

## ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΓΡ. ΦΟΥΣΑΣ

Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά "Τζάνειο"

**Η** ισχαιμική καρδιοπάθεια αποτελεί την κύρια αιτία καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία εξελίσσεται συνήθως ως επιπλοκή των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ). Η θεραπεία των ΟΣΣ έχει βελτιωθεί δραματικά τις πρόσφατες δεκαετίες με την πρόοδο των πρώιμων στρατηγικών επαναιμάτωσης, συμπεριλαμβανόμενης της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης και της φαρμακοθεραπείας βασισμένης στις κατευθυντήριες οδηγίες. Εντούτοις, παρόλη την παρακολούθηση και την μείωση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας τις τελευταίες δεκαετίες, η καρδιακή ανεπάρκεια που επιπλέκει τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα βράχυ- και μακροπρόθεσμα σχετίζεται με υψηλή θνητότητα.

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί την πιο κοινή αιτία νοσηλείας μεταξύ όλων των καρδιαγγειακών παθήσεων. Πάνω από 25 εκατ. άνθρωποι πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια παγκοσμίως. Επηρεάζει πάνω από 10% των ατόμων άνω των 65 ετών όπου και αποτελεί την πρώτη αιτία νοσηλείας. Προβολές καταδεικνύουν ότι η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας θα αυξηθεί κατά 46% από το 2012 έως το 2030 με αποτέλεσμα >8 εκ άνθρωποι ηλικίας άνω των 18 ετών να πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μια μελέτη του NHANES μεταξύ 2009 και 2012 5,7 εκατομμύρια Αμερικανοί άνω των 20 ετών έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια. Η 5ετής θνησιμότητα παρόλο που έχει μειωθεί σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, βαλβιδοπάθεια ή και συγγενή καρδιακή νόσο, για την καρδιακή ανεπάρκεια παραμένει στο 50%, χειρότερη από πολλούς καρκίνους. Μεταξύ ασθενών του Medicare η 30 ημερών θνητότητα είναι μεταξύ 10-12%, και το ποσοστό επανεισαγωγών στις 30 ημέρες είναι 20-25%.<sup>1</sup>

Η στεφανιαία νόσος συμπεριλαμβανομένης των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων αποτελεί την πιο κοινή αιτία καρδιακής ανεπάρκειας. Αντίστοιχα η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί την πιο συχνή και θανατηφόρο επιπλοκή των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων ειδικά στους ηλικιωμένους, παρόλη

την ολοένα και μειούμενη επίπτωσή της. Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί επιπλοκή των ασθενών με ΟΣΣ είτε αφορά ασθενείς με NSTEMI είτε με STEMI. Σε αναφορά από τη μελέτη GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)<sup>2</sup> κατέδειξε σε >14.000 ασθενείς με ΟΣΣ η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν παρόμοια σε ασθενείς με STEMI (15,6%) και σε ασθενείς με NSTEMI (14,7%) αλλά 50% λιγότερη σε ασθενείς με ασταθή σπθθάγκη. Επιπλέον πλην της ηλικίας και των επιπέδων κρεατινίνης ορού και η καρδιακή ανεπάρκεια κατά την εισαγωγή ηλικιωμένων ασθενών με OEM αποτελούν από τους πιο ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες μακρόχρονης θνητότητας<sup>3</sup>.

