

ANUL 2016 ÎN CARDIOLOGIA DE URGENȚĂ

Diana Ținț¹, Valentin Chioncel², Gabriel Tatu-Chițoiu³, Călin Pop⁴, Antoniu Petriș⁵

¹Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov, Clinicile ICCO, Brașov, ²Facultatea de medicină Carol Davila București, Spitalul Clinic de Urgență Bagdasar Arseni, ³Spitalul Clinic de Urgență Floreasca București, ⁴Facultatea de Medicină, Universitatea Vasile Goldiș Arad, Spitalul Clinic de Urgență Constantin Opriș Baia Mare, ⁵Universitatea de Medicină și Farmacie Grigore T. Popa Iași, Spitalul Clinic Județean Sfântul Spiridon

Cu excepția trialurilor clinice mari care au vizat managementul intervențional cardiovascular (PIONEER AF PCI, FUTURE), în domeniul cardiologiei de urgență considerăm utilă menționarea unui studiu de cohortă ce vizează importanța diagnosticării precoce corecte a pacienților cu infarct miocardic acut și trecerea în revistă în mod succint a două documente tip *Position Paper* elaborate de Acute Cardiac Care Association (ACCA) și publicate în acest an.

I. Diagnosticul precoce corect al infarctului miocardic acut

reprezintă un factor determinant al prognosticului acestor pacienți. Aceasta este concluzia unui studiu de cohortă englez care a folosit datele *Myocardial Ischaemia National Audit Project* evaluând pacienții cu un diagnostic final de infarct miocardic STEMI (n = 221, 635) și NSTEMI (n = 342, 777), în perioada 1 aprilie 2004 și 31

martie 2013 în toate spitalele de urgență (n=243) în Anglia și Țara Galilor¹.

Studiul relevă faptul că la aproximativ o treime (29,9%) dintre pacienți a existat o discordanță între diagnosticul inițial la internare și diagnosticul la externare, iar acest lucru s-a repercutat negativ asupra prognosticului. Categoriile de diagnostic luate în calcul au fost 1. STEMI, 2. NSTEMI, 3. durere toracică de cauză nepre-

cizată și 4. alte diagnostice.

Pentru pacienții cu STEMI care au fost inițial diagnosticați în mod diferit – categoria alte diagnostice, modificarea diagnosticului inițial în STEMI și tratamentul adecvat, s-au asociat cu reducerea semnificativă (21%) a ratei de deces la un an, iar pentru pacienții cu NSTEMI etichetați inițial cu alte diagnostice, reducerea ratei de deces la un an a fost de 14%.

De asemenea, pacienții cu STEMI și NSTEMI care au avut inițial alt diagnostic au beneficiat într-o proporție mai redusă de efectuarea ECG pre-spital (24,3 % și 21,5 %), administrare de aspirină (61,6% și 48,5%), îngrijire acordată de către un cardiolog (60,0 % și 51,5%) și efectuarea de proceduri invazive coronariene (38,8% și 29,2%), precum și de reabilitare cardiovasculară (68,9% și 62,6%).

Re-diagnosticarea pacienților în spital cu STEMI și, respectiv NSTEMI, a dus la evitarea a 218 și, respectiv, 33 de decese pe an.

Autorii studiului concluzionează că aproape unul din trei

Editorial

Cardiologia. Quo Vadis?



de Silviu Stanciu

În ultima vreme, procesul tehnologic evoluează extrem de rapid cu un impact major în domeniul medicinei. Nonotehnologia, aplicațiile multimedia, comunicarea avansată prin rețelele de socializare au început să-și pună amprenta și în domeniul cardiologiei.

Defibrilatorul fără sondă, stimulatorul cardiac fără fir tip microsondă intracavitară, noile tipuri de stent-uri biore-sorbabile, aplicațiile din sfera telecardiologiei sunt doar câteva dintre rezultatele avansului tehnologic din ultimii 5 ani.

Inclusiv în zona de studiu clinic abordarea se schimbă încetul cu încetul prin individualizarea unui profil genetic responsiv la un anumit tip de medicament cât și prin substudiile care folosesc tehnicile avansate de diagnostic și monitorizare pe perioada evaluării eficacității și siguranței unei terapii. Toate acestea, așezate în logica eficienței, au influențat creșterea speranței de viață, reducerea morbi-mortalității cardiovasculare și cel mai important, generarea unui adevărat curent în domeniul cercetării tehnologice capabil să revoluționeze gândirea și abordarea în bolile cardiovasculare, să găsească soluții medicale la boala fiecărui pacient în parte.

În țara noastră, în ultima vreme, există o preocupare cu focus pe sistemul de sănătate care a născut speranțe pentru a practica și dezvolta medicina pe la noi. Se proiectează spitale, de la rang regional până la nivel republican, se măresc salariile și a crescut cuantumul de plată a gărzilor, se scot posturi la concurs. Totuși, scopul imediat al dezvoltării în sectorul medical este unul de a asigura subzistența acestuia și mai puțin de a sprijini avansul tehnologic și al cercetării medicale. Se iau măsuri care trebuiau de mult luate, care în cele din urmă au ca viză conservarea forței de muncă medicale.

Exodul medicilor pare de neoprit și în aceste condiții există tendința de a pleca mai mulți din cei care au un anumit statut, o anumită vechime și experiență, dornici de a practica un act medical de calitate, fără sincope logistice și administrative, cu posibilitatea de a exploata aparatura de ultimă generație și de a trăi având conștiința lucrului bine făcut și tot ce poate fi făcut pentru fiecare pacient.

Cardiologia românească nu face notă discordantă față de peisajul medical de la noi, cu ajunsurile și neajunsurile momentului – operații cardiace din ce în ce mai puține, transplantul cardiac în stadiul de morulă, implantarea de valve transcater în stadiul de blastulă, abordarea intervențională a aritmiilor sporadice și izolate etc.

Se creează astfel premisele ca în următorii 10 ani România să exceleze în continuare la capitolul indicilor crescuți de morbi-mortalitate cardiovasculară, fără soluții reale în dezvoltarea cardiovasculară locală și fără contribuții în cercetarea și inovarea internațională.

Speranța stă în oameni, în puținii medici cardiologi care au mai rămas dar și în cei plecați care ar trebui sprijiniți să se întoarcă în țară.

CUPRINS

▪ Highlights în hipertensiunea arterială 2016	3
▪ Ateroscleroza și aterotromboza - 2016	4
▪ Noutăți în cardiologie sportivă și testare la efort. Top 3 pentru 2016	5
▪ Evenimente 2017	6
▪ Ecocardiografia la pacienții cu suport circulator de ventricul stâng (left ventricular assist device - LVAD)	7

pacienti cu infarct miocardic acut au fost diagnosticați diferit la primul contact medical și, consecutiv, pacienții care au primit tratament conform indicațiilor inițiale, au avut o rată de mortalitate semnificativ mai mare. De aceea, trebuie acordată o atenție sporită diagnosticului în pre-spital al STEMI și NSTEMI pentru ameliorarea prognosticului acestor pacienți.

II. Documente ACCA de tip Position paper

European Society of Cardiology – Acute Cardiovascular Care Association position paper on safe discharge of acute heart failure patients from the Emergency Department²

Decizia de externare în condiții de siguranță sau de internare a unui pacient cu dispnee acută este foarte complexă și are la bază numeroși factori subiectivi și obiectivi.

Elementul decizional central trebuie însă să fie reprezentat de stratificarea în camera de gardă a riscului de evenimente adverse și, în acest context, identificarea pacienților cu risc scăzut rămâne în continuare o provocare.

Evaluarea minimă în camera de gardă trebuie să includă:

1. Evaluarea statusului bazal și funcțional cardiac;
2. Determinarea severității și a duratei de la debut a prezentului simptom;
3. Identificarea factorilor precipitanți

și a eventualelor leziuni de organ asociate;

4. Stratificarea riscului de evoluție cu prognostic nefavorabil.

Pentru stratificarea riscului în camera de gardă, documentul recomandă utilizarea scorurilor *Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade* (EHMRG) sau *Ottawa Heart Failure Risk Scale*.

➤ *Criteriile de internare în secția de terapie intensivă* (pacienți cu risc crescut) sunt următoarele: rata respiratorie >25 băta/min, saturația oxigenului <90%, utilizarea musculaturii respiratorii accesorii, tensiunea arterială sistolică <90 mm Hg, nevoia de intubare oro-traheală sau de ventilație mecanică sau pacienți deja ventilați mecanic, nevoia de monitorizare invazivă continuă, nevoia de administrare de vasodilatatoare și/sau suport inotropic i.v., prezența semnelor de hipoperfuzie (oligurie, extremități reci, alterarea statusului mental, concentrația lactatului seric > 2 mmol/l, acidoza metabolică, saturația oxigenului în sângele venos <65%).

➤ *Criteriile de externare direct de la camera de gardă* (pacienți cu risc scăzut) sunt:

- ameliorare simptomatică, frecvență cardiacă de repaus < 100 băta/minut, absența hipotensiunii arteriale în ortostatism, debit urinar adecvat, saturație a oxigenului > 95% fără administrare de oxigen, absența sau afectare renală moderată.

Bibliografie:

1. Wu J, Gale CP, Hall M, Dondo TB, Metcalfe E, Oliver G, Batin PD, Hemingway H, Timmis A, West RM. Impact of initial hospital diagnosis on mortality for acute myocardial infarction: A national cohort study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016 Aug 29. pii: 2048872616661693. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27574333.
2. Miró CÒ, Peacock FW, McMurray JJ, Bueno H, Christ M, Maisel AS, Cullen L, Cowie MR, Di Somma S, Martín Sánchez FJ, Platz E, Masip J, Zeymer U, Vrints C, Price S, Mebazaa A, Mueller C; Acute Heart Failure Study Group of the ESC Acute Cardiovascular Care Association. European Society of Cardiology – Acute Cardiovascular Care Association position paper on safe discharge of acute heart failure patients from the emergency department. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016 Feb 21. pii: 2048872616633853. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26900163; PubMed Central PMCID: PMC4992666.
3. Schiele F, Gale CP, Bonnefoy E, Capuano F, Claeys MJ, Danchin N, Fox KA, Huber K, Iakobishvili Z, Lettino M, Quinn T, Rubini Gimenez M, Bøtker HE, Swahn E, Timmis A, Tubaro M, Vrints C, Walker D, Zahger D, Zeymer U, Bueno H. Quality indicators for acute myocardial infarction: A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016 Aug 29. pii: 2048872616643053. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27574334.

