

## Editorial

de Ruxandra Jurcut

### DESPRE MEDICINA ONLINE ÎN VREMURI DE PANDEMIE

*Sau „ultima noapte de  
spitalizare, prima zi de  
telemedicină”*

**D**e multe ori mă întreb cum ar fi fost această pandemie acum 20 de ani. Când nu aveam Whatsapp, Zoom, nici emailul nu era la fel de răspândit. Nu aveam magazine de aplicații sau ceasuri inteligente care să măsoare pulsul.

Pentru că dacă această pandemie și obligativitate de distanțare socială ne-a forțat o limită, a fost aceea de a învăța să comunicăm și altfel cu pacienții pe de o parte, și cu colegii pe de alta.

Primele săptămâni de lockdown au fost cele mai cutremurătoare. Bineînțeles că eram obișnuiți să reglăm INR și uneori tensiuni prin telefon ori Whatsapp. Dar niciodată ca atunci nu conștientizassem importanța întâlnirilor periodice cu pacientul (sau oricând e nevoie). Și cum este să nu le mai poți avea. Ei bine, tehnologia ne-a salvat. Unul din materialele mele preferate din acea perioadă rămâne un infografic din BMJ care prezintă etapele și soluțiile de comunicare la distanță cu pacienții, fie pentru suspiciunea de COVID19, fie pentru alte probleme de sănătate<sup>1</sup>. Am înțeles atunci importanța de a fi acolo pentru a răspunde întrebărilor unor pacienți neliniștiți. Importanța de a-i vedea la rândul meu în apeluri video dacă vocea lor nu pare în regulă. Societatea Europeană de Cardiologie a venit la rândul ei cu un document de răspunsuri la întrebări frecvente ale pacienților cardiovasculari în vremuri de COVID19, traduse imediat și în limba română pentru a putea fi folosite de pacienții noștri<sup>2</sup> (fie conectați la internet, fie în varianta tipărită). Analize de sânge, valori tensionale, dureri toracice anginoase sau anxioase, palpitații, multe astfel de episoade și-au găsit soluția tele-medical. Unde nu erau soluții am învățat să le creăm, și să îi ajutăm pe pacienți să găsească variante de automăsurare și monitorizare. Și, deși la distanță, este posibil să fi învățat multe despre empatie în acest mod.

După primul șoc, viața profesională a încercat să își reia cursul și pe planul educației medicale continue. Nicio zi fără un rând (spune francezul), niciun an fără un congres. De la marile conferințe naționale și internaționale, la cursurile cu studenții și webinarii, am deveni experți în a mânui Zoom, Microfost Teams sau Webex (iar copiii noștri în școală online ne-au depășit). Si cred că sunt în asentimentul multora când spun că am avut mult de câștigat. Ca ascultători – am avut ocazia de a participa la conferințe sau sesiuni din Europa ori SUA la care nu aș fi ajuns poate niciodată live, la prețuri modice sau chiar gratuite, cu posibilitatea de a urmări când am eu timp, fără să lipsesc mult de lângă familie. Ca vorbitor – am o flexibilitate nesperată a programului, pot participa și chiar organiza evenimente cu costuri rezonabile și, din nou, fără a dispărea zile întregi de acasă între 2 avioane. Mai mult decât atât, s-au dezvoltat sau am redescoperit numeroase platforme de informație medicală utilă, de calitate, una dintre ele fiind [www.stetoscop.ro/](http://www.stetoscop.ro/)

Vom ieși din momentul acesta al istoriei noastre personale într-un fel sau altul mai învățați, mai înțelepți? Vom ști să empatizăm mai bine cu pacienții noștri? Ne vom prețui mai mult timpul astfel încât să nu îl cheltuiem pe timpi morți când știm acum că putem comunica măcar parțial mai simplu, online? Nu știm încă, dar sper că vom rămâne și cu ceva pozitiv din asta.

