

Interviu

Prof. dr. Cristian Băicuș: „În pofida a ceea ce ne amăgim, nu medicina a prelungit viața“

Sunteți unul dintre medicii pasionați de tot ceea ce înseamnă medicină bazată pe dovezi, dar voi începe interviul cu o întrebare oarecum subversivă. Este medicina bazată pe dovezi perfectă? Care sunt plusurile și care sunt minusurile?

Cum să fie perfectă – doar nu există perfecțiune! Plusuri: cu ajutorul ei, avem prilejul să vedem care dintre tratamente sau metode diagnostice sunt bune cu adevărat, cât sunt de bune și care sunt mai bune decât altele etc. Astfel, renunțăm la ce nu ajută, folosim ce ajută. Minusuri: uneori poate da sentimentul de adevăr absolut sau de precizie (lucrăm cu cifre exacte), când nu este deloc așa.

Ce alternative avem, având în vedere o multitudine de patologii, în special bolile rare sau populațiile speciale (gravide, de exemplu), în care studiile corecte din punct de vedere al medicinei bazate pe dovezi sunt cvasiimposibile?

Luăm hotărâri cum luam și înaintea medicinei bazate pe dovezi sau folosim dovezi slabe pe care le avem (extrapolarea rezultatelor studiilor făcute pe alt tip de pacienți sau studii pe cazuri sau serii de cazuri etc.), având impresia că folosim medicina bazată pe dovezi. Dacă avem noroc și există un ghid, îl folosim, știind că recomandările nu se bazează pe studii de bună calitate, dar măcar au gândit alții, presupuși experți, pentru noi, și măcar mai scăpăm de stresul și responsabilitatea de a lua decizii, care deja ne-au epuizat pe unii dintre noi (pe mine cel puțin...).

Este oarecum evident că nu este întotdeauna posibil în viața profesională zilnică să alegem un test de diagnostic sau un tratament strict bazat pe medicina bazată pe dovezi? Cum să ne descurcăm cu acest uriaș volum de informații existent la ora actuală în medicină?

Stai puțin, că sunt lucruri diferite. Prima parte a întrebării m-a făcut să mă gândesc la răspunsul de deasupra, dar dacă problema este că avem prea multe informații, nu că nu



Prof. dr. Cristian Băicuș - Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic Colentina, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

avem, atunci e bine! Fie ne descurcăm singuri în ele (căutam răspunsul pe PubMed – MEDLINE – mai greu, țin un curs întreg despre asta...), alegând dovezile cele mai bune (sinteze sistematice, studii originale bine făcute), fie mergem la surse de informație gata evaluate: căutări în EvidenceUpdates – ca în PubMed, numai că studiile aflate aici au fost deja evaluate – sau în alte «bedside information tools» făcute special pentru decizia clinică «at the point of care», cum ar fi Dynamed, UpToDate, Essential Evidence Plus, Clinical Evidence etc. Fiind conștienți, încă o dată, că nimic nu-i perfect! Un studiu care a evaluat mai multe astfel de resurse, de

exemplu, a ajuns la concluzia că referințele lor coincideau doar în proporție de 1%, ceea ce este extrem de puțin – cu alte cuvinte, fiecare alegea alte dovezi pentru a-și susține informațiile, ori pentru fiecare problemă există doar câteva studii bune, care ar fi trebuit să fie folosite de toate aceste resurse!

După cum ai spus, există domenii în care nu avem dovezi de bună calitate, și asta se vede și în unele surse precum Evidence-Based Medicine, ACP Journal Club sau Clinical Evidence, unde capitolele respective sunt albe – nu găsești nimic. Altele, spre exemplu UpToDate sau Dynamed, acoperă aproape totul, problema este că trebuie să evaluezi tu cât de bună este informația. Alteori, trebuie să o verificăm și noi – de exemplu, în UpToDate ai legătura între orice referință și abstractul studiului sursă. Cele două exemple pe care le tot dau – pentru că m-am lovit de ele – sunt cu anticorpii antimitocondriali (AMA) în ciroza biliară primitivă și tomografia computerizată față de radiologia standard pentru diagnosticul miliariei tuberculoase. Căutând cât de buni sunt AMA, am găsit sensibilitate și specificitate amănunțite, însă când am dat click pe referință, am găsit doar un editorial, nicidecum un studiu original. Colegul meu Theodor Voiosu a mers și mai departe și a citit editorialul, descoperind că nici măcar aceste cifre nu erau corecte – trecuseră ca specificitate ceea ce în editorial era de fapt valoarea predictivă pozitivă, sau cam așa ceva. Al doilea exemplu a pornit de la un caz de la noi din clinică, unde diagnosticul de milară tuberculoasă a fost pus după tomografia computerizată. Am cerut rezidenților să-mi caute dacă există studii care să arate că tomografia computerizată este mai sensibilă decât radiografia și mi-au găsit, bineînțeles, în UpToDate chiar această informație. Problema este că atunci când dai click pe referință, vezi că afirmația categorică

(Continuare în pagina 3)

Editorial



Prof. Daniela Bartoș

Clinica de Medicină Internă
Spitalul Clinic de Urgență București
Universitatea de Medicină și Farmacie
„Carol Davila“

Medicina internă și cardiologia - de ce nu putem trăi unii fără ceilalți?

Medicina internă, considerată multă vreme „o regină a medicinei” a devenit în ultimele decade de timp o adevărată „cenușăreasă”. Întrebarea firească este: de ce?

Definit medical, internist este acel specialist care aplică cunoștințele științifice și experiența clinică în scopul diagnosticului și tratamentului adulților într-un spectru larg de situații, de la modificări minore ale stării de sănătate până la boli complexe – definiție care nu ar justifica decât un rol esențial al medicinei interne.

O scurtă privire retrospectivă ne poartă către originile medicinei interne la începuturile lumii civilizate. Scrierile antice au păstrat date asupra medicilor – preoți, practici primari medici „interniști”, care erau cei ce se ocupau de tratamentul bolilor în țări antice precum Egipt, Babilon, India, China etc. Hipocrate, cu 2300 de ani în urmă, este cel care pune bazele medicinei adevărate, în care se face tranziția de la „vindecători” la medicii special pregătiți pentru a diagnostica și trata suferințele bolnavilor. Medicina s-a dezvoltat ulterior cu pași grăbiți iar medicina modernă începe în secolul XVIII, atunci când John Brown (1735-1788), Basori (1762-1837), Bichat (1771-1802) și mulți alții s-au implicat în dezvoltarea cunoștințelor medicale: s-au făcut descrieri anatomice, ale mecanismelor fiziopatologice și patogenice, s-au făcut descoperiri terapeutice remarcabile. Odată cu medicina bazată pe dovezi însă, capacitatea medicului generalist de a ține pasul cu avalanșa de noi cunoștințe a devenit insuficientă.

(Continuare în pagina 3)

CUPRINS

ROXANA ENACHE, CARMEN GINGHINĂ, IOAN MIRCEA COMAN	
▪ Noutăți în ghidul 2015 de diagnostic și tratament al hipertensiunii pulmonare	4
RALUCA IANULA, ROXANA SILIȘTE, ADRIANA GURGHEAN	
▪ Patologia pericardului în viziunea noului ghid al Societății Europene de Cardiologie din 2015	8
ADRIANA GURGHEAN	
▪ Ce aduce nou ghidul Societății Europene de Cardiologie privind endocardita infecțioasă.....	11
ANDREEA ANDRONESI, GENER ISMAIL	
▪ Sindromul cardiorenal - o abordare multidisciplinară.....	15
RUXANDRA JURCUȚ	
▪ Boala Fabry din perspectiva cardiologilor.....	19



SRMI
Societatea Română
de Medicină Internă
fondată în anul 1919

CONFERINȚA NAȚIONALĂ

MEDICINA BAZATĂ PE DOVEZI

EDIȚIA A XIII-A

3-5 NOIEMBRIE
AULA UNIVERSITĂȚII TRANSILVANIA, BRAȘOV

ÎNSCRIERI PE WWW.SRMI.RO



Secretariat organizatoric:
ELLA Congress&Events - 021/3156511
Persoană de contact: Ana-Maria Chiriac;
ana.chiriac@ella.ro; 0748100281

se bizuie pe un caz de copil cu miliară – deci cazul nostru practic dubla dovezile existente!

Este supraspecializarea una dintre cheile problemei? Si mă refer aici la un supra-specialist care cunoaște perfect tot ceea ce este actual în domeniul său și aplică perfect dovezile la un pacient dat.

Bineînțeles că este o rezolvare. Și este necesară. Nu știu însă cât de îngust trebuie să fie domeniul, pentru ca supraspecialistul să îl «cunoască perfect». În 1996, când eram în Franța, un profesor de cardiologie care ne predă cursul de metaanaliză ne-a spus: cardiologia este mult prea vastă pentru a putea fi cunoscută de un singur om. De atunci lucrurile s-au înrăutățit, informațiile au crescut exponențial și există subdomenii ale cardiologiei! Bietul internist, ce să mai zică – mă întreb dacă eu trebuie să citesc la aproape fiecare pacient pentru că medicina internă este prea vastă sau pentru că deja am început să am Alzheimer? Încă nu știu răspunsul, s-ar putea să fie amândouă!

Tu, dacă ai avea monturi, de exemplu, la cine te-ai duce să te operezi: la un ortoped care face monturi de câteva ori pe lună sau la un supraspecialist care face 20 de monturi pe zi – și nimic altceva? Eu cred că m-aș duce la al doilea. Întrebarea este dacă mai face acesta medicină? Este el medic? Și cum de nu se plictisește?

” Deviza SDM este: „Nici o decizie care mă privește pe mine, fără mine!” Din această deviză rezultă că, din punct de vedere etic, decizia împărtășită este obligatorie. Din păcate, dovezi pentru alte beneficii, cum că pacienții care au participat și înțeles au trăit mai mult sau măcar au fost mai aderenți la tratament, nu am găsit...

În plus, specializarea este vandabilă – supraspecialistul aduce foarte mulți bani. Mi-am dus mama și o matusă să se opereze de cataractă la o cunoscută clinică particulară. Oamenii aceia au atins un foarte bun nivel de performanță, însă în același timp era pregnantă impresia de fabrică, chirurgii lucrau precum Charlie Chaplin la banda din *Timpuri Noi*, bandă inventată, de altfel, de Henry Ford și care a reprezentat un mare salt în industrie. Din nou, este asta medicină? Dar ce importanță are, acolo mi-am dus rudele la operație!

Ce facem cu pacienții care necesită 4-5 sau chiar mai mulți supraspecialiști care prescriu fiecare un tratament? Cine ar trebui să integreze sau să „organizeze” schema finală de tratament? Medicul de familie? Medicul internist?

Da, neaparat. Pentru că specialiștii nici nu se uită la medicamentele pe care le mai ia pacientul, date de alte specialități, și se ajunge ca pacientul să aibă peste 10 medicamente. Cred că este imposibil ca un pacient să aibă absolută nevoie de atât de multe medicamente! Unde mai pui că există interacțiuni și efecte adverse! Pe de altă parte, mă supără când medicul de familie scoate pacientului cu insuficiență cardiacă beta-blocantul și/sau inhibitorul de enzimă de conversie (când de fapt ar trebui să le crească doza până la cea optimă, după cum scrie clar în scrisoarea medicală). Dau exemplul acesta pentru că mi s-a întâmplat recent.

Dacă tot vorbim de medicină și supra-specializări, nu pot să nu spun câteva lucruri. Primul, în pofida a ceea ce ne amăgim noi și publicul, nu medicina a prelungit viața. Conform CDC, din 1900, durata de viață a americanilor a crescut cu peste 30 de ani. Din această, 25 sunt datorate progreselor din sănătatea publică (igienă, hrană și apă curate, locuințe decente, nutriție bună etc., adică civilizație). Măsurile preventive precum screeningul tensiunii arteriale, cancerului, sfaturile privind fumatul, vaccinările adaugă doar 18-19 luni de viață. Iar îngrijirea medicală (sindroame coronariene, traumatisme, tratamentul cancerului, pneumoniei, apendicitei etc.) cresc durata de viață cu doar 44-45 de luni, efectul global al îngrijirii medicale fiind o creștere a longevității cu doar 5 ani și 3 luni în secolul 20 (date luate din *J. Abramson. Overdosed America: the Broken promise of American medicine*, același J. Abramson care a scris articolul din *British Medical Journal* referitor la lipsa de efect a statinelor în prevenția primară, care a declanșat un adevărat scandal acum 2 ani). De asemenea, din aceeași carte a lui Abramson: în pofida încrederii noastre în îngrijirea medicală high-tech, zonele din SUA care au densități mai mari de medici specialiști au în același timp costuri mai mari cu sănătatea și efecte mai slabe (sănătate mai proastă), în timp ce zonele care au mai mulți medici de familie au cheltuieli cu sănătatea

mai mici, dar indicatori de sănătate mai buni.

Pacienții din viața reală nu sunt întotdeauna superpozabili cu cei din studiile clinice sau din ghidurile de tratament. În plus, de multe ori, la pacienții complecși, trebuie să aplicăm mai multe ghiduri simultan, care pot să aducă informații și recomandări contradictorii? Cum aplicăm studiile și ghidurile clinice la pacienții noștri?

Aș putea spune că nu sunt superpozabili aproape niciodată! Și din acest motiv (ca și din acela că pacienții din studii beneficiază de o îngrijire globală mai bună, de aceea și cei sub placebo trăiesc mai mult decât cei din viața reală), cifrele calculate de noi din studii (reducerea riscului absolut, *number needed to treat*) sunt mult umflate față de realitate.

Ce facem? N-am o rețetă, fiecare se descurcă cum poate – știi prea bine, doar tratezi astfel de pacienți zi de zi! Să nu uităm, însă, niciodată: *primum non nocere*.

O altă preocupare a dumneavoastră este decizia împărtășită („shared decision making”). Conceptul este unul consacrat în țările dezvoltate, dar la noi în țară dezbaterea acestuia este la început. Ce presupune decizia împărtășită?

Decizia împărtășită (*shared decision making, SDM*) este conversația ce are loc între pacient și medic/asistentă pentru facilitarea alegerilor privind îngrijirea medicală. Ea

trebuie să ducă la înțelegerea atât a opțiunilor existente în fiecare caz, cât și a valorilor și preferințelor pacientului.

Decizia împărtășită este legată de medicina bazată pe dovezi atât prin definiția medicinei bazate pe dovezi (care vă aduc aminte că este rezultanta aplicării celor mai bune dovezi existente și a experienței clinice a medicului, în contextul exact a valorilor și preferințelor pacientului), cât mai ales prin faptul că informația furnizată pacientului pentru ca acesta să aleagă trebuie să fie bazată pe dovezi.

Din acest motiv, mulți dintre promotorii SDM sunt personalități din domeniul medicinei bazate pe dovezi, iar ultima conferință internațională de SDM de la Sydney din 2015 a fost comună cu cea de medicină bazată pe dovezi. SDM a luat un avânt important în ultimii ani, plecând de la conferințele organizate și până la numărul tot mai mare de articole publicate privind decizia împărtășită în diferitele domenii ale medicinei clinice. Deviza SDM este: „*Nici o decizie care mă privește pe mine, fără mine!*” Din această deviză rezultă că, din punct de vedere etic, decizia împărtășită este obligatorie. Din păcate, dovezi pentru alte beneficii, cum că pacienții care au participat și înțeles au trăit mai mult sau măcar au fost mai aderenți la tratament, nu am găsit...

Sunt pregătiți medicii români pentru a profesa utilizând decizia împărtășită?

Nu, dar nici cei din alte țări nu sunt cu mult mai mult. De multe ori, când am discutat cu cineva din Vest despre SDM, mi s-a răspuns: A, da, decizia împărtășită! De peste douăzeci de ani vorbim de ea și nu am făcut niciun progres! Până la urmă, însă, cred că va fi obligatorie, ca și consimțămintele.

Dar pacienții români?

Habar nu am, vreau să încep un studiu în curând și am să vă comunic rezultatele. Trebuie însă să vedem mai întâi cât înțeleg pacienții români din explicarea riscului. Studiile făcute pe alte meleaguri au arătat că un sfert din populația generală a SUA nu poate spune care dintre riscurile de „1 din 10”, „1 din 100”, sau „1 din 1000” este cel mai mare; 30% nu pot transforma „20 din 100” în procent; 40% nu pot spune ce înseamnă 1% din 1000; 75% nu pot transforma 1 din 1000 în procent. Pe de altă parte, această capacitate căreia anglo-saxonii îi spun *numeracy* se asociază cu educația, vârsta mai tânără și genul masculin. Prezice mai bine înțelegerea și decizia pentru un tratament comparativ cu educația sau alte caracteristici demografice; este distinctă de cultura medicală, inteligența generală și memoria de lucru.

Credeți că există specialități medicale în care decizia împărtășită este mai utilă comparativ cu alte specialități? Există anumite grupe de patologii în care funcționează mai bine decizia împărtășită?

Cred că este utilă – mai mult, obligatorie – în toate specialitățile. Diferența provine mai mult din existența/lipsa dovezilor (că dacă nu ai studii bune, cum să-i explici pacientului care este riscul fără tratament și cu tratament, decât din imaginație?) și a timpului – deși, când va fi obligatorie, se va găsi și timp...

**A consemnat
Ciprian Jurcuț**

La baza practicii medicale stă diagnosticul iar acesta a fost dintotdeauna un „puzzle” în care fiecare piesă trebuie găsită și așezată corect. Odată cu dezvoltarea galopantă a tehnicilor de diagnostic și tratament, piesele de puzzle au devenit din ce în ce mai mici iar așezarea lor corectă a necesitat apariția subspecialiștilor în medicină, fiecare compunându-și „bucățica de puzzle” în mod profesionist. Astfel, rolul medicului internist a fost ușor, ușor detronat de către medicii specialiști. Totuși, având o istorie atât de veche, această specialitate – medicina internă – nu poate fi complet înlăturată din poziția centrală ocupată mult timp printre celelalte specialități. Un medic internist nu este limitat la un singur tip de problemă medicală sau la un singur organ ci este instruit să rezolve puzzle-ul problemelor diagnostice și să judece și să trateze mai multe afecțiuni care pot apărea concomitent la același pacient. Medicul internist poate alege să se limiteze în practica curentă doar asupra problemelor generale medicale, dar are însă și opțiunea de a aprofunda o arie a medicinei interne: cardiologia, reumatologia, nefrologia etc. De ce cardiologie ca a doua specialitate? Cred că răspunsul cel mai la îndemână vine din epidemiologie – în cadrul morbidității și mortalității generale, bolile cardiovasculare sunt fruntașe. O simplă privire asupra datelor statistice ne arată că boli precum ateroscleroza și complicațiile ei, hipertensiunea arterială și boala cardiacă ischemică în toate formele ei afectează un procent ridicat din populație, cu atât mai mult cu cât speranța de viață este în creștere și asistăm deci la o îmbătrânire a populației cu toate consecințele acesteia. Ca urmare, ca medic internist în spital sau ambulatoriu, probabilitatea zilnică de a îngriji un pacient cu patologie cardiovasculară se apropie de certitudine. Relația nu este numai directă epidemiologic, ci asocierea medicinei internă – cardiologie este dictată de legăturile anatomice și fiziologice între inimă și celelalte organe. Relația este bidirecțională, o sumă de patologii putând fi secundare afectării cardiace, dar și multe din afecțiunile sistemice sau ale unui organ specific pot crea răsunet important la nivel cardiovascular. Totuși, medicina secolului XXI ne impune și ne-a dovedit necesitatea cardiologilor supraspecializați în cardiologie invazivă, aritmologie, imagistică, boli congenitale etc. Aceștia, prin complexitatea activității de zi cu zi, nu mai au nici timpul și nici posibilitatea de a face anamneze laborioase sau examene clinice exhaustive, elemente atât de necesare unui diagnostic complet. Totuși, cum chirurgii cardiovasculari sunt în primul rând chirurghi și cardiologii sunt în primul rând interniști. Conviețuirea dintre cele două specialități trebuie să fie astfel una constructivă, în folosul pacientului. În fapt, interniști și cardiologi, suntem legați primordial prin Jurământul lui Hiperocrate - „Colegii mei vor fi frații mei” - către un țel comun - „Sănătatea pacienților va fi pentru mine obligație sacră”- jurământ pe care l-am făcut toți „în mod solemn, liberi, pe onoare !”

NOUTĂȚI ÎN GHIDUL 2015 DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL HIPERTENSIUNII PULMONARE

Roxana Enache, Carmen Ginghină, Ioan Mircea Coman

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu” București

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este o entitate clinică extrem de heterogenă a cărei definiție rămâne, conform versiunii 2015 a Ghidului Societății Europene de Cardiologie/Societății Europene de Boli Respiratorii (1), bazată pe criterii hemodinamice: *creșterea presiunii medii în artera pulmonară (PAP_m) ≥ 25 mmHg determinată în repaus prin cateterism cardiac drept*. Valorile PAP_m situate în zona gri între 21 și 25 mmHg (20 mmHg fiind limita superioară a normalului) necesită monitorizare periodică atentă în cazul populațiilor cu risc pentru dezvoltarea HTP (de exemplu, pacienți cu sclerodermie sau rude ale pacienților cu HTP arterială ereditară). Datele privind valoarea-prag a PAP_m induse de efort care ar avea semnificație prognostică sunt încă insuficiente, astfel încât această entitate, HTP de efort, nu poate fi definită.

O primă noutate a recent publicatului ghid european este includerea în definiția hipertensiunii pulmonare arteriale (HTAP) a unui al doilea parametru hemodinamic: rezistența vasculară pulmonară (RVP). Astfel, HTAP este definită prin prezența HTP precapilară caracterizată de o valoare a presiunii blocate în capilarul pulmonar (PCP) ≤ 15 mmHg și o valoare a RVP > 3 unități Wood (uW) în absența altor cauze de HTP precapilară, precum HTP asociată patologiei respiratorii sau altor boli rare și HTP cronică tromboembolică (2).