➤ Pentru pacienții care nu se încadrează în cele două categorii se recomandă spitalizarea în secția obișnuită, alegând specialitatea echipei de îngrijire în funcție de caracteristicile pacientului.

Quality indicators for acute myocardial infarction: A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association²

Măsurarea calității serviciilor de îngrijire în contextul infarctului miocardic acut STEMI și NSTEMI a creat un set de indicatori ai calității, în vederea dezvoltării programelor de îmbunătățire a calității serviciilor de management al IMA în întreaga Europă.

Documentul enumeră și dezvoltă lista de indicatori de calitate precizați de ACCA cu explicații privind meto-

dologia utilizată, justificarea științifică și motivele pentru alegerea pentru fiecare măsură, după cum urmează:

1. Organizarea centrelor de infarct;
2. Strategia de reperfuzie – criteriile de efectuare ale reperfuziei intervenționale;
3. Modul în care se efectuează evaluarea riscului ischemic al pacientului (folosirea scorurilor GRACE și CRUSADE și evaluarea FEVS la externare);
4. Utilizarea terapiei antitrombotice în timpul spitalizării;
5. Recomandările terapeutice la externare care vizează prevenția secundară (administrarea de statine în doze mari, beta-blocante, IEC);
6. Evaluarea satisfacției pacientului;
7. Calcularea indicatorului global de calitate al spitalului.

Editura Medicală Antaeus
Esențialul în imagistica medicală
www.antaeus.ro

Carte disponibile:
Cateterismul cardiac clinician
Probleme de electrocardiografie (GABRIEL TATU-CHITOIU)

Distribuitor autorizat: Prior Books
www.ebookshop.ro

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

CONFERINȚA NAȚIONALĂ A GRUPURILOR DE LUCRU

4-6 Mai 2017, SIBIU

Temerale de lucru:
ARITMII
CARDIOLOGIE PEDIATRICĂ
ECOCARDIOGRAFIE ȘI ALTE METODE IMAGISTICE
HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ
INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

www.conferintaglr.ro

HIGHLIGHTS ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ 2016

Elisabeta Bădilă

Şef de Lucrări UMF „Carol Davila“, Spitalul Clinic de Urgenţă Floreasca

1. SPRINT trial – încă în top

SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) continuă să deţină locul fruntaş în „top story“ în hipertensiunea arterială (HTA) şi în anul 2016. După publicarea principalelor rezultate în 2015¹, anul acesta au fost prezentate şi publicate şi rezultatele detaliate ale subanalizei la categoria de pacienţi vârstnici de ≥ 75 ani². Majoritatea pacienţilor vârstnici asociază HTA, care este de altfel cel mai frecvent factor de risc pentru infarct miocardic, accident vascular cerebral şi deces. Ghidurile actuale de management al HTA (atât cel european cât şi JNC 8) sunt destul de permissive cu ţintele la pacienţii vârstnici, în special la cei peste 80 ani sau la categoria de vârstnici fragili (TA sistolică între 150-140 mmHg). Beneficiul reducerii mai pronunţate a TA la această categorie de pacienţi trebuie atent judecat în funcţie de riscul de hipotensiune ortostatică urmată de căderi, episoade ischemice miocardice (curba J) sau injuria renală acută.

În studiul SPRINT, la cei 2510 pacienţi cu vârstă medie de 80 ani scăderea mai intensă a TA la o valoare medie de 123 mmHg a TAS comparativ cu scăderea mai puţin intensă de 135 mmHg TAS s-a asociat cu reducerea evenimentelor cardiovasculare (infarct miocardic, AVC, deces CV) cu 34%, reducerea mortalităţii de orice cauză cu 33% şi reducerea apariţiei insuficienţei cardiace cu 38%. De remarcat faptul că la grupa de pacienţi cu scăderea mai intensă a TAS nu au fost prezente reacţii adverse mai frecvente de tipul căderi sau evenimente coronariene, condiţie în care studiul SPRINT nu susţine ipoteza existenţei curbei J cardiace. Un aspect important al acestor rezultate este însă legat de faptul că se aplică în special vârstnicului „fit“ şi mai puţin vârstnicului „frail“ sau al celor instituţionalizaţi. Deşi evenimentele adverse cardiace nu au fost semnificativ mai mari la categoria de pacienţi ce au atins media de 123 mmHg a TAS, s-a înregistrat o creştere cu 30% a injuriei renale acute şi, în plus, un procent important de diselectrolitemii (hipopotasemii şi hiponatremii) tiazidic-induse, ridicând astfel problema existenţei unei „curbe J renale“.

În lumina rezultatelor studiului

SPRINT, cele două ghiduri noi de HTA publicate în 2016 – ghidul canadian³ şi ghidul australian⁴ recomandă o ţintă de 120 mmHg sau chiar mai joasă la pacienţi selectaţi care s-ar potrivi cu pacienţii incluşi în SPRINT: vârsta peste 50 ani şi TAS ≥ 130 mmHg plus unul sau mai mulţi factori de risc – boală coronariană documentată, risc CV Framingham $\geq 15\%$, rată de filtrare glomerulară estimată 20-59 ml/min/1.73m². De asemenea, noile ghiduri subliniază şi recomandă două aspecte importante utilizate în protocolul studiului SPRINT: 1) triplă combinaţie terapeutică care să includă un blocant de canal calcic de tip amlodipină, un sartan long-acting (exp: azilsartan, telmisartan sau irbesartan) şi un diuretic potent cu durată lungă de acţiune (menţionând clortalidona sau indapamida şi nu hidroclorotiazida); 2) monitorizarea la cabinet a TA cu device-uri automate oscilometrice validate (AOBP = automated office blood pressure) în locul celor standard manuale, cu realizarea a 3-5 citiri după 5 minute de repaus cu pacientul singur în camera de examinare. Astfel, prin înlăturarea reacţiei de „halat alb“, o TAS de 120 mmHg la AOBP este în medie echivalentă cu o TAS de 125 mmHg sau mai mare la măsurarea standard manuală.

Pentru moment, tinţa terapeutică rămâne o decizie a clinicianului, clar individualizată şi adaptată fiecărui pacient. O întrebare şi mai dificilă este dacă să recomandăm reducerea intensă a TA la pacienţii cu risc înalt excluşi din studiul SPRINT: diabetic, pacienţi cu risc CV mic sau intermediar, cu antecedente de AVC, insuficienţă cardiacă sau pacienţii cu boală cronică de rinichi avansată cu RFG < 29 ml/min/1.73m². Subanalizele din studiul ACCORD nu au oferit un răspuns clar în această privinţă, dar în argumentul beneficiului vin rezultatele dintr-un larg registru suedez cu peste 186 000 subiecţi, vârstă medie 60 ani, diabetici dar fără evenimente CV anterioare, la care atât riscul de infarct cât şi cel de AVC au scăzut semnificativ cu reducerea TAS la 110-119 mmHg⁵.

În completarea rezultatelor studiului SPRINT vine şi meta-analiza lui Etehad şi colab⁶ „Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death“ publicată în primăvara lui 2016 în *The*

Lancet. Autorii au analizat 123 trialuri clinice randomizate incluzând 613 815 subiecţi şi au concluzionat că pentru fiecare reducere cu 10 mmHg a TA sistolice, scade semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare majore (cu 20%), boală coronariană, AVC, insuficienţă cardiacă şi mortalitatea de orice cauză (cu 13%). Bazându-se pe rezultatele acestei meta-analize, autorii recomandă scăderea TA sistolice < 130 mmHg, susţinând că nu există evidenţe pentru curba J în ceea ce priveşte evenimentele CV sau deces. Beneficiile s-au constatat la toate categoriile de pacienţi indiferent de caracteristicile de la baseline, cu o reducere mai mică, dar încă semnificativă la pacienţii cu antecedente de AVC, diabet sau boală cronică de rinichi.

2. Terapie antihipertensivă şi hipolipemiantă la subiecţi fără boală cardiovasculară?

Evident că din top 3 al anului 2016 în HTA nu putea să lipsească studiul HOPE-3⁷. Acest studiu este interesant datorită faptului că a inclus pacienţi cu risc CV intermediar, adesea neglijăţi în trialurile mari (care includ fie pacienţi cu risc înalt şi foarte înalt, fie pacienţi cu risc scăzut), dar care reprezintă de fapt un procent important dintre pacienţii pe care îi consultăm în practica curentă.

În studiul HOPE-3, au fost randomizaţi 12 705 pacienţi la risc moderat pentru boală cardiovasculară să primească candesartan/hidroclorotiazidă 16/12.5mg vs placebo, rosuvastatină 10 mg vs placebo sau terapie antihipertensivă şi statină vs. dublu placebo. Durata medie de urmărire a fost de 5.6 ani.

La pacienţii care au primit terapie combinată (antihipertensivă + statină) s-a înregistrat, aşa cum era de aşteptat, o reducere mai mare a LDL-colesterolului (33.7 mg/dl) şi o reducere mai mare a TA sistolice (6.2 mmHg) vs. pacienţii care au primit terapie duală cu placebo. A existat o reducere cu 29% a obiectivului primar combinat (deces CV, infarct miocardic, AVC) şi o reducere cu 28% a obiectivului secundar combinat (insuficienţă cardiacă, revascularizări, stop cardiac). De asemenea a existat o reducere independentă a infarctului

miocardic, AVC şi revascularizărilor. Reacţiile adverse ale terapiei combinate au fost ceva mai numeroase şi au constatat în principal în slăbiciune musculară şi ameţeli.