### Καρδιακή Ανεπάρκεια και NSTEMI

Σε ανάλυση κλινικών μελετών από το 1994 έως το 2008 προκύπτει ότι μεταξύ 46.519 NSTEMI-ACS ασθενών 4.910 (10,6%) είχαν καρδιακή ανεπάρκεια κατά την εισαγωγή και 1.194 ασθενείς (2,9%) ανέπτυξαν καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη νοσηλεία τους.<sup>4</sup> Οι ασθενείς που είχαν καρδιακή ανεπάρκεια κατά την εισαγωγή ή ανέπτυξαν αργότερα κατά τη νοσηλεία ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, πιο συχνά γυναίκες και παρουσίαζαν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου στις 30 ημέρες. Ηλικία, υψηλότερη καρδιακή συχνότητα εισαγωγής, σακχαρώδης διαβήτης και προηγηθέν OEM σχετίζονταν με καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη νοσηλεία. Επιπλέον σε αυτή τη μελέτη, αντίστοιχα με μελέτες των Mehta et al<sup>5</sup> και την GRACE<sup>2</sup>, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσίαζαν μικρότερη πιθανότητα να υποβληθούν σε καρδιακό καθετηριασμό και διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση συγκριτικά με ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μελέτη των Zhang et al<sup>6</sup> συμπεριελήφθησαν οι μελέτες GRACE και GRACE-2 που αποτελούσαν προοπτικές μελέτες παρατήρησης. Μεταξύ των 13.937 ασθενών οι 1.498 είχαν ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (μέση ηλικία 66±13 έτη, 33% γυναίκες

και 28.3% με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST). Σε αυτή τη μελέτη με ασθενείς με μεγάλο εύρος οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, οι ασθενείς με γνωστή καρδιακή ανεπάρκεια αποτελούν κατηγορία υψηλού κινδύνου με περίπου 4 φορές μεγαλύτερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα. Προηγηθείσα καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας μετά προσαρμογή για το GRACE risk score και την κατά Killip ταξινόμηση κατά την εισαγωγή. Παρόλαυτα φαίνεται ότι ασθενείς με ΟΣΣ και προηγηθείσα καρδιακή ανεπάρκεια παρουσίαζαν μικρότερη πιθανότητα να λάβουν αγωγή έγκαιρα με βάση τις ενδείξεις, με αποτέλεσμα να απαιτούν πιο εντατική θεραπεία ώστε να βελτιωθεί η έκβαση τους.

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η συμμόρφωση του ασθενούς στη φαρμακευτική θεραπεία. Στη μελέτη CRUSADE κάθε 10% αύξηση στη συμμόρφωση στις κατευθυντήριες οδηγίες συνεπαγόταν μείωση 10% της θνητότητας.

Στη μελέτη αξιολόγησης της δευτερογενούς πρόληψης<sup>7</sup> σε ασθενείς μετά ΟΣΣ αξιολογούνται στοιχεία από τη θεραπεία και έλεγχο της χοληστερόλης, αρτηριακής πίεσης και γλυκόζης σε αμερικανούς ενήλικες με ιστορικό OEM μεταξύ 1999 και 2012. Μεταξύ αυτών των ετών τα ποσοστά θεραπείας της δυσλιπιδαιμίας αυξήθηκαν τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες με βελτίωση στον έλεγχο κυρίως στους άνδρες. Η θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης και ο έλεγχος δεν μεταβλήθηκε σε άνδρες και γυναίκες. Αντίθετα, η θεραπεία του ΣΔ και ο έλεγχος αυξήθηκε στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες η θεραπεία παρέμεινε αμετάβλητη και ο έλεγχος μειώθηκε. Συμπερασματικά ενώ οι τρέχουσες τάσεις καταγράφουν βελτίωση στη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας, η αμετάβλητη θεραπεία και ο έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης και η χαμηλή χρήση ασπιρίνης αποτελούν χαμένες ευκαιρίες. Άμεση δράση είναι απαραίτητη για τη βελτίωση της δευτερογενούς πρόληψης ως το 2020 σε αυτούς τους υψηλού κινδύνου ασθενείς.