În al doilea rând, este nuanțată din punct de vedere hemodinamic definirea HTP postcapilare care poate caracteriza atât bolile cordului stâng, cât și o serie de afecțiuni cu etiologie multifactorială încadrate în grupul 5 de HTP. Dacă în versiunea precedentă a ghidului din 2009, HTP postcapilară era definită drept pasivă sau reactivă (disproporționată) în funcție de valoarea-prag de 12 mmHg a gradientului transpulmonar (diferența dintre PAP_m și PCP) (3), în ghidul actual noțiunea de HTP disproporționată este considerată inadecvată, iar HTP postcapilară este clasificată în funcție de gradientul diastolic pulmonar (GDP, diferența dintre PAP diastolică și PCP), eliminându-se astfel impactul semnificativ al variabilelor de tip debit cardiac, RVP și presiuni de umplere ale ventriculului stâng asupra PAP_m . În plus, studii de prognostic în insuficiența cardiacă au demonstrat o valoare predictivă mai bună a GDP și a RVP comparativ cu gradientul transpulmonar (4). Astfel, HTP postcapilară poate fi izolată postcapilară (GDP < 7 mmHg și/sau RVP ≤ 3 uW) sau combinată pre- și postcapilară

(GDP ≥ 7 mmHg și/sau RVP > 3 uW).

Clasificarea clinică a HTP prezintă la rândul său o serie de modificări în versiunea actuală a ghidului european, respectând recomandările celui de-al cincilea simpozion mondial privind HTP din 2013 de la Nisa, Franța (Tabel 1) (5). În grupul 1, ce cuprinde HTAP, sunt incluse între formele ereditare cele induse de mutații re-

cent descoperite în alte gene (de ex. ACVRL-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3), mult mai rare decât mutația BMPR2. HTP precapilară asociată anemiei hemolitice cronice pare să aibă caracteristici morfologice și hemodinamice, precum și răspuns la tratamentul vasodilatator pulmonar diferite comparativ cu celelalte forme de HTAP, motiv pentru care a fost exclusă din grupul 1 și încadrată în grupul 5.

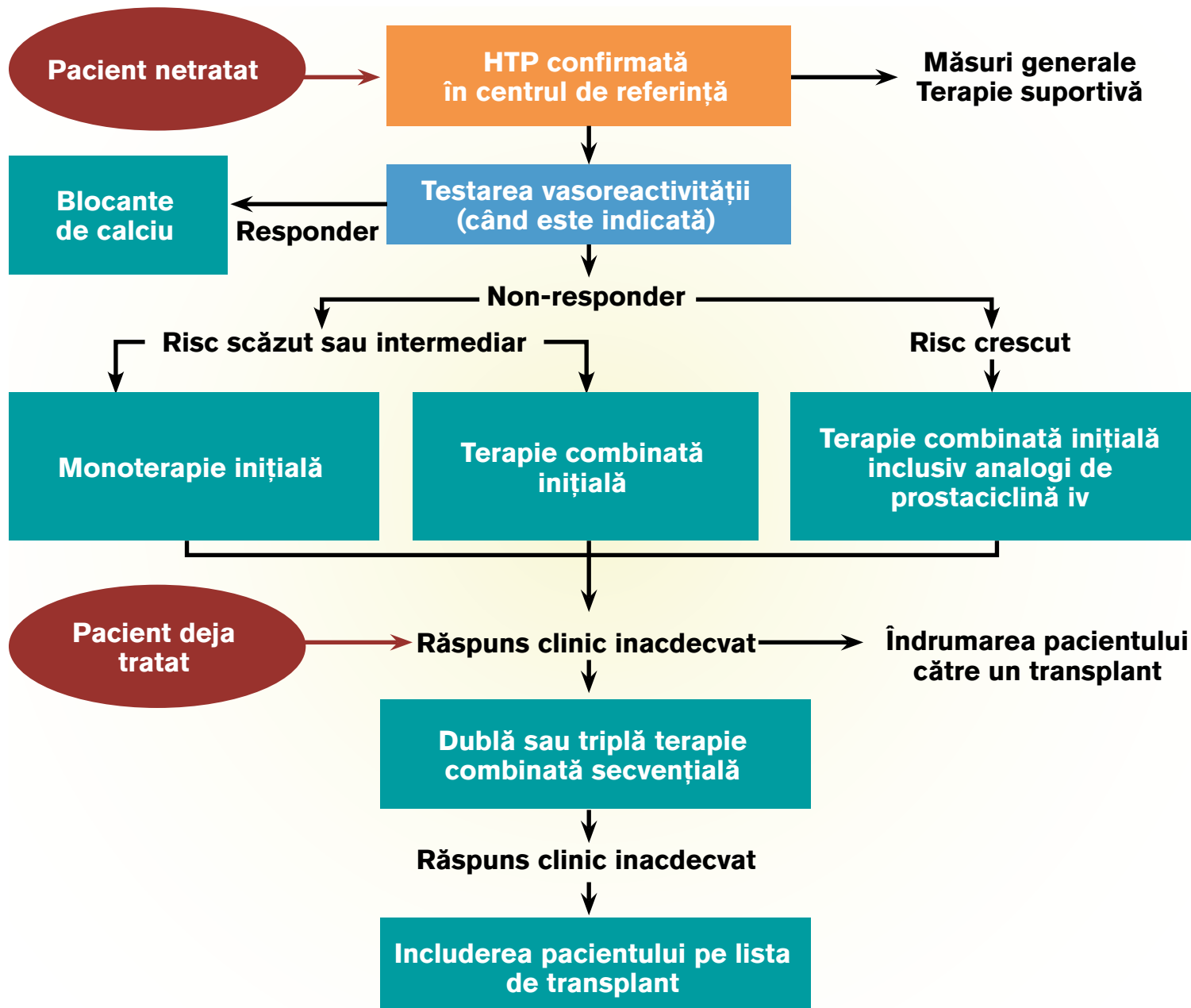
HTAP asociată bolilor cardiace congenitale a fost reclasificată în patru categorii principale: sindromul Eisenmenger, HTAP asociată cu șunturi predominant stânga-dreapta corectabile sau necorectabile, HTAP asociată cu defecte mici (defecte septale atriale sub 2 cm, defecte septale ventriculare sub 1 cm) care nu explică valorile crescute ale RVP și HTAP reziduală sau recurentă postintervenție de corecție a defectelor. În plus, sunt definite valori-prag ale RVP care de-

termină posibilitatea de corecție a defectelor: defectele sunt corectabile dacă RVP $< 2,3$ uW ($4 \text{ uW} \times \text{m}^2$) și necorectabile dacă RVP $> 4,6$ uW ($8 \text{ uW} \times \text{m}^2$), decizia fiind individualizată în cazul valorilor intermediare (1).

Boala venoocluzivă pulmonară și hemangiomatoza capilară pulmonară incluse în grupul 1' de HTP sunt la rândul lor clasificate în forme idiopatice, ereditare (a fost identificată mutația EIF2AK4) sau asociate bolilor de țesut conjunctiv sau infecției HIV.

În grupul 2 de HTP au fost incluse și formele congenitale sau dobândite de valvulopatii sau cardiomiopatii ale cordului stâng întâlnite în populația pediatrică, precum și stenozele congenitale sau dobândite ale venelor pulmonare. În grupul 4 au fost incluse, pe lângă HTP cronică tromboembolică și alte obstrucții ale vaselor pulmonare, inclusiv stenozele pulmonare periferice (Tabel 1).

Algoritmul de tratament al pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară (modificat după 1).



Algoritmul de diagnostic al HTP cuprinde etapele consacrate: evaluarea clinică, electrocardiograma, radiografia toraco-pulmonară, ecocardiografia, probele funcționale respiratorii și gazometria arterială, scintigrama pulmonară de ventilație-perfuzie, tomografia computerizată (*computed tomography*, CT) cu rezoluție înaltă, examinarea de tip angioCT, angiografia pulmonară, imagistica prin rezonanță magnetică, ecografia abdominală, serologia virală hepatică și HIV, evaluarea funcției tiroidiene, markerii de autoimunitate, cateterismul cardiac drept și testarea vasoreactivității, testarea genetică. Recomandările privind investigațiile diagnostice sunt în general similare cu cele din versiunea anterioară a ghidului, cu câteva nuanțări și indicații suplimentare (1). Astfel, ecocardiografia transtoracică este investigația de primă linie în cazul suspiciunii de HTP, fiind instrumentul diagnostic ce ghidează efectuarea cateterismului cardiac drept. Ecocardiografic se stabilește probabilitatea prezenței HTP în funcție de viteza maximă a jetului de regurgitare tricuspidiană (valori-prag 2,8 și 3,4 m/s) și prezența semnelor ecocardiografice indirecte sugestive pentru HTP, descrierea acestora fiind un element de noutate în versiunea actuală a ghidului european (dimensiunile ventriculului drept în raport cu cel stâng, aplatizarea septului interventricular, dimensiunile arterei pulmonare, durata timpului de accelerare în tractul de ejeție al ventriculului drept, viteza regurgitarii pulmonare, dimensiunile și variația respiratorie a venei cave inferioare, dimensiunile atrului drept). Se recomandă screening-ul anual al pacienților cu sclerodermie pentru diagnosticarea HTP, utilizând ecocardiografia.

În ceea ce privește cateterismul cardiac drept, ghidul actual aduce câteva recomandări noi printre care efectuarea acestuia doar în centrele cu experiență pentru confirmarea diagnosticului de HP și orientarea deciziei de tratament sau monitorizarea tratamentului vasodilatator la pacienții cu HTAP, utilizarea la pacienții cu boli cardiace congenitale pentru ghidarea deciziei de corecție a defectului, efectuarea la pacienții cu HTP asociată bolilor de cord stâng sau bolilor respiratorii în cadrul evaluării pre-transplant de organ sau la pacienții cu HTP cronică tromboembolică pentru confirmarea diagnosticului și orientarea deciziei terapeutice. În plus, se specifică posibilitatea utilizării cateterismului cardiac stâng cu măsurarea presiunii telediastolice a ventriculului stâng pentru clasificarea hemodinamică în situațiile în care măsurarea PCP nu se poate face cu acuratețe.

Testarea vasoreactivității se face în cadrul cateterismului cardiac drept în centrele cu experiență doar la

pacienții cu HTAP idiopatică, ereditară sau asociată consumului de medicamente (indicație de clasă I), utilizând în special oxid nitric (și ca alternativă epoprostenol injectabil, adenozină sau iloprost inhalator), criteriile de răspuns pozitiv fiind scăderea PAP_m cu ≥ 10 mmHg și obținerea unei valori a $PAP_m \leq 40$ mmHg în asocieră cu creșterea sau nemodificarea debitului cardiac (91). Tratamentul cu blocante de canale de calciu va fi inițiat ulterior doar la pacienții cu răspuns pozitiv la testarea vasoreactivității.

Scintigrama de ventilație-perfuzie este investigația de screening de elecție pentru diagnosticul HTP cronice tromboembolice. În situațiile în care nu se poate efectua (de exemplu, în România nu este disponibilă) se poate efectua scintigramă de perfuzie raportată la radiografia toraco-pulmonară sau examinarea CT cu rezoluție înaltă (1).

În cadrul algoritmului de diagnostic se subliniază importanța îndrumării precoce a pacienților către centrele de referință cu experiență în diagnosticul și tratamentul pacienților cu hipertensiune pulmonară. Astfel, după excluderea unei boli de cord stâng sau boli respiratorii fără HTP severă sau semne de insuficiență ventriculară dreaptă semnificativă, pacientul este îndrumat către un centru de referință pentru confirmarea și completarea diagnosticului.

Evaluarea severității bolii și **estimarea riscului de mortalitate** reprezintă un aspect esențial în managementul pacienților cu HTAP, subliniat și în versiunea actuală a ghidului european (1). Sunt necesare date furnizate de evaluarea clinică, determinarea biomarkerilor (BNP, NT-proBNP), evaluarea capacității de efort (testul de mers 6 minute, testul cardiopulmonar), investigațiile imagistice sau hemodinamice, date colectate periodic la 3-6 luni în cazul pacienților cu evoluție stabilă sau în caz de progresie a bolii. În funcție de aceste date, se estimează riscul de mortalitate la 1 an (Tabel 2). Față de ghidul din 2009, în varianta recentă sunt precizate alte valori-prag pentru distanța parcursă la testul de mers 6 minute, sunt definite valori-țintă pentru biomarkeri, iar între parametrii ecocardiografici/imagistici de prognostic este inclusă aria atrului drept, înlocuind valoarea TAP-SE (*tricuspid annular plane systolic excursion*). Răspunsul adecvat la terapia vasodilatatoare este obținerea/menținerea unui risc scăzut de mortalitate la 1 an (indicație de clasă I).

Tratamentul HTAP cuprinde măsuri generale, tratament suportiv și tratamentul specific. Recentul ghid european aduce o serie de modificări față de versiunile precedente, în special în privința terapiei vasodilatatoare pulmonare specifice, dar există nuanțări sau schimbări ale clasei de indicație și în cazul tratamentului suportiv.

În cadrul măsurilor generale (1), se recomandă pacienților cu HTAP vacinarea antigripală și antipneumococică, evitarea sarcinii și susținere psihosocială (indicații de clasă I), suplimentare cu O_2 în timpul zborului (pentru cei în clasă funcțională III-IV și cei cu $P_aO_2 < 60$ mmHg), recuperare cardiovasculară în cazul celor decondiționați fizic, utilizarea aneste-

ziei epidurale în cazul intervențiilor chirurgicale electivă (indicații de clasă IIa). Exercițiul fizic intens este contraindicat.

Tratamentul suportiv include administrarea diureticelor în condițiile prezenței semnelor de insuficiență cardiacă dreaptă și a retenției hidro-saline și oxigenoterapie pe termen lung la pacienții cu $P_aO_2 < 60$ mmHg

Tabelul 1. Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare (modificată după 1).

1. Hipertensiunea arterială pulmonară

- 1.1 Idiopatică
- 1.2 Ereditară
 - 1.2.1 Mutația BMPR2
 - 1.2.2 Alte mutații
- 1.3 Asociată consumului de medicamente și toxine
- 1.4 Asociată cu:
 - 1.4.1 Boli de țesut conjunctiv
 - 1.4.2 Infecție HIV
 - 1.4.3 Hipertensiune portală
 - 1.4.4 Boli cardiace congenitale
 - 1.4.5 Schistosomiază

1'. Boala venoocluzivă pulmonară și/sau hemangiomatoza capilară pulmonară

- 1'1 Idiopatică
- 1'2 Ereditară
 - 1'2.1 Mutația EIF2AK4
 - 1'2.2 Alte mutații
- 1'3 Asociată consumului de medicamente și toxine, iradierii
- 1'4 Asociată cu:
 - 1'4.1 Boli de țesut conjunctiv
 - 1'4.2 Infecție HIV

1''. Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului

2. Hipertensiunea pulmonară asociată bolilor cordului stâng

- 2.1 Disfuncția sistolică a ventriculului stâng
- 2.2 Disfuncția diastolică a ventriculului stâng
- 2.3 Valvulopatiile cordului stâng
- 2.4 Obstrucția congenitală/dobândită a tractului de intrare/ieșire al ventriculului stâng și cardiomiopatiile congenitale
- 2.5 Stenozele congenitale/dobândite ale venelor pulmonare

3. Hipertensiunea pulmonară asociată bolilor pulmonare și/sau hipoxiei

- 3.1 Bronhopneumopatia obstructivă cronică
- 3.2 Bolile pulmonare interstițiale
- 3.3 Alte boli pulmonare cu disfuncție ventilatorie mixtă restrictivă și obstructivă
- 3.4 Sindromul de apnee în somn
- 3.5 Hipoventilația alveolară
- 3.6 Expunerea cronică la altitudine
- 3.7 Anomalii de dezvoltare a plămânilor

4. Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică și alte obstrucții ale arterelor pulmonare

- 4.1 Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică
- 4.2 Alte obstrucții ale arterelor pulmonare
 - 4.2.1 Angiosarcom
 - 4.2.2 Alte tumori intravasculare
 - 4.2.3 Arterite
 - 4.2.4 Stenoze congenitale ale arterelor pulmonare
 - 4.2.5 Parazitoze (hidatidoză)

5. Hipertensiunea pulmonară cu mecanisme neclare și/sau multifactoriale

- 5.1 Boli hematologice: anemia hemolitică cronică, sindroame mieloproliferative, splenectomia
- 5.2 Boli sistemice: sarcoidoză, histiocitoză pulmonară, limfangioleiomiomatoză
- 5.3 Boli metabolice: glicogenoză, boala Gaucher, distiroidii
- 5.4 Altele: microangiopatia pulmonară tumorală trombotică, mediastinita fibrozantă, boala renală cronică (cu/fără dializă), hipertensiunea pulmonară segmentală

(indicații de clasă I). Anticoagularea orală poate fi administrată pacienților cu HTAP idiopatică, ereditară sau asociată consumului de anorexigene, dar indicația a devenit de clasă IIb (față de IIa în versiunea din 2009 a ghidului). Terapia marțială și corecția anemiei pot fi necesare. O noutate a versiunii actuale este precizarea că administrarea inhibitorilor de enzimă ai angiotensinei, antagoniștilor receptorilor angiotensinei II, beta-blocantelor, ivabradinei este contraindicată în absența comorbidităților care ar necesita aceste terapii (hipertensiune arterială, boală coronariană sau insuficiență cardiacă stângă). Tratamentul digitalic poate fi administrat pentru controlul frecvenței cardiace în cazul tahiaritmiilor supraventriculare (1).

Tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu în doza maxim tolerată este indicat doar pacienților cu HTAP idiopatică, ereditară sau asociată consumului de medicamente cu răspuns pozitiv la testarea vasoreactivității (indicație de clasă I), iar răspunsul la tratament trebuie evaluat la 3-4 luni. În cazul pacienților care se mențin în clasă funcțională III sau IV NYHA sau a celor fără ameliorare hemodinamică semnificativă în pofida terapiei cu doze mari de blocante ale canalelor de calciu, se recomandă asocierea terapiei vasodilatatoare pulmonare specifice (indicație de clasă I).

În ceea ce privește terapia vasodilatatoare pulmonară specifică, patru noi medicamente vasodilatatoare sunt incluse în recomandările actuale de ghid în urma rezultatelor studiilor randomizate controlate efectuate în ultimii ani. Astfel, primul medicament cu administrare orală care a demonstrat scăderea morbi-mortalității la pacienții cu HTAP într-un studiu randomizat controlat, macitentan, antagonist dual al receptorilor de endotelină (6), a fost inclus, alături de bosentan și ambrisentan, între antagoniștii de receptori de endotelină cu indicație de clasă I la pacienții cu HTAP în clasă funcțională II și III și indicație de clasă IIb la pacienții în clasă funcțională IV (administrare în monoterapie) (1).

Dintre inhibitorii de fosfodiesterază 5, sildenafil și tadalafil în monoterapie au indicație de clasă I la pacienții cu HTAP în clasă funcțională II și III și indicație de clasă IIb la pacienții în clasă funcțională IV. În schimb, vardenafil, neaprobă încă de Asociația Europeană a Medicamentului la data publicării ghidului, are indicație

Tabelul 2. Evaluarea riscului de mortalitate la 1 an la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (modificat după 1).

Factori predictivi	Risc scăzut <5%	Risc intermediar 5-10%	Risc crescut >10%
Semne clinice de insuficiență cardiacă dreaptă	Absente	Absente	Prezente
Agravarea simptomelor	Nu	Lentă	Rapidă
Sincopă	Nu	Ocazional	Repetată
Clasa funcțională OMS	I, II	III	IV
Distanța de mers 6 minute	>440 m	165-440 m	<165 m
Testul cardiopulmonar	Consum maxim O ₂ >15 ml/min/kg (>65% prezis) VE/VCO ₂ <36	Consum maxim O ₂ 11-15 ml/min/kg (35-65% prezis) VE/VCO ₂ <36-44,9	Consum maxim O ₂ <11 ml/min/kg (<35% prezis) VE/VCO ₂ ≥45
Nivelurile serice ale biomarkerilor	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/ml	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/ml	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/ml
Date imagistice (ecocardiografie, rezonanță magnetică)	Aria atriului drept <18 cm ² Fără lichid pericardic	Aria atriului drept 18-26 cm ² Fără/minim lichid pericardic	Aria atriului drept >26 cm ² Lichid pericardic prezent
Date hemodinamice	Presiunea în atriul drept <8 mmHg Index cardiac ≥2,5 l/min/m ² S _v O ₂ >65%	Presiunea în atriul drept 8-14 mmHg Index cardiac 2,0-2,4 l/min/m ² S _v O ₂ 60-65%	Presiunea în atriul drept >14 mmHg Index cardiac <2,0 l/min/m ² S _v O ₂ <60%

de clasă IIb la pacienții în clasă funcțională II-IV (1).

Printre moleculele noi introduse în actualul ghid se numără riociguat, un stimulator al guanilat ciclazei care în monoterapie are indicație de clasă I la pacienții cu HTAP în clasă funcțională II și III și indicație de clasă IIb la pacienții în clasă funcțională IV. În plus, riociguat este singurul vasodilatator pulmonar cu indicație de clasă I la pacienții cu HTP cronică tromboembolică reziduală sau recurentă postoperator sau la cei cu HTP cronică tromboembolică neoperabili, în urma rezultatelor unui studiu randomizat controlat (7).

Dintre analogii de prostaciclina, singurul (și în versiunea actuală a ghidului) vasodilatator pulmonar cu indicație de clasă I la pacienții cu HTAP în clasă funcțională IV este epoprostenol administrat continuu intravenos, având în vedere efectele demonstrate de scădere a mortalității. Iloprost administrat inhalator și intravenos, treprostinil administrat inhalator, subcutanat, intravenos și oral și beraprost (neaprobă încă de Asociația Europeană a Medicamentului la data publicării ghidului) sunt ceilalți analogi de prostaciclina ce pot fi administrați în monoterapie la pacienții cu HTAP.