Deşi doar terapia antihipertensivă nu s-a însoţit de reduceri semnificative ale riscului, interesant este faptul că la categoria de pacienţi cu TA sistolică > 143 mmHg beneficiul a fost notabil mai mare (reducere cu 40% a riscului); pe de altă parte însă, la pacienţii cu TA sistolică < 131.5 mmHg beneficiul a fost notabil mai redus. În grupele de pacienţi care au primit statină vs. placebo sau combinaţie vs. placebo, beneficiul pare să se datoreze în principal terapiei cu statină.

Întrebarea care s-a ridicat evident după publicarea rezultatelor studiului HOPE-3 a fost dacă pacientului cu risc intermediar trebuie să-i tratăm atât lipidele cât şi tensiunea arterială? Concluzia este că statinele oferă protecţie multor pacienţi, dar medicaţia antihipertensivă este utilă doar în cazul pacienţilor hipertensivi şi trebuie să o recomandăm doar când TA este crescută.

3. Variabilitatea TA – un nou factor de risc CV

Variabilitatea crescută a TA sistolice (măsurată în deviaţie standard – quartile < 10.3 , 10.3-12.7, 12.7-15.6, ≥ 15.6 mmHg) se corelează cu mortalitatea de toate cauzele, boală coronariană ischemică, AVC şi boală cronică de rinichi stadiul final. Acesta este rezultatul studiului publicat în septembrie 2016 în prestigioasă revistă JACC⁸ şi în care autorii au evaluat impactul prognostic al variabilităţii TA de la o vizită la altă (variabilitatea intervizite) apreciată la 2 865 157 veterani din SUA cu şi fără HTA, cu rată de filtrare glomerulară normală (RFG) între 2005 şi 2006 şi care aveau 8 sau mai multe măsurători ale TA. Variabilitatea crescută intraindividuală a fost asociată cu variabile socio-demografice (vârstă înaintată, sexul masculin, statusul de divorţat sau văduv), caracteristici clinice (RFG mai scăzută, valori crescute ale TA sistolice şi diastolice) şi comorbidităţi asociate (diabet, HTA, boală cardiovasculară, boală pulmonară). Asocierea a fost dovedită pentru quartilele 2-4. Dintre agenţii farmacologici, blocantele

de canal calcic au fost asociate cu o variabilitate redusă a TA, dar nu și cu o protecție superioară împotriva evenimentelor adverse în comparație cu alte clase care nu au un efect benefic asupra variabilității, în special inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei.

O altă dovadă în plus în favoarea variabilității TA ca factor de risc CV o aduce și subanaliza din studiul ALLHAT publicată tot în 2016⁹. Variabilitatea de la o vizită la altă a fost asociată cu non-aderență la medicația antihipertensivă (definite ca administrarea a 80% din medicația recomandată). Asocierea variabilității TA cu evenimentele CV și riscul de deces a fost independentă de aderența la medicație.

Bibliografie

1. The SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116.
2. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged > 75 years: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2016; 315(24):2673-2684.
3. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, et al: Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):569-588.
4. Gabb GM, Mangoni A, Anderson CS, et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults – 2016. *Med J Aust*. 2016;205(2):85-89.
5. Adamsson Eryd S, Gudbjornsdottir S, Manhem K, et al. Blood pressure and complications in individuals with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease: national population based cohort study. *BMJ*. 2016;254:i4070.
6. Ettehad D, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2016;387(10022): 957 – 967
7. Yusuf S, Phil D, Lonn E, Prem Pais, et al. HOPE-3 - Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374:2032-2043 May 26, 2016
8. Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, et al. Association of Systolic Blood Pressure Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease. *JACC* 2016;68 (13):1375-1386
9. Kronish IM, Lynch AI, Oparil S, et al. The Association Between Antihypertensive Medication Nonadherence and Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure: Findings From the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial [published online May 23, 2016]. *Hypertension*. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06960

ATEROSCLEROZA ȘI ATEROTROMBOZA - 2016

Prof. Dr. Florin Mitu, F.E.S.C.

Asist. Dr. Radu Gavril

Universitatea de Medicină și Farmacie Grigore T. Popa Iași

Trombina reprezintă enzima cheie în hemostază și tromboză, reglând reacțiile prin interacțiunea cu alte proteine ale coagulării și receptori celulari. Capacitatea sângelui de a forma trombină este un determinant cheie al hemostazei, cantitatea redusă de trombină amplificând riscul de sângerare, în timp ce creșterea cantității de trombină produse duce la creșterea riscului de tromboză venoasă. Generarea de trombină *in vivo* s-a dovedit a fi crescută la pacienții cu boală coronariană simptomatică și la cei cu evenimente coronariene recurente. S-a raportat de asemenea o asociere între generarea de trombină *in vivo* și severitatea bolii coronariene evaluate prin angiografie sau scorul de calcificare al arterelor coronariene.

(Hugo ten Cate, Hemker HC. Thrombin Generation and Atherothrombosis: What Does the Evidence Indicate? *J Am Heart Assoc* 2016; 5(8): e003553.)

Ateroscleroza reprezintă un proces degenerativ al peretelui arterial ce implică activarea macrofagelor și proliferarea celulelor musculare netede. *Calcium-calmodulin dependent kinase type II* (CaMKII) în celula musculară netedă reglează proliferarea, în timp ce la nivelul macrofagelor, kinaza acționează asupra diapedezei, infiltrării și eliberării de enzime extracelulare. Un studiu realizat în ultimul an a dovedit că o cantitate mai crescută de CaMKII se găsește în celulele mioide CD14 care sunt mai abundente în plăcile de aterom instabile comparativ cu cele stabile. Aceste rezultate indică un rol important al CaMKII în ateroscleroză prin reglarea activității celulelor mioide asupra acțiunii celulelor musculare netede. Acest marker poate reprezenta o posibilă țintă de tratament bazându-se pe inhibiția specifică a macrofagelor pentru stabilizarea leziunilor aterosclerotice. (Maione AS, Cipolletta E, Sorriento D. Cellular subtype expression and activation of CaMKII regulate the fate of atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 2016; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis>.)

Pe lângă factorii de risc clasici ai aterosclerozei, în ultima perioadă sunt cercetate diferite alte cauze. Dezvoltarea plăcilor aterosclerotice poate fi datorată unei infecții la distanță sau unei infecții directe a peretelui vascular. Acest mecanism este susținut de către descoperirea de ADN bacterian la nivelul plăcilor. Bacteriile descoperite la nivelul plăcilor aterosclerotice sunt întâlnite și în alte părți ale corpului uman, în special la nivelul cavității orale și la nivel

intestinal. Astfel, există asocieri între afecțiunile dentare și boala cardiovasculară. Într-un studiu ce a inclus 12 000 de participanți, igiena orală precară a fost asociată cu creșterea riscului de evenimente cardiovasculare fatale și non-fatale (infarct miocardic, bypass aorto-coronarian, angioplastie coronariană, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă). Similar cavității orale, intestinul reprezintă o posibilă sursă de microorganisme ce pot influența boala cardiovasculară. Comparând probele de materii fecale de la subiecți sănătoși și pacienți cu ateroscleroză simptomatică (infarct miocardic sau evenimente cerebrovasculare) s-a observat că la cei din urmă, alterarea compoziției microbiotei a fost asociată cu creșterea numărului de gene implicate în procesele inflamatorii.

(Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2016. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.183)

Un alt aspect luat în considerare în boala coronariană este reprezentat de o patologie foarte frecventă - depresia. Au fost publicate mai mult de 100 de studii și cel puțin șase meta-analize despre depresie tratată ca factor de risc cardiovascular în rândul indivizilor fără antecedente de afectare cardiacă. Tratarea depresiei ca factor de risc independent este dificilă deoarece aceasta este asociată cu mulți factori de risc cardiovasculari: fumatul, obezitatea, diabetul zaharat și stilul de viață sedentar. Cea mai mare meta-analiză ce a comparat pacienți cu și fără depresie după un infarct miocardic a inclus 29 de studii. Depresia s-a asociat cu o creștere de 2,7 ori a riscului de moarte de natură cardiacă, de 2,3 ori a riscului de mortalitate de orice cauză și de 1,6 ori a riscului de evenimente cardiovasculare în următorii doi ani.

Depresia este asociată de asemenea cu creșterea nivelului markerilor inflamatori: citokine pro-inflamatorii, proteine de fază acută, chemokine și molecule de adeziune. Meta-analizele arată o creștere a nivelului PCR și interleukinei-6 în rândul pacienților cu depresie. Dovezile arată de asemenea că relația dintre inflamație și depresie poate fi bidirecțională: inflamația poate duce la simptome de depresie și depresia poate duce la status proinflamator.

(Robert M. Carney and Kenneth E. Freedland. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2016. doi:10.1038/nrcardio.2016.181)

Boala arterială periferică este o manifestare clinică a aterosclerozei extracoronariene. Deși împart aceeași factori de risc, doar 20-30%

dintre pacienții cu boală coronariană dezvoltă boală arterială periferică. Scăderea numărului de celule progenitoare ale maduvei osoase a fost investigată pentru a diferenția subiecții cu boală coronariană și boală arterială periferică de cei doar cu afectare cardiacă. Un studiu ce a inclus 1497 de pacienți a evaluat numărul de celule progenitoare utilizând citometria. S-a dovedit că boala arterială periferică s-a asociat cu scăderea numărului de celule progenitoare, rezultat care deschide drumul unor noi metode de screening pentru această patologie. (Hayek SS, MacNamara J, Tahhan AS et al. Circulating Progenitor Cells Identify Peripheral Arterial Disease in Patients With Coronary Artery Disease. *Circ Res*. 2016 ;119(4):564-71.)