Οι κυριότεροι προβλεπτικοί παράγοντες καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς μετά ΟΣΣ<sup>8</sup> είναι η ηλικία, κλινικοί παράγοντες όπως η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα, η έκταση της στεφανιαίας νόσου, υπερηχογραφικά δεδομένα, βιοδείκτες όπως τροπονίνη, BNP και η κοπεπτίνη καθώς και ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, η κολπική μαρμαρυγή, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης και η περιφερική αρτηριοπάθεια. Επιπλέον

ο υπολογισμός του GRACE risk score κατά την έξοδο του ασθενούς μετά ΟΣΣ επιτρέπει την αναγνώριση ασθενών με υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας κατά την παρακολούθηση που αποτελεί σημαντικό βήμα στη μείωση της θνητότητας και των ποσοστών επανεισαγωγών. Έτσι είναι δυνατός ο μελλοντικός σχεδιασμός παρεμβάσεων με στόχο την μείωση των εισαγωγών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, μείωση του κόστους περίθαλψης και βελτίωση της περίθαλψης σε αυτούς τους ευαίσθητους πληθυσμούς.

## Καρδιογενής Καταπληξία

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σχετίζεται με το 75% του συνόλου των ασθενών με καρδιογενή καταπληξία και η επίπτωση παραμένει σταθερή στο 6-8% τα τελευταία χρόνια. Η καρδιογενής καταπληξία που επιπλέκει οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) σχετίζεται με ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας σε ποσοστό 80%. Μηχανικές επιπλοκές όπως ρήξη θηλοειδούς μυός με σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας (6,9%), ρήξη μεσοκοιλιακού διαφράγματος (3,9%) ή ρήξη ελευθέρου τοιχώματος (1,4%) αποτελούν άλλες πιθανές αιτιολογίες. Επειδή η επαναγγείωση είναι η κύρια θεραπεία ασθενών με καρδιογενή καταπληξία μετά OEM, γι' αυτό ενδείκνυται η επείγουσα στεφανιαία αγγειογραφία. Η μελέτη SHOCK<sup>9</sup> ανέδειξε ότι σε ασθενείς μετά OEM και καρδιογενή καταπληξία η επαναγγείωση είτε διαδερμικά με αγγειοπλαστική είτε με αορτοστεφανιαία παράκαμψη βελτιώνει την επιβίωση συγκρινόμενη με την αρχική εντατική φαρμακευτική αγωγή. Η ολική θνητότητα στους 6 μήνες ήταν μικρότερη στην ομάδα της επαναγγείωσης.

Καρδιογενής καταπληξία μπορεί να αναπτυχθεί στο 3% των ασθενών με NSTEMI κατά τη νοσηλεία και αποτελεί τη συνήθη αιτία ενδονοσοκομειακής θνητότητας.<sup>10</sup> Μερική ή ολική απόφραξη αρτηριών στεφανιαίου δικτύου είναι δυνατό να οδηγήσει σε σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με προϋπάρχουσα δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, μειωμένη καρδιακή παροχή και υποάρδευση περιφερικών ιστών. Πάνω από τα 2/3 των ασθενών έχουν νόσο τριών αγγείων. Σε ασθενείς με NSTEMI η επείγουσα στεφανιογραφία ενδείκνυται και η PCI αποτελεί την πιο συχνή μέθοδο επαναγγείωσης, ενώ σε ακατάλληλη ανατομία η αορτοστεφανιαία παράκαμψη αποτελεί την ενδε-

δειγμένη λύση. Επιπροσθέτως η χρήση ενδοαρτικής αντλίας έχει περιοριστεί σε καρδιογενή καταπληξία με μηχανικές επιπλοκές. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μετά NSTEMI η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει τη συνήθη αγωγή σε ασθενείς με  $KE < 40\%$  όπως AMEA, ATII, β-αναστολείς, ανταγωνιστές αλδοστερόνης καθώς και τοποθέτηση συσκευών όπως CRT-D, ICD σε ασθενείς με επηρεασμένο ΚΕ τουλάχιστον 40 ημέρες μετά NSTEMI.<sup>10</sup>