1 Greenhalgh T. Covid-19: a remote assessment in primary care. <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1182>  
2 <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/what-heart-patients-should-know-about-the-coronavirus-covid-19>

## Editorial

de Silviu Stanciu

**I**n martie 2020 am conștientizat că există și în România un virus cu potențial mare de contagiozitate și patogenitate mai ales pentru pacienții cu boli cardiovasculare.

Sistemul sanitar s-a organizat și pregătit pentru cele mai rele scenarii și a rezonat cu societatea care a susținut din plin măsurile impuse, într-un context epidemiologic favorabil, cu rată de infectări scăzute.

În primul val al epidemiei indicatorii epidemiologici ai infecției au evoluat favorabil în detrimentul altor indicatori, fiind un rezultat oarecum așteptat din momentul în care efortul principal a fost axat pe lupta cu virusul SARS-CoV2.

În toată această perioadă trebuie să recunoaștem că majoritatea pacienților cu boli cardiovasculare cronice s-au confruntat și încă se mai confruntă cu o serie de dificultăți în ceea ce privește accesibilitatea la serviciile medicale – angioplastii electice mai puține, intervenții chirurgicale temporizate și îngreunate de infecția virală etc.

În prezent resursele materiale spitalicești sunt din ce în ce mai puține, personalul medical insuficient din ce în ce mai epuizat iar decompensările și acutizările bolilor cardiovasculare



### Ne așteaptă cel puțin 6 luni cu decizii clinice nebănuite.

ceva mai crescute datorită accesului îngreunat la servicii, dar și de atitudinea pacienților speriați de o posibilă infecție o dată cu intensificarea transmiterii virale la nivel comunitar. De asemenea, la nivel științific s-au sedimentat în ultimele luni o serie de dovezi care pledează pentru un tropism endotelial vascular al acestui virus cât și pentru un risc crescut de injurie miocardică într-un ansamblu patogenetic inflamator sistemic.

În contextul prezentat, având în vedere că bolile cardiovasculare reprezintă principala cauză de mortalitate mă preocupă intens statusul clinic și evoluția pe termen scurt și mediu a pacienților cu boli cardiovasculare.

Toate acestea constituie o mică parte a unui tablou medical social complex și de care trebuie să ținem cont atunci când recalibrăm strategiile de luptă cu infecția în preajma recrudescenței pandemiei și a sezonului rece în care în mod obișnuit intră în scenă și virusurile gripale.

Astfel, identificarea și izolarea pacienților cu risc crescut de evenimente cardiovasculare cu un focus medical cres-

cut pe această categorie populațională reprezintă strategia pe care trebuie să o adoptăm cât mai repede atât la nivel național cât și la nivel de abordare individuală în practică.

Impactul pe coeficienții și pe indicatorii de mortalitate prin boli cardiovasculare, dacă o să fie măsurat, va fi unul semnificativ negativ în următoarea perioadă, fiind create deja premisele favorabile pentru un scenariu cu evoluție nefastă.

Ne așteaptă cel puțin 6 luni critice, în care fiecare medic indiferent de specialitate va îngriji pacienți infectați SARS-CoV2 și se va confrunta cu decizii clinice nebănuite. Mă întreb: societatea românească va mai avea puterea să mai aplaude din când în când?

# Inovum<sup>®</sup>

Olmesartan medoxomil/Amlodipină



#### Indicații terapeutice<sup>1</sup>:

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale, la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu olmesartan medoxomil sau amlodipină, administrate în monoterapie.



#### Doze<sup>1</sup>:

Doza recomandată de Inovum<sup>®</sup> este de 1 comprimat pe zi. Se recomandă o stabilire treptată a dozelor componentelor individuale, înainte de trecerea la combinația în doză fixă.



1 RCP Inovum<sup>®</sup>, Septembrie 2017.  
2 Barnies V, et al. Clin Drug Invest 2009; 29 (7): 427-439.  
3 Volpe M, et al. Clin Drug Invest. 2009;29(1):11-25.

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală PGL.  
Pentru informații suplimentare, vă rugăm consultați RCP-ul medicamentului.  
Acest material promoțional este destinat profesioniștilor în domeniul sănătății.