Un alt medicament vasodilatator nou introdus în actualul ghid este selexipag (neaprobă încă de Asociația Europeană a Medicamentului la data publicării ghidului), un agonist selec-

tiv al receptorilor IP ai prostaciclinei cu administrare orală cu indicație de clasă I la pacienții cu HTAP în clasă funcțională II și III, ca urmare a rezultatelor unui studiu randomizat controlat cu efecte de scădere a unui obiectiv combinat de morbi-mortalitate (1).

Terapia vasodilatatoare pulmonară poate fi administrată în monoterapie sau ca terapie combinată inițială sau secvențială, terapia combinată putând avea indicație de clasă I conform versiunii actuale a ghidului european (în varianta din 2009 era inclusă doar terapia combinată secvențială cu indicație de clasă IIa). În cazul terapiei combinate inițiale, administrarea combinației ambrisentan și tadalafil a demonstrat reducerea unui obiectiv combinat ce a inclus decesul și progresia bolii (8), având astfel indicație de clasă I la pacienții cu HTAP în clasă funcțională II și III și indicație de clasă IIb la pacienții în clasă funcțională IV (1).

În cazul terapiei combinate secvențiale, macitentan asociat sildenafil, riociguat asociat bosentan și selexipag asociat unui antagonist de receptori de endotelină și/sau inhibitor de fosfodiesterază 5 au indicație de clasă I la pacienții cu HTAP în clasă funcțională II și III și indicație de clasă IIa la pacienții în clasă funcțională IV (1).

Una dintre noutățile ghidului 2015 este precizarea indicațiilor de administrare în secția de terapie intensivă a

pacienților cu HTAP, acestea fiind reprezentate de tahicardie peste 110/min, hipotensiune arterială sistemică cu valoare a tensiunii sistolice sub 90 mmHg, oligoanuria și creșterea nivelului lactatului, la pacienții hipotensivi fiind necesar suportul inotrop pozitiv (de preferat dobutamină).

Tot ca o noutate a ghidului actual este îndrumarea mai rapidă a pacientului către luarea în evidență pentru transplant pulmonar în condițiile în care se constată un răspuns clinic inadecvat sub terapie medicamentoasă (atât monoterapie, cât și terapie combinată inițială sau secvențială) și includerea pe lista de transplant atunci când se constată răspuns clinic inadecvat sub terapia medicamentoasă maximală (indicație de clasă I). Atrioseptostomia poate fi indicată ca intervenție paliativă sau ca punte către transplant în centrele cu experiență în cazul eșecului terapiei medicamentoase maxime (indicație de clasă IIb) (1).

Nu în ultimul rând, versiunea 2015 a ghidului european precizează drept contraindicație administrarea medicației vasodilatatoare pulmonare specifice la pacienții cu HTP asociată bolilor cordului stâng sau bolilor respiratorii.

Actuala versiune a ghidului european de management al HTP este un instrument cuprinzător, accesibil și extrem de util atât pentru etapele diagnostice ale HTP, cât și pentru tratamentul specific fiecărei forme de HTP.

Bibliografie

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016;37:67-119.
- Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. J Am CollCardiol 2013;62(Suppl):D42-D50.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009;30:2493-2537.
- Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. J Am CollCardiol 2013;62:D100-D108.
- Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am CollCardiol 2009;54(Suppl):S43-S54.
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369:809-818.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2013;369:319-329.
- Galie N, Barbera JA, Frost A, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. New Engl J Med 2015;379:834-844.



IMAGISTICA SECȚIONALĂ în CARDIOLOGIE

Joi 21 aprilie 2016

Amfiteatrul mare - Institutul Clinic Fundeni

Prof. Dr. Eduard Apetrei
Prof. Dr. Carmen Ginghină
Prof. Dr. Ioan M. Coman
Prof. Dr. Bogdan A. Popescu
Dr. Silviu Stanciu
Dr. Dragoș Cuzino
Dr. Bogdan Oprișescu
Prof. Dr. Ioana Lupescu
Dr. Razvan Capșa
Dr. Anca Florian
Dr. Ruxandra Jurcuț
Dr. Sorin Giușcă
Dr. Claudiu Stan
Dr. Daniel Gherasim
Dr. Monica Roșca
Dr. Ana Gabriela Fruntelată
Dr. Radu Ciudin

Curs creditat
cu puncte EMC

Intrare liberă

Prezentari de caz:

Dr. Daniela Anghelina, Dr. L. Mandes, Dr. Viviana Iancu,
Dr. Gabriela Andrei, Dr. Adriana Balan, Dr. Cristina Gavrilă,
Dr. Magda Gurzun, Dr. S. State, Dr. Oana Nastase

ALOKA
Science & Humanity



GE Healthcare
Ultrasound & Bone Densitometry
Unic distribuit în România de
MEDIST

s&t
IT SOLUTIONS & SERVICES

PHILIPS
Authorized Distributor
Cardiac Monitoring and
Ultrasound Systems

SIEMENS
medical

PATOLOGIA PERICARDULUI ÎN VIZIUNEA NOULUI GHID AL SOCIETĂȚII EUROPENE DE CARDIOLOGIE DIN 2015

Raluca Ianula, Roxana Siliște, Adriana Gurghean

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic Colțea, București

Afecțiunile pericardice sunt considerate în general benigne și sunt întâlnite relativ frecvent în practica clinică. Evoluția însă poate fi marcată de implicarea miocardică, de recurențe frecvente, de forme rezistente la tratament sau de tamponada pericardică, cu evidente provocări diagnostice și terapeutice. Boala pericardică poate fi o afecțiune *per se* sau poate fi componenta unei boli sistemice.

Comparativ cu ediția precedentă din anul 2004, noul ghid publicat în 2015 sub egida Societății Europene de Cardiologie (1), se distinge printr-o serie de noutăți cu deosebită relevanță practică, subliniate chiar de către autori:

1) Conturarea unei **strategii de depistare a pacienților cu risc înalt**, precum și prin propunerea unui algoritm diagnostic coerent și comprehensiv, cu noi criterii diagnostice pentru pericardita acută și recurentă.

2) Sublinierea **importanței imagisticii multimodale** în diagnostic, urmărire, dar și în ghidarea deciziilor terapeutice.

3) Prezentarea detaliată a **formelor specifice de pericardită**.

4) **Particularități de diagnostic și tratament** în funcție de sex și vârstă, precum și recomandări specifice privind pericardita în timpul sarcinii.

5) Prezentarea de noi strategii terapeutice. Astfel, **colchicina a câștigat rolul de medicament de prima linie** asociat tratamentului antiinflamator încă de la primul episod de pericardită, dar și în recurențe, fiind dovedit rolul acesteia în îmbunătățirea răspunsului la tratament, a ratei de remisie și a recurențelor. Sunt citate o serie de studii recente, care aduc dovezi puternice în sprijinul utilizării colchicinei în pericardite. În plus, sunt nuanțate dozele și durata tratamentului în diversele forme de pericardite.

6) În **terapia pericarditei recurente**, refractare la tratament, sunt aduse în discuție terapiile imunosupresoare (azatioprina), imunoglobuline intravenoase (IVIG), antagoniștii IL-1 (anakinra) și, ca alternativă, pericardectomia.

6) Introducerea unor **noi criterii de diagnostic pentru pericardita constrictivă**. Sunt propuse tehnici imagistice de detectare a inflamației pericardice (IRM cardiacă) ce pot

identifica formele de pericardită constrictivă reversibilă la terapia medicamentoasă, reducând astfel necesitatea intervențiilor chirurgicale.

Epidemiologie, etiopatogenie și clasificare

Din punct de vedere etiologic ghidul subliniază două categorii de boli pericardice: **de cauză infecțioasă și de cauză neinfecțioasă**. Etiologia infecțioasă este dominată de cea virală în țările dezvoltate și de cea tuberculoasă în țările în curs de dezvoltare. În grupul bolilor pericardice noninfecțioase se disting cauzele autoimune, neoplazică, metabolică, traumatică, iatrogenă, medicamentoasă (o listă exhaustivă de medicamente care pot determina afectare pericardică), precum și disecția de aortă, insuficiența cardiacă, hipertensiunea pulmonară și amiloidoza. Sunt amintite și absența congenitală completă sau incompletă a pericardului.

Din punct de vedere epidemiologic se subliniază absența datelor complete de prevalență și incidență. Totuși, autorii citează mai multe studii care arată faptul că pericardita, cea mai frecventă boală a pericardului, este responsabilă de 0,1% din spitalizări și reprezintă 5% din totalitatea prezentărilor în urgență pentru durere toracică anterioară.

Sindroame pericardice

Ghidul adoptă clasificarea clasică a sindroamelor pericardice: **pericardita, pericardita efuzivă, tamponada pericardică și pericardita constrictivă**. În plus, în funcție de evoluția temporală, se definesc tipurile principale de pericardită: **acută, persistentă, recurentă și cronică** (Tabelul 1).

Pericardita acută. Ghidul subliniază investigațiile esențiale în demersul diagnostic al pacienților cu pericardită acută care includ electrocardi-

Pericardită	Definiție și criterii de diagnostic
Acută	Sindrom inflamator pericardic diagnosticat prin cel puțin două dintre următoarele criterii*: - Durere toracică cu caracter pericarditic - Frecatură pericardică - ECG: Supradenivelare nouă și difuză de segment ST sau subdenivelare de segment PR - Revărsat pericardic relevat imagistic (nou sau în agravare).
Persistentă	Pericardită ce durează mai mult de 4-6 săptăm, dar mai puțin de 3 luni fără remisiune.
Recurentă	Recurența pericarditei după un prim episod documentat de pericardită acută și după un interval asimptomatic de minim 4-6 săptămâni.
Cronică	Pericardită ce durează mai mult de 3 luni.

Tabel 1. Definiția și criteriile majore de diagnostic ale diferitelor tipuri de pericardite (1).

*Sunt prezentate în același timp și câteva elemente paraclinice suplimentare care ajută diagnosticul (sindromul inflamator cu proteina C-reactivă, VSH și leucocitoză; evidențierea inflamației pericardice prin tehnici imagistice de tipul TC sau IRM).

Agent	Doză uzuală	Durață	Titrare
Aspirină	750-1000 mg la 8h	1-2 săptăm.	Scăderea dozelor cu 250-500 mg la 1-2 săptăm.
Ibuprofen	600 mg la 8h	1-2 săptăm.	Scăderea dozelor cu 200-400 mg la 1-2 săptăm.
Colchicină	0,5 mg/zi (<70 kg); 0,5 mg bid (>70 kg)	3 luni	Nu e obligatorie; 0,5 mg o dată la 2 zile (<70 kg); 0,5 mg/zi (>70 kg) în ultimele săptăm.

Tabel 2. Terapia antiinflamatoare recomandată de ghid pentru pericardita acută (1).

ograma, ecocardiografia, radiografia toracică pentru evaluarea implicării pleuropericardice, alături de markerii inflamației și ai afectării miocardice (troponina, CK).

De asemenea, se precizează care sunt **criteriile de severitate care impun spitalizarea**:

- **febra (>38°C);**
- **debutul subacut;**
- **revărsatele pericardice mari sau tamponada pericardică;**
- **lipsa răspunsului la aspirină sau alte antiinflamatoare nesteroide după o săptămână de terapie;**
- **miopericardita;**
- **imunosupresia;**
- **traumatismul recent;**
- **tratamentul anticoagulant;**
- **suspiciunea clinică a unei etiologii specifice.**

Restul pacienților pot fi tratați în ambulator, cu reevaluare la o săptămână de la inițierea terapiei. Pacienții nonresponsivi sunt considerați la risc moderat și ar trebui internați pentru identificarea etiologiei.

Tratamentul trebuie ghidat atât de evoluția simptomatologiei, cât și de cea a markerilor inflamatori, respectiv normalizarea valorilor markerilor de inflamație sistemică (proteina C-reactivă). Sunt prezentate detaliat dozele de inițiere și schemele de reducere a dozelor pentru aspirina, ibuprofen și colchicină (Tabel 2). Totodată, trebuie avut în vedere contextul epidemiologic (ex. prevalența înaltă sau mică a TBC). Ar trebui menționat faptul că nu se precizează în ghid pragul de prevalență pentru TBC de la care aceasta este considerată înaltă.

Se recomandă limitarea activității fizice până la remiterea simptomatologiei, remiterea sindromului inflamator și a modificărilor ecocardiografice și electrocardiografice. Prin consens, pentru sportivii de performanță se recomandă întreruperea activității sportive minim 3 luni.

Rolul corticosteroizilor în pericardita acută este de asemenea discutat în ghid, indicațiile de administrare fiind reprezentate de pericardita autoimună (în care dozele ar trebui ghidate în funcție de boala autoimună)

sau în caz de reacții adverse, contraindicații sau lipsă de răspuns la antiinflamatoarele nesteroidiene. Se recomandă doze mici-medii de corticosterozi (ex. prednison 0,2-0,5 mg/kg/zi), dozele mari fiind reputate pentru creșterea riscului de recurență, a corticodependenței și a cronicizării. Dozele inițiale se mențin până la remiterea simptomatologiei și a normalizării PCR, cu scaderea ulterioară, progresivă a dozelor.

Pericardita recurentă se definește printr-un nou episod de pericardită după un interval liber de simptome de 4-6 săptămâni. O cauză importantă de recurență este reprezentată de tratamentul inadecvat al primului episod, absența colchicinei din schemă crescând riscul de recurență la 50%, mai ales dacă inițial s-a recomandat corticosteroid.

Terapia antiinflamatoare, în doze similare celor utilizate în tratamentul pericarditei acute, este recomandată pentru o perioadă mai lungă de timp, pentru minim 6 luni, până la 1 an, în asociere cu colchicina. În absența unui răspuns adecvat la dubla terapie menționată, se poate asocia prednison în doză mică-medie, dar numai după excluderea etiologiei infecțioase, în special TBC și pericardita purulentă. Indicațiile corticoterapiei rămân bolile de sistem, sindromul postpericardiotomie, pericardita asociată sarcinii, eșecul sau contraindicațiile AINS (pentru a ajuta cardiologii practicieni, sunt prezentate în detaliu, într-un tabel dedicat, dozele și modalitatea de scădere a acestora și măsurile de minimizare a efectelor adverse la nivelul densității minerale osoase). În pericardita rezistentă la terapia standard, ghidul aduce în discuție tratamentul cu azatioprină, imunoglobuline cu administrare intravenoasă sau anakinra (antagonist de receptor IL-1beta; de menționat faptul că medicamentul există și în România, cu indicație de tratament în poliartrita reumatoidă – www.anm.ro).

Trebuie menționat faptul că ghidul sintetizează tratamentul pericarditei acute și recurente în algoritmi foarte practici în practica clinică. De asemenea, păstrându-se tradiția celorlalte ghiduri ale Societății Europene de Cardiologie, sunt prezentate în tabele multiple clasele de indicație și nivelurile de evidență pentru diversele măsuri terapeutice.

Miopericardita. Diagnosticul de miopericardită este sugerat de creșterea troponinei și a CK-MB, alături de celelalte criterii diagnostice pentru pericardită, în absența altor semne ecocardiografice sau IRM care să sugereze disfuncție sistolică globală sau segmentară ventriculară. În acest context se impune diagnosticul diferențial cu miocardita

Agent	Doză uzuală inițială	Durată	Titrare
Aspirină	500-1000 mg la 6-8 ore (1,5-4g/zi)	Săpt.-luni	Scăderea dozelor cu 250-500 mg la 1-2 săpt.
Ibuprofen	600 mg la 8 ore (1200-2400mg/zi)	Săpt.-luni	Scăderea dozelor cu 200-400 la 1-2 săpt.
Indometacin	25-50 mg la 8 ore	Săpt.-luni	Scăderea dozelor cu 25 mg la 1-2 săpt.
Colchicina	0,5 mg bid sau 0,5 mg/zi (<70 Kg) sau în caz de intoleranță	Cel puțin 6 luni	Nu este obligatorie; 0,5 mg o dată la 2 zile (<70 Kg) sau 0,5 mg 1 dată/zi (>70 Kg)

Tabel 3. Terapia antiinflamatorie recomandată pentru pericardita recurentă (1).

per se (ecocardiografic, dar mai degrabă IRM cardiac) și cu sindroamele coronariene acute (coronarografie), fiind recomandată spitalizarea.

Revărsatele pericardice. Ghidul actual nu propune modificări ale criteriilor clasice de clasificare ale revărsatelor pericardic. Astfel, acestea se clasifică în funcție de modalitatea de debut, dimensiunea lichidului evaluată imagistic, distribuție și compoziție.

- **Debut:** acut, subacut, cronic;
- **Dimensiune:** mic (<10mm), moderat(10-20mm) și mare (>20mm);
- **Distribuție:** circumferențial sau localizat;
- **Compoziție:** transudat sau exudat.

Ecocardiografia rămâne investiția cheie în diagnosticul și evaluarea dimensiunii și impactului hemodinamic al lichidului pericardic. Rolul TC sau IRM cardiacă este important pentru detectarea revărsatelor lichidiene

localizate, a evaluării grosimii pericardului și a formațiunilor tumorale miocardice și pericardice. În plus, TC, dar mai ales IRM cardiacă, pot diferenția caracterul acut sau cronic al pericarditei.

Având în vedere că peste 60% dintre sindroamele lichidiene pericardice se asociază cu patologii specifice (de ex. TBC în zone endemice, neoplazii, hipotiroidie, uremie), se impune evaluarea sistematică a statusului tiroidian, a funcției renale, precum și screening-ul pentru o neoplazie, iar terapia în cazul identificării unei cauze specifice trebuie să fie țintită. Asocierea sindromului inflamator impune recomandarea de AINS. Nu este dovedită însă eficiența AINS în absența sindromului inflamator.

Monitorizarea revărsatelor lichidiene este ghidată de dimensiunea lichidului pericardic, astfel: revărsatele mici, cu un prognostic bun, nu necesită monitorizare; revărsatele moderate și mari, cu evoluție potențială spre tamponadă cardiacă într-un procent semnificativ din cazuri (până la

Dimensiunea revărsatului	Evaluare ecocardiografică
Mică	Fără monitorizare ecocardiografică
Moderată	Monitorizare la 6 luni
Mare	Monitorizare la 3-6 luni

Tabel 4. Recomandările ghidului în ceea ce privește monitorizarea revărsatelor pericardice (1).

	Investigații
De primă linie (toate cazurile)	Markeri ai inflamației (VSH, PCR, leucocite) Funcția renală, hepatică și tiroidiană Markeri de leziune miocardică (troponine, CK) ECG Ecocardiografie Radiografie toracică standard
De linia a doua (dacă investigațiile de primă linie nu sunt suficiente)	TC și/sau IRM cardiacă Analiza lichidului pericardic prin pericardiocenteză sau drenaj chirurgical pentru: (i) tamponadă cardiacă sau (ii) suspiciune de pericardită bacteriană, neoplazică sau (iii) revărsate moderate/mari ce nu răspund la terapia antiinflamatorie convențională Testele suplimentare ar trebui ghidate în funcție de etiologiile specifice în concordanță cu tabloul clinic (prezența de criterii clinice de risc înalt).

Tabel 5. Principalele investigații utile în patologia pericardică și eșalonarea lor în demersul diagnostic (1).

o treime din cazuri), necesită monitorizare atentă, la 3-6 luni (Tabel 4).

Tamponada cardiacă. Reprezintă o urgență cardiovasculară ce impune pericardiocenteză de urgență, ghidată ecocardiografic sau fluoroscopic, la pacienții instabili. Se subliniază rolul esențial al ecografiei în tamponada cardiacă. De asemenea, se propune ca instrument util în managementul tamponadei pericardice (utilizarea lui are clasă de indicație IIB și nivel de evidență C), algoritmul propus de Grupul de Lucru pentru Bolile Pericardului și Miocardului. Vasodilatoarele și în special diureticele sunt contraindicate (clasa de indicație III, nivel de evidență C), acestea crescând riscul de instabilitate hemodinamică.

Pericardita constrictivă. Complicație potențială a oricărei cauze de pericardită, este mai frecvent întâlnită după un episod de pericardită bacteriană. Sunt detaliate în ghid principalele elemente care diferențiază pericardita constrictivă de cardiomiopatia restrictivă, cu detalieră elementelor specifice CT și IRM. Trebuie menționat și faptul că ecografia cardiacă, radiografia toracică standard, TC/IIRM și cateterismul cardiac (când investigațiile non-invasive nu au fost diagnostice) au indicație de clasa I (nivel de evidență C).

Se descriu 3 forme de pericardită constrictivă: **forma reversibilă**, **forma efuziv-constrictivă** (sugerată de reducerea presiunii atriale drepte cu mai puțin de 50% după pericardiocenteza) și **forma cronică** (peristența constricției după 3-6 luni). Particularitățile acestora sunt foarte bine detaliate în subcapitole distincte. Principala opțiune terapeutică este pericardiectomia totală care ar trebui realizată numai în centre cu experiență. Terapia medicală este rezervată formelor specifice (de ex. pericardita TBC), pentru evitarea progresiei constricției și administrarea de AINS în condițiile unei inflamații coexistente.

Imagistica multimodală în patologia pericardică

Abordarea imagistică multimodală este esențială în stabilirea unui diagnostic cât mai complet și corect, cu evidente consecințe terapeutice și prognostice. Ecocardiografia, TC și IRM cardiacă, alături de imagistica nucleară (PET sau PET/ CT) oferă informații complementare, alegerea uneia dintre metode sau a unei asocieri fiind determinată de contextul clinic, disponibilitățile logistice și experiența locală. În tabele sintetice, sunt prezentate atât principalele elemente de diagnostice în cazul diverselor modalități imagistice cât și plusurile/minusurile fiecăreia dintre acestea.

Tactica diagnosticului

Un capitol foarte util al ghidului este cel destinat managementului general. Sunt detaliate și clasificate mijloacele de diagnostic (în investigații de primă linie și de a doua linie) (Tabel 5); de asemenea sunt prezentate într-un tabel sintetic investigațiile utile de efectuat în lichidul pericardic și tactica generală a bilanțului para-clinic (Tabel 6).