Η ενδοαρτική αντλία αντιώθησης θεωρούνταν θεραπεία class I για καρδιογενές shock ύστερα από επιπλοκή οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου. Παρολαυτά τα δεδομένα βασίζονταν κυρίως σε μελέτες καταγραφής. Η μελέτη IABP-SHOCK II ήταν πολυκεντρική τυχαίοποιημένη μελέτη που συμπεριέλαβε 600 ασθενείς με OEM και καρδιογενή καταπληξία, που είτε έλαβαν είτε όχι ενδοαρτική αντλία. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της 30ήμερης θνητότητας δεν ανέδειξε διάφορα στατιστικά σημαντικά στην θνητότητα μεταξύ αυτών που έλαβαν IABP και των μαρτύρων και αντίστοιχα ήταν και τα μακροχρόνια αποτελέσματα. Περιορισμοί της μελέτης αποτέλεσαν το σημαντικό crossover  $>10\%$ , η χρήση συσκευών υποβοήθησης LVAD. Έτσι στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες του 2014<sup>11</sup> της επαναγγείωσης αντενδείκνυται η συστηματική χρήση ενδοαρτικής αντλίας σε ασθενείς με καρδιογενές shock (class III, A) εντούτοις θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια/καρδιογενές shock εξαιτίας μηχανικών επιπλοκών (class IIa, C).

Τρεις τυχαίοποιημένες μελέτες και ένα μεγάλο registry<sup>12-15</sup> ανέδειξαν ανώτερα αιμοδυναμικά αποτελέσματα με διαδερμική συσκευή υποβοήθησης συγκριτικά με IABP χωρίς διαφορά στη θνητότητα αλλά με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων συμβάντων. Σε μια μετανάλυση σύγκρισης συσκευών υποβοήθησης και ενδοαρτικής αντλίας, παρά τη σαφή βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων σε ασθενείς με καρδιογενές σοκ και χρήση συσκευών υποβοήθησης δεν υπήρχε διαφορά στη 30ήμερη επιβίωση μεταξύ της χρήσης συσκευών υποβοήθησης και ενδοαρτικής αντλίας. Επιπλέον ασθενείς με συσκευή υποβοήθησης παρουσίαζαν παρόμοια επεισόδια ισχαιμίας άκρου αλλά περισσότερα επεισόδια αιμορραγιών συγκριτικά με ασθενείς με ενδοαρτική αντλία.<sup>16</sup>

Νεώτερα φάρμακα στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας αναπτύσσονται συνεχώς με χαρακτηριστικό παράδειγμα το LCZ696 που αποτελεί συνδυασμένο αναστολέα υποδοχέων αγγειοτενσίνης

και νεπιριλυσίνης όπου φάνηκε ανώτερη συγκριτικά με την αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης στη μείωση των κινδύνων θανάτου και νοσηλείων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η ευεργετική δράση του LCZ696 στην καρδιαγγειακή θνητότητα συγκριτικά με την εναλαπρίλη αναδεικνύεται παρόμοια με την μακροχρόνια χρήση της εναλαπρίλης συγκριτικά με placebo. Έτσι η συνδυασμένη αναστολή υποδοχέων αγγειοτενσίνης και νεπιριλυσίνης είναι ανώτερη συγκριτικά με την αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Ο αναστολέας αγγειοτενσίνης - νεπιριλυσίνης LCZ696 που αποτελείται από τον αναστολέα νεπιριλυσίνης sacubitril και τον ανταγωνιστή υποδοχέων ATII βαλσαρτάνη έχει μελετηθεί συγκριτικά με τον αναστολέα MEA εναλαπρίλη στη μελέτη PARADIGM-HF<sup>17</sup> που συμπεριέλαβε 8.442 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA II-IV και  $KE < 40\%$ . Μεταξύ αυτών 60% και 43% παρουσίαζαν ισχαιμική καρδιοπάθεια και προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου αντίστοιχα. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο, δηλαδή θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια μειώθηκε σημαντικά κατά 20% στην ομάδα υπό LCZ696. Τα ιδιαίτερος υποσχόμενα αποτελέσματα της μελέτης αυτής πρέπει να επαληθευθούν και σε ασθενείς μετά NSTEMI-ACS ώστε να προτείνεται το LCZ696 αντί αναστολέων MEA ή και ανταγωνιστών ATII σε ασθενείς με NSTEMI-ACS με μέτρια προς σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και  $KE < 40\%$ .