Berlin-Chemie A.Menarini SRL  
Floreasca Business Park Corp A, Calea Floreasca 169A, sector 1, București  
Tel./Fax: 021 2323432/ 021 2330826, [www.berlin-chemie.ro](http://www.berlin-chemie.ro)



# PENTRU TINE, AI ALEGE EFICIENȚĂ SAU SIGURANȚĂ? , SAU AMBELE?



## Alege și eficiența și siguranța cu ELIQUIS®

La pacienții cu FA non-valvulară, ELIQUIS este singurul inhibitor al factorului Xa care oferă:

- Superioritate demonstrată în ceea ce privește accidentul vascular cerebral / embolia sistemică față de warfarină<sup>1</sup>,
- Superioritate demonstrată în ceea ce privește hemoragia majoră față de warfarină<sup>1</sup>

**Referință: 1.** Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

Informații privind prescrierea pot fi găsite pe coperta spate.

Cod material: PP-ELI-ROU-0197

**Eliquis®**  
apixaban

**Pfizer**



## Informații esențiale din Rezumatul Caracteristicilor Produsului Eliquis (apixaban)

**Compoziția calitativă și cantitativă:** Fiecare comprimat filmat conține apixaban 2,5 mg sau 5 mg. **Indicații terapeutice:** Eliquis 2,5 mg: prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului. Eliquis 2,5 mg și Eliquis 5 mg: prevenirea AVC și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non- valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt AVC sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă  $\geq 75$  ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA  $\geq$  II); Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și a EP recurente la adulți (vezi pct. 4.4 pentru informații referitoare la pacienții cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic). **Doze și mod de administrare** Prevenirea ETV (pETV): intervenția chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului: doza recomandată de apixaban este de 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi. Doza inițială trebuie administrată la 12 până la 24 ore după intervenția chirurgicală; Prevenirea AVC și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV: doza recomandată de apixaban este de 5 mg administrată oral de două ori pe zi. Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV): Doza recomandată de apixaban pentru tratamentul TVP acute și tratamentul EP este de 10 mg administrată pe cale orală de două ori pe zi în primele 7 zile, urmată de 5 mg pe cale orală de două ori pe zi. Doza recomandată de apixaban pentru prevenirea TVP și a EP recurente este de 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi. (vezi pct. 4.2 din RCP). Durata întregului tratament trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul de sângerare (vezi pct. 4.4). Dacă se omite administrarea unei doze, pacientul va trebui să ia Eliquis imediat și apoi să continue cu administrarea uzuală de două ori pe zi. Schimbarea tratamentului de la anticoagulante parenterale la Eliquis (și viceversa) poate fi făcută la momentul următoarei doze de administrat (vezi pct. 4.5 din RCP). Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent.

**Pacienți cu insuficiență renală:** La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată se aplică următoarele recomandări:

- pentru prevenirea ETV la pacienți cu intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pETV), pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și cu creatinina serică  $\geq 1,5$  mg/dl

(133 micromoli/l) asociată cu vârsta  $\geq 80$  ani sau cu greutatea corporală  $\leq 60$  kg, este necesară o reducere a dozelor, așa cum este descris mai

sus. În lipsa altor criterii pentru reducerea dozelor (vârstă, greutate corporală), nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min) se aplică următoarele recomandări (vezi pct. 4.4 și 5.2):

- pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), apixaban trebuie utilizat cu precauție;
- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV, pacienții trebuie să primească doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg de două ori pe zi.

Deoarece nu există experiență clinică la pacienții cu clearance al creatininei  $< 15$  ml/min sau la pacienții care efectuează ședințe de dializă, apixaban nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

**Pacienți cu insuficiență hepatică:** Eliquis este contraindicat la pacienții cu boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 4.3 din RCP). Nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2 din RCP). Va fi utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A sau B). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu sunt necesare ajustări ale dozelor (vezi pct. 4.4 și 5.2 din RCP). **Greutate corporală. Sex. Vârșnici:** Nu este necesară ajustarea dozelor, cu excepția cazului în care sunt