Autorii ghidului subliniază faptul că rămâne controversată oportunitatea efectuării unui bilanț etiologic complet al tuturor cazurilor de pericardită. Testele diagnostice comune sunt în general suficiente pentru diagnosticul pericarditei. Este necesară însă excluderea cauzei bacteriene, neoplazice sau asocierii cu o boală de sistem, precum și evaluarea de rutină a funcției hepatice, renale și tiroidiene.

Etiologii specifice

Ghidul actual se distinge printr-o prezentare exhaustivă a principalelor cauze de pericardită, punctând particularitățile diagnostice, terapeutice, prognostice ale fiecăreia.

Complexitatea, costurile, disponibilitatea limitată fac ca serologia virală de rutină să nu fie recomandată, cu excepția infecțiilor HIV și VHC, cu atât mai mult cu cât nu există diferențe esențiale de abordare terapeutică.

Etiologia tuberculoasă reprezintă cea mai frecventă cauză de pericardită bacteriană în țările în curs de dezvoltare. În algoritmul diagnostic se mențin recomandările ghidului anterior (ghidul prezintă un tabel foarte bine structurat referitor la abordarea diagnostică a pericarditei TBC), cu sublinierea că indicația de biopsie pericardică diagnostică este rezervată doar cazurilor de suspiciune de pericardită TBC din zonele non-endemice. În zonele endemice se recomandă **inițierea empirică** a terapiei antituberculoase, fără confirmare biptică. Subiectul este unul extrem de important pentru țara noastră, cunoscută cu o frecvență importantă a TBC.

La pacienții cu **insuficiență renală** de descriu trei forme de pericardită: **pericardita uremică** din stadiile finale ale bolii renale cronice, înainte sau în primele 8 săptămâni de la transplantul renal sau inițierea dializei, **pericardita de dializă** (la mai mult de 8 săptămâni de la inițierea dializei) și, mai puțin frecvent, **pericardita constrictivă**. Având în vedere aspectul frecvent hemoragic al lichidului pericardic la pacienții cu uremie, anticoagularea ar trebui evitată sau atent monitorizată la inițierea dializei.

Sindroamele post-injurie miocardică reprezintă un grup heterogen ce include pericardita tardivă post-infarct, sindroamele post-pericardiotomie și pericardita post-trauma-

În toate cazurile de pericardită suspectă evaluarea diagnostică primară cuprinde:

- Auscultația cardiacă
- ECG
- Ecocardiografie transtoracică
- Radiografie toracică
- Teste biologice de rutină, incluzând markeri ai inflamației (CRP și/sau VSH), numărul leucocitelor, funcția renală, hepatică, markeri de leziune miocardică (troponine, CK)

Este recomandată identificarea factorilor ce indică o cauză tratabilă de pericardită (bacteriană, neoplazică, boli inflamatorii sistemice):

- Febră >38°C
- Evoluție subacută (simptomatologia se instalează de-a lungul mai multor zile/săptămâni)
- Revărsate pericardice mari (grosime >20mm în diastolă)
- Tamponada cardiacă
- Lipsa de răspuns la aspirină sau AINS

TC și IRM sunt recomandate ca investigații de a doua intenție în demersul diagnostic al pericarditei

Pericardiocenteza sau drenajul chirurgical sunt indicate în tamponada cardiacă sau în cazul suspiciunii etiologiei bacteriene sau neoplazice

Biopsia realizată percutan sau chirurgical poate fi luată în considerare în cazuri selecționate, când există suspiciunea de pericardită neoplazică sau tuberculoasă

Investigațiile suplimentare sunt recomandate în cazurile cu risc înalt în funcție de contextul clinic

Tabel 6. Recomandările ghidului privind demersul diagnostic general în pericardită (cu clase de indicație și nivel de evidență) (1).

tică (iatrogenă sau nu). Ca element de noutate, ghidul actual recomandă asocierea colchicinei în toate sindroamele post-injurie miocardică. Mai mult, colchicina este recomandată pentru **prevenția** sindromului post-pericardiotomie în prima lună de la intervenție. În plus, riscul de constrictie impune monitorizare atentă.

Implicarea pericardică în **bolile neoplazice** este în general secundară invaziei directe sau metastazării, mezoteliomului sau tumorile primare fiind rare. Pericardiocenteza poate ameliora simptomatologia și diagnosticul, prin analiza citologică a lichidului, în timp ce drenajul pericardic extensiv poate preveni recurența revărsatelor și facilitează chimioterapia intrapericardică.

Particularități legate de vârstă și sex în bolile pericardice

Un răspuns inflamator marcat, cu implicare pleuropulmonară și sindrom inflamator biologic marcat/sever se regăsesc adesea în tabloul pericarditei la **copii**. AINS împreună cu colchicina reprezintă terapia de primă linie. De subliniat contraindicația aspirinei în terapia pericarditei copilului, precum și limitarea fermă a corticoterapiei la copii din cauza riscului major de reacții adverse.

În **sarcină** pericardita acută trebuie diferențiată de forma comună de afectare pericardică, respectiv hidropericardul, cu frecvența cea mai mare în al treilea trimestru. Terapia se distinge prin contraindicația antiinflamatoarelor nesteroidiene (cu excepția aspirinei în doză mică) după săptămâna a 20-a, prednisonul în doze mici rămânând singura soluție terapeutică. În primele două trimestre se pot administra AINS, dar este de preferat aspirina, iar colchicina este contraindicată, neexistând dovezi de siguranță.

Nu sunt date suficiente în ceea ce privește recomandările de tratament la pacienții vârstnici. Riscul de alterare a funcției renale impune înjumătățirea dozelor de colchicină, iar indometacinul nu este recomandat.

Tehnicile intervenționale și chirurgia

Cu excepția urgențelor majore, tratamentul intervențional trebuie efectuat sub ghidaj fluoroscopic sau ecocardiografic, riscul de complicații fiind semnificativ. În revărsatele pericardice neoplazice se menține recomandarea de efectuare chirurgicală a ferestrei pleuro-pericardice, pericardiectomia rămânând tratamentul de elecție pentru pericardita constrictivă. Complexitatea intervenției și rata mare de complicații impune efectuarea acesteia doar în centre cu expertiză.

În articolul de prezetare al ghidului (2), publicat în același număr al European Heart Journal în care a fost publicat și ghidul, primii doi autori ai acestuia, Yehuda Adler și Philippe Charron, sintetizează ghidul în 10 idei principale (o inițiativă excelentă a editorilor revistei) (3). Acestea sunt:

1. Internarea este recomandată pentru pacienții cu risc înalt (febra >38 grade C, evoluție subacută, revărsate pericardice mari, tamponada cardiacă, lipsa de răspuns la terapia cu AINS, miopericardita, imunosupresia, trauma, tratamentul anticoagulant).
2. Colchicina este recomandată ca terapie de primă linie pentru pericardita acută în completarea tratamentului cu AINS/aspirină.
3. Indicațiile pericardiocentezei/ drenajului chirurgical sunt: tamponada cardiacă, revărsate pericardice simptomatice, revărsatele moderate-mari ce nu răspund la terapie medicamentoasă și în caz de suspiciune a etiologiei bacteriene sau neoplazice.

4. Pericardiectomia reprezintă tratamentul de elecție pentru pericardita constrictivă cronică.

5. Diagnosticul complet impune cautarea sistematică a cauzelor ce necesită terapie țintită, managementul corect al pericarditei necesitând integrarea markerilor biologici și a diferitelor modalități imagistice.

6. Nu este recomandată serologia virală de rutină, cu excepția HIV și VHC.

7. La pacienții din zone endemice, chimioterapia antituberculoasă empirică este recomandată pentru revărsatele pericardice exudative, după excluderea altor cauze. La pacienții ce locuiesc în zone non-endemice, terapia antituberculoasă **empirică** nu este recomandată.

8. Pericardita purulentă impune drenaj pericardic și antibioterapie parenterală.

9. În caz de suspiciune a etiologiei neoplazice se recomandă analiza citologică a lichidului pericardic și biopsia pericardică.

10. Pericardita acută la copii impune administrarea AINS în doze mari ca terapie de primă linie, aspirina fiind contraindicată.

Bibliografie

1. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2015;36:2921-2964.
2. Adler Y, Charron P. The 2015 ESC Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. Eur Heart J 2015;36:2873-2874.
3. Charron P, Adler Y. 'Ten Commandments' of 2015 ESC Guidelines for diagnosis and management of pericardial diseases. Eur Heart J 2015;36:2874.

CE ADUCE NOU GHIDUL SOCIETĂȚII EUROPENE DE CARDIOLOGIE PRIVIND ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ

Adriana Gurghean

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”

Clinica de Medicină Internă – Departamentul de Cardiologie, Spitalul Clinic Colțea, București

Endocardita infecțioasă (EI) nu reprezintă o patologie frecventă, dar este considerată în continuare o afecțiune extrem de severă prin riscul mare de complicații și mortalitatea crescută, în pofida progreselor evidente în ceea ce privește diagnosticul, tratamentul antibiotic și chirurgical.

In 2015, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) a publicat noul ghid privind endocardita infecțioasă (la 7 ani de la precedentul ghid) din mai multe motive: apariția rezultatelor primului studiu randomizat privind tratamentul chirurgical (1), progresele evidente realizate în ultimii ani în privința diagnosticului imagistic, în mod special în imagistica nucleară (2) și, nu în ultimul rând, prezența unor discrepanțe în ghidurile anterioare, generate probabil tocmai de dificultatea realizării unor trialuri randomizate largi.

Vom prezenta în primul rând noile recomandări ale ghidului ESC 2015, grupate pe capitole, urmând capitolele ghidului (pentru ușurința urmăririi lor), precizând însă și recomandări rămase neschimbate acolo unde am simțit nevoia acestor precizări.

Prevenția endocarditei

Ghidul 2015 păstrează recomandările introduse de ghidul 2009 în această privință, menținând principiile generale și recomandările de antibioprolaxie doar la pacienții cu risc foarte înalt care sunt supuși unei proceduri cu risc foarte înalt (3,4,5),

ca rezultat al analizei mai multor studii epidemiologice ce au urmărit incidența endocarditei infecțioase după restricționarea indicației de antibioprolaxie, aparent rămasă neschimbată. Se precizează, însă, în ghidul actual dificultatea unei estimări corecte a riscului de endocardită.

Ca recomandare generală, profilaxia antibiotică este necesară pentru proceduri cu risc, la pacienții cu condiții cardiace predispozante, la pacienții cu risc foarte înalt, ce vor fi supuși unor proceduri dentare cu risc foarte înalt. Se pune accent pe igiena orală și controalele periodice, considerate măsuri cu importanță deosebită pentru prevenția EI ca și măsurile de aseptie la manipularea cateterelor venoase sau în timpul oricărei proceduri invazive.

În continuare, antibioprolaxia nu este recomandată la pacienții cu risc intermediar și înalt, la care se pune însă accent deosebit pe măsurile preventive, cum sunt igiena dentară și cutanată. Acestea sunt recomandate ferm pentru toată populația deoarece se apreciază că endocardita infecțioasă în absența unei afecțiuni cardiace cunoscute are o incidență din ce în ce mai mare în prezent.

Conceptul de „Echipă de Endocardită”

Se consideră că existența unor echipe multidisciplinare este crucială pentru evaluarea, tratamentul și urmărirea pacienților cu endocardită infecțioasă, cu efect semnificativ în ce privește reducerea mortalității la un an. Ideea formării acestor echipe speciale are multiple motivații: endocardita infecțioasă este o boală complexă, cu variate moduri de manifestare în funcție de localizarea primară, de microorganismul implicat, de prezența/absența complicațiilor și de caracteristicile individuale ale pacienților (6). De aceea se apreciază că îngrijirea unilaterală este foarte dificilă și cu șanse reduse de succes. Studii recente au arătat că abordarea multidisciplinară a endocarditei infecțioase s-a însoțit de o scădere semnificativă a mortalității la un an (de la 18,5% la 8,2%) (7).

În acest sens, în ghidul actual, un capitol special se adresează acestui concept. Sunt precizate rolul și componența „Echipei de Endocardită” (cardiologi, microbiologi, infecționiști, neurologi, chirurghi de chirurgie cardiacă și neurochirurghi, neuroradiologi, imagiști, specialiști în boli cardiace congenitale și boli valvulare) (8), condițiile pe care trebuie să le îndeplinească un centru de referință unde pacienții cu endocardita infecțioasă ar fi ideal să ajungă, categoriile de pacienți care trebuie tratați în asemenea centre.

Echipa multidisciplinară are un rol esențial pentru cazurile dificile, complicate de endocardită infecțioasă, la care alegerea tipului, duratei și modului de urmărire a terapiei antibiotice după protocoale standardizate, conforme cu recomandările ghidului, dar și luarea deciziei de intervenție chirurgicală sunt extrem de importante. De asemenea, urmărirea după externare a acestor pacienți, la intervale regulate de 1, 3, 6 și 12 luni, sau în funcție de starea clinică, pentru prevenirea apariției complicațiilor, va fi realizată de către echipa multidisciplinară. Nu în ultimul rând, aceste echipe au rolul de a actualiza periodic datele privind mortalitatea și morbiditatea și vor fi implicate în programe educaționale pentru pacienți.

Recomandarea ghidului actual (clasa IIa, nivel de evidență B) este ca pacienții cu endocardită complicată să fie evaluați și tratați cât mai repede de către echipa multidisciplinară, în centre de referință cu facilități pentru intervenție chirurgicală de urgență și pentru investigații imagistice (inclusiv tomografie computerizată și imagistică nucleară), iar pentru cei cu endocardită necomplicată, este precizată utilitatea existenței unei colaborări directe și regulate cu aceste centre pentru a putea fi transferați cât mai rapid dacă apar complicații (9).

(continuare în pagina 13)



Registrul National de Cardiomiopatie Hipertrofica

Scopul principal al RenCMH este de a oferi o caracterizare cât mai exactă a aspectelor legate de Cardiomiopatia Hipertrofica: cunoașterea prevalenței și aspectelor particulare privind această afecțiune în țara noastră.

Avem la dispoziție o platformă web stabilă, rapidă și securizată pentru buna funcționare a aplicației, cu o interfață foarte prietenoasă și sintetizând datele cele mai importante

Participarea dumneavoastră la acest registru este deosebit de importantă pentru cunoașterea prevalenței și aspectelor particulare privind această afecțiune în țara noastră.

www.rencmh.ro

Coordonatori:
Prof. Dr. Eduard Apetrei, coordonatorul registrului RenCMH
Sef lucr. dr. Ruxandra Jurcut, președintele GL de Ecocardiografie și Alte Metode Imagistice

Manager de proiect:
Dr. Nicoleta Feraru, doctorand

Invitație pentru tinerii cardiologi interesați în domeniul imagisticii cardio-vasculare:



Deveniți membri ai
HEART IMAGERS OF TOMORROW:
THE EACVI YOUNG COMMUNITY

- dedicat tinerilor sub 38 de ani (sau sub 40 de ani, încă în program de pregătire)
- reducere 50% a taxei de înscriere în EACVI (nivelul silver)
- acces gratuit on-line la European Heart Journal- Cardiovascular Imaging
- acces la resurse educaționale și științifice
- sesiuni și cursuri dedicate în cadrul congreselor
- reducerea taxelor pentru înscrierea la congrese, examene de certificare, cursuri etc
- posibilitatea de a aplica la granturile de pregătire și cercetare
- apartenența la o comunitate activă



**SOCIETATEA ROMÂNĂ
DE CARDIOLOGIE**

CONFERINȚA NAȚIONALĂ A GRUPURILOR DE LUCRU

12-14 Mai 2016 / Ramada Hotel / SIBIU

ATEROSCLEROZĂ ȘI ATEROTROMBOZĂ

CARDIOLOGIE INTERVENȚIONALĂ

CARDIOLOGIE PREVENTIVĂ ȘI RECUPERARE CARDIOVASCULARĂ

CARDIOLOGIE DE URGENȚĂ

CARDIOPATIE ISCHEMICĂ



Secretariatul Societății Române de Cardiologie:
Tel./Fax: 021.250.01.00
E-mail: office@cardioportal.ro
www.cardioportal.ro

www.conferintagl.ro

Event Management:

10 ANI
MEDIA MED PUBLICIS
DE 10 ANI COMUNICĂM
SĂNĂTOS

www.mediamed.ro

Tratamentul antibiotic: principii și metode

În ceea ce privește tratamentul antibiotic, noul ghid nu aduce schimbări esențiale, dar aduce câteva precizări:

- aminoglicozidele nu mai sunt recomandate în endocardita cu stafilococ pe valva nativă, având beneficiu clinic limitat; în plus pot crește toxicitatea renală; pentru condiții asociate ce impun utilizarea lor, se recomandă doza unică zilnică (19);
- rifampicina trebuie utilizată pentru endocardita pe proteze valvulare sau alte device-uri, după un interval de 3-5 zile de antibioterapie eficientă și dispariția bacteriemiei (20);
- daptomycin și fosfomycin în endocardita cu stafilococ și netilmicin pentru streptococ cu punct de plecare digestiv sau oral, sensibil la peniciline, sunt considerate tratamente alternative, nefiind disponibile în toate țările europene, iar daptomycin trebuie administrat în doze mari și în asociere cu un alt antibiotic pentru evitarea dezvoltării rezistenței (21);
- recomandările ghidului actual se bazează pe datele trialurilor clinice publicate privind eficiența tratamentului antibiotic, iar concentrația minimă inhibitorie este cea utilizată în aceste studii;
- pentru endocardita cu stafilococ nu există încă un consens în ce privește tratamentul (empiric sau optim).

Diagnosticul de endocardită infecțioasă

Pentru diagnosticul de endocardită infecțioasă, noul ghid introduce și recomandă utilizarea tehnicilor imagistice noi pentru identificarea afecțiunii endocardice directe și a complicațiilor extracardiace, în completarea criteriilor Duke modificate a căror acuratețe diagnostică precoce în practica curentă rămâne în continuare scăzută la un număr relativ mare de pacienți, mulți dintre ei cu risc foarte înalt de EI (pacienți cu proteze valvulare, cardiostimulatoare, defibrilatoare) (10,11).

Astfel în ghidul actual, din punct de vedere imagistic, sunt considerate criterii majore de diagnostic, alături de ecografia transtoracică sau transesofagiană, tehnicile nucleare precum tomografia computerizată cu emisie de fotoni – SPECT/CT (12) și tomografia cu emisia de pozitroni – ¹⁸F-FDG PET/CT (13), necesare pentru identificarea unor anomalii la pacienții cu proteze valvulare implantate cu cel puțin 3 luni în urmă, sau tomografia computerizată cardiacă (14) pentru identificarea leziunilor paravalvulare.

De asemenea, modificări există și pentru criteriile minore, unde sunt precizate în plus leziunile vasculare silențioase, detectate doar imagistic (embolii arteriale, infarcte pulmonare septice, anevrisme micotice, hemoragii intracraniene, hemoragii conjunctivale, leziunile Janeway) (15,16).

În concluzie, algoritmul diagnostic de endocardită infecțioasă se bazează în continuare pe criteriile Duke, ecocardiografia și culturile pozitive în sânge având un rol major în acest demers. Pentru diagnosticul de endocardită posibilă sau infirmată, în prezența unei suspiciuni clinice ridicate, acestea trebuie repetate și completate cu alte tehnici imagistice pentru diagnosticul interesării cardiace sau al complicațiilor embolice la distanță.

Pe lângă această, noul ghid face precizarea că aceste criterii, extrem de utile, nu se substituie judecății clinice

a membrilor echipei multidisciplinare – „Echipa de Endocardită”.

Evaluarea prognosticului la internare

Mortalitatea intraspitalicească este apreciată între 15-30%, dar are o variabilitate individuală foarte mare. Pacienții cu insuficiență cardiacă, complicații perianulare, infecție cu stafilococ auriu au mortalitatea cea mai mare (până la 79%) și necesită intervenție

chirurgicală de urgență, în faza activă a bolii. Acești pacienți trebuie evaluați și tratați preferabil de către o echipă multidisciplinară într-un centru de referință cu facilități chirurgicale (17). Pe lângă comorbidități, culturile pozitive persistente peste 48-72 ore de la inițierea tratamentului antibiotic, sunt considerate factor de risc independent pentru mortalitatea intraspital (18).

Managementul situațiilor specifice

În ce privește endocardita infecțioasă în situații speciale, vom prezenta numai subcapitolele în care există modificări esențiale față de ghidul anterior.

Endocardita pe proteze valvulare – ghidul actual subliniază necesitatea utilizării metodelor noi de diagnostic imagistic pentru îmbunătățirea sensibilității diagnostice, anomaliile detectate fiind considerate criterii majore de diagnostic.

Endocardita pe device-uri intracardiac – recomandările în ceea ce privește diagnosticul se bazează exclusiv pe opinia experților (nivel de evidență C), indiferent de clasa de recomandare, criteriile Duke fiind greu de aplicat în această situație. Diagnosticul se bazează pe hemoculturi (cel puțin

3 seturi), culturi din vârful electro-dului extras (recomandări de clasa I); imagistica recomandată este ecografia transesofagiană (clasă I, nivel de evidență C), indiferent de rezultatul ecografiei transtoracice, sau ecografia intracardiacă la cei cu suspiciune clinică și culturi pozitive și ecografie transtoracică sau transesofagiană negative și, în mod special, se recomandă tehnicile de imagistică nucleară la acești pacienți (clasă IIb, nivel de evidență C). În ceea ce privește modul de extragere a acestor device-uri, reimplantarea lor și profilaxia, există câteva modificări numai la clasa sau nivelul de evidență.

Referitor la *endocardita pe cord drept*, merită menționat că și ghidul actual susține ecografia transtoracică ca principala metodă de diagnostic (22).

În *endocardita din bolile cardiace congenitale*, care afectează în mod special cordul drept, cu un prognostic general considerat mai bun decât al altor tipuri de endocardită, ghidul actual insistă asupra importanței măsurilor generale de prevenție primară (igiena orală și cutanată) (23), menționând și reparația chirurgicală sau intervențională ca măsuri secundare de prevenție, cu un rol nu încă bine definit (24).