Endarterectomia carotidiană s-a dovedit a fi utilă în ceea ce privește prevenția accidentului vascular cerebral la pacienții cu grade înalte de stenoză carotidiană. Cu toate acestea, a devenit din ce în ce mai clar faptul că severitatea stenozei nu reprezintă cel mai bun factor referitor la conduita terapeutică ulterioară. Astfel, pacienți cu stenoze severe pot fi asimptomatici pe tot parcursul vieții, în timp ce complicațiile cerebrovasculare pot să apară în situația unei stenoze mici din cauza vulnerabilității plăcilor de aterom. De aceea sunt necesare noi tehnici noninvasive pentru a evalua gradul de risc. O nouă tehnică imagistică – tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu F -fluorocolină (F-FCH) a fost investigată în cursul anului curent. Colina este un precursor cheie al fosfatidilcolinei (lecitina) care reprezintă o componentă importantă a membranei celulare, fiind astfel strâns corelată cu activitatea și proliferarea celulară. Un studiu ce a inclus subiecți cu stenoză carotidiană care au urmat endarterectomie a dovedit că, *in vivo*, captarea de F-FCH la nivelul plăcilor carotidiene se corelează puternic cu gradul de infiltrare macrofagică și cu simptomatologia recentă. Astfel, PET F-FCH poate fi considerată o metodă promițătoare pentru evaluarea plăcilor de aterom vulnerabile.

(Vöö S, Kwee RM, Sluimer JC. Imaging Intra-plaque Inflammation in Carotid Atherosclerosis With 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography-Computed Tomography: Prospective Study on Vulnerable Atheroma With Immunohistochemical Validation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(5): e004467.)



NOUTĂȚI ÎN CARDIOLOGIE SPORTIVĂ ȘI TESTARE LA EFORT TOP 3 PENTRU 2016

Dr. Gherasim Daniel

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

1. Etiologia morții subite la sportivi

a) Registrul britanic

Studiul, publicat în primăvara anului 2016 în JACC, investighează cauzele morții subite și legătura cu activitatea fizică intensă, la atleți. Au fost evaluate 357 de cazuri consecutive de MS la atleți, înregistrate între 1994 și 2014 (vârsta medie 29 +/-11 ani, 92% fiind bărbați, 76% caucazieni și 69% atleți competitivi). Cauza cea mai frecventă de deces a fost moartea subită aritmică (sudden arrhythmic death syndrome-SADS), așadar o inimă structural normală, la 42% dintre subiecți (n=149). Afectare miocardică a fost detectată în 40% din cazuri, incluzând hipertrofia de VS idiopatică și/sau fibroză (n=59, 16%), cardiomiopatia aritmogenă de VD (13%) și cardiomiopatia hipertrofică (6%). Anomaliile de coronare au fost întâlnite în 5% din cazuri. SADS și anomaliile de coronare s-au întâlnit la atletul tânăr (≤ 35 de ani), în timp ce afectarea miocardică apare predominant la subiectul mai în vârstă. De notat, deci, ca una din concluzii, predilecția legată de vârstă. Moartea subită cardiacă a fost înregistrată în timpul efortului intens în 61% din cazuri, *cardiomiopatia aritmogenă și prezența fibrozei la nivelul VS* având valoarea predictivă cea mai mare pentru MS în timpul efortului. De aici, concluzia depistării precoce și interzicerea efortului fizic intens la acești atleți (riscul de deces în timpul efortului este de 6 ori mai mare la cei cu cardiomiopatie aritmogenă de VD, comparativ cu alte patologii). O altă concluzie interesantă, a fost aceea că la aproape 40% dintre atleți decesul s-a produs în repaus (la 13% în timpul somnului), ceea ce lansează discuția privind necesitatea unor strategii complementare de prevenție (în numerele următoare au apărut mai multe comentarii interesante și răspunsuri, pe această temă)

Studiul a fost realizat de către echipa de la Cardiac Risk in the Young, de la Universitatea St.George din Londra, printre autori numărându-se profesorul Sanjai Sharma și

dr.Michael Papadakis. Centrul primește anual în jur de 400 de mostre pentru analiză anatomopatologică, cazurile din studiu fiind selectate dintr-o bază de 3684 de cazuri înregistrate în perioada amintită.

b) Registrul elvețian

La jumătatea anului a fost publicat un studiu realizat în Elveția, care a urmărit să coreleze cauzele de deces la subiectul tânăr (10-39 de ani) cu tipul activității fizice, evaluată după componentele statică și dinamică. Pe o perioadă de 11 ani, între 1999 și 2010, au fost identificate 69 de decese corelate cu activitatea fizică, dintre acestea 48 (69,9%) producându-se în timpul unor activități recreative și 21 (30,4%) în timpul activității competiționale. Incidența a fost mică, de 0,90 și respectiv 0,52 la 100 000 atleți-an pentru competiții, respectiv sport recreativ. Cele mai multe decese s-au produs la sporturile din clasa IC (23 de cazuri, 33,3%), urmate de cele din categoriile IIC (13, 18,9%) IIIA și IIIC (11 decese fiecare, 15,9%), IIIB (6, 8,7%), IIA (4, 5,8%) și IB (1, 1,5%). Nu s-a înregistrat niciun deces pentru sporturile din categoriile IA și IIB. Boala coronariană ischemică a fost cea mai frecvent identificată patologie, urmată de cardiomiopatia hipertrofică, cordul fără modificări structurale evidente („unremarkable findings on autopsy“) fiind pe a treia poziție.

2. Evaluarea cardiovasculară precompetițională a atleților pentru prevenirea morții subite (document publicat în comun de EHRA și EACPR și adoptat de mai multe asociații)

După o introducere în care se subliniază că, deși moartea subită este rară la atleți (1-2 cazuri la 100 000 de participanți), incidența fiind însă de 3 ori mai mare comparativ cu non-atleții, exercițiul fizic fiind un factor

declanșator la cei care prezintă condiții care predispun la aritmii ventriculare maligne și moarte subită, sunt analizate principalele cauze de deces (cardiomiopatia hipertrofică, cardiomiopatia aritmogenă de VD, canalopatiile șamd), urmărindu-se legătura cu exercițiul fizic, metodele și strategia de diagnostic. Se discută apoi rolul tehnicilor de screening, cu un accent important pe electrocardiogramă, fiind prezentate argumente pro și contra realizării unui traseu ECG în screening-ul precompetițional (subliniem aici faptul că noile criterii de interpretare a electrocardiogramei la sportivi vor fi publicate în prima parte a anului 2017). La final, se subliniază că protocolul de evaluare include istoricul clinic, examenul fizic și electrocardiograma în 12 derivații, considerată a îmbunătăți substanțial puterea diagnostică a evaluării.

3. Recomandările clinice pentru testul de efort cardiopulmonar la categorii populaționale specifice-reactualizare 2016

Documentul actual (cel anterior apăruse în 2012) menține algoritmurile de diagnostic care nu au necesitat, în opinia autorilor, o revizuire (respectiv pentru insuficiența cardiacă, cardiomiopatia hipertrofică, hipertensiunea pulmonară, ischemia miocardică și miopatia mitocondrială), ca și modelul universal de raportare a rezultatelor la testul cardiopulmonar, și adaugă noi indicații: pentru evaluarea riscului peri și postchirurgical, pentru disfuncția/boala valvulară și la indivizii aparent normali. De asemenea, sunt discutate noi variabile care au valoare prognostică: panta eficienței captării oxigenului (OUES), puterea ventilatorie (raportul dintre TA sistolică și panta VE/VCO₂), puterea circulatorie (produsul dintre VO₂ peak și PA sistolică), ca și determinarea neinvazivă a debitului cardiac. Un capitol este dedicat evaluării sinergice ecocardiografie Doppler-test cardiopulmonar, un domeniu de cercetare care promite mult.

Noutăți în prevenție și recuperare cardiovasculară

TOP 3 pentru 2016

1. Recomandările serviciilor de prevenție din SUA privind folosirea statinelor în prevenția primară a bolii cardiovasculare la adult (US Preventive Services Task Force Recommendation Statement)

Raportul sumarizează date provenite din 19 trialuri care au inclus 71 344 pacienți, concluzia fiind că terapia cu statine a fost asociată cu reducerea riscului de mortalitate de orice cauză, de mortalitate cardiovasculară și de evenimente cardiovasculare. Drept urmare, se recomandă inițierea tratamentului cu statină în doză mică sau moderată la toți adulții cu vârsta între 40 și 75 de ani, fără istoric de boală cardiovasculară, dar care au cel puțin un factor de risc și un risc calculat la 10 ani pentru evenimente cardiovasculare de cel puțin 10% (recomandare de tip B) sau între 7,5% și 10% (recomandare de tip C). În ceea ce privește populația peste 75 de ani, datele din trialuri sunt deocamdată insuficiente. De asemenea, recomandările nu se adresează celor cu risc foarte înalt, cum ar fi cei cu hipercolesterolemie familială sau cu concentrații de LDL-colesterol mai mari de 190 mg/dl.

2. Beneficiile recuperării cardiace.

Au fost mai multe studii, dar aş re-marca datele publicate recent din Registrul Israelian de Sindrom Coronarian Acut, în care se arată o creştere a adresabilităţii pentru recuperare cardiovasculară de la 38% în 2006 la 57% în 2013. Recuperarea a fost asociată cu o reducere cu 27% a riscului de mortalitate (supravieţuire 1 an de 97% în rândul celor care au făcut recuperare comparativ cu 92% la cei care nu au fost incluşi în programe de recuperare), concluzia fiind că scăderea de mortalitate s-ar datora în mare parte recuperării. De asemenea, un studiu interesant din Finlanda, arată că, în ciuda progreselor terapeutice realizate, mortalitatea generală, la cei cu infarct miocardic acut, a rămas neschimbată în ultimii 18 ani, prognosticul ameliorându-se doar în ceea ce priveşte riscul de noi evenimente cardiovasculare (13.336 de pacienţi, date din Registrul Finlandez de Infarct Miocardic). În

anii 1990 şi 2000 , a crescut numărul cazurilor de pacienţi cu IMA non-STEMI, de asemenea severitatea bolii s-a ameliorat, evoluţie observată mai ales la femei.