îndeplinite criteriile pentru reducerea dozei (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2 din RCP). **Cardioversie: (FANV):** Tratamentul cu apixaban poate fi început sau continuat la pacienții cu FANV care pot necesita cardioversie. Anticoagulantele orale cu acțiune directă (AOAD), incluzând apixaban, nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză diagnosticată cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care sunt cu teste triplu pozitive (la anticoagulant lupic, anticorpi anticardiolipinici și anticorpi anti- $\beta$  2-glicoproteina I), tratamentul cu AOAD poate fi asociat cu frecvențe mai mari ale evenimentelor trombotice recurente, comparativ cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K. **Copii și adolescenți:** siguranța și eficacitatea Eliquis la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. **Mod de administrare:** Administrare orală. Eliquis trebuie administrat cu apă, cu sau fără alimente.

**Contraindicații:** hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți; sângerare activă semnificativă clinic; boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 5.2 din RCP). Pentru lista completă a contraindicațiilor vezi pct. 4.3 din RCP. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** Risc de hemoragie

ca și în cazul altor anticoagulante, pacienții care iau Eliquis trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor de sângerare. Administrarea Eliquis trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.8 și 4.9 din RCP). Pacienții cu proteze valvulare cardiace: siguranța și eficacitatea Eliquis la pacienții cu proteze valvulare cardiace, cu sau fără fibrilație atrială, nu au fost studiate. Prin urmare, utilizarea Eliquis nu este recomandată în aceste situații. Pacienții cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic sau pacienți care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară: Eliquis nu este recomandat ca alternativă la heparina nefracționată la pacienții cu embolie pulmonară instabilă hemodinamic sau la care este posibil să se intervină prin tromboliză sau embolectomie pulmonară, deoarece siguranța și eficacitatea apixaban nu au fost stabilite în aceste contexte clinice. Pacienți cu neoplasm malign în evoluție: Eficacitatea și siguranța apixaban în tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV) la pacienții cu neoplasm malign în evoluție nu au fost stabilite. Vârșnici Vârșta înaintată poate crește riscul de hemoragie (vezi pct. 5.2). Greutate corporală Greutatea corporală scăzută ( $< 60$  kg) poate crește riscul de hemoragie (vezi pct. 5.2). **Interacții Inhibitorii CYP3A4 și gp-P:** nu este recomandată utilizarea Eliquis la pacienții care primesc tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P, cum sunt antimicoticele azolice și inhibitori ai proteazei HIV (vezi pct. 4.4 din RCP). Este de așteptat ca substanțele active care nu sunt considerate inhibitori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P să determine în mai mică măsură creșterea concentrațiilor plasmatice ale apixaban.

Inductori ai CYP3A4 și ai gp-P: administrarea concomitentă de apixaban și rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4 și al gp-P, a determinat o scădere cu aproximativ 54% și respectiv cu 42% a valorilor medii ale ASC și C<sub>max</sub> pentru apixaban. Nu este necesară ajustarea dozelor de apixaban atunci când este administrat concomitent cu asemenea medicamente; totuși, la pacienții care primesc concomitent tratament sistemic cu inductori puternici ai CYP3A4 și gp-P, apixaban trebuie utilizat cu precauție pentru prevenirea ETV în intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului, pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și pentru prevenirea TVP și a EP recurente. Apixaban nu este recomandat pentru tratamentul TVP și al EP la pacienții care primesc concomitent tratament sistemic cu inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P, deoarece eficacitatea poate fi compromisă (vezi pct. 4.4). **Anticoagulante, inhibitori ai agregării plachetare și AINS:** din cauza riscului crescut de sângerare, este contraindicat tratamentul concomitent cu orice alt medicament anticoagulant (vezi pct. 4.3). Nu au fost evidențiate interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice atunci când apixaban a fost administrat concomitent cu acid acetilsalicilic 325 mg o dată pe zi.

