

Raport științific 2015

Abordare integrată a parametrilor de funcție cardiovasculară pentru evaluarea prognosticului pacienților cu stenoza aortică stransă: rolul ecocardiografiei de efort

Contract nr 21/29.08.2013

Director de proiect Conf Dr Bogdan Alexandru Popescu

Obiectivul principal al acestui studiu este evaluarea markerilor de prognostic clinic la pacienții asimptomatici cu stenoza aortică (SA) severă și fracție de ejeție ventriculară stângă (FEVS) păstrată, prin analiza funcției vasculare, a funcției VS și funcției atriale stângi (AS) în repaus și la efort. Ne-am propus să evaluăm valoarea predictivă a răspunsului parametrilor de deformare miocardică a VS, a detorsiunii VS, raportului E/e' , nivelului seric al BNP la efort și alterării rezervei funcționale a AS la pacienții asimptomatici cu SA severă utilizând ecocardiografia de efort. La acești pacienți intenționăm să evaluăm de asemenea rolul prognostic al rigidității arteriale, torsiunii/detorsiunii VS și disfuncției AS în repaus, utilizând tehnici ecocardiografice de ultimă generație.

Obiectivele secundare sunt:

- efectuarea unei evaluări comparative a funcției vasculare și cardiace la pacienții asimptomatici versus pacienți simptomatici cu SA severă și FEVS păstrată, cu un interes particular asupra parametrilor corelați cu rigiditatea arterială, torsiunea/detorsiunea VS și parametrii funcției AS.
- evaluarea impactului înlocuirii valvulare aortice asupra unor parametri ai funcției cardiace la pacienții simptomatici cu SA, concentrându-ne asupra parametrilor de torsiune și detorsiune VS și parametrilor de funcție AS, care nu au fost studiați încă în acest context clinic.

În etapa unică a anului 2015 obiectivele realizate conform proiectului au fost:

1. *Recrutarea pacienților cu stenoza aortică stransă și fracție de ejeție ventriculară stângă (VS) păstrată* - au fost examinați în perioada 1 dec 2014 - 1 dec 2015 un număr de 150 de pacienți cu stenoza aortică care au fost supuși unei evaluări clinice și ecocardiografice inițiale pentru stabilirea criteriilor de eligibilitate în studiu. Dintre aceștia un număr de 103 pacienți au fost incluși în studiu și evaluați conform protocolului stabilit anterior, 10 pacienți asimptomatici cu

SA stransa si FEVS pastrata (grupul 1) si 93 pacienti simptomatici cu SA stransa si FEVS pastrata (grupul 2).

2. *Evaluarea clinica si ECG a pacientilor inclusi in studiu:* s-au evaluat simptomele și semnele de insuficiență cardiacă, prezența sincopei sau anginei; tratamentul în grupurile 1 și 2. S-a inregistrat ECG de repaus – pentru excluderea tulburărilor de ritm si conducere.

3. *Evaluarea biologica:* s-au recoltat probe de sange pentru determinarea valorilor serice ale BNP pentru pacientii asimptomatici cu SA stransa inainte de efectuarea ecocardiografiei de efort si imediat dupa oprirea efortului

4. *Evaluarea ecocardiografica in repaus* (pentru cele trei grupuri: grupurile de studiu 1 si 2 si grupul control 3 - subiecti normali) s-a efectuat conform urmatorului protocol de examinare:

- examinarea cu ajutorul unui ecograf Vivid E9 (GE Healthcare, Horten, Norway) echipat cu sonda M5S si 4V

- masurarea TA s-a facut imediat inainte de examinarea ecocardiografica de repaus

- toate achizitiile s-au efectuat conform recomandarilor Asociatiei Europene de Ecocardiografie iar imaginile achizitionate s-au stocat in format raw-data pentru a fi analizate apoi separat cu ajutorul unui software dedicat (EchoPac BT12, GE Healthcare, Horten, Norway).

- in plus fata de examinarea standard s-au efectuat:

- sectiuni de ax scurt la nivelul bazei VS, la nivelul muschilor papilari si la nivelul apexului VS cu un frame rate 50-90 fps, cu frecventa cardiaca similara, cate trei cicluri cardiace in apnee postexpiratorie

- sectiuni apicale 4,3 si 2-camere centrate pe VS, in apnee postexpiratorie, cu un frame rate 50-90 fps, cu frecventa cardiaca similara, cate trei cicluri cardiace

- sectiuni apicale 4,3 si 2-camere centrate pe AS, in apnee postexpiratorie, cu un frame rate 50-90 fps, cu frecventa cardiaca similara, cate trei cicluri cardiace

- sectiuni apicale 4,3 si 2-camere centrate pe VS, cu TDI color, in apnee postexpiratorie, cu un frame rate > 110 fps, cu frecventa cardiaca similara, cate trei cicluri cardiace

- sectiuni apicale 4,3 si 2-camere centrate pe AS, cu TDI color, in apnee postexpiratorie, cu un frame rate > 110 fps, cu frecventa cardiaca similara, cate trei cicluri cardiace.

