациентите) показва значително по-ниска честота на големи сърдечно-съдови и церебрални събития в сравнение с резултатите, получени от SYNTAX I [9], включително по-ниска честота на смърт по всякаква причина (главно сърдечно-съдова смърт), по-ниска честота на миокарден инфаркт, реваскуларизация и тромбоза на стента. Важно е да се отбележи, че няма разлика в резултатите, когато кохортата SYNTAX II е сравнена с кохортата SYNTAX I, предварително определена за коронарен артериален байпас. Въпреки че резултатите са важни, трябва да се подчертае, че това е рандомизирано проучване с историческа контролна група. Друго важно рандомизирано контролирано проучване FAME 3 (Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation), оценява дали ПКИ, извършеното според FFR (fractional flow reserve), при пациенти с трисъдова коронарна болест няма да бъде по-добро от коронарен артериален байпас при първичната съставна крайна точка сърдечно-съдова смърт, инфаркт на миокарда, инсулт или повторна реваскуларизация на 1-вата година [10]. 1500 пациенти са рандомизирани в 48 центъра за ПКИ, водена от FFR, спрямо коронарен артериален байпас. Основните резултати са, че ПКИ, ръководена от FFR, не води до по-лоши резултати спрямо коронарния артериален байпас. Това е изненадващ резултат за мнозина, особено с оглед на резултатите от изпитването SYNTAX II. Възможно ли е несъответствието между двете изпитвания да се обясни с факта, че повечето пациенти, включени във FAME 3, са имали междинен или висок SYNTAX скор и интраваскуларна образна методика при ПКИ е използвана само при 12% от пациентите в проучването FAME 3 спрямо 84% в проучването SYNTAX II? Предполагат се също разлики в уменията на операторите, оперативните техники и ефективността

на медикаментозното лечение. А може би изпитването SYNTAX II неудачно сравнява съвременната ПКИ практика с оста-рjалата практика за коронарен артериален байпас или нито една от горните хипотези не е вяр-на? Времето ще покаже дали FAME 3 може да повлияе на препоръките и да промени клинич-ната практика.

Библиография

1. Maslove DM, Tang B, Shankar-Hari M, Lawler PR, Angus DC, Baillie JK, et al. Redefining critical illness. *Nat Med* 2022;28:1141-1148.
2. Kjaergaard J, Moller JE, Schmidt H, Grand J, Mølstrøm S, Borregaard B, et al. Blood-pressure targets in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 2022;387:1456-1466.
3. Vandenbrielle C, Arachchilage DJ, Frederiks P, Giustino G, Gorog DA, Gramegna M, et al. Anticoagulation for percutaneous ventricular assist device-supported cardiogenic shock: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1949-1962.
4. Bohme M, Desch S, Rosolowski M, Scholz M, Krohn K, Buttner P, et al. Impact of clonal hematopoiesis in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1545-1556.
5. Scolari FL, Abelson S, Brahmabhatt DH, Medeiros JJF, Fan CS, Fung NL, et al. Clonal hematopoiesis is associated with higher mortality in patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1573-1582.
6. The DISCHARGE Trial Group. CT or invasive coronary angiography in stable chest pain. *N Engl J Med* 2022;386:1591-1602.
7. Perera D, Clayton T, O'Kane PD, Greenwood JP, Weerackody R, Ryan M, et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2022;387:1351-1360.
8. Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, Rahman H, Foley M, Nowbar AN, et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2022;43:1582-1593.
9. Banning AP, Serruys P, De Maria GL, Ryan N, Walsh S, Gonzalo N, et al. Five-year outcomes after state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three-vessel disease: final results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J* 2022;43:1307-1316.
10. Fearon WF, Zimmerman FM, De Bruyne B, Piroth Z, van Straten AHM, Szekely L, et al. Fractional flow reserve-guided PCI as compared with coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2022;386:128-37i.