Medicamentele asociate cu sângerări grave, de exemplu: medicamente trombolitice, antagoniști ai receptorilor GPIIb/IIIa, tienopiridine (de exemplu clopidogrel), dipiridamol, dextran și sulfinpirazonă, nu sunt recomandate în asociere cu Eliquis. În rezumatul caracteristicilor produsului sunt incluse și rezultatele studiului Augustus, în care s-a observat o incidență mai redusă a sângerării la pacienții tratați cu apixaban și inhibitori ai agregării plachetare, fata de cei tratați cu antagoniști ai vitaminei K și inhibitori ai agregării plachetare.

Studiul Augustus a inclus pacienți cu sindrom coronarian acut și/sau intervenție coronariană percutanată. **Alte tratamente concomitente:** nu au fost evidențiate interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice semnificative clinic atunci când apixaban a fost administrat concomitent cu atenolol sau famotidină. **Efectul apixaban asupra altor medicamente:** în studii efectuate la voluntari sănătoși, apixaban nu a modificat semnificativ farmacocinetica digoxinei, naproxenului sau a atenololului. Administrarea de cărbune activat reduce expunerea la apixaban (vezi pct. 4.9 din RCP). **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** nu există date privind utilizarea apixaban la femeile gravide. Apixaban nu este recomandat în timpul sarcinii. Nu se cunoaște dacă apixaban sau metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. Studiile cu apixaban administrat la animale au demonstrat că nu există niciun efect asupra fertilității. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** Eliquis nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. **Reacții adverse:** Reacțiile adverse frecvente au fost hemoragia, contuziile, epistaxisul și hematoamele. Lista reacțiilor adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, cu ajutorul următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Este disponibil un agent pentru a inversa activitatea anti-factor Xa la apixabanului.

**Pentru prevenția ETV: Frecvente:** anemie, hemoragii, hematoame, greață, contuzie. **Mai puțin frecvente:** trombocitopenie, hipotensiune arterială, epistaxis, hemoragie gastrointestinală, hematochezie, valori crescute ale transaminazelor, AST crescut, GGT crescut, teste ale funcției hepatice anormale, fosfatază alcalină serică crescută, bilirubină serică crescută, hematurie, hemoragie după efectuarea unei proceduri, secreție la nivelul plăgii, hemoragie la locul inciziei, hemoragie operatorie. **Pentru FANV: Frecvente:** hemoragii la nivelul ochiului, hemoragii, hematoame, epistaxis, hemoragie gastrointestinală, rectală, sângerare gingivală, hematurie, contuzie. **Mai puțin frecvente:** hipersensibilitate, edem alergic, anafilaxie, hemoragie cerebrală, hemoragie intraabdominală, hemoptizie, hemoragie hemoroidală, bucală, hematochezie, erupție cutanată tranzitorie, hemoragie vaginală anormală, urogenitală, traumatică, sângerare la nivelul locului de aplicare, testul sângerării oculte pozitiv, hemoragie după efectuarea unei proceduri, hemoragie la locul inciziei. **Pentru tratamentul ETV: Frecvente:** hemoragii, hematoame, epistaxis, hemoragie gastro-intestinală, hemoragie rectală, sângerare gingivală, hematurie, contuzie. **Mai puțin frecvente:** hemoragii la nivelul ochiului, hemoptizie, hematochezie, hemoragie vaginală anormală, urogenitală, testul sângerării oculte pozitiv, hemoragie traumatică, hemoragie după efectuarea unei proceduri, hemoragie la locul inciziei. Pentru lista completă a reacțiilor adverse, vezi pct. 4.8 din RCP. **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:** nu există un antidot pentru Eliquis. Supradozajul cu apixaban poate determina creșterea riscului de sângerare. Trebuie luată în considerare hemostaza chirurgicală sau transfuzie de plasmă proaspătă congelată. Dacă sângerarea care pune viața în pericol nu poate fi controlată prin măsurile prezentate anterior, administrarea de concentrat de complex protrombinic (CCP) sau factor VIIa recombinant poate fi luată în considerare. În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerări majore, trebuie luată în considerare consultarea unui expert în coagulare. **Deținătorul autorizației de punere pe piață:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EELG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867 Irlanda Pentru informații suplimentare vă rugăm să contactați: Pfizer România, Willbrook Platinum Business Center, Șos. București-Ploiești nr.172-176, Clădirea B, Etaj 5, cod 013686, București | Tel.: 021 207 28 00 / Fax: 021 207 28 01. Data revizuirii textului: **august 2020.** Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală: PRF. Pentru mai multe informații despre medicamentul Eliquis, vă rugăm să citiți rezumatul caracteristicilor produsului.