5. *Evaluarea ecocardiografica de efort* (pentru grupul 1 si grupul 3 - control) - conform protocolului de examinare ecocardiografica de efort:

- test de efort limitat de simptome utilizându-se un cicloergometru în poziție de semidecubit (sistem ErgoLine) cu înregistrare simultană a ECG și monitorizare TA, conform unui protocol standardizat (s-a început cu 20 W și s-a crescut rezistența la pedalare cu 15-20 W la fiecare 2 minute). S-au înregistrat imagini la începutul efortului (la o frecvență cardiacă cu 20 de bpm mai mare față de repaus), la sfârșitul fiecărei trepte și la nivelul maxim de efort. S-au înregistrat timpul total de efort, sarcina maximă, frecvența cardiacă maximă, tensiunea arterială și motivele întreruperii testului. Înregistrările ecografice au constat în:

- Doppler continuu la nivelul valvei aortice pentru calculul gradientilor și IVT transaortic
- Doppler pulsat la nivelul tractului de ejecție VS pentru calculul IVT în tract
- vitezi miocardice sistolice și diastolice prin TDI pulsat la nivelul inelului mitral septal și lateral
- secțiuni ax scurt la nivelul valvei mitrale și apex (3 cicluri consecutive) pentru determinarea parametrilor de rotație/derotație apicală și bazală, torsiune/detorsiune; secțiune ax scurt la nivelul mușchilor papilari pentru evaluarea deformării radiale și circumferențiale
- secțiuni apicale 4, 2 și 3 camere centrate pe VS pentru evaluarea FE VS prin Simpson biplan și GLS prin STI
- secțiune apicală 4 camere centrată pe AS pentru evaluarea parametrilor de funcție atrială derivați prin STI.
- se vor calcula rezerva funcțională VS (pentru FE, GLS, deformare radială, circumferențială, rotație apicală, torsiune, detorsiune) și rezerva funcțională AS (pentru parametrii de funcție contractilă AS) conform formulei: Rezerva funcțională = $(P_{\text{efort}} - P_{\text{repaus}}) \times [1 - (1/P_{\text{repaus}})]$ unde P este parametrul de funcție ventriculară sau atrială analizat.

Testul de efort s-a întrerupt la atingerea frecvenței maxime calculată pentru vârstă, dispnee intensă, angină însoțită de modificări de cinetică segmentară VS, scăderea TA cu > 20 mmHg față de repaus, aritmii supraventriculare sau ventriculare.

6. *Evaluarea parametrilor de funcție arterială:* s-a efectuat după următorul protocol:

- examinare pe aparat Aloka echipat cu un transductor linear 7-4MHz

- subiectii au fost studiatii dupa 15 minute de repaus in pozitie de clinostatism, intr-o incapere cu temperatura controlata. Evaluarea s-a efectuat cu un sistem de e-tracking de inalta rezolutie, care permite masurarea cu acuratete a modificarilor diametrului carotidian in sistola (Ds) si diastola (Dd) (6). Curbele de presiune la nivel carotidian sunt obtinute noninvaziv pe baza modificarilor de diametru carotidian calibrate pentru presiunea sistolica (Ps) si diastolica (Pd) masurate la nivelul arterei brahiale.

Masuratorile s-au efectuat la nivelul arterei carotide comune drepte la ~2 cm inainte de bifurcatie, intr-o regiune lipsita de placi de aterom.

Principalii indici de rigiditate arteriala au fost calculati automat(7):

- indicele β de rigiditate arteriala = $\ln(Ps/Pd)/(Ds - Dd/Dd)$
- complianta arteriala, $AC = \pi (Ds \times Ds - Dd \times Dd)/4(Ps - Pd)$
- indicele de augmentare, AIx
- viteza locala a pulsului, PWV
- pressure-strain elastic modulus, Ep

7. *Evaluarea TA prin monitorizare Holter TA/24 ore pentru pacientii din grupurile de studiu 1 si 2 - s-a realizat pentru 6 pacienti simptomatici cu SA stransa*

8. *Efectuarea testului de efort cardiopulmonar pacientilor din grupul 1 de studiu - aceasta activitate s-a realizat doar pentru unul dintre pacientii asimptomatici cu SA*