3. Ghidul ESC de prevenţie a bolilor cardiovasculare-ediţia 2016.

Reprezintă o punere la punct a capitolelor de prevenţie, menţinându-se aceleaşi recomandări de evaluare a riscului pe baza grilei SCORE, deja criticată în unele publicaţii (datele derivă din studii prospective realizate între 1972 şi 1991). Cuprinde şi o analiză comparativă a diverselor scoruri de risc. De asemenea, sunt publicate recomandări noi pentru pacienţii cu artrită reumatoidă, cei cu disfuncţie erectilă sau pacienţi cu terapie oncologică. Un accent deosebit se pune pe diferenţa dintre grupuri populaţionale, sugerându-se că etnicitatea trebuie luată în considerare în aprecierera riscului, în contextul actual al migraţiei masive.

Bibliografie:

1. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus J-L, et al. Etiology of Sudden Death in Sports. Insights from a United Kingdom Regional Registry. J Am Coll Cardiol May 2016; 67:2108-15

2. Grăni C, Chappex N, Fracasso T,et al. Sports-related sudden cardiac death in Switzerland classified by static and dynamic components of exercise. Eur J Prev Cardiol. 2016 Jul;23(11):1228-36

3. Mont L, Pelliccia A, Sharma S, et al. Pre-participation cardiovascular evaluation for athletic participants to prevent sudden death: Position paper from the EHRA and the EACPR, branches of the ESC. Endorsed by APHRS, HRS, and SOLAECE. Europace. 2016 Nov 4. pii: euw243. [Epub ahead of print]

4. Guazzi M, Arena R, Halle M, et al. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. Eur Heart J. 2016 May 2. pii: ehw180. [Epub ahead of print]

5. US Preventive Services Task Force Statement : Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disrease in Adults. JAMA 2016; 316 (19):1997-2007

6. Chernomordik F, Sabbag A, Tzur B, et al. Cardiac rehabilitation following an acute coronary syndrome: Trends in referral,predictors and mortality outcome in a multi-center national registry between years 2006–2013: Report from the Working Group on Cardiac Rehabilitation,the Israeli Heart Society. Eur J Prev Cardiol. 2016, Nov 23. pii: 2047487316680692. [Epub ahead of print]

7. Piironen M , Ukkola O, Huikuri H, et al. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. Eur J Prev Cardiol. 2016, Nov 17. pii: 2047487316679522. [Epub ahead of print]

8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart Journal (2016) 37, 2315–2381

Evenimente

FEBRUARIE	Myocardial Velocity and Deformation Imaging in Clinical Practice	09 Februarie	Leuven, Belgia
	First European Meeting on Coronary Microcirculation & Hypertension	17 Februarie	Sinaia, Romania
	CardioRythm 2017	24 Februarie	Hong Kong, China
MARTIE	Rythm2017	02 Martie	Paris, Franta
	EHRA Cardiac Pacing, ICD and Cardiac Resynchronisation 2017	09 Martie	Viena, Austria
	ACC 17 66th Annual Scientific Session&Expo	17-19 Martie	Washington, SUA
	ACCA Masterclass in Acute Cardiovascular Care	27 Martie	London, UK
APRILIE	EuroPrevent 2017	06 Aprilie	Malaga, Spaia
	EACVI EACTA Transoesophageal Echocardiography Certification Exam (TOE)- EACTA Annual Congress 2017	20 Aprilie	Berlin, Germania
	Heart Failure 2017	29 Aprilie	Paris, Franta
MAI	EuroGUCh 2017	02 Mai	Lausanne, Elvetia
	Conferința Națională a Grupurilor de Lucru	04-06 Mai	Sibiu, Romania
	ICNC12, Nuclear Cardiology and Cardiac C	07Mai	Viena, Austria
	EuroPCR 2017	16 Mai	Paris, Franta
	EuroHeart Care 2017	18 Mai	Jonkoping, Suedia
	EUROCVp 2017	26 Mai	Roma, Italia
IUNIE	CARDIOSTIM-EHRA EUROPACE 2017	18-19 Iunie	Viena, Austria
	6 th International conference on E-health and Bioengineering (EHB) 2017	22 Iunie	Sinaia, Romania
AUGUST	ESC Congress 2017	26 August	Barcelona, Spaia
SEPTEMBRIE	Congresul Național de Cardiologie	20-23 Septembrie	Sinaia, Romania
	PCR- London Valves	24 Septembrie	Londra, UK
OCTOMBRIE	World Congress of Cardio Echo 2017	05 Octombrie	Jaipur, India
	14 th Annual Meeting of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Disease	26 Octombrie	Nyborg, Danemarca
NOIEMBRIE	EHRA advanced EP with focus on AF ablation	23 Noiembrie	Sophia Antipolis, France

ECOCARDIOGRAFIA LA PACIENTII CU SUPORT CIRCULATOR DE VENTRICUL STÂNG (LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICE - LVAD)

Monica Dobrovie, Oana Ioniță

Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. dr. C. C. Iliescu“

Mai mult decât un mijloc diagnostic: protagonistă ca mijloc imagistic în ajustarea terapiei pentru obținerea unui echilibru hemodinamic optim fiecărui pacient.

Terapia LVAD este în prezent o opțiune viabilă de prelungire a vieții și de îmbunătățire semnificativă a calității acesteia pentru pacienții cu insuficiență cardiacă terminală. Acest sistem implantabil intrapericardic sau subdiafragmatic, mobilizează sângele din ventriculul stâng (VS) spre aortă sub forma unui flux laminar continuu și este alimentat cu acumulatori externi prin intermediul unui cablu cu punct de ieșire tegumentar la nivel abdominal. Ecografia este o metoda de diagnostic esențială pe tot parcursul utilizării acestei terapii, fiind necesară în selecția candidaților pentru LVAD, evaluarea perioperatorie și mai ales în urmărirea și optimizarea funcționării LVAD după implantare, dar și în evaluarea eventualei recuperări a funcției miocardice native. Există deja protocoale ecocardiografice diverse și un ghid al Societății Americane de Ecografie apărut în 2015 privind toate aspectele necesare urmăririi pacienților cu LVAD. Numărul acestora este în continuă creștere astfel că noțiuni de bază sunt necesare fiecăruia dintre noi.

Terapia LVAD- suport circulator mobil pentru pacienții cu insuficiență cardiacă terminală. Pornind de la principiile mașinii de bypass cardio pulmonar folosite în chirurgia cardiovasculară s-au dezvoltat întâi sistemele de suport circulator temporar folosite și acum pe secțiile de terapie intensivă pentru pacienții cu șoc cardiogen sau insuficiență respiratorie acută. Prin dezvoltarea tehnologică spectaculoasă din ultimele 3 decenii s-a reușit conceperea unor astfel de dispozitive portabile cu o dimensiune din ce în ce mai mică, permițând în prezent pacienților cu insuficiență cardiacă terminală să părăsească spitalul purtând întreg mecanismul de susținere vitală într-o geantă de laptop.

Inițial gândite ca soluție temporară până la transplantul cardiac (strategie ‘bridge to transplant’) LVAD-urile au fost între timp aprobate și ca soluție terapeutică de lungă durată pentru cei care nu corespund criteriilor de înscriere pe lista de transplant cardiac (strategie ‘destination therapy’). Aceste dispozitive permit mării majorității a pacienților câștigarea unei noi independențe, cu toate că sunt limitați de intervalele de reîncărcare ale acumulatorilor (circa 8 ore), și o reluare a vieții sociale și că-

teodată chiar profesionale. Conform registrului de urmărire a celor 15000 de pacienți tratați în SUA cu LVAD, aceștia au o rată de supraviețuire de 80% la 1 an și 70% la 2 ani, înregistrând o îmbunătățire a calității vieții semnificativă imediat postimplant, care se menține pentru următorii 2 ani (27.8% din pacienți înainte de

LVAD au simptome grave, doar 6.9% imediat postimplant)¹.

Din ce este alcătuit și cum funcționează un LVAD?

LVAD-urile au 3 componente principale:

1. **canula de influx** (*inflow cannula*) prin care este captat sângele din ventriculul stâng și care se plantează la nivelul apexului VS.

2. **rotorul** care mobilizează sângele într-un flux continuu laminar în circuit. Ca urmare perfuzia organelor se face de asemenea continuu, singura pulsilitate a sistemului circulator sistemic fiind dată de contracțiile rezistente ale cordului.

3. **canula de eflux** (*outflow cannula*) prin care sângele reintră în circulație la nivelul aortei ascendente.

Dispozitivul este alimentat cu 4 acumulatori, iar legătura cu rotorul se face printr-un cablu (*driveline*) care iese la tegument la nivel abdominal.

Din modelele aflate pe piață două sunt cel mai des folosite: Heart Mate II și Heart Ware, diferența principală pentru ecografist fiind localizarea rotorului la primul model subdiafragmatic și la al doilea intrapericardic.

Ecografia la pacienții cu LVAD

Ecocardiografia este cea mai folosită metodă imagistică la pacienții cu LVAD, având un rol important în:

- selecția preoperatorie
- evaluarea perioperatorie
- supraveghere postoperatorie
- optimizarea funcției LVAD
- evaluarea recuperării miocardului nativ.

Recent a fost publicat un ghid al Societății Americane de Ecocardiografie în care sunt prezentate toate aspectele importante pentru evaluarea pacienților cu LVAD, fiind propuse și mai multe protocoale ecocardiografice pentru acești pacienți².

Ecocardiografia ca mijloc de selecție al pacienților pentru LVAD

Fiecare pacient luat în considerare pentru implantarea de LVAD trebuie să fie evaluat printr-un studiu ecografic comprehensiv. Importantă este căutarea eventualelor patologii care contraindică LVAD sau trebuie corectate chirurgical în momentul implantării (așa numitele „red flag“).