Pfizer România SRL

Willbrook Platinum Business and Convention Center,

Șos. București-Ploiești 172-176, clădirea B, etaj 5, sector 1, 013686, București

Tel.: +40 21 207 2800, Fax: +40 21 207 2801



Cod material: PP-ELI-ROU-0197



# AFECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN COVID-19

Oliviana Geavlete

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

INFECȚIA CU NOUL CORONAVIRUS (SARS-COV-2) A FOST ÎNȚĂLĂȘITĂ DREPT O BOALĂ CU AFECTARE PRIMARĂ RESPIRATORIE, ÎNSĂ PE MĂSURĂ CE NUMĂRUL CAZURILOR A CRESCUT ȘI TIMPUL A TRECUT, LA PESTE 10 LUNI DE LA DEBUTUL PANDEMIEI, A DEVENIT MULT MAI CLAR POTENȚIALUL DE AFECTARE MULTISISTEMICĂ ȘI CARACTERUL PRIMORDIAL DE BOALĂ A ENDOTELIULUI VASCULAR - ENDOTELIOPATIE, CU CONSECINȚE IMPORTANTE MULTIORGANICE. IMPACTUL BOLII ARE RĂSUNET LA NIVELUL SISTEMULUI CARDIOVASCULAR, RINICHI, CREIER ȘI ALTE ORGANE, FORMELE SEVERE DE BOALĂ NECESITÂND ADESEA O ABORDARE TERAPEUTICĂ MULTIDISCIPLINARĂ.

Înțelegerea bolii și a mecanismelor fiziopatologice implicate în afectarea cardiovasculară sunt importante și se schimbă permanent. La momentul actual există date descriptive despre fenotipurile clinice și prezentarea pacienților cu COVID-19, precum și despre utilitatea biomarkerilor cardiaci în evaluarea acestor pacienți.

Pacienții cu factori de risc cardiovascular sau boli cardiace cunoscute reprezintă o populație vulnerabilă, iar injuria miocardică acută care poate apărea în contextul COVID-19 s-a demonstrat a crește morbiditatea prin complicațiile redutabile care pot apărea.<sup>1</sup>

## Cum cauzează SARS-CoV-2 boala cardiovasculară?

SARS-CoV-2 este un virus ARN pe suprafața căruia se afla proteinele S (spike), generând aspectul specific de coroană, proteine vitale de altfel pentru transmiterea infecției. ACE-2 (enzima 2 de conversie a angiotensinei), enzima care fiziologic activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) metabolizând angiotensina II (Ang II - un potent vasoconstrictor) în Ang (1-7) (vasodilatator), este receptorul funcțional al SARS-CoV-2 facilitând intrarea în celulă, replicarea virală și transmiterea celulă-celulă.<sup>1</sup> Proteinele

S au 2 subunități: subunitatea S1 care se leagă de receptorul de pe suprafața membranei celulare și subunitatea S2 care fuzează cu membrana celulară. Legarea proteinei S nu este însă suficientă pentru a infecta celula. Gazda transmembranară, serin-proteaza TMPRSS2, este cea care promovează intrarea în celulă prin două mecanisme diferite (fie acționând la nivelul unității S1 prin clivarea ACE-2 (endocitoza), fie acționând asupra S2 și determinând modificări conformaționale ireversibile, facilitând astfel fuziunea cu membrana celulară.<sup>2</sup>