Bibliografie

- Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective Endocarditis. N Engl J Med 2012; 366:2466–2473.
- Bruun NE, Habib G, Thuny F, et al. Cardiac imaging in infectious endocarditis. Eur Heart J 2014; 35:624–632.
- Lalani T, Chu VH, Park LP, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. JAMA Intern Med 2013; 173:1495–1504.
- Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. Clin Infect Dis 2005; 41:406–409.
- Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J 2010; 31:2915–2957.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J 2009; 30:2369–2413.
- Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. Arch Intern Med 2009; 169:1290–1298.
- Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper—heart valve clinics: organization, structure, and experiences. Eur Heart J 2013; 34:1597–1606.
- Chirillo F, Scotton P, Rocco F, et al. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. Am J Cardiol 2013; 112:1171–1176.
- Hill EE, Herijgers P, Claus P, et al. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. Am Heart J 2007; 154:923–928.
- Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, et al. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. Heart 2004; 90:1020–1024.
- Nadji G, Rusinaru D, Remadi JP, et al. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. Eur J Heart Fail 2009; 11:668–675.
- Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, et al. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. J Am Coll Cardiol 2012; 59:1616–1625.
- Hekimian G, Kim M, Passefort S, et al. Preoperative use and safety of coronary angiography for acute aortic valve infective endocarditis. Heart 2010; 96:696–700.
- Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, et al. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. Eur Radiol 2012; 22:2407–2414.
- Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. J Am Coll Cardiol 2013; 61:2374–2382.
- Chambers J, Sandoe J, Ray S, et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. Heart 2014; 100:524–527.
- Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. Eur Heart J 2013; 34:1749–1754.
- Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, et al. Initial low-dose gentamicin for Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. Clin Infect Dis 2009; 48:713–721.
- Garrigos C, Murillo O, Lora-Tamayo J, et al. Fosfomycin-daptomycin and other fosfomycin combinations as alternative therapies for Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:606–610.
- Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: role of enhanced daptomycin binding. Clin Infect Dis 2011; 53:158–163.
- San Roman JA, Vilacosta I, Lopez J, et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis: one echocardiographic modality does not fit all. J Am Soc Echocardiogr 2012; 25:807–814.
- Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2008; 52:e143–e263.
- Thilen U, Astrom-Olsson K. Does the risk of infective endarteritis justify routine patent ductus arteriosus closure? Eur Heart J 1997; 18:503–506.



Editura Medicală Antaeus

Esentialul în imagistica medicală

www.antaeus.ro



Distribuitoare autorizat: **Prior Books**
Pentru comenzi: www.ebookshop.ro
sau office@antaeus.ro

SINDROMUL CARDIORENAL - O ABORDARE MULTIDISCIPLINARĂ

Andreea Andronesi^{1,2}, Gener Ismail^{1,2}

¹Secția Clinică Nefrologie, Institutul Clinic Fundeni
²Disciplina Nefrologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

Boala cronică de rinichi (BCR) reprezintă o problemă importantă de sănătate publică care implică costuri medico-sociale din ce în ce mai mari, cu prevalență în continuă creștere în special datorită îmbătrânirii populației și creșterii incidenței diabetului zaharat și hipertensiunii arteriale – principalele etiologii ale disfuncției cronice renale. Interrelația cord-rinichi este demonstrată de multă vreme, disfuncția acută sau cronică a unuia fiind de cele mai multe ori urmată de suferința celuilalt organ. Ultimii ani au cunoscut eforturi deosebite ale lumii cardiologice, nefrologice și de terapie intensivă în vederea atât a identificării verigilor patogenice ce stau la baza acestei adevărate simbioze dintre cele două sisteme (cardiovascular și urinar), cât și a uniformizării definițiilor și a identificării atitudinilor terapeutice optime. Numeroase studii demonstrează clar faptul că printre factorii principali negativi de prognostic în cazul insuficienței cardiace (IC) se află și reducerea ratei de filtrare glomerulară (RFG), iar în cazul pacienților cu BCR, indiferent de boala renală de bază, bolile cardiovasculare reprezintă cauza majoră de morbiditate și mortalitate.

Termenul de sindrom cardio-renal (SCR) a fost introdus pentru prima dată de Ledoux în 1951 și se referea la existența simultană a insuficienței cardiace și renale (1). Studii ulterioare au demonstrat legătura dintre retenția hidro-salină, activarea neurohormonală (în special sistemul renină-angiotensină-aldosteron) și disfuncția celor două organe. Uniformizarea definițiilor, a clasificării, a criteriilor de diagnostic și a abordării terapeutice a venit însă mult mai târziu, în 2008, odată cu Conferința de Consens organizată de Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). În prezent se folosește pluralul, respectiv *sindroame* cardio-renale.

Este necesară disfuncția structurală sau funcțională a ambelor organe, pentru a putea vorbi de SCR. Conform Consensului ADQI, prin sindroame cardio-renale se înțelege „dezordini ale inimii și rinichiului în care dis-

funcții, acute sau cronice, ale unuia din aceste organe induce disfuncția acută sau cronică a celuilalt organ“ (2). Conform aceluiași grup, SCR se împarte în prezent în 5 subtipuri, fiecare cu particularitățile sale fiziopatologice și implicit cu abordare diagnostică și terapeutică distinctă (Tabel 1) (3).

Sindromul cardio-renal acut (SCRA)

Creșterea creatininei serice cu 0,3 mg/dl (criteriu de diagnostic pentru injuria renală acută) este întâlnită la 25-40% dintre pacienții cu decompensări acute de funcție cardiacă și este asociată cu risc crescut de mortalitate, de prelungire a spitalizării și de reinternări ulterioare (4). De asemenea, severitatea injuriei renale acute (IRA), definită conform criteriilor elaborate de *National Kidney Foundation* (Tabel 2), se asociază în cazul acestor pacienți cu prognosticul, atât pe termen scurt cât și lung.

Fiziopatologie

(Mal)Adaptarea neurohormonală și scăderea perfuziei renale. Scăderea debitului cardiac determină activarea sistemului nerovos simpatic și a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), având drept consecințe principale retenția hidro-salină (cu agravarea prin cerc vicios a disfuncției cardiace și contribuind la refractaritatea la tratamentul diuretic) și vasoconstricția renală. Vasoconstricția apare în special la nivel cortical cu reducerea filtrării glomerulare și devierea fluxului sangvin spre nefronii juxtamedulari și medulara renală, ceea ce accentuează reabsorbția de sodiu la nivel tubular și răspunsul nesatisfăcător la terapia diuretică. În plus, este stimulată eliberarea de vasopresină și endotelină, care favorizează vasoconstricția sistemică (cu devierea sângelui spre organele vitale – cord, creier, cu prețul sacrificării vascularizației renale) și retenția renală de apă. Toate aceste mecanisme induc agravarea retenției hidro-saline și disfuncție prerenală, aceasta din urmă fiind demonstrată prin creșterea disproporționat de mare a ureei față de creatinină (datorită reabsorbției tubulare mai mare a ureei comparativ cu creatinina).

Congestia venoasă renală. Creșterea presiunii de umplere a ventriculului drept (consecință a afectării funcției sistolice sau diastolice a ventriculului stâng sau emboliei pulmonare) determină stază retrogradă sistemică, cu repercusiuni inclusiv la nivelul vascularizației venoase renale. Apare edem interstițial renal cu impact negativ atât asupra funcției de filtrare glomerulară, cât și a celei tubulare. În plus, creșterea presiunii interstițiale renale determină stimularea baroreceptorilor, eliberarea lo-

cală de endotelină și activarea cascadei inflamatorii, cu efect nefrototoxic. Existența congestiei venoase renale explică și de ce o parte dintre pacienți răspund la diuretice prin ameliorarea RFG și creșterea debitului urinar (diureticele scăzând presiunea ventriculară dreaptă cu ameliorarea stazei sistemice), în timp ce alții își cresc foarte puțin diureza după diuretice (deoarece se află pe panta plată a curbei Frank-Starling, în care ameliorarea presiunii diastolice a ventriculului stâng are un impact minim asupra ejeției ventriculare) (6).

Dilatarea și disfuncția ventriculului drept. Afectează negativ funcția renală atât prin creșterea stazei venoase sistemice cât și prin interdependența dintre funcția ventriculului drept și umplerea ventriculului stâng (efect Bernheim), astfel încât ameliorarea disfuncției ventriculului drept contribuie și la îmbunătățirea funcției renale.

Biomarkerii

Reflectă pe de-o parte severitatea activării neurohormonale, iar pe de altă parte injuria renală. Ei pot fi:

Biomarkeri cardiaci: peptidul natriuretic atrial (BNP), fragmentul N-terminal al proBNP (NT-proBNP), troponina, creatin-kinaza cardiacă (CK-MB), copeptina, pro-adrenomedulina de regiune medie.

Biomarkeri renali: serici (creatinina, cystatina C, lipocalina asociată gelatinazei din neutrofile- NGAL), urinari (NGAL, N-acetil-b-(D)glucozaminidaza-NAG, molecula 1 de injurie renală-KIM-1, IL-18, osteopontina, endogлина, galectina 3) (2).

În cazul pacienților refractari la tratament, hiponatremia, ca marker de activare marcată neurohormonală, este un marker extrem de important de prognostic negativ.

Sindrom Cardiorenal Acut (tip I) Decompensare acută a funcției cardiace (ex. insuficiență cardiacă congestivă decompensată acut, infarct miocardic acut, valvulopatii acute, chirurgie cardiacă, embolie pulmonară, disecție de aortă, aritmii etc.) ce determină injurie renală acută
Sindrom Cardiorenal Cronic (tip II) Anomalii cronice ale funcției cardiace (insuficiență cardiacă congestivă cronică) ce determină boală de rinichi progresivă și permanentă
Sindrom Renocardiac Acut (tip III) Decompensare acută a funcției renale (injurie renală acută) ce determină tulburare cardiacă acută (insuficiență cardiacă acută)
Sindrom Renocardiac Cronic (tip IV) Boală cronică de rinichi (ex. nefropatie diabetică, nefroangioscleroză, glomerulonefrită cronică etc.) ce contribuie la reducerea funcției cardiace, hipertrofie ventriculară stângă, fibroză miocardică și/sau creșterea riscului de evenimente cardiovasculare
Sindrom Cardiorenal Secundar (tip V) Boli sistemice (ex. șoc septic, amiloidoză) care determină injurie atât renală cât și cardiacă și disfuncția acestor două organe

Tabel 1: Clasificarea sindroamelor cardiorenale (adaptat după McCullough et al) (3).

Stadiul I: una din următoarele: - Creșterea creatininei serice de 1,5-1,9 ori valoarea bazală - Creșterea creatininei serice cu >0,3 mg/dl - Debit urinar <0,5 ml/kgcorp/oră timp de 6-12 ore
Stadiul II: una din următoarele: - Creșterea creatininei serice de 2,0-2,9 ori valoarea bazală - Debit urinar <0,5 ml/kgcorp/oră >12 ore
Stadiul III: una din următoarele: - Creșterea creatininei serice de >3 ori valoarea bazală - Creșterea creatininei serice >4 mg/dl - Anurie >12 ore - Debit urinar <0,3 ml/kgcorp/oră >24 de ore - Necesitatea inițierii terapiei de supleere renală

Tabel 2: Stadializarea injuriei renale acute (5).

Terapie profilactică

- Evitarea factorilor precipitanți: noncompliance la regim hiposodat/medicație, salturi hipertensive, aritmii, medicamente (antiinflamatoare nesteroidiene, tiazolidindione)
- Tratamentul antiaterosclerotic (previne sindroamele coronariene acute): antiagregante plachetare, statine

Terapie curativă

- **Specifică:** adresată cauzei de disfuncție acută cardiacă (ex. revascularizare cardiacă, chirurgie valvulară, antiaritmice etc.)
- **Generală:**
 - Oxigenoterapie pentru a menține $\text{SaO}_2 > 90\%$
 - Opioid – morfina (ameliorează durerea și dispneea)
 - Îndepărtarea congestiei pulmonare și sistemică: diuretice (de elecție: diureticele de ansă – furosemid; antagoniști de receptori de vasopresină – vaptani; tiazidice – mai puțin eficiente în cazul apariției disfuncției renale), vasodilatatoare sistemică (nitroglicerină, isosorbid dinitrat, nitroprusiat de sodiu, antagoniști de BNP – nesiritid), ultrafiltrarea (are însă eficiență limitată și NU ameliorează supraviețuirea pe termen lung)
 - Agenți inotrop pozitivi: dopamina, dobutamina, levosimendan, milrinonă, enoximonă
 - Vasopresoare: noradrenalină (indicată exclusiv în șocul cardiogen în cazul eșecului agenților inotrop pozitivi)
 - Balon de contrapulsatie aortică
 - Agenți în studii clinice: antagoniști de receptori A1 ai adenozeinei (inhibă vasoconstricția glomerulară mediată de adenozină), antagoniști de endotelină

Tabel 3: Terapia sindromului cardiorenal de tip I (2, 7).

Strategii terapeutice

Din păcate NU există terapii destinate în mod **direct** ameliorării funcției renale în cazul apariției SCR tip I. O parte importantă a abordării terapeutice o reprezintă **profilaxia** SCR tip I (Tabel 3), în timp ce, odată apărut SCR tip I, protecția renală trebuie avută de fiecare dată în vedere în abordarea pacientului cu decompensare acută de funcție cardiacă, prin folosirea unei medicații pe cât posibil neutre din punct de vedere renal sau care chiar să amelioreze funcția renală. Identificarea și tratarea factorului precipitant sunt esențiale. În cazul asocierii, frecvente, a congestiei sistemică, diureticele (în special furosemidul, de preferință administrat continuu intravenos) asociate cu vasodilatatoarele sistemică sunt esențiale. Trebuie acordată o atenție deosebită eventualelor dezechilibre hidro-electrolitice ce pot apărea, precum și inducerii hipovolemiei ce poate afecta și mai mult perfuzia glomerulară. O investigație utilă în ghidarea tratamentului diuretic poate fi evaluarea surplusului lichidian cu ajutorul bioimpedanței. În cazul existenței unui debit cardiac scăzut, medicația inotrop pozitivă poate fi asociată, în cazul în care tensiunea arterială sistolică se menține sub 90 mmHg, cu soluție salină fiziologică (7).

O discuție aparte merită ultrafiltrarea, dat fiind rezistența la diuretice frecvent întâlnită în decompensările acute ale insuficienței cardiace congestive sau în cazurile terminale de insuficiență cardiacă congestivă. Mai multe studii clinice au comparat ultrafiltrarea cu terapia diuretică în cazul pacienților cu IC decompensată. Chiar dacă în unele din aceste studii ultrafiltrarea a determinat o îndepărtare mai eficientă a excesului de fluid comparativ cu terapia diuretică asociată cu cea inotrop pozitivă, procedura NU a determinat o durată mai lungă de supraviețuire a pacientului sau o ameliorare a funcției renale (mai mult, într-un studiu s-a însoțit de agravarea disfuncției renale) și, în schimb, s-a asociat cu o frecvență mai mare a efec-

telor adverse (8,9,10). Astfel, ultrafiltrarea este discutabilă în abordarea pacientului cu SCR de tip I cu rezistență la diuretice, putând fi cel mult luată în discuție în cazul pacienților la care se speră într-o ameliorare a patologiei cardiace subiacente.

Sindromul cardio-renal cronic (SCRC)

Asocierea disfuncției cronice renale la insuficiența cardiacă este frecventă, până la 30-40% dintre acești pacienți prezentând o $\text{eRFG} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (11). SCR de tip II presupune apariția disfuncției renale sau agravarea celei deja existente ca o **consecință** a afectării cronice a funcției cardiace, astfel încât relația temporală dintre cele două disfuncții este importantă, dar aceasta este de multe ori greu de stabilit în practica clinică curentă și distincția de SCR tip IV este frecvent imposibilă. Și aceasta deoarece ateroscleroza (prin afectarea coronariană) și hipertensiunea arterială, două din cele mai frecvente cauze de insuficiență cardiacă sunt în același timp și factor important de risc pentru afectarea renală.

Definiția și stadializarea BCR se va face conform recomandărilor National Kidney Foundation, respectiv **anomalii de structură sau funcție renală minim 3 luni, cu implicații pentru sănătate** (12). Anomaliile constau fie în:

1. Markeri de afectare renală:

- albuminurie $> 30 \text{ mg/24 de ore}$
- anomalii de sediment urinar
- anomalii electrolitice sau de alt tip datorită afectării tubulare
- anomalii detectate histologic
- anomalii structurale detectate imagistic
- istoric de transplant renal

2. Scăderea $\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (12).

Fiziopatologie

Activarea neurohormonală (datorită insuficienței cardiace) se reflectă în special la nivelul SRAA. Angiotensina II are efecte negative asupra rini-

chiului, atât prin creșterea presiunii intraglomerulare și agravarea proteinuriei (datorită efectului vasoconstrictor exercitat asupra arteriolei eferente), cât și prin promovarea directă a fibrozei glomerulare prin activarea celulelor mezangiale. Efectul benefic renoprotector pe termen lung al inhibitorilor de angiotensină II (IECA) sau al antagoniștilor de receptor de angiotensină II (ARB) se explică tocmai prin antagonizarea acestor mecanisme. Astfel, deși pe termen scurt se remarcă de multe ori o creștere cu până la 30% a nivelului creatininei după inițierea unui astfel de tratament (creștere datorită mecanismului hemodinamic de scădere a presiunii de filtrare glomerulară și care se stabilizează după 2 luni), pe termen lung efectul este unul benefic, de protecție renală.

Deși în IC există o activare crescută a sistemului nervos simpatic, iar pe modele renale s-a dovedit că aceasta are efecte negative promovând albuminuria, fibroza glomerulară și stresul oxidativ, medicația beta-blocantă (spre deosebire de cea adresată SRAA) nu s-a dovedit a avea efect nefroprotector, dar nici impact renal negativ, acțiunea fiind considerată neutră din punct de vedere renal. O excepție ar putea fi carvedilolul, care are și acțiune a-blocantă și care, la o serie de pacienți cu disfuncție concomitentă renală și cardiacă și-a dovedit efecte benefice renale (13).

Stresul oxidativ crescut. IC cronică este recunoscută ca fiind factor de activare a inflamației sistemică, cu generarea a numeroase citokine printre care factorul de transformare a creșterii b (TGFB) și factorul nuclear kB (NF-kB) ce contribuie la inițierea și progresia glomerulosclerozei (14).

Stadiul	Descriere	RFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Afectare renală cu RFG normală sau ↑	≥90
2	Afectare renală cu ↓ ușoară a RFG	60-89
3	↓ moderată a RFG	30-59
4	↓ severă a RFG	15-29
5	Insuficiență renală terminală	<15 sau dializă

Tabel 4: Stadializarea bolii cronice de rinichi.

Creșterea presiunii venoase sistemice se transmite retrograd până la nivelul rinichiului promovând fibroza glomerulară și interstițială.

Strategii terapeutice

Insuficiența cardiacă se va trata în concordanță cu recomandările ghidurilor Societății Europene de Cardiologie (ESC). În absența contraindicațiilor, IECA sau ARB se vor administra, atât în vederea ameliorării prognosticului cardiac al acestor pacienți, cât și pentru efectele lor nefroprotectoare, de încetinire a progresiunii BCR induse de insuficiența cardiacă (2). În cazul pacienților cu IC avansată, terapia de resincronizare cardiacă poate aduce beneficii importante, iar în studiul MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) a îmbunătățit nu numai funcția miocardică, ci a condus și la creșterea eRFG (probabil secundar creșterii debitului cardiac) la pacienții ce asociau BCR moderată (15). Se va acorda atenție prevenirii injuriei renale acute prerenale (hivolemia și/sau hipotensiunea determinate de tratamentul diuretic exagerat și accentuate la momentul inițierii terapiei cu IECA/ARB), precum și a celei intrinseci renale datorită nefrotoxicelor (inclusiv substanțe de contrast iodate).

Sindromul reno-cardiac acut (SRCA)

Reprezintă agravarea acută a funcției renale ce determină insuficiență cardiacă acută. Cel mai frecvent apare pe leziuni cardiace preexistente, fiind rar întâlnită în cazul pacienților cu cord anterior indemn (excepții notabile sunt copiii ce dezvoltă forme severe de glomerulonefrită acută postreptococică sau femeile cu preeclampsie severă, cazuri în care se poate ajunge până la decesul pacienților în urma insuficienței cardiace acute ce însoțește injuria renală acută).

Fiziopatologie

Retenția hidro-salină este unul din mecanismele principale și explică inclusiv cazurile de disfuncție acută cardiacă apărute la pacienții cu cord anterior indemn.

Creșterea excitabilității miocardice cu apariția aritmiilor se datorează dezechilibrelor hidro-electrolitice (hiperpotasemie, hipocalcemie) și acido-bazice (acidoza metabolică) induse de insuficiența renală acută și, eventual, favorizată de supradozajul unor medicamente pe care pacientul le primea deja și care se acumulează în insuficiența renală (exemplul clasic al digoxinului).

Scăderea contractilității miocardice este determinată de acumularea unor toxine uremice, precum și de acidoza metabolică. O cauză iatrogenă de disfuncție miocardică este hipofosfatemia, frecvent indusă de procedurile continue de dializă folosite în injuria renală acută ce necesită suplere renală.

Strategii terapeutice

Terapia vizează pe de o parte corecția factorilor care precipită disfuncția cardiacă și pe de altă parte tratamentul bolii renale propriu-zise, atunci când acesta este posibil (Tabel 5). Nu trebuie neglijată oxigenoterapia, administrată, în funcție de severitatea insuficienței respiratorii (secundare insuficienței cardiace), fie non-invaziv (pe mască facială sau narine), fie invaziv; în caz contrar, acidoza respiratorie suprapusă peste acidoza metabolică va agrava și mai mult disfuncția miocardică.