Valvulopatiile de exemplu au o importanță diferită în vederea unei bune funcționări a sistemului LVAD. Cea mai importantă este *regurgitarea aortică*. Refluxul sângelui pompat de LVAD în aorta ascendentă printr-o valvă aortică incompetentă ar reintroduce sângele în rotor creând un circuit închis între componentele LVAD și ocolind circulația sistemică corporală. Astfel, conform recomandărilor Societății Internaționale de Transplant cardio-pulmonar (ISHLT) privind managementul LVAD, dacă este prezentă

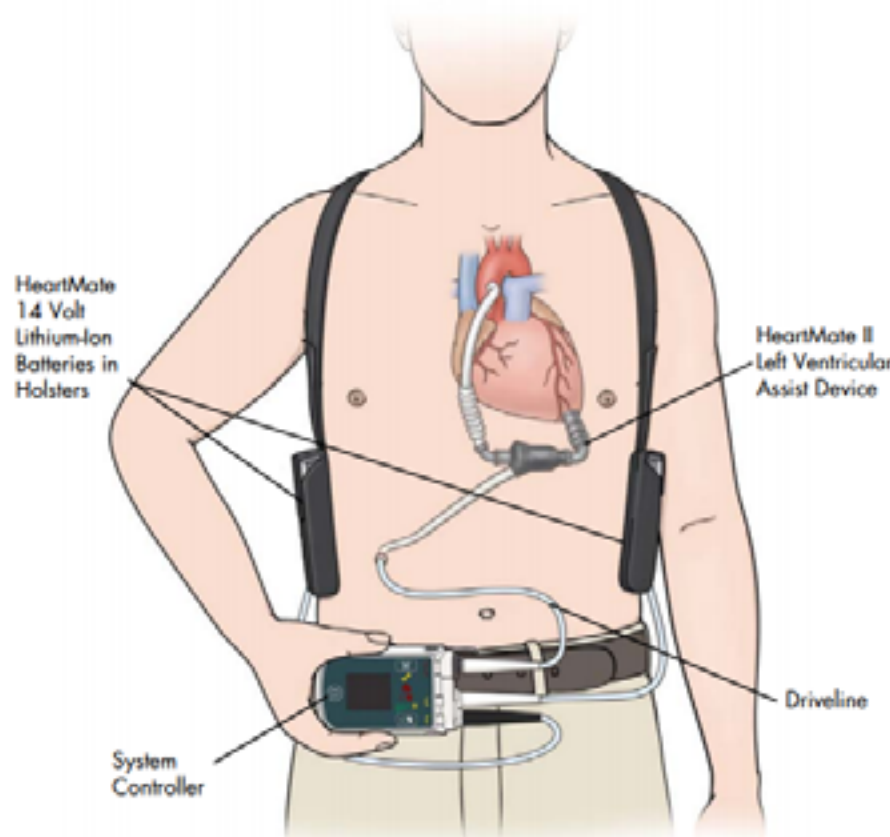


Figura 1. Schemă a unui dispozitiv LVAD - după Thoratec, Heart Mate II LVAD- Patient Handbook (http://www.thoratec.com/_assets/download-tracker/HMII/106022/106022F_HM2_PHB.pdf)

Tabel 1 Patologii importante decelabile ecografic care contraindică LVAD sau care trebuie tratate la momentul implantării LVAD

Ventricul stâng și sept interventricular	Tromb apical ventricul stâng Anevrism apical de VS Defect de sept ventricular
Ventricul drept	Dilatare ventricul drept Disfuncție sistolică ventricul drept
Atrii și sept interatrial	Tromb în urechiușa stângă Foramen ovale patent Defect de sept interatrial
Valvulopatii	Proteză mecanică de valvă aortică Regurgitare aortică mai mult decât ușoară Stenoză mitrală moderată sau severă Regurgitare tricuspidiană moderată sau severă
Altele	Patologii congenitale Patologii ale aortei Endocardită infecțioasă

o insuficiență aortică mai mult decât ușoară se indică înlocuirea, sau în cazul unor cuspe suple, suturarea intraoperatorie a valvei aortice.³

Pe de altă parte *stenoză aortică* prezintă puțină importanță pentru purtătorii de LVAD, valva aortică fiind aproape bypass-ată de circuitul sangvin. În cazul unor proteze valvulare mecanice la nivel aortic există însă riscul de trombozare prin lipsa sau reducerea fluxului transaortic, astfel că este indicată înlocuirea acestora cu o proteză biologică.³

Valva mitrală este importantă în cazul în care prezintă *stenoză moderată sau severă*, aceasta împiedicând umplerea ventriculară și accesul sângelui în LVAD. În aceste situații valva mitrală trebuie înlocuită la momentul operator. *Insuficiența mitrală* pe de altă parte nu constituie nici o problemă indiferent de severitate, ea corectându-se adesea după implantarea LVAD prin scăderea diametrului VS.

Regurgitarea tricuspidiană pe de altă parte indică o disfuncție subiacentă de ventricul drept (VD), necesitând tratament chirurgical.³

Alte patologii importante care trebuie identificate la examenul ecografic preoperator sunt ilustrate în tabelul 1, adaptat după recomandările Societății Americane de Ecografie pentru pacienții cu LVAD².

Ecografia transesofagiană intraoperatorie pentru implantarea LVAD

Ecografia transesofagiană intraoperatorie are un rol esențial în alegerea *locului de implantare* și în *pornirea și reglajul aparatului*.

Canula de influx trebuie implantată în apex sau cât mai aproape de el, cât mai paralel cu pereții ventriculari, îndreptată spre valva mitrală, pentru a evita una din complicațiile terapiei - fenomenele de aspirație ('suction events'), reprezentate de mobilizarea

unui perete ventricular prin absorbția realizată de LVAD, cu acoperirea parțială a canulei de influx, cu o decompresie ineficientă a VS prin LVAD și apariția de tahicardii ventriculare prin stimulare mecanică a miocardului.

Se folosesc în principal aparate cu transductor 3D și cu ajutorul funcției de afișare a 2 planuri perpendiculare se selectează locația optimă de implantare a canulei de influx.

În momentul pornirii LVAD-ului ventriculul drept este confruntat cu o creștere rapidă a presarcinii, ceea ce frecvent determină dilatare acută de VD și creșterea severității regurgitării tricuspidiene, fenomene reversibile de obicei după scăderea vitezei rotorului. Dacă acestea persistă trebuie evaluată implantarea unui sistem de suport circulator și pentru ventriculul drept (RVAD).

Ecografia în managementul pacienților cu LVAD

Tratamentul LVAD trebuie adaptat la fiziopatologia cardiacă a fiecărui pacient și reglat la anumite intervale - la 2 săptămâni după implantare, înainte de externare și pe parcursul terapiei la intervale de 3 luni în primul an și de 6 luni după aceea sau de îndată ce apar simptome clinice, aritmii sau alarme ale aparatului. Reglajele se fac crescând sau scăzând viteza rotorului cu ajutorul tehnicianului cardiovascular care este ghidat de medicul cardiolog. În acest proces ecografia transtoracică are un rol esențial, ea oferind o imagine în timp real a modificărilor la nivel cardiac, în paralel cu modificările de viteză a rotorului.

Ecografia transtoracică este de asemenea principala metodă de depistare a complicațiilor ce pot apărea pe parcursul terapiei.

Viteza optimă este considerată în prezent cea care asigură o tensiune arterială medie de >65mmHg, cu o

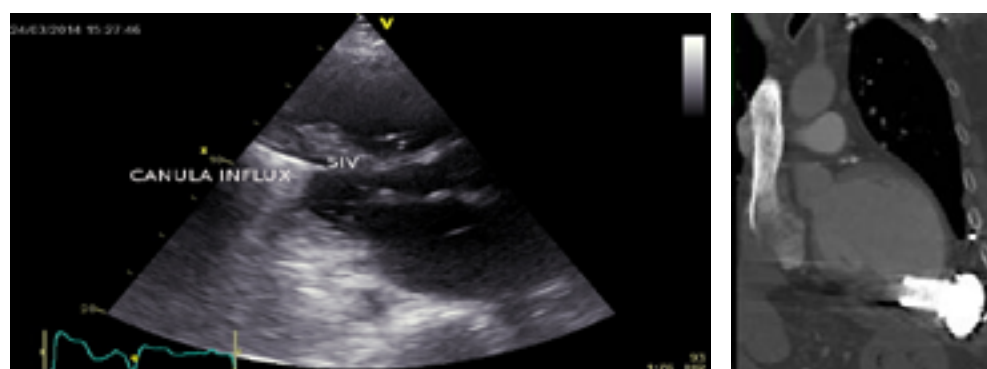


Figura 2. A. Imagine parasternal ax lung cu fenomen de aspirație a septului interventricular (SIV) de către canula de influx LVAD. B. Imagine CT a altui pacient la care canula a fost implantată suboptimal, suferind fenomene de aspirație la nivelul peretelui inferolateral dependente de respirație.

poziție centrală a septului interventricular, permițând deschiderea valvei aortice și menținând o insuficiență mitrală cel mult ușoară.⁴

Parametrii urmăriți la pacienții cu LVAD

- *Diametrul telediastolic VS* - se măsoară în fereastra parasternală ax lung - se compară cu măsurătoarea pre-LVAD. O bună decongestionare a VS se reflectă în scăderea diametrului telediastolic VS. Acest parametru este

bine reproducibil și se poate folosi ca punct de referință caracteristic fiecărui pacient.^{5,6}

- *Fracția de ejeție VS* nu se poate folosi adecvat ca măsură a funcției sistolice VS fiindcă presarcina este mult scăzută prin LVAD. De asemenea este dificil de obținut o imagine standard apicală 4 camere datorită artefactelor produse prin rotorul aflat la nivelul apexului, astfel că pentru a obține o imagine curată se realizează adesea imagini cu scurtare apicală a VS (apical foreshortening).