În cascada SRAA, ACE-1 este responsabilă pentru conversia Ang I la Ang II, principalul peptid vasoactiv responsabil pentru vasoconstricția sistemică și pentru stimularea eliberării de aldosteron. În contrast, ACE-2 contrabalansează acest proces, oferind control inhibitor asupra Ang II, fie catalizând Ang I și Ang II și scăzându-le concentrația, fie prin produșii lor de degradare, peptide biologice active care promovează vasodilatația, având efecte adiționale anti-proliferative, anti-inflamatorii și anti-fibrotice.<sup>3</sup>

Încă din 2006, date provenind din studii pe animale au sugerat că inhibitorii SRAA cresc expresia ACE-2, potențial crescând disponibilitatea moleculelor țintă pentru SARS-CoV-2, ridicând astfel întrebări la începutul pandemiei, atât cu privire la susceptibilitatea cres-

cută a pacienților cu patologie cardiovasculară cunoscută de a contacta boala, cât și despre siguranța administrării medicamentelor care inhibă SRAA (IECA - inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și BRA - blocanții receptorilor de aldosteron).<sup>4</sup> Curând însă după controversele inițiale, trei studii observaționale, multicentrice, în populații diferite (China, America, Italia), cu un număr mare de pacienți înrolați, fiecare cu design propriu, nu au adus dovezi care să susțină ipoteza efectului agravant al folosirii medicației în relație cu riscul de infecție, cu severitatea bolii sau riscul de deces intraspitalicesc la pacienții pozitivi.<sup>5-7</sup> Fiecare dintre aceste studii a avut limitările caracteristice studiilor observaționale, dar au transmis un mesaj consistent, comun, de reasigurare ca medicația poate fi continuată în siguranță la pacienții cu indicație fermă.

Foarte recent, rezultatele studiului BRACE CORONA au fost prezentate în cadrul Congresului European de Cardiologie 2020. Brace Corona trial este un studiu clinic randomizat care a înrolat 650 de pacienți cu factori de risc cardiovascular (vârsta medie 55±12 ani, hipertensiune arterială, obezitate), cu forme ușoare și moderate de COVID-19, aflați în tratament cu IECA sau BRA. Obiectivul primar al studiului a fost supraviețuirea la 30

zile în cele 2 grupuri studiate (pacienți tratați cu IECA/BRA versus pacienți la care tratamentul a fost oprit), arătând că nu există diferențe între cele două regimuri în ceea ce privește supraviețuirea pe termen scurt, astfel ca folosirea blocanților SRAA nu are impact asupra statusului clinic sau asupra prognosticului la 30 de zile.

Rezultatele studiului sunt încurajatoare și în deplin acord cu poziția societăților europene și americane de specialitate, care au recomandat la unison continuarea medicației cu inhibitorii SRAA - reprezentând tratamentul patologiilor frecvent asociate cu risc înalt de evenimente cardiovasculare majore (HTA, IC, DZ, BRC), punând în balanță beneficiul demonstrat în creșterea supraviețuirii prin folosirea terapiei în aceste patologii și lipsa dovezilor clare de agravare sau precipitare a infecției cu SARS-Cov2.

## COVID-19, endoteliopatia și tromboza

SARS-Cov2 pătrunde în celulă prin intermediul receptorilor ACE-2 exprimați la nivelul celulelor epiteliale alveolare I și II, celulelor musculare netede, cardiomiocitelor, enterocitelor din intestinul subțire, epitelului tubular renal, dar și la nivelul celulelor endoteliale vasculare.<sup>2</sup>

Endoteliul vascular joacă un rol important în reglarea fluxului sanguin și a perfuziei tisulare, modulează angiogeneza, controlează interacțiunea dintre vase și elementele sanguine, asigurând astfel homeostazia normală vasculară.