Sindromul reno-cardiac cronic (SRCC)

Anomaliile cardiace sunt frecvente la pacienții cu BCR, în special cei aflați în stadii avansate, hipertrofia ventriculară stângă fiind întâlnită la 40% dintre cei care încep dializa, dilatația ventriculului stâng la 28% și disfuncția sistolică la 16%; doar 16% dintre pacienți prezintă morfologie și funcție cardiacă normale (16). Supraviețuirea medie a pacienților dializați care au avut IC manifestă înainte sau la debutul terapiei de suplere renală a fost într-o cohortă, de 36 luni comparativ cu 62 luni la pacienții fără IC inițială (17).

Fiziopatologie

Hipertrofia ventriculară stângă (HVS) apare inițial sub forma unui proces adaptativ ca răspuns la încărcarea cronică a muncii inimii determinate de creșterea presiunii la ejeție sau de încărcarea volemică (Figura 1). Încărcarea de presiune se datorează hipertensiunii arteriale (HTA), arteriosclerozei și stenozei aortice, în timp ce încărcarea de volum se datorează hipervolemiei, anemiei și prezenței fistulei arteriovenoase. În cazul persistenței supraîncărcării ventriculare, HVS devine maladadaptativă prin apariția unui dezechili-

bru susținut între producția și consumul de energie, generând un deficit cronic de energie și în final moarte miocitară. Lăsată netratată, hipertrofia miocardică poate fi considerată piatra de temelie pentru apariția mai târziu a IC clinic manifeste. Fibroza interstițială, frecvent dispusă perivascular, este o caracteristică importantă a cordului uremic, independent de existența diabetului, a HTA, anemiei, sau de dializarea pacientului (17). La baza apariției fibrozei stau numeroși factori umorali, printre care angiotensina II, aldosteronul, TGF- β și catecolaminele, la care se adaugă hiperparatiroidismul secundar renal. Supraîncărcarea hidrică și sodată determină expansiune volemică care se corelează direct cu diametrul VS la pacienții dializați (18). Pacienții diabetici cu BCR asociază o cardiomiopatie caracteristică diabetică, determinată de cross-linkarea fibrelor de collagen modificate în urma glicării; HVS este mai frecvent întâlnită la diabeticii dializați decât la cei nondiabetici (18). Anemia se asociază cu apariția HVS și a dilatației ventriculare, cu apariția IC de novo și cu decesul cardiac. Calcificarea valvei aortice apare la 28-55% dintre dializați, iar stenoza aortică hemodinamic semnificativă la 3-13%. Odată apărută această stenoză, rata de progresie este mult mai rapidă comparativ cu populația generală, fiind implicați factorii hemodinamici și tulburările metabolismului fosfo-calcic (18).

Ateroscleroza coronariană. Incidența crescută a bolii cardiace ischemice la pacienții cu BCR a determinat American Heart Association și National Kidney Foundation să includă BCR ca factor de risc cardiovascular înalt (17). Incidența bolii cardiace ischemice este crescută datorită unei prevalențe crescute a factorilor clasici de risc cardiovascular comparativ cu populația generală, în special diabet și hipertensiune arterială, cât și a unor factori de risc specifici (Tabel 6).

Disfuncția diastolică este determinată în BCR de existența HVS, a bolii coronariene ischemice (BCI) și a fibrozei miocardice și în timp poate progresa către IC sistolică (Figura 2).

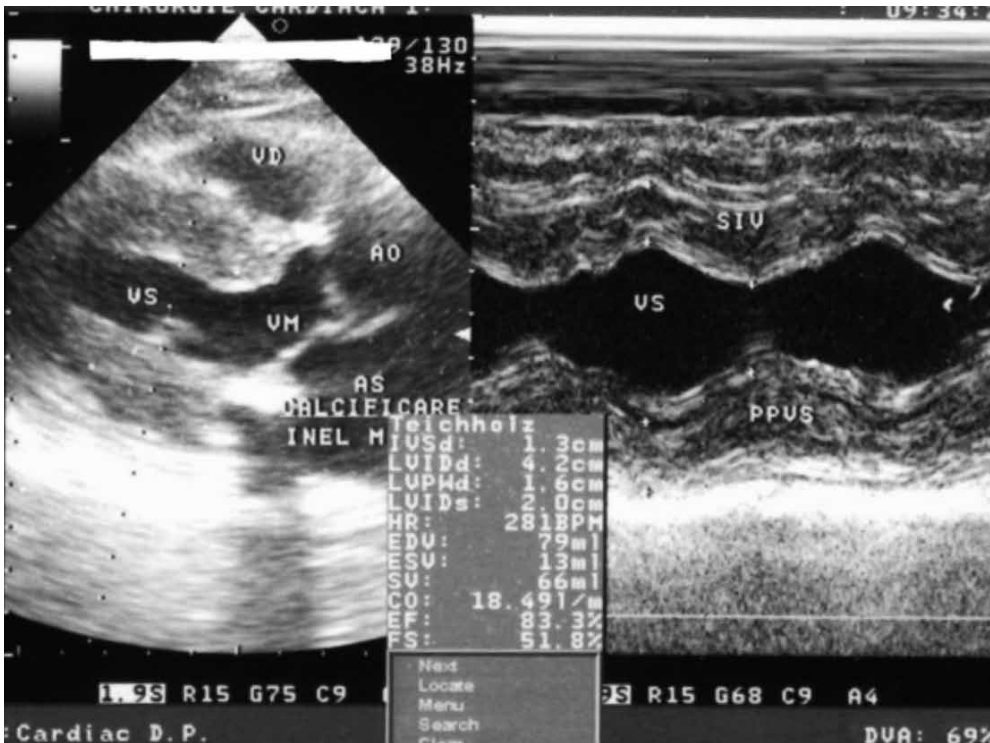


Figura 1: Calcificare de inel mitral posterior (stânga, ecografie mod 2B) și aspect de hipertrofie VS (dreapta, ecografie mod M).

Factori de risc cardiovascular tradiționali	Factori de risc cardiovascular specifici uremiei
Influențabili	Boala renală de bază
Tabagismul	Anemia
Diabetul zaharat	Tulburările metabolismului fosfo-calcic
LDL crescut	Malnutriția
HDL scăzut	Inflamația
Hipertensiunea arterială	Stresul oxidativ
Obezitatea	Hipervolemia
Sedentarismul	Stimularea simpatică
Insulinorezistența și sindromul metabolic	Hipoxemia nocturnă
Neinfluențabili	Hiperhomocisteinemia
Vârsta înaintată	Prođușii avansați ai glicării
Sexul masculin	Factori protrombogeni
Menopauza	Toxine uremice
Antecedente heredocolaterale	Hipoxemia nocturnă
Stresul psihosocial	Disfuncția endotelială

Tabel 6: Factorii de risc cardiovascular în cazul pacienților cu boală cronică de rinichi.

Datorită creșterii rigidității miocardice, modificări minore ale volumului determină creșteri importante ale presiunii intraventriculare, astfel încât acești pacienți pot prezenta episoade repetate de edem pulmonar acut. O altă modalitate de prezentare clinică a pacienților cu disfuncție diastolică o reprezintă instabilitatea hemodinamică recurentă din timpul hemodializei, deoarece scăderi mici ale volemiei se însoțesc de scăderi mult mai mari ale presiunii intraventriculare (17).

Disfuncția sistolică este asociată mai ales cu existența BCI și cu supraîncărcări cronice susținute de presiune sau/și volum (Figura 3). Hiperparatiroidismul crește susceptibilitatea miocardului la ischemie prin afectarea metabolismului celular energetic (17). Nutriția precară, dializa ineficientă și stresul oxidativ crescut pot promova suplimentar moartea cardiomiocitară (17).

Strategii terapeutice

Alături de tratamentul destinat factorilor de risc cardiovasculari (generali și specifici BCR), importanță au și măsurile ce contribuie la încetinirea

progresiei bolii renale, aceasta contribuind la ameliorarea prognosticului cardiovascular (Tabel 7).

Dat fiind riscul cardiovascular înalt, în prezent se recomandă ca indiferent de nivelul lipidelor serice toți pacienții cu BCR nedializați cu vârsta peste 50 de ani și cei sub 50 de ani cu risc adițional înalt de boli cardiace să primească statine; NU se recomandă însă **inițierea** statinelor la pacienți dializați care nu primeau anterior suplării renale această medicație, studiile demonstrând absența vreunui beneficiu la acești pacienți (19). Menținerea pacientului la greutatea uscată reprezintă atitudinea terapeutică optimă pentru a evita dilatarea VS. Incidența HVS este mai mare și mai severă la pacienții dializați peritoneal de cursă lungă, în strânsă legătură cu alterarea în timp a proprietăților membranei peritoneale (cu insuficiență de ultrafiltrare) și cu diminuarea diurezei reziduale. Numeroase studii au arătat că o corecție parțială a anemiei cu eritropoetină (cu o țintă a hemoglobinei de 10-11,5 g/dl) se asociază cu ameliorarea hemodinamicii și cu reducerea HVS (18).

Tratament fiziopatologic
▪ Corecția retenției hidro-saline - restricție hidrică și sodată, diuretice (în special de ansă - furosemid), dializă
▪ Tratamentul hiperpotasemiei - restricție dietetică, chelatoare intestinale (kayexalat), translocare intracelulară a potasiului (insulină, bicarbonat de sodiu, β 2-simpatomimetice), antagonizarea efectelor cardiace (gluconat de calciu), diuretice de ansă, dializă
▪ Tratamentul acidozei metabolice - bicarbonat de sodiu, dializă
Tratament etiologic sau patogenic
▪ Imunosupresie - glomerulonefrite acute sau rapid progresive mediate imun (ex. vasculite ANCA pozitive, sindrom Goodpasture, lupus eritematos sistemic, crioglobulinemie, purpură Henoch-Schönlein etc), nefropatii tubulointerstițiale acute medicamentoase
▪ Antibioterapie - pielonefrită acută
▪ Îndepărtarea obstacolului postrenal (sondă urinară, nefro/ureterostomă, stent ureteral) - uropatie obstructivă (ex. adenom de prostată, neoplasm de col uterin etc.)

Tabel 5: Tratamentul sindromului reno-cardiac acut.



Figura 2: Calcificarea de inel mitral posterior (stânga, ecografie mod 2B) și pattern al fluxului transmitral diastolic sugestiv pentru disfuncție diastolică tip relaxare întârziată (dreapta, ecografie Doppler pulsat).



Figura 3: Aspect de cardiomiopatie dilatativă la un pacient dializat peritoneal cu sindrom Alport (ecocardiografie mod 2B).

Sindromul cardio-renal secundar

Presupune existența unor afecțiuni sistemice ce determină secundar injurie și/sau disfuncție simultană cardiacă și renală. Formele acute au ca prototip sepsisul, dar apar și în cazul diverselor toxine, medicamente, sau boli sistemice cu substrat imun (sarcoidoză, lupus eritematos sistemic, granulomatoză Wegener). Forme cronice se pot întâlni în amiloidoză, ciroza hepatică etc.

În sepsisul acut, 11-64% dintre pacienți dezvoltă diverse grade de injurie renală acută, iar anomalile de funcție cardiacă sunt de asemenea frecvente în sepsis, fiind atât secundare disfuncției renale, cât și datorate hiperstimulării simpatică, citokinelor proinflamatorii și eventual leziunilor de ischemie/reperfuzie (în cazul apariției șocului) (20). În afara tratamentului destinat susținerii funcționale a celor două organe aflate în suferință (pentru cord - inotrop poziti-

Încetinirea progresiei BCR

Măsurile generale

- o Evitarea nefrotoxicelor (substanțe de contrast iodate, aminoglicozide, antiinflamatoare nesteroidiene)
- o Dieta hipoproteică
- o Controlul strict al tensiunii arteriale (dieta hiposodată, antihipertensive)
- o medicație nefroprotectoare (IECA, ARB)

Măsurile specifice bolii renale de bază: controlul diabetului zaharat (nefropatie diabetică), imunosupresoare (glomerulonefrite mediate imun), vaptani (boală polichistică autozomal-dominantă), tratament urologic (litiază, boli obstructive uro-genitale), chimioterapie (mielom, amiloidoză) etc.

Cardioprotecție: IECA, ARB, beta-blocante

Tratamentul factorilor de risc cardiovascular

- Hipertensiunea arterială - dieta hiposodată, antihipertensive, menținerea euvolemiei (restricție hidrică, diuretice de ansă, eficientizarea dializei), ajustarea sodiului în dializat
- Boala coronariană aterosclerotică: statine, antiagregante plachetare, revascularizare miocardică
- Anemia - corecția deficitelor (fier, acid folic, vitamină B12), eritropoetină
- Tulburările metabolismului fosfo-calcic: restricție dietetică de fosfați, chelatori de fosfați, analogi de vitamină D, calcimimetice, paratiroidectomie, dializă eficientă, inhibitori ai calcificărilor tisulare (în studii clinice)
- Fistula arterio-venoasă cu flux exagerat - banding de fistulă, trecerea în dializă peritoneală

Tabel 7: Abordarea terapeutică în sindromul reno-cardiac cronic.

ve, vasopresoare; pentru rinichi - diuretice, suplere renală), un rol aparte îl au procedurile speciale de epurare continuă extrarenală ce cresc suplimentar și eliminarea citokinelor proinflamatorii și a endotoxinelor (membrane cu flux înalt, metodele convective de dializă, plasmafereza, membranele speciale adsorbitive - ex. Osiris, membranele cu polimixină) (20).

În concluzie, înțelegerea mecanismelor fiziopatologice și a interrelațiilor complexe dintre cele două organe, cord și inimă, ar putea permite o atitudine terapeutică corespunzătoare, adecvată fiecărui subtip de sindrom cardio-renal în parte, cu atât mai mult cu cât în unele situații terapia adresată disfuncției unui organ poate să fie favorabilă sau din contră, să agraveze funcția celuilalt organ. Abordarea corectă presupune o echipă multidisciplinară în care cardiologul, nefrologul și frecvent medicul de terapie intensivă au un rol esențial.

Bibliografie:

1. Ledoux P. Cardioresnal syndrome (in French). *Avenir Med* 1951;48:149-53.
2. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al; for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703-711.
3. McCullough PA, Kellum JA, Michael Haase, et al; for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) ConsensusGroup. Pathophysiology of the Cardioresnal Syndromes: Executive Summary from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). [ed.] Kellum JA, Mehta RL, Murray PT, Ronco C, McCullough PA. ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardioresnal Syndromes. Basel, Karger, 2013;82-98.
4. Damman K, Jaarsma T, Voors AA, et al; COACH investigators. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Eur J Heart Fail* 2009;11:847-854.
5. National KidneyFoundation. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012;2(2) (Suppl 1):i8.
6. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardioresnal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1268-1274.
7. Davenport A, Anker SD, Mebazaa A, et al; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensusgroup. ADQI 7: the clinical management of the Cardio-Renal syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2077-2089.
8. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al; UNLOAD TrialInvestigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675-683.
9. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al; Heart Failure Clinical ResearchNetwork. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardioresnal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296-2304.
10. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2043-2046.
11. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al; Candestart in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-678.
12. National KidneyFoundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):19.
13. Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;70:1905-1913.
14. Onozato ML, Tojo A, Kobayashi N, et al. Dual blockade of aldosterone and angiotensin II additively suppresses TGF-beta and NADPH oxidase in the hypertensive kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1314-1322.
15. Boerrigter G1, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, et al. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Card Fail* 2008;14:539-546.
16. Verma A, Anavekar NS, Meris A, et al. The Relationship Between Renal Function and Cardiac Structure, Function, and Prognosis After Myocardial Infarction. The VALIANT Echo Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1238-1245.
17. McMahon LP, Parfrey PS. Cardiovascular Aspects of Chronic Kidney Disease. [autorul cărții] Brenner BM și LevineSA. Brenner and Rector's The Kidney. 8. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008, Vol. II, 48:1697-1721.
18. Murphy SW, Parfrey PS. Left Ventricular Dysfunction and Valvular Heart Disease in Dialysis Patients. [ed.] HenrichWL. Principles and Practice of Dialysis. Ediția 4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009,17:324-333.
19. National KidneyFoundation. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:263-265.
20. Mehta RL, Rabb H, Shaw AD, et al. Cardioresnal Syndrome Type 5: Clinical Presentation, Pathophysiology and Management Strategies from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). [ed.] Kellum JA, Mehta RL, Murray PT, Ronco C, McCullough PA. ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardioresnal Syndromes. Basel: Karger, 2013, pg 174-194.

BOALA FABRY

DIN PERSPECTIVA CARDIOLOGILOR

Interviu cu dr. Ruxandra Jurcuț

Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

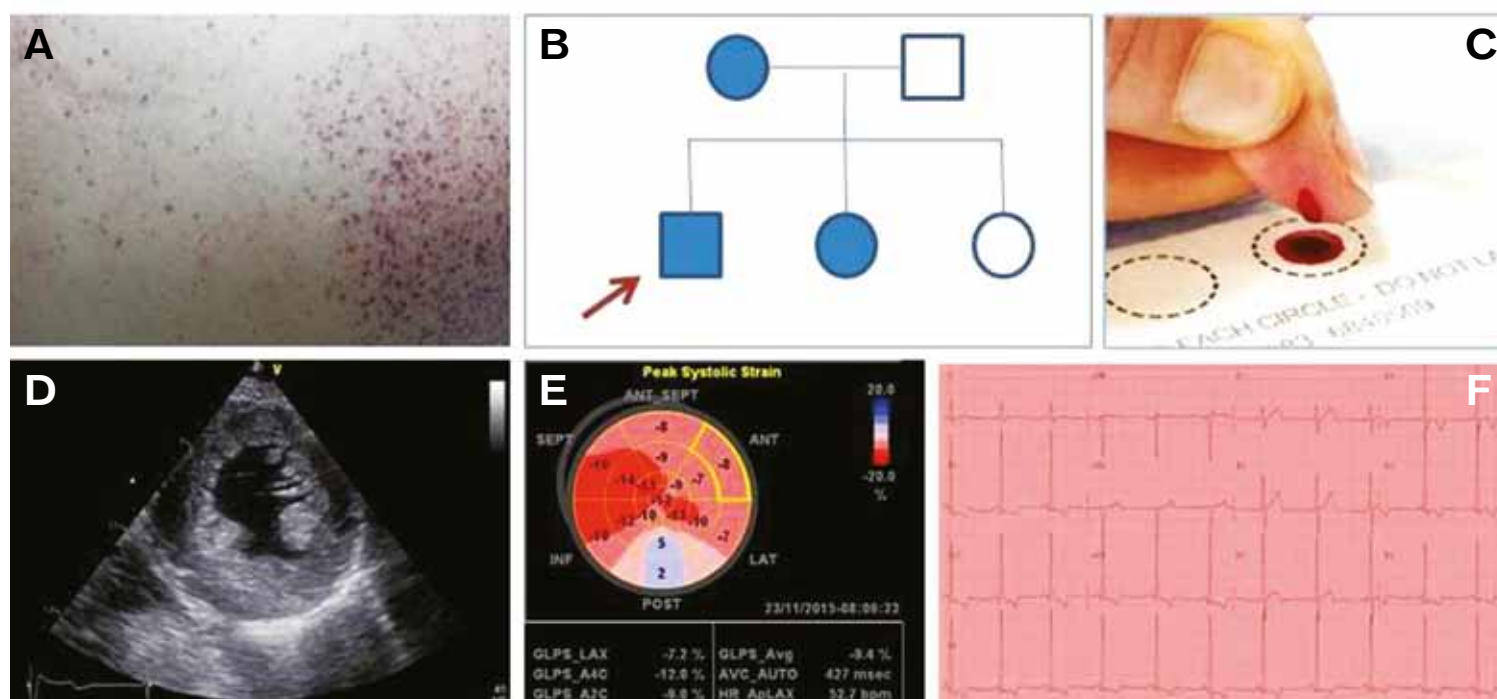
Una dintre preocupările dumneavoastră științifice este afectarea cardiacă în boala Fabry (denumită și cardiomiopatia Fabry). Ce ar trebui să știe medicii cardiologi și interniști despre afectarea cardiacă în boala Fabry?

Boala Fabry face parte din familia bolilor rare, cu o prevalență raportată pe diverse serii de cazuri între 1/40000 și 1/100000. Este o boală transmisă X-linkat, dar care se poate manifesta atât la bărbați cât și la o parte dintre femeile heterozigote. În România sunt diagnosticate până acum puțin peste 20 de cazuri, dar conform prevalenței ar trebui să poată fi depistate peste 200 de cazuri, deci suntem abia în zorii cunoașterii și identificării acestei boli la noi în țară.

Manifestările clinice ale bolii Fabry sunt rezultatul absenței sau scăderii nivelului alfa-galactozidazei serice, cu depunerea în țesuturi a produsului nemetabolizat, globotriasilceramida (Gb3). Cele mai importante organe afectate sunt rinichii (cu creșteri ale creatininei și proteinurie de diverse grade), inima (cu hipertrofie ventriculară stângă, disfuncție cardiacă subclinică, aritmii sau tulburări de conducere), sistemul nervos (cu accidente vasculare cerebrale, în special la tineri, sau polineuropatie) și tegumentele (cu „clasicele” angikeratoame). Ca urmare, diagnosticul bolii se stabilește cel mai frecvent în clinici de nefrologie, cardiologie sau neurologie, cu un accent important asupra faptului că este esențial un grad înalt de suspiciune, deoarece primele simptome sunt în general nespecifice. De aceea poate de multe ori exista un interval excesiv de lung între debutul simptomelor și diagnostic – de până la 20 de ani! Cunoașterea bolii a evoluat exponențial după introducerea terapiei de substituție enzimatică în 2001, disponibilă și în țara noastră prin Programul Național de Tratatament pentru Boli Rare.

Când ar trebui să ne gândim la boala Fabry la un pacient?