Tabel 2 Reglajul ecografic LVAD se ghidează după mai multe criterii interdependente și care trebuie interpretate mereu împreună

	Viteza minimă	Viteza maximă
Diametrul telediastolic VS	Mărit față de pre-implant	Diminuat față de pre-implant
Septul interventricular	Deviat spre dreapta	Deviat spre stânga
Regurgități valve atrioventriculare	Regurgitare mitrală agravată	Regurgitare tricuspidiană agravată
Deschidere valvă aortică	Frecventă, valva chiar poate rămâne deschisă	Absentă, valva rămâne închisă
Presiunea sistolică estimată în artera pulmonară (PAPs)	Crește	Scade

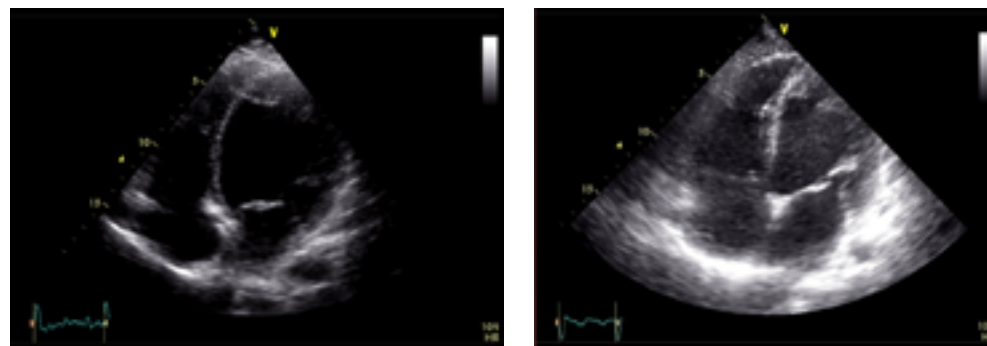


Figura 3. Imagini de la 2 controale ecografice succesive ale unui pacient cu LVAD A. VS este insuficient decongestionat și se observă bombarea septului interventricular spre dreapta. După creșterea vitezei rotorului la următorul control septul interventricular este în poziție centrală.

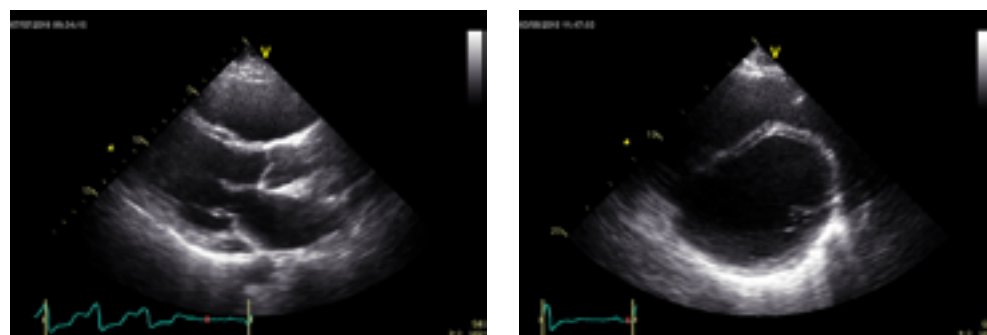


Figura 4. Imagini ecografice de la 2 pacienți cu disfuncție ventriculară dreaptă. A. Imagine parasternală ax lung. B imagine parasternală ax scurt. Se observă aplatizarea septului interventricular spre ventriculul stâng în sistolă și diastolă. De asemenea VS este de dimensiuni crescute, insuficiența ventriculară dreaptă impunând adesea scăderea vitezei rotorului pentru a nu suprasolicita VD prin presarcină și astfel determină o scădere a suportului LVAD pentru VS.

- *Ventriculul drept* are o evoluție încă greu de prevăzut după implantarea LVAD. Deși lăsat fără suport circulator și confruntat cu o presarcină mărită prin activitatea LVAD, s-a demonstrat că se înregistrează în paralel și o scădere semnificativă a presiunii în circulația pulmonară și astfel a postsarcinii VD⁷. La majoritatea pacienților cu LVAD ventriculul drept face față cu bine noii situații hemodinamice, ei înregistrând chiar o îmbunătățire a funcției VD^{8,9}.

Dimensiunea VD, funcția VD (TAPSE), *volumul bătaie* (măsurat cu ajutorul VTI la nivelul valvei pulmonare și a diametrului arterei pulmonare) și *gradientul VD-AD* se pot măsura și la pacienții cu LVAD. Creșterea severității regurgitării tricuspidiene, dilatarea VD cu împingerea septului interventricular spre stânga pot sugera o disfuncție semnificativă a VD.

Definiția unei insuficiențe ventriculare drepte la pacienții cu LVAD nu include însă criterii ecografice¹⁰, în prezent desfășurându-se un studiu prospectiv care evaluează parametrii ecografici predictorii pentru aceasta¹¹.

- *Poziția septului interventricular* : ar trebui să fie centrală, fără deviație spre dreapta sau spre stânga

- *Regurgitarea mitrală* trebuie să fie diminuată ca severitate în comparație cu statusul preimplant și în mod ideal cel mult ușoară.

Particularități ecografice LVAD

Canula de influx

Se poate interoga Doppler color și continuu doar la aparatul tip Heart Mate II, rotorul fiind la nivel subdiaphragmatic. Viteza de flux maximă normală este sub 1,5m/s.

Canula de eflux

Se vizualizează foarte bine din secțiune parasternal stânga înaltă în porțiunea ei distală și fluxul poate fi întotdeauna interogată cu Doppler color și continuu. Acesta prezintă o componentă sistolică, dată de contractilitatea proprie a inimii suprapusă pe fluxul continuu LVAD și una diastolică constantă produsă exclusiv prin LVAD. Viteze mai mari de 2 m/s sunt normale.

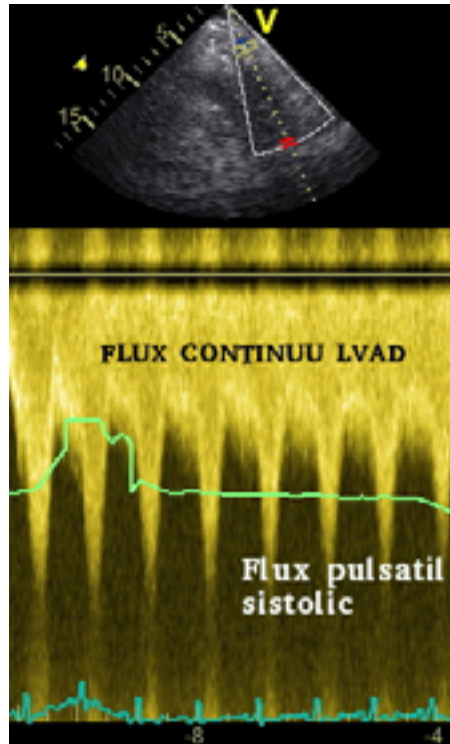


Figura 6. Canula de eflux, interogată cu Doppler continuu la nivel distal la intrarea în aorta ascendentă (secțiune parasternal stânga înaltă). Se observă fluxul continuu LVAD și accelerările sistolice de flux antegrad produse de contracțiile restante ale VS.

Valva aortică

Deschiderea valvei aortice depinde de gradientul transvalvular. În cazul unei viteze mari a rotorului LVAD presiunea VS este scăzută sub cea aortică și valva rămâne închisă. Această scădere de presiune în VS este parțial contrabalansată în sistolă prin contracțiile proprii ale miocardului, iar forța acestora poate determina deschiderea intermitentă a valvei. Astfel reglajele vitezei rotorului și contractilitatea proprie restantă pot duce la următoarele 3 situații: valvă aortică închisă (rezervă contractilă redusă, viteză mare a rotorului, LVAD preia întregul volum bătaie), valvă aortică cu deschidere intermitentă, valvă aortică cu deschidere la fiecare bătaie.

Valvele aortice închise predispun la apariția de novo a regurgitării aortice¹², motiv pentru care se încearcă în ultima vreme scăderea vitezei rotorului în așa fel încât să permită cel puțin deschiderea intermitentă a valvei aortice.

Regurgitarea aortică la pacienții cu LVAD este greu de cuantificat cu metodele ecografice clasice mai ales în condițiile unei valve aortice închise la care jetul de regurgitare este continuu: diastolo-sistolic. Măsurarea PHT sau reversul diastolic al fluxului în aorta descendentă nu pot fi folosi-

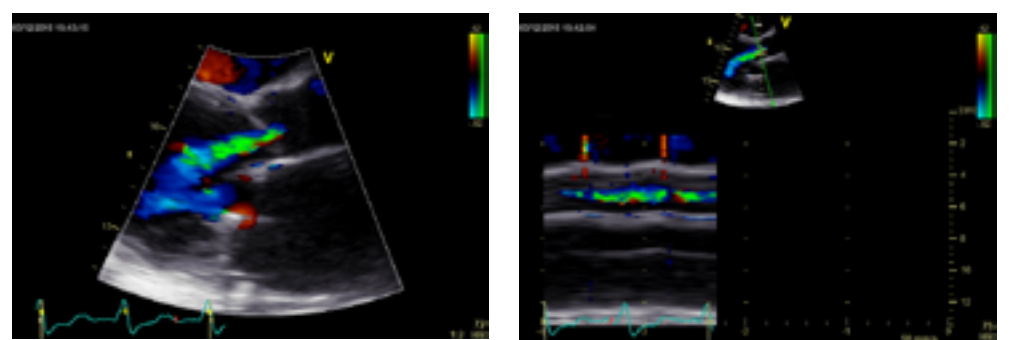


Figura 7. Imagine parasternal color și mod M de insuficiență aortică la o valvă fuzionată incomplet. Se observă refluxul diastolic cât și sistolic, continuu conform gradientului presional dinspre aortă (unde presiunea mare este dată de sângele mobilizat de LVAD prin canula de eflux) spre VS (unde presiunea este mică prin absorbția sângelui de către LVAD).

te. Vena contracta ≥ 3 mm, diametru jet/diametru LVOT $>46\%$ indică regurgitare aortică cel puțin moderată iar utilizarea Doppler-ului continuu ajută la evaluarea momentului în care apare și a duratei regurgitării aortice.