9. *Reevaluarea pacientilor din grupul 1 la 3 luni de la inrolarea in studiu: au fost interviuati telefonic pentru reevaluare pacientii asimptomatici inclusi in studiu, la 3 luni de la includere. Datele referitoare la aparitia evenimentelor adverse au fost notate in fisele de urmarire a pacientilor*

10. *Reevaluarea pacientilor din grupul 1 la 6 luni de la inrolarea in studiu: pacientii aflati la 6 luni de la introducerea in studiu au fost re-evaluati din punct de vedere clinic, ECG si ecocardiografic*

11. *Reevaluarea pacientilor din grupul 2 la 3 luni de la inlocuirea valvulara aortica: pacientii aflati la 3 luni de la interventia chirurgicala de inlocuire valvulara au fost re-evaluati din punct de vedere clinic, ECG si ecocardiografic.*

12. *Administrarea datelor colectate si inregistrate:* s-au indosariat fisele de examinare clinica, ECG, ecocardiografia de repaus si de efort pentru toti pacientii inclusi in studiu, iar cea mai mare parte dintre aceste date au fost introduse in format digital intr-un fisier de tip excel

13. *Asigurarea suportului logistic pentru derularea proiectului* - s-au realizat toate demersurile necesare achizitiei materialelor de birotica si consumabilelor necesare bunei desfasurari a proiectului

14. *Evaluarea interna a rezultatelor parțiale ale proiectului* - au fost analizate de catre membrii echipei rezultatele activitatilor desfasurate pana in prezent.

15. *Valorificarea rezultatelor proiectului* - datele preliminare din baza de date existenta au fost re-analizate iar pe baza acestor analize au fost elaborate 2 lucrari originale pe tema functiei ventriculare stangi la pacientii cu stenoza aortica. Aceste lucrari au fost acceptate si prezentate in cadrul Congresului Societatii Romane de Cardiologie - Sinaia septembrie 2015 si in cadrul Congresului Asociatiei Europene de Imagistica Cardiovasculara 2-5 decembrie 2015 Sevilla.

Aceste lucrari au fost publicate sub forma de rezumat in **Revista Romana de Cardiologie** si **European Heart Journal - Cardiovascular Imaging**:

- **A. Călin, A.D. Mateescu, M. Roșca, C.C. Beladan, R. Enache, P. Varga, D.C. Călin, C. Ginghină, B.A. Popescu.** Stenoza aortică strânsă cu fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată – caracteristici clinice și ecocardiografice în funcție de gradientul și fluxul transvalvular. *Revista Română de Cardiologie*; Supliment, 2015; 57-58; ISSN: 1583-2996. Cod CNCSIS 379 (Categorica B+) (Congresul National de Cardiologie, Sinaia 2015. Presentare Poster.)

- **A.D. Mateescu, A. Călin, M. Roșca, C.C. Beladan, R. Enache, M.M. Gurzun, C. Călin, C. Ginghină, B.A. Popescu.** Disfuncția atrială stângă ca factor de predicție al apariției simptomelor de insuficiență cardiacă la pacienții cu stenoza aortică strânsă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată. *Revista Română de Cardiologie*; Supliment, 2015; 265; ISSN: 1583-2996. Cod CNCSIS 379 (Categorica B+) (Congresul National de Cardiologie, Sinaia 2015. Presentare orala in cadrul Sesiunii Tinerilor Cercetatori – a castigat prin competitie premiul I).

- **A. Călin, A.D. Mateescu, M. Roșca, C.C. Beladan, R. Enache, P. Varga, D.C. Călin, C. Ginghină, B.A. Popescu.** Clinical and echocardiographic characteristics of the flow-gradient patterns in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 2015, Suppl – Presentare poster la Congresul Asociatiei Europene de Imagistica Cardiovasculara EUROECHO Imaging 2015

- **AD. Mateescu, A. Calin, M. Rosca, CC. Beladan, R. Enache**, MM. Gurzun, P. Varga, C. Calin, **C. Ginghina, BA. Popescu**. Left atrial function as a correlate of heart failure symptoms in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 2015, Suppl – Prezentare poster la Congresul Asociației Europene de Imagistica Cardiovasculară EUROECHO Imaging 2015

Membrii echipei au susținut de asemenea conferințe invitate pe teme legate de proiectul actual:

Andreea Calin. Ventriculul stâng în stenoza aortică. Conferința invitată la Congresul Național de Cardiologie Sinaia 2015

Andreea Calin. Grading aortic stenosis: pitfalls, tips and tricks. Conferința invitată la Congresul Asociației Europene de Imagistica Cardiovasculară EUROECHO Imaging 2015

În afara acestora, membrii echipei au fost de asemenea implicați și în elaborarea și prezentarea unor conferințe și lucrări originale, pe teme conexe proiectului în desfășurare:

- **M. Roșca, A. Călin, A. Mateescu, P. Varga, C.C. Beladan, M.M. Gurzun, R. Enache, C. Ginghină, B.A. Popescu**. Hipertrofia ventriculară dreaptă, predictor al aritmiilor ventriculare maligne la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. *Revista Română de Cardiologie*; Supliment, 2015; 120; ISSN: 1583-2996. Cod CNCSIS 379 (Categorie B+) (Congresul Național de Cardiologie, Sinaia 2015. Prezentare Poster.)
- **C.C. Beladan, A. Mateescu, L. Predescu, A. Călin, O. Ință, L. Egher, P. Platon, C. Ginghină, B.A. Popescu**. Corelații ecocardiografice și hemodinamice ale peptidului natriuretic de tip B la pacienți cu hipertensiune pulmonară și supraîncărcare de presiune a ventriculului drept versus supraîncărcare de volum. *Revista Română de Cardiologie*; Supliment, 2015; 138; ISSN: 1583-2996. Cod CNCSIS 379 (Categorie B+) (Congresul Național de Cardiologie, Sinaia 2015. Prezentare Poster Moderat)
- M.M. Gurzun, **M. Roșca, A. Călin, C.C. Beladan, M. Șerban, C. Ginghină, B.A. Popescu**. Modificările dinamice ale formei inelului mitral în diferite tipuri de regurgitare mitrală prin prolaps - studiu de ecografie transesofagiană 3D. *Revista Română de Cardiologie*; Supliment, 2015; 267; ISSN: 1583-2996. Cod CNCSIS 379 (Categorie B+) (Congresul Național de Cardiologie, Sinaia 2015. Prezentare orală)

- **AD Mateescu, CC. Beladan, A. Calin,** B. Radulescu, M. Postu, M. Luchian, A. Urluescu, **C. Ginghina, BA. Popescu.** A congenital Gerbode defect associated with severe mitral regurgitation due to a rare structural abnormality of the mitral valve in a 55 year-old patient. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 2015, Suppl – Prezentare orala la Congresul Asociatiei Europene de Imagistica Cardiovasculara EUROECHO Imaging 2015.
 - **C.C. Beladan, A. Mateescu,** L. Predescu, **A. Călin,** O. Ință, L. Egher, P. Platon, **C. Ginghină, B.A. Popescu.** Correlates of BNP in patients with pulmonary hypertension and pressure versus volume right ventricular overload– an echocardiographic-catheterization study. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 2015, Suppl – Prezentare orala la Congresul Asociatiei Europene de Imagistica Cardiovasculara EUROECHO Imaging 2015.
 - **R Enache,** A Buture, R Badea, P Platon, R Jurcut, M Coman, **BA Popescu, C Ginghina.** Prognostic value of invasive and non-ivasive parameters of right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension receveing specific vasodilatator therapy. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 2015, Suppl – Prezentare orala la Congresul Asociatiei Europene de Imagistica Cardiovasculara EUROECHO Imaging 2015.
 - M.M. Gurzun, **M. Roșca, A. Călin, C.C. Beladan,** M. Șerban, **C. Ginghină, B.A. Popescu.** Dynamic changes of mitral annulus shape in different types of mitral valve prolapse. A three dimensional echocardiography study. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 2015, Suppl – Prezentare orala la Congresul Asociatiei Europene de Imagistica Cardiovasculara EUROECHO Imaging 2015.
- **B.A. Popescu.** Ventricular function in HCM. Conferinta invitata la Congresul Asociatiei Europene de Imagistica Cardiovasculara EUROECHO Imaging 2015
- **Rosca M.** LA and RA size and function. Conferinta invitata la Congresul Asociatiei Europene de Imagistica Cardiovasculara EUROECHO Imaging 2015

In perioada aprilie 2015 a fost publicat in revista Cardiovascular Ultrasound un **articol tip review** elaborat de catre membrii echipei. Acest articol dezbate rolul metodelor imagistice in evaluarea functiei ventriculare stangi la pacientii cu stenoza aortica: Călin A, Roșca M, Beladan CC, Enache R, Mateescu AD, Ginghină C, Popescu BA. The left ventricle in aortic stenosis – imaging assessment and clinical implications. Cardiovasc Ultrasound. 2015 Apr 29;13:22.

In iulie 2015 a fost publicat in revista Interventional Cardiology un editorial elaborat de catre membrii echipei pe tema hipertensiunii arteriale la pacientii cu stenoza aortica: Calin A, Mateescu AD, Popescu BA. Considerations of hypertensive status in treating aortic stenosis. Interventional Cardiology 7(3), 217–220 (2015).