Pentru cardiolog, pacientul care necesită screening pentru boală Fabry este pacientul cu hipertrofie inexplicabilă de ventricul stâng (atât ecocardiografic cât și pe ECG), cu eventuală asociere de boală renală sau angikeratoame. Debutul afectării cardiace are loc de obicei după 20 ani, dar mai



A. Angiokeratoame pe tegumentul abdominal la un pacient cu boală Fabry. **B.** Pedigree al unei familii cu boală Fabry demonstrând transmitere X linkată (mamă purtătoare a transmis gena fiului și uneia dintre fiice - toți cu afectare cardiacă). **C.** Dry blood spot test pentru determinarea activității enzimatică a alfa galactozidazei și mutația genetică. **D.** Hipertrofie concentrică severă la pacient de 43 ani cu boală Fabry. **E.** Harta deformării miocardice la un pacient cu boală Fabry indică afectarea predilectă a regiunii inferolaterale bazale. **F.** ECG cu modificări caracteristice în boala Fabry.

frecvent depistarea se face în a 4-a decadă de vârstă.

Un mesaj important pentru clinician este acela că în situația acestor boli rare este bine să ne amintim lecțiile de genetică. Unul din semnalele de alarmă referitoare la diagnosticul vine dintr-un pedigree atent construit, care în cazul bolii Fabry se remarcă

prin transmiterea X-linkată (tată-fiică, mamă-fiu sau mamă-fică; nicio dată de la tată la fiu).

Diagnosticul se poate face foarte simplu, printr-un test de tip picătură (dry blood spot), rezultatul incluzând nivelul enzimei alfa-galactozidază și, dacă acesta este scăzut, rezultatul genetic.

Pacienții cu boală Fabry trebuie să urmeze un anumit protocol de urmărire cardiologică?

Da, acesta este celălalt aspect cu care cardiologii trebuie să fie familiari. Dat fiind faptul că evoluția bolii cuprinde cel mai adesea și o afectare cardiacă, pacientul cu boală Fabry trebuie evaluat periodic din punct de



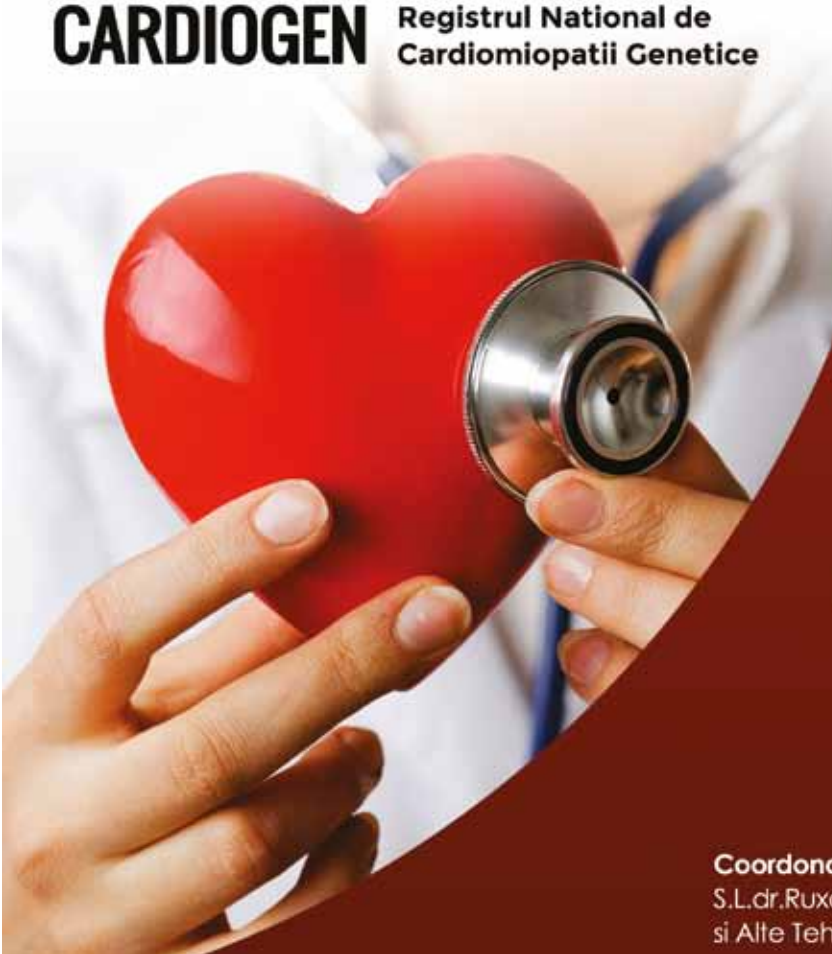
Dr. Ruxandra Jurcuț și echipa de rezidenți cardiologi în formare în domeniul bolilor cardiace genetice (de la stânga la dreapta: Adriana Mursa, Monica Chivulescu, Sebastian Militaru)

” *Ne aflăm chiar în zorii diagnosticului genetic al bolilor cardiovasculare în România – și sunt extrem de fericită că am putut contribui la efortul de a ne alinia cu lumea cardiacă internațională în acest scop.* ”

vedere cardiovascular: ECG, ecocardiografic, eventual Holter ECG sau examinarea cordului prin rezonanță magnetică cardiacă. Cum spuneam, afectarea cardiacă se manifestă prin creșterea progresivă a grosimii pereților ventriculului stâng (în forme precoce 12-13 mm, dar se poate ajunge până la peste 20 mm), cu apariția de zone de fibroză miocardică (manifestată prin subțiere localizată a peretelui inferolateral bazal, zone hiperecogene sau contrast tardiv la examenul prin RM cardiacă). În majoritatea cazurilor se dezvoltă forme de CMH neobstructiv, dar pot apărea și aspecte de CMH obstructiv. Merită menționat și faptul că trei sferturi dintre pacienți asociază hipertrofie de ventricul drept.

Care este importanța unui centru de expertiză pentru bolile rare?

Caracteristica principală a bolilor rare este... tocmai raritatea lor! Astfel încât există șanse ca un medic să fie expus la unu-două cazuri în toată cariera lui și atunci să aibă dificultăți în a pune diagnosticul, a stabili etapele de management sau terapia optimă. Tocmai de aceea se dezvoltă peste tot în lume centre de expertiză pentru bolile rare. Ele au la bază un centru de referință, „terțiar“, către care astfel de pacienți sunt trimiși. Acest centru are deja experiență în stabilirea diagnosticului, în rafinarea acestuia prin colaborare interdisciplinară (în cazul bolii Fabry cu nefrologi, neurologi, oftalmologi etc.), în stabilirea unui plan de urmărire și tratament. Mai mult decât atât, ne concentrăm, dincolo de pacientul proband (cazul în sine), și pe screeningul familial. Este dovedit că pentru fiecare proband, un screening familial atent condus poate diagnostica o medie de încă 5 pacienți cu boală Fabry. Tot ca centru de expertiză, la Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof.dr. C.C.Ilieșcu“ suntem centru de raportare în registrele naționale (CardioGen) și internaționale (programul ESC EORP și registrul internațional de boli lizozomale). Astfel, în



CARDIOGEN Registrul National de Cardiomiopatii Genetice

CARDIOGEN reprezintă platforma națională care va permite cunoașterea datelor de prevalență și de standard de îngrijire pentru displazia aritmogenă de ventricul drept, noncompactarea miocardică și cardiomiopatia Fabry.

CARDIOGEN și RENCMH au ca scop dezvoltarea investigațiilor de rezonanță magnetică cardiacă și testare genetică în cardiologie pe baza înțelegerii magnitudinii problemei în România.

Participarea dumneavoastră la acest registru este esențială!

www.cardiogen.ro

Coordonator:
S.L.dr. Ruxandra Jurcut, președinte GL de Ecocardiografie și Alte Tehnici Imagistice

centrul nostru au fost direct examinați cea mai mare parte dintre pacienții cu boală Fabry din România și s-a stabilit diagnosticul de boală Fabry la trei pacienți noi cu afectare cardiacă. Vreau să subliniez aici importanța registrelor în ceea ce privește cunoașterea mai bună a caracteristicilor generale ale pacienților cu boli rare.

În ceea ce privește cardiomiopatiile în sens larg, știu că aveți un interes deosebit pentru cardiomiopatiile genetice. Care sunt bolile de care vă ocupați în mod special? Care este stadiul îngrijirii acestora, și mă refer aici atât la diagnostic cât și la tratament, la noi în țară?

Există mai multe boli genetice în cardiologie decât suntem obișnuiți să gândim. De la modelul clasic al cardiomiopatiei hipertrofice sarcomerice, la displazia aritmogenă de ventricul

drept, de la cardiomiopatia dilatativă sau restrictivă genetică la amiloidozele familiale. În sfera mai largă cardiovasculară, de la boala Marfan la afectările cardiovasculare sindromice (Turner, Noonan, Williams, Leopard sunt doar câteva exemple). Este important să existe un centru de expertiză pentru astfel de patologii, rare, mult subdiagnosticate. Unele dintre ele au anumite particularități de evoluție care necesită urmărire periodică atentă pentru a lua decizii terapeutice optime, la timp (de exemplu dilatarea progresivă a aortei în sindromul Marfan poate fi operată înainte de producerea disecției). În toate aceste cazuri este important screeningul familial. Avem deja experiența unor familii cu patologii complexe, în care tatăl avea de exemplu CMH, iar fiul o formă restrictivă de cardiomiopatie – știm că o aceeași mutație genetică poate conduce la fenoti-

puri diverse. Screeningul familial poate preveni riscul de moarte subită pe care îl au unii dintre acești pacienți dacă nu sunt depistați la timp. În centrul nostru discutăm aceste probleme direct cu pacientul într-o formă de consiliere genetică la care avem și sprijinul unui genetician, iar pacientul pleacă și cu o notă informativă către rudele de gradul I vizate de necesitatea screeningului.

Ne aflăm chiar în zorii diagnosticului genetic al bolilor cardiovasculare în România – și sunt extrem de fericită că am putut contribui la efortul de a ne alinia cu lumea cardiologică internațională în acest scop.

Având în vedere cel mai recent ghid al Societății Europene de Cardiologie referitor la cardiomiopatia hipertrofică, stabilirea etiologiei acesteia devine un element cheie în abordarea terapeutică ulterioară. Paleta de boli care determină hipertrofie miocardică fiind foarte diversă, putem să ne gândim la cardiomiopatia hipertrofică ca fiind o patologie și de medicină internă. Cum vedeți rolul internistului în acest sens?

Cum spuneam și mai sus, în cazul bolilor de sistem cu afectare cardiacă, colaborarea interdisciplinară este cheia. La ea pot contribui fie specialiști din diverse domenii (dădeam exemplul echipei cardiolog, neurolog, nefrolog, oftalmolog). Alături de boala Fabry, alte exemple de interes pentru interniști sunt amiloidoza sau alte boli lizozomale. Medicul internist poate fi cel care integrează optim diversele afectări sistemice, având avantajul unei priviri de ansamblu educate în acest sens.

A consemnat
Ana Maria Daraban

Editori șefi

Dr. Ruxandra JURCUȚ • Dr. Silviu STANCIU

Comitet redacțional

Dr. Ana Maria Daraban • Dr. Cristina Enciu • Dr. Maria Greavu • Dr. Mădălina Iancu •
Dr. Oana Ioniță • Dr. Tania Nicolaescu • Dr. Mihaela Sălăgean

Comitet editorial

Prof. Dr. Eduard Apetrei • Prof. Dr. Doina Dimulescu • Prof. Dr. Maria Dorobanțu • Prof. Dr. Andrei Gheorghe Dan •
Prof. Dr. Carmen Ginghină • Prof. Dr. Vlad Anton Iliescu • Prof. Dr. Adina Ionac • Prof. Dr. Antoniu Petriș • Prof. Dr. Crina Sinescu •
Prof. Dr. Dragoș Vinereanu • Conf. Dr. Ioan Mircea Coman • Conf. Dr. Roxana Darabonț • Conf. Dr. Adriana Ilieșiu •
Conf. Dr. Bogdan A. Popescu • Dr. Elisabeta Bădilă • Dr. Radu Ciudin • Dr. Dragoș Cozma • Dr. Daniel Gherasim •
Dr. Mihaela Grecu • Dr. Cristian Mornoș • Dr. Gabriel Tatu-Chițoiu • Dr. Radu Vătășescu

Layout: Andrei Popescu

Director administrativ: Teodora Doija

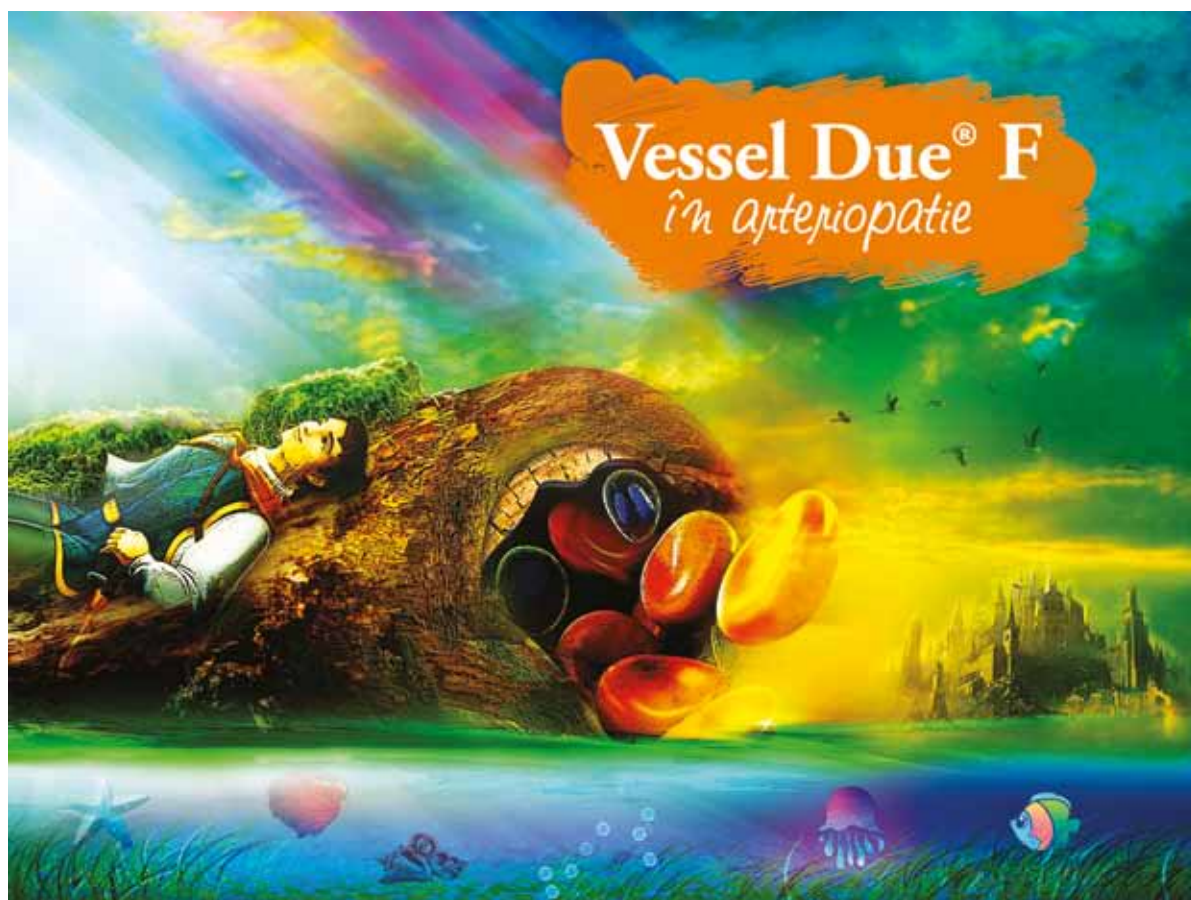
Publisher: Editura Medicală Antaeus

Contact: office@stetoscop.ro www.stetoscop.ro

EXISTĂ TINEREȚE VASCULARĂ FĂRĂ BATRÂNEȚE ÎN ARTERIOPATIA PERIFERICĂ?



Dr. Elena Popa -
Group Product Manager,
Alfa Wassermann



ARTERIOPATIA PERIFERICĂ

Arteriopatia periferică este de obicei legată de apariția aterosclerozei. Anumite obiceiuri precum fumatul, alcoolul, alimentația nesănătoasă, care duc la un nivel crescut al colesterolului, o tensiune arterială mare sau diabetul, sunt responsabile de formarea unor plăci aterosclerotice pe pereții vaselor de sânge. Aceste plăci duc la diminuarea fluxului sangvin și, implicit, a substanțelor transportate prin intermediul lui la celule. Astfel, anumite organe primesc o cantitate insuficientă de oxigen și substanțe nutritive. În aceste condiții, funcțiile acestor organe ținută se deteriorează în timp.

Ceea ce numim boală obstructivă arterială periferică (arteriopatie periferică) este o afecțiune care poate să apară la nivelul întregului organism, dar ea se manifestă clinic de cele mai multe ori la nivelul membrelor inferioare.

- Principalul simptom care ne trimite cu gândul la arteriopatia periferică este o senzație de tensiune și durere la nivelul gambei ce apare în timpul unei activități nu foarte solicitante (mersul pe jos). Durerea încetează la repaus (claudicație intermitentă).

DIAGNOSTIC

Stadializarea cea mai folosită în practică se bazează pe clasificarea Leriche-Fontaine:

- stadiul I: boală asimptomatică, absența pulsului;
- stadiul II: claudicație intermitentă (IIa la mai mult de 200 m, IIb la mai puțin de 200 m);
- stadiul III: durere de decubit, ameliorată la ortostatism;
- stadiul IV: leziuni trofice (ulcer / gangrenă).

- Ca metodă obiectivă de diagnostic, calcularea indicelui gleznă-braț (IGB) < 0.90 indică prezența arteriopatiei.

Valorile indicelui gleznă-braț pot fi corelate cu clasificarea sus-amintită:

- valori IGB normale: 1.00 - 1.40;
- valori borderline: 0.91 - 0.99 - sunt asociate stadiului I Leriche;
- valori de 0.71-0.90 - sunt asociate stadiului IIa Leriche (arteriopatie „ușoară”);
- valori de 0.51-0.70 - sunt sugestive pentru stadiul IIb Leriche (arteriopatie „moderată”);
- valori de 0.50-0.41 sunt asociate stadiului III Leriche (arteriopatie „moderat-severă”);
- valorile < 0.40 corespund stadiului IV Leriche (arteriopatie „severă” / ischemie critică), deși acest diagnostic se susține în principal pe o valoare absolută < 50 mmHg la nivelul arterelor pedioasă sau tibială posterioară sau < 30 mmHg la nivelul halucelui. În acest caz, arteriografia se impune;
- valori IGP crescute peste 1.40 sunt sugestive pentru medicalecinoză (deformabilitate scăzută a arterelor datorită depunerilor de calciu), situație în care se recoman-

dă calcularea raportului între presiunea la nivelul halucelui și cea la nivelul brațului.

De asemenea, pletismografia la nivelul halucelui poate da repere pentru evoluția ulterioară a unei plăgi în context de arteriopatie (valori > 35 mmHg indică o vascularizație suficientă pentru vindecare, în timp ce valori < 35 mmHg impun intervenție chirurgicală).

- În cazul persoanelor cu diabet, clasificarea Leriche-Fontaine este mai puțin sensibilă, astfel încât depistarea prin metoda Doppler rămâne o metodă de primă intenție.

TRATAMENT

Tratamentul arteriopatiei periferice include: controlul factorilor de risc (fumat, dislipidemie) și al condițiilor clinice asociate (hipertensiune, diabet), terapie fizică,

tratament farmacologic (antitromboticul vasculotrop **Vessel Due® F**, antiagregante, vasodilatatoare, hemoreologice) și chirurgical.

REDUCEREA ÎMBĂTRÂNIRII VASCULARE

Anomaliile funcționale ale celulelor endoteliale vasculare sunt datorate nu doar expunerii la diverse substanțe (nivel crescut de glucoză, homocisteină etc.), ci și procesului de îmbătrânire vasculară. Îmbătrânirea endotelului vascular este corelată cu procesul inflamator de la nivelul peretelui vascular și cu stresul oxidativ [1]. Îmbătrânirea celulară la nivelul vaselor contribuie, in vivo, la progresia bolilor cardiovasculare [2].

Stoparea îmbătrânirii celulelor endoteliale nu este posibilă, însă încetinirea acestui proces poate contribui la reducerea progresiei modificărilor aterosclerotice la nivel vascular, ducând astfel la decelerarea progresiei arteriopatiei periferice precum și a altor patologii vasculare ce pot fi considerate ca o consecință a unui proces aterosclerotic.

- Reducerea îmbătrânirii vasculare se poate realiza printr-un tratament patogenetic precoce care să limiteze procesele inflamatorii și oxidative de la nivelul peretelui vascular, mai ales la pacienții cu factori de risc agravanți (fumat, obezitate, dislipidemie, hipertensiune, sindrom metabolic, diabet, istoric familial) [3].

Un astfel de tratament patogenetic cu țintă vasculară documentat în literatură și care are proba timpului în reducerea simptomatologiei și progresiei arteriopatiei

periferice este produsul biologic **Vessel Due® F**, un glicozaminoglican compozit (80% heparan-sulfat, 20% dermatan-sulfat) recomandat pentru tratamentul afecțiunilor vasculare cu risc de tromboză, inclusiv al arteriopatiei periferice stadiile Leriche-Fontaine I-III [4,5,6].

Subtratament cu **Vessel Due® F**, pacienții cu arteriopatie care asociază diabet și/sau alți factori de risc agravanți vor beneficia de o creștere semnificativă a toleranței la efort (creșterea distanței de mers fără durere și a indicelui gleznă-braț). Tratamentul cu **Vessel Due® F** este însă mai mult decât un tratament simptomatic. **Vessel Due® F** este un tratament patogenetic care ÎNTĂRZIE PROGRESIA ARTERIOPATIEI PERIFERICE. Cu cât tratamentul cu **Vessel Due® F** este început mai devreme, cu atât beneficiul clinic în reducerea progresiei bolii este mai important.

- O acțiune cu totul particulară a **Vessel Due® F** este aceea de ÎNCETINIRE A ÎMBĂTRÂNIRII PERETELUI VASCULAR prin reducerea procesului inflamator și a stresului oxidativ la nivel vascular și prin refacerea (vindecarea) endotelului lezat [7]:

- scade sinteza de IL-6 și de proteine care modulează migrarea și infiltrarea monocitelor / macrofagelor MCP-1;
- inhibă producerea intracelulară de radicali liberi;
- reface (vindecă) endoteliul lezat.