Complicații posibile

- Regurgitare aortică
- Insuficiență ventriculară dreaptă
- Aritmii ventriculare
- Tromboză a rotorului sau canulelor de influx sau eflux.

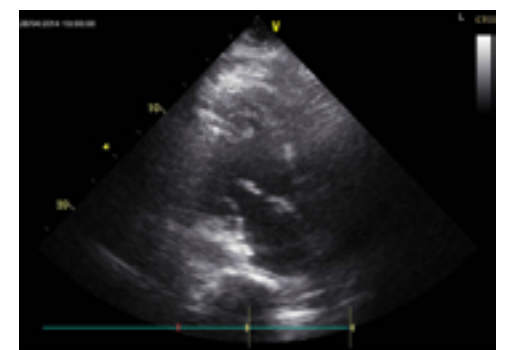


Figura 8. Imagine apicală 3 camere la un pacient cu tromboză de canulă de influx. Aceasta și trombul care o acoperă se vizualizează la nivel apical.

Implantarea dispozitivelor LVAD și urmărirea periodică post-implant au loc în centre specializate, care dispun de echipe multidisciplinare pentru îngrijirea pacienților purtători de

LVAD. Odată cu creșterea numărului acestora în țările occidentale ne putem întâlni din ce în ce mai des cu astfel de pacienți și cu această tehnologie, aflată în plină dezvoltare.

Bibliografie

1. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation 2015;34(12):1495-504
2. Stainback RF, Estep JD, Agler DA, Birks EJ, Bremer M, Hung J, Kirkpatrick JN, Rogers JG, Shah NR. Echocardiography in the management of patients with left ventricular assist devices: recommendations from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2015;28:853-909
3. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation 2013;32(2):157-87.
4. Topilsky Y, Hasin T, Oh JK, et al. Echocardiographic variables after left ventricular assist device implantation associated with adverse outcome. Circ Cardiovasc Imaging. Nov; 4(6):648-661. [PubMed: 21940507]
5. Topilsky Y, Oh JK, Atchison FW, Shah DK, Bichara VM, Schirger JA, et al. Echocardiographic findings in stable outpatients with properly functioning HeartMate II left ventricular assist devices. J Am Soc Echocardiogr 2011;24:157-69.
6. Sauer AJ, Meehan K, Gordon R, Abicht T, Rich JD, Anderson AS, et al. Echocardiographic markers of left ventricular unloading using a centrifugal-flow rotary pump. J Heart Lung Transplant 2014;33:449-50.
7. Salzberg SP, Lachat ML, von Harbou K, Zund G, Turina MI. Normalization of high pulmonary vascular resistance with LVAD support in heart transplantation candidates. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2005;27(2):222-5.
8. Morgan JA, Paone G, Nemeh HW, Murthy R, Williams CT, Lanfear DE, et al. Impact of continuous-flow left ventricular assist device support on right ventricular function. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation 2013;32(4):398-403.
9. Atluri P, Fairman AS, MacArthur JW, Goldstone AB, Cohen JE, Howard JL, et al. Continuous flow left ventricular assist device implant significantly improves pulmonary hypertension, right ventricular contractility, and tricuspid valve competence. J Card Surg 2013;28(6):770-5.
10. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation 2008;27(10):1065-72.
11. Kalogeropoulos AP, Al-Anbari R, Pekarek A, Wittersheim K, Pernetz MA, Hampton A, et al. The Right Ventricular Function After Left Ventricular Assist Device (RVF-LVAD) study: rationale and preliminary results. European heart journal cardiovascular Imaging 2016;17(4):429-37.
12. da Rocha e Silva JG, Meyer AL, Eifert S, Garbade J, Mohr FW, Strueber M. Influence of aortic valve opening in patients with aortic insufficiency after left ventricular assist device implantation. Eur J Cardiothorac Surg. 2016 Mar;49(3):784-7

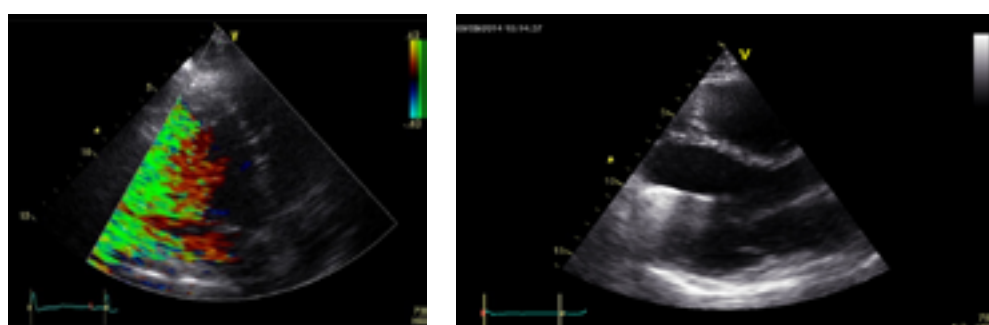


Figura 5. A. Imagine apical 3 camere. Artefact Doppler Color produs de rotorul LVAD Heart Ware (rotor intrapericardic) B. imagine parasternal ax lung cu vizualizarea canulei de influx la nivel apical cu artefacte de reverberație.

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 reperfuzie. • 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 reînțepirii administrărilor subcutanate de fondaparinux postoperator, se bazează pe judecata clinică. În studiul clinic pivot AI/IMA NonST, tratamentul cu fondaparinux nu a fost reînțepit 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 reînțepirii administrărilor subcutanate de fondaparinux postoperator, se bazează pe judecata clinică. În studiul clinic pivot IMA ST, tratamentul cu fondaparinux nu a fost reînțepit 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 reînțepită 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 (pacienți cu greutate corporală ≥ 50, ≤ 100kg) 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. **NUMERELOR 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.

Xarelto® - pentru că e cu adevărat important



◆ **Prevenirea AVC* și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară**

◆ **Un comprimat, o dată pe zi, protecție pentru 24 de ore**



Recomandat de Ghidurile ESC 2012

Xarelto®
rivaroxaban

Xarelto® (rivaroxaban) informații esențiale conform cu RCP

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Denumirea comercială a medicamentului: Xarelto® 15mg/20mg comprimate filmate. **Compoziția calitativă și cantitativă:** Substanța activă: fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 15mg/20mg. **Excipient cu efect cunoscut:** Fiecare comprimat filmat conține lactoză. **Forma farmaceutică:** Comprimate filmate.

Xarelto® (rivaroxaban) 15mg/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, dacă beneficiul prevenirii accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice depășește riscul de sângerare.

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). 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. Datele clinice sunt limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min). Xarelto® trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min. **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. Înaintarea în vârstă poate duce la creșterea riscului hemoragic. **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. **Insuficiență renală:** Xarelto® trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance al creatininei 15 - 29 ml/min. Nu se recomandă utilizarea medicamentului 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®. **Interacțiuni cu alte medicamente:** Nu se recomandă utilizarea Xarelto® la pacienții care primesc tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice sau inhibitori ai proteazei HIV. Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic și inhibitori ai agregării plachetare. Alți factori de risc hemoragic: Xarelto® nu este recomandat la pacienți 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. **Pacienți cu proteze valvulare:** Nu se recomandă utilizarea Xarelto® la acești pacienți. **Puncție sau anestezie spinală/epidurală:** Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antirombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice prezintă un risc crescut de apariție a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot determina paralizie prelungită sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea post-operatorie a cateterele epidurale a demeure, prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care

afectează hemostaza, prin puncția epidurală sau spinală, traumatică sau repetată. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică. Înainte de a îndepărta cateterul epidural, trebuie să treacă cel puțin 18 ore de la ultima administrare de Xarelto®. După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de a administra următoarea doză de Xarelto®. Dacă se produce puncția traumatică, administrarea de Xarelto® trebuie amânată timp de 24 de ore. **Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale:** Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea Xarelto® cu cel puțin 24 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgență al intervenției. Administrarea Xarelto® trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza, conform aprecierii medicului curant. **Informații cu privire la excipienți:** Xarelto® conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** Xarelto® are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat reacții adverse cum sunt sincopa și amețelile. Pacienții, care prezintă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje. **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. **Mai puțin frecvente:** Trombocitemie, reacție alergică, dermatită alergică, hemoragie cerebrală și intracraniană, sincopă, tahicardie, xerostomie, funcții hepatice anormale, urticarie, hemartroză, indispoziție, creșterea valorilor bilirubinei, creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline^A, creșterea LDH-ului^A, creșterea valorilor lipazei^A, creșterea valorilor amilazei^A, creșterea valorilor GGT^A. **Rare:** Icter, hemoragie musculară, edem localizat^A, creșterea valorilor bilirubinei conjugate, pseudoanevrism vascular^C. **Cu frecvență necunoscută:** Sindrom de compartiment secundar hemoragiei. Insuficiență renală/insuficiență renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie. **Raportarea reacțiilor adverse suspectate:** Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la: 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. **Supradozaj:** În cazul utilizării de doze supratherapeutice de Xarelto® de 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de limitare, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatice medii datorită absorbției limitate. Nu este disponibil un antidot specific care să antagonizeze efectul farmacodinamic al Xarelto®. În cazul supradozajului cu Xarelto® poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția. **Controlul sângerării:** În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează Xarelto®, trebuie amânată administrarea dozei următoare de Xarelto® sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul. Metodele de control trebuie adaptate în mod individual, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei. Datorită legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca Xarelto® să se elimine prin dializă. **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: Decembrie 2014. 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.

*AVC = Accident Vascular Cerebral

Referință: Ghidurile ESC 2012 - <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/21/2719.full.pdf>