Συμπερασματικά:

- η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί συχνή και σε ορισμένες περιπτώσεις θανατηφόρο επιπλοκή των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων
- η πρόγνωση έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια λόγω της αποτελεσματικότερης επαναϊμάτωσης ωστόσο, η καρδιακή ανεπάρκεια παραμένει από τους καθοριστικότερους παράγοντες αυξημένης θνητότητας μετεμφραγματικά
- η καρδιογενής καταπληξία είναι η κυριότερη αιτία θανάτου στην οξεία φάση των στεφανιαίων συνδρόμων με την άμεση επαναϊμάτωση να αποτελεί το μόνο ουσιαστικό παράγοντα που βελτιώνει την έκβαση
- οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν χαμηλή συμμόρφωση στην καθιερωμένη φαρμακευτική αγωγή. Η αύξηση της χρήσης της κατάλληλης αγωγής αλλά και νέοι φαρμακευτικοί παράγοντες αναμένεται να συμβάλλουν στη βελτίωση της πρόγνωσης.

## Βιβλιογραφία

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. Jan 27 2015;131(4):e29-322.
2. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. Feb 3 2004;109(4):494-499.
3. Roe MT, Chen AY, Thomas L, et al. Predicting long-term mortality in older patients after non-ST-segment elevation myocardial infarction: the CRUSADE long-term mortality model and risk score. *American heart journal*. Nov 2011;162(5):875-883 e871.
4. Bahit MC, Lopes RD, Clare RM, et al. Heart failure complicating non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: timing, predictors, and clinical outcomes. *JACC Heart failure*. Jun 2013;1(3):223-229.
5. Mehta SR, Eikelboom JW, Demers C, Maggioni AP, Commerford PJ, Yusuf S. Congestive heart failure complicating non-ST segment elevation acute coronary syndrome: incidence, predictors, and clinical outcomes. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. Jan 2005;83(1):98-103.
6. Zhang H, Goodman SG, Yan RT, et al. In-hospital management and outcomes of acute coronary syndromes in relation to prior history of heart failure. *European heart journal Acute cardiovascular care*. Mar 12 2015.
7. Shah NS, Huffman MD, Ning H, Lloyd-Jones DM. Trends in myocardial infarction secondary prevention: The National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), 1999-2012. *Journal of the American Heart Association*. Apr 2015;4(4).
8. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Lopez-Lopez A, et al. Risk stratification for the development of heart failure after acute coronary syndrome at the time of hospital discharge: Predictive ability of GRACE risk score. *Journal of cardiology*. Sep 2015;66(3):224-231.
9. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *The New England journal of medicine*. Aug 26 1999;341(9):625-634.
10. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. [2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation]. *Kardiologia polska*. 2015;73(12):1207-1294.
11. Kolh P, Windecker S. ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines 2014. *European heart journal*. Dec 7 2014;35(46):3235-3236.
12. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, O'Neill WW. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *American heart journal*. Sep 2006;152(3):469 e461-468.
13. Kar B, Basra SS, Shah NR, Loyalka P. Percutaneous circulatory support in cardiogenic shock: interventional bridge to recovery. *Circulation*. Apr 10 2012;125(14):1809-1817.
14. Thiele H, Sick P, Boudriot E, et al. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *European heart journal*. Jul 2005;26(13):1276-1283.
15. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. Nov 4 2008;52(19):1584-1588.
16. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *European heart journal*. Sep 2009;30(17):2102-2108.
17. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. Sep 11 2014;371(11):993-1004.