Această acțiune de încetinire a îmbătrânirii peretelui vascular [7,10,11,12] se adaugă altor acțiuni deja cunoscute ale **Vessel Due® F**: antitrombotică [5], vasculotropă [8,9], hipolipemiantă [5] și fibrinolitica [5], acțiuni ce au consacrat acest medicament original în tratamentul arteriopatiei periferice.

Bibliografie

- Csiszar A, Wang M, Lakatta EG, Ungvari Z: Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-κB. J Appl Physiol, 2008; 105: 1333-41.
- Erusalimsky JD, Kurz DJ: Cellular senescence in vivo: its relevance in ageing and cardiovascular disease. Exp Gerontology, 2005; 40: 634-42.
- Shammas NW, Dippel EJ: Evidence-based management of peripheral vascular disease. Curr Atheroscler Rep. 2005 Sep; 7(5): 358-63.
- Lasierra-Cirujeda J, Coronel P, Aza MJ, Gimeno M: Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease. J Bood Med. 2010; 1: 105-15.
- Vessel Due® F (sulodexid) - rezumatul caracteristicilor produsului (www.anm.ro).
- Protocolul terapeutic sulodexidum (B0141). Monitorul Oficial al României Nr. 386 bis / 10.VI.2010 cu completările și actualizările ulterioare.
- Suminska-Jasinska K, Polubinska A, Ciszewicz M, Mikstacki A, Antoniewicz A, Breborowicz A. Sulodexide reduces senescence-related changes in human endothelial cells. Med Sci Monit. 2011; 17(4): CR222-6.
- Cheța D. Vascular Involvement in Diabetes: Clinical, Experimental and Beyond. Editura Academiei, București & S. Karger AG, Basel, 2005. Chapter 36: 625-44.
- Ruggeri A. Pharmacokinetics and distribution of a fluoresceinated glycosaminoglycan, sulodexide, in rats. Arzneim - Forsch/Drug Res 1985; 35(10): 1517-9.
- Alberto C. Frati-Munari. Importancia médica del glucocálix endotelial. Parte 2: su papel en enfermedades vasculares y complicaciones de la diabetes mellitus. Arch Cardiol Mex. 2014; 84(2): 110-6.
- Alberto C. Frati-Munari. Importancia médica del glucocálix endotelial. Arch Cardiol Mex. 2013; 83(4): 303-12.
- Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. Int Angiol. 2014; 33: 229-35.

Nu toate
anticoagulantele injectabile
sunt la fel*



arixtra[®]
fondaparinux

Aspen Europe GmbH Munchen - sucursala București
Șoseaua București-Ploiești, nr. 7A, etaj 3, sector 1, București, 013682
Telefon: +40212331609
office.romania@aspenpharma.eu

Evenimente adverse: farmacovigilenta.ual@ual.ro (pentru întrebări și trimiterea rapoartelor);
Informații medicale: Aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk
+ 44 1748 828 391 (limba engleză) / +4 031 630 0212 (limba română) ;
Sesizări calitate produse: KIR-GM-APTL-Quality@ie.aspenpharma.com

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.
Informații detaliate despre prescriere sunt publicate pe web-site-ul
Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

Acest medicament se eliberează doar pe bază de prescripție medicală restrictivă PR.
Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată
prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul
Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>

* Fondaparinux este un inhibitor de sinteză, selectiv, al factorului Xa

Informații de prescriere

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Arixtra 2,5 mg/0,5 ml sau Arixtra 7,5 mg/0,6 ml, soluție injectabilă, seringă preumplută. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare seringă preumplută de 0,5 ml, respectiv 0,6 ml, conține fondaparinux sodic 2,5 mg și respectiv 7,5 mg. Excipient(ți) cu efect cunoscut: Conține cel mult 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Soluție injectabilă. Soluția este un lichid limpede și incolor. **DATE CLINICE. Indicații terapeutice: Arixtra 2,5 mg/0,5 ml** • Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la adulții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrului inferior, cum sunt chirurgia pentru fractura de șold, chirurgia majoră de genunchi sau protezarea chirurgicală a șoldului. • Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la adulții supuși unei intervenții chirurgicale abdominale considerați a avea un risc crescut de complicații tromboembolice, cum sunt pacienții cu intervenții chirurgicale pentru cancer abdominal. • Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții adulți cu afecțiuni medicale considerați a avea risc crescut de ETV și care sunt imobilizați datorită unor boli acute cum sunt insuficiență cardiacă și/sau tulburări respiratorii acute și/sau boli infecțioase sau inflamatorii acute. • Tratamentul anginei instabile sau infarctului miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (AI/IMA NonST) la adulții la care nu este indicat tratament urgent (< 120 min) invaziv (ICP). • Tratamentul infarctului miocardic cu supradenivelarea segmentului ST (IMA ST) la adulții care sunt tratați cu trombolitice sau care, la început, nu primesc altă formă de terapie de reperfuze. • Tratamentul trombozei venoase superficiale acute simptomatice spontane la nivelul membrelor inferioare fără prezența concomitentă a trombozei venoase profunde, la adulți. **Arixtra 7,5 mg/0,6 ml** • Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) acute și tratamentul embolismului pulmonar (EP), la adulți, cu excepția pacienților instabili hemodinamic sau a pacienților care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară. **Doze și mod de administrare: Doze: Arixtra 2,5 mg/0,5 ml** - *Pacienți supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore sau unei intervenții chirurgicale abdominale:* Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată postoperator printr-o injecție subcutanată. Prima doză trebuie administrată la 6 ore după închiderea plăgii chirurgicale, cu condiția să fi fost efectuată hemostaza eficientă. Tratamentul trebuie continuat până când riscul de tromboembolism venos scade, de obicei până când pacientul începe să se deplaseze, cel puțin 5 până la 9 zile de la operație. Din experiența clinică, la pacienții la care s-a practicat o intervenție chirurgicală pentru fractură de șold, riscul de ETV persistă mai mult de 9 zile după operație. La acești pacienți, folosirea profilaxiei prelungite cu fondaparinux trebuie luată în considerare pentru o perioadă suplimentară de până la 24 de zile. *Pacienți cu afecțiuni medicale care prezintă risc crescut de complicații tromboembolice în urma evaluării riscului individual:* Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată printr-o injecție subcutanată. A fost studiată clinic o durată de administrare de 6-14 zile la pacienții cu afecțiuni medicale. *Tratamentul anginei miocardice instabile/infarctului miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (AI/IMA NonST):* Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată printr-o injecție subcutanată. Tratamentul trebuie început cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului și trebuie continuat pe o perioadă de maxim 8 zile sau până la externarea din spital, dacă aceasta are loc mai curând. Dacă un pacient urmează să fie supus unei intervenții coronariene percutane (ICP), heparina nefracționată (HNF) trebuie administrată conform practicilor standard pe durata ICP, luând în considerare riscul potențial de sângerare al pacientului, inclusiv în timpul scurs de la ultima doză de fondaparinux. Momentul reînceperii administrărilor subcutanate de fondaparinux postoperator, se bazează pe judecata clinică. În studiul clinic pivot AI/IMA NonST, tratamentul cu fondaparinux nu a fost reînceput mai devreme de 2 ore de la îndepărtarea cateterului. *Tratamentul infarctului miocardic cu supradenivelarea segmentului ST (IMA ST):* Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi. Prima doză de fondaparinux se administrează intravenos, iar dozele ulterioare se administrează prin injecție subcutanată. Tratamentul trebuie început cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului și trebuie continuat pe o perioadă de maxim 8 zile sau până la externarea din spital, dacă aceasta are loc mai curând. Dacă un pacient va fi supus unei ICP non-primare, heparina nefracționată (HNF) trebuie administrată conform practicilor standard pe durata ICP, luând în considerare riscul potențial de sângerare al pacientului, inclusiv în timpul scurs de la ultima doză de fondaparinux. Momentul reînceperii administrărilor subcutanate de fondaparinux postoperator, se bazează pe judecata clinică. În studiul clinic pivot IMA ST, tratamentul cu fondaparinux nu a fost reînceput mai devreme de 3 ore de la îndepărtarea cateterului. • *Pacienți care urmează a fi supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian cu grefă arterială (BCGA):* În cazul pacienților cu IMA ST sau cu AI/IMA NonST care vor fi supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian cu grefă arterială (BCGA), acolo unde este posibil, fondaparinux nu se va administra în perioada de 24 ore anterioară operației, administrarea putând fi reîncepută la 48 ore de la operație. *Tratamentul trombozei venoase superficiale:* Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată prin injecție subcutanată. Pacienții eligibili pentru tratamentul cu 2,5 mg fondaparinux trebuie să prezinte tromboză venoasă superficială acută, simptomatică, izolată, spontană la nivelul membrelor inferioare, cu o lungime de cel puțin 5 cm și documentată prin investigații ecografice sau prin alte metode obiective. Tratamentul trebuie inițiat cât mai repede posibil după diagnosticare și după excluderea TVP concomitente sau a trombozei venoase superficiale în limita a 3 cm de la jonțiunea safeno-femurală. Tratamentul trebuie continuat pentru o perioadă minimă de 30 de zile și până la o perioadă maximă de 45 de zile la pacienții cu risc crescut de complicații tromboembolice. Pacienților li se poate recomanda să-și autoinjecteze medicamentul dacă doresc și dacă sunt capabili să facă acest lucru. Medicii trebuie să ofere instrucțiuni clare pentru autoinjectare. • *Pacienți care urmează a fi supuși unei intervenții chirurgicale sau altor proceduri invazive:* La pacienții cu tromboză venoasă superficială care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale sau altor proceduri invazive, în cazurile în care este posibil, fondaparinux nu trebuie să fie administrat cu 24 de ore înainte de intervenția chirurgicală. Administrarea fondaparinux poate fi reluată la cel puțin 6 ore postoperator, după demonstrarea realizării hemostazel. **Arixtra 7,5 mg/0,6 ml** - Doza recomandată de fondaparinux este de 7,5 mg (pacienți cu greutate corporală ≥ 50, ≤ 100kg) o dată pe zi, administrată injectabil subcutanat. La pacienții cu greutate < 50 kg, doza recomandată este de 5 mg. La pacienții cu greutate > 100 kg, doza recomandată este de 10 mg. Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 5 zile, până la obținerea unei anticoagulari orale adecvate (International Normalised Ratio – INR 2-3). Tratamentul concomitent cu anticoagulante orale trebuie inițiat cât mai rapid posibil, de regulă, în următoarele 72 de ore. Durata medie a administrării în studiile clinice a fost de 7 zile iar experiența clinică în ceea ce privește tratamentul cu durată mai mare de 10 zile este limitată. **Categorii speciale de pacienți: Arixtra 2,5 mg/0,5 ml** - *Prevenția ETV post-operator:* La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale, momentul efectuării primei injecții cu fondaparinux necesită respectarea strictă a recomandărilor de administrare la pacienții ≥75 ani și/sau la cei cu greutate corporală < 50 de kg și/sau la cei cu insuficiență renală și clearance al creatininei cuprins între 20 și 50 ml/min. Prima administrare de fondaparinux nu trebuie să aibă loc mai devreme de 6 ore de la închiderea plăgii chirurgicale. Injecția nu trebuie făcută decât dacă hemostaza a fost efectuată eficient. **Insuficiență renală:** • *Profilaxia ETV* - Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții cu clearance al creatininei < 20 ml/min. Doza trebuie redusă la 1,5 mg administrată o dată pe zi la pacienții cu clearance al creatininei între 20 și 50 ml/min. Nu este necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei >50 ml/min). • *Tratamentul AI/IMA NonST și IMA ST* - Fondaparinux nu trebuie folosit în cazul pacienților cu clearance al creatininei < 20 ml/min. Nu este necesară reducerea dozelor în cazul pacienților cu clearance al creatininei > 20 ml/min. • *Tratamentul trombozei venoase superficiale* - Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții cu clearance al creatininei < 20 ml/min. Doza trebuie redusă la 1,5 mg administrată o dată pe zi la pacienții cu clearance al creatininei între 20 și 50 ml/min. Nu este necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei > 50 ml/min). Siguranța și eficacitatea dozei de 1,5 mg nu au fost studiate. **Insuficiență hepatică:** • *Prevenția ETV și tratamentul AI/IMA NonST și IMA ST* - Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, fondaparinux trebuie folosit cu atenție, datorită faptului că acest grup de pacienți nu a fost studiat. • *Tratamentul trombozei venoase superficiale* - Siguranța și eficacitatea fondaparinux la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiate și, prin urmare, fondaparinux nu este recomandat pentru utilizare la această grupă de pacienți. *Copii și adolescenți* - Fondaparinux nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 17 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea. **Greutate corporală mică:** • *Prevenția ETV și tratamentul AI/IMA NonST și IMA ST* - Pacienții cu greutate corporală < 50 kg prezintă risc crescut de sângerare. Eliminarea fondaparinuxului scade cu greutatea corporală. Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți • *Tratamentul trombozei venoase superficiale* - Siguranța și eficacitatea fondaparinux la pacienții cu greutate corporală mai mică de 50 kg nu au fost studiate și, prin urmare, fondaparinux nu este recomandat pentru utilizare la această grupă de pacienți. **Arixtra 7,5 mg/0,6 ml** - *Vârșnici* - Nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu vârsta ≥75 ani, fondaparinux trebuie utilizat cu atenție, deoarece funcția renală scade cu vârsta. **Insuficiență renală** - Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată. Nu există experiență în ceea ce privește administrarea la pacienții cu greutate corporală mare (>100 kg) și insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). La acest subgrup, după o doză zilnică inițială de 10 mg, pe baza datelor farmacocinetice, se poate lua în considerare o reducere a dozei zilnice la 7,5 mg. Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). **Mod de administrare:** • *Administrarea subcutanată:* Fondaparinux se administrează prin injecție subcutanată profundă, cu pacientul în poziție culcată. Locurile de administrare trebuie să alterneze între peretele abdominal anterolateral stâng și drept și cel posterolateral stâng și drept. Pentru evitarea irosirii medicamentului în timpul folosirii seringii preumplute, nu eliminați bulele de aer din seringă înainte de efectuarea injecției. Acul trebuie introdus pe întreaga lungime, perpendicular pe pliul cutanat ținut între police și index, pliul cutanat trebuie menținut pe toată durata injectării. • *Administrarea intravenoasă (prima doză, doar în cazul pacienților cu IMA ST):* Administrarea intravenoasă trebuie efectuată printr-o linie intravenoasă deja existentă, fie direct, fie folosind o pungă de perfuzie cu soluție salină 0,9% cu volum mic (25 sau 50 ml). Pentru a evita pierderea medicamentului atunci când se folosește seringă preumplută, nu evacuați bula de aer din interiorul seringii înainte de injectare. Tubul intravenos trebuie clătit bine cu soluție salină izotonă după injectare, pentru a ne asigura că întreaga cantitate de medicament a fost administrată. Dacă administrarea se face prin perfuzie, timpul de perfuzare trebuie să fie de 1 – 2 minute. **Contraindicații:** - hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți - sângerări active semnificative clinic - endocardită bacteriană acută - insuficiență renală severă, definită printr-un clearance al creatininei (**Arixtra 7,5 mg/0,6 ml** - clearance al creatininei < 30 ml/min). **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** Fondaparinux nu trebuie administrat intramuscular. **Reacții adverse:** Cel mai frecvent raportate reacții adverse grave ale fondaparinux sunt complicațiile hemoragice (diverse localizări incluzând cazuri rare de sângerări intracraniene / intracerebrale și retroperitoneale) și anemia. Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc crescut de hemoragie. Hemoragia a fost un eveniment advers frecvent raportat în cazul pacienților cu AI/IMA NonST și IMA ST. În studiul de Fază III AI/IMA NonST, incidența hemoragiilor majore a fost de 2,1% (fondaparinux) comparativ cu 4,1% (enoxaparină) până în ziua 9 inclusiv, iar în studiul de Fază III IMA ST, incidența hemoragiilor severe cu modificarea criteriului TIMI a fost de 1,1% (fondaparinux) comparativ cu 1,4% (control [HNF/placebo]) până în ziua 9, inclusiv. În studiul de Fază III AI/IMA NonST, cele mai frecvent raportate evenimente adverse non-hemoragice (raportate de cel puțin 1% din subiecții cărora li s-a administrat tratament cu fondaparinux) au fost cefaleea, durerile toracice și fibrilația atrială. În studiul de Fază III IMA ST, cele mai frecvent raportate evenimente adverse non-hemoragice (raportate de cel puțin 1% din subiecții cărora li s-a administrat tratament cu fondaparinux) au fost fibrilația atrială, febra, durerile toracice, cefaleea, tahicardia ventriculară, vărsăturile și hipotensiunea arterială. **PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE: Perioada de valabilitate:** 3 ani. Dacă fondaparinux sodic se adaugă într-o punguță de soluție salină 0,9% perfuzabilă, ideal ar fi să fie administrat imediat, dar poate fi totuși păstrat la temperatura camerei maxim 24 ore. **Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela. **Natura și conținutul ambalajului:** Cilindru de sticlă de tip I (1 ml) cu un ac atașat de calibrul 27 x 12,7 mm și închis cu un piston din elastomer bromobutilic sau clorobutilic. Arixtra este disponibil în cutii cu 10 seringi preumplute - seringă cu piston albastru și sistem automat de siguranță. **DETINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda. **NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** EU/1/02/206/003 (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml) și EU/1/02/206/014 (Arixtra 7,5 mg/0,6 ml). **DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI:** Data primei autorizări: 21 Martie 2002. Data ultimei reînnoiri a autorizăției: 21 Martie 2007. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** August 2014.

Garanția studiilor clinice confirmată de experiența practică, la pacienții cu FA non-valvulară



**Peste 15 milioane
 de pacienți tratați
 cu Xarelto®
 în 7 indicații**

FA - fibrilație atrială

Xarelto (rivaroxaban) informații esențiale conform cu RCP

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. **Denumirea comercială a medicamentului:** Xarelto 15mg / Xarelto 20 mg comprimate filmate. **Compoziția calitativă și cantitativă:** Substanța activă: fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 15mg sau 20mg. **Forma farmaceutică:** Comprimate filmate. **Xarelto 15mg/Xarelto 20mg: Indicația terapeutică:** **Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta ≥ 75 ani, diabetul zaharat, accidentul vascular cerebral sau atacul ischemic tranzitoriu în antecedente.** **Doze și mod de administrare:** doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi, administrată oral, în timpul mesei. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min), doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi, administrată în timpul mesei. Tratamentul cu Xarelto trebuie continuat pe termen lung. **Grupuri speciale de pacienți: Pacienții supuși cardioversiei:** Xarelto poate fi inițiat sau continuat la pacienții care necesită cardioversie. **Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min). Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min. Xarelto trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală, la care se administrează concomitent alte medicamente, care cresc concentrațiile plasmatice de Xarelto. **Insuficiență hepatică:** Xarelto este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant clinic, incluzând pacienții cu ciroză clasele Child Pugh B și C. **Pacienți vârstnici:** Nu sunt necesare ajustări ale dozei. **Copii și adolescenți:** Xarelto nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți; Hemoragie activă, semnificativă clinic; Leziune sau situație considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră; Tratament concomitent cu orice alte anticoagulante; Afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant clinic, incluzând pacienții ciroici cu clasele Child Pugh B și C; Sarcină și alăptare. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** Risc hemoragic: Se recomandă să fie utilizat cu precauție în condiții cu risc crescut de hemoragie. Administrarea Xarelto trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă. Interacțiuni cu alte medicamente: Nu se recomandă utilizarea Xarelto la pacienții care primesc tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice sau inhibitori ai proteazei HIV. Alți factori de risc hemoragic: Xarelto 15mg și Xarelto 20mg nu este recomandat la pacienții cu risc crescut de sângerare: sindroame hemoragice congenitale sau dobândite; hipertensiune arterială severă necontrolată; alte afecțiuni gastro-intestinale fără boală ulceroasă gastro-intestinală activă, care pot determina complicații hemoragice; retinopatie vasculară; bronșiectazii sau antecedente de hemoragie pulmonară. **Reacții adverse: Frecvente:** Anemie, amețeli, cefalee, hemoragie oculară, hipotensiune arterială, hematom, epistaxis, hemoptizie, gingivoragie, hemoragie la nivelul tractului gastro-intestinal, dureri gastro-intestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație^A, diaree, vărsături^A, prurit, erupție cutanată tranzitorie, echimoză, hemoragie cutanată și subcutanată, durere la nivelul extremităților^A, hemoragie la nivelul tractului urogenital, insuficiență renală, febră^A, edem periferic, scăderea tonusului și energiei, creșterea valorilor transaminazelor, hemoragie după o procedură, contuzie, secreții la nivelul plăgii^A. Pentru reacțiile adverse **mai puțin frecvente, rare, cu frecvență necunoscută, observate ulterior punerii pe piață** consultați RCP-ul Xarelto (rivaroxaban). **Raportarea reacțiilor adverse suspectate:** Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO; Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Germania. **NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** Xarelto 15mg EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023. Xarelto 20mg EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024. Data primei autorizări: 30 Septembrie 2008. Data ultimei reînnoiri a autorizăției: 22 Mai 2013. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Iulie 2015. Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală – PRF. Pentru informații suplimentare consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului Xarelto (rivaroxaban) disponibil pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa>. Pentru întrebări medicale despre acest produs vă rugăm să ne contactați la adresa: medical-info-ro@bayer.com. Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Referințe: 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. 2. Tamayo S., Peacock F., Patel M.R., et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: A pharmacovigilance study of 27,467 patients taking rivaroxaban. Clin Cardiol. 2015;38(2):63-8. 3. Camm J., Amarenco P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466. 4. Datele despre pacienți sunt calculate din baza de date IMS Health MIDAS: Vânzări lunare Iunie 2015. 5. Xarelto® (rivaroxaban). Rezumatul Caracteristicilor Produsului. Data revizuirii textului: Iulie 2015.