Date recente arată că SARS-CoV-2 invadează endoteliul vascular, conducând la apoptoza celulelor endoteliale, inflamație, edem și tromboză consecutivă. Injuria endotelială a fost astfel incriminată ca fiind promotorul coagulopatiei asociată COVID-19, caracterizată prin complicații trombotice și microvasculare importante<sup>8</sup>. Coagulopatia COVID-19 se evidențiază a fi astfel o endoteliopatie care rezultă în augmentarea eliberării factorului von Willebrand, activare plachetară și hipercoagulabilitate, conducând la manifestări protrombotice (tromboze venoase, arteriale sau microvasculare). Statusul inflamator secundar infecției virale conduce

la anomalii severe hemostatice asemănătoare celor descrise în sepsis - coagulopatie intravasculară diseminată, manifestată prin creșterea concentrațiilor de D-dimeri și fibrinogen, trombocitopenie și modificări minime ale timpilor de coagulare.<sup>9</sup>

Mecanismele implicate în apariția endoteliopatiei și activării plachetare sunt intricate. SARS-CoV2 poate afecta endoteliul fie prin invazie directă, fie indirect prin distrucție tisulară ca rezultat al infiltrării și activării imune, activarea complementului sau a citokinelor inflamatorii<sup>10</sup>.

Prezența coagulopatiei Covid-19 reprezintă un factor de prognostic negativ, întrucât a fost asociată cu formele critice de boală și mortalitate ridicată.<sup>1</sup> Trombembolismul venos a fost raportat în multiple serii de cazuri, a avea o prevalență de până la 69% la pacienții critici, chiar în ciuda administrării tratamentului anticoagulant profilactic.<sup>11</sup> Accidentul vascular cerebral la pacienți <50 de ani infectați, precum și ratele mari de tromboze venoase și arteriale responsabile de deces evidențiate de studiile necropsice, sugerează statusul protrombotic și riscul asociat<sup>12</sup>.

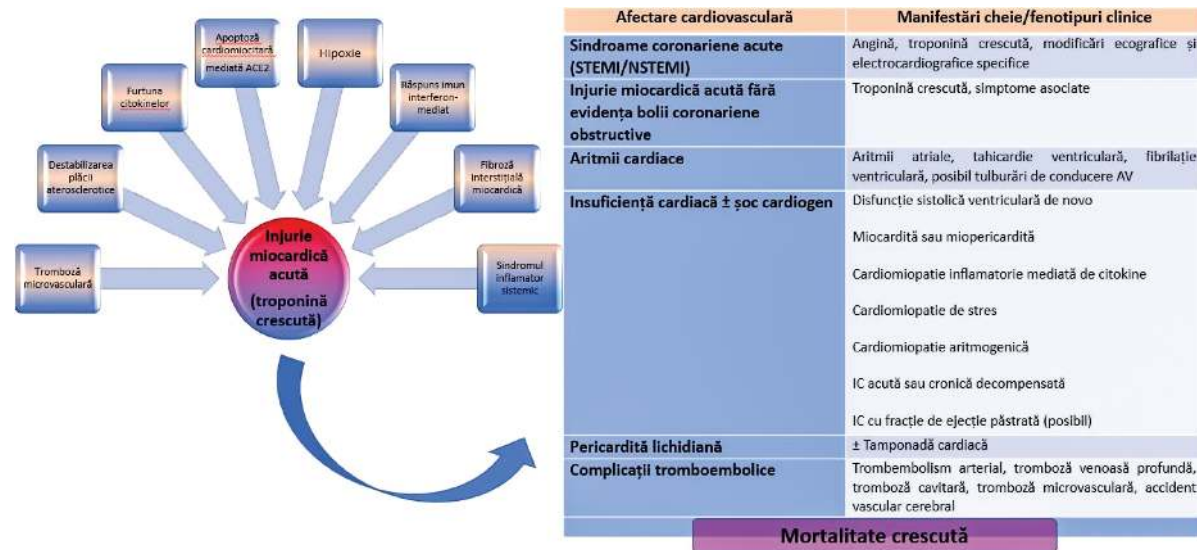
În condiții menționate, inițierea tratamentului anticoagulant în doză terapeutică, înainte de instalarea coagulopatiei, s-a dovedit în studiile observaționale a avea un impact favorabil asupra prognosticului pe termen lung al pacienților (mortalitate redusă, risc mai mic de intubare), astfel că ar trebui considerat cât mai precoce în evoluția bolii la pacienții Covid-19.

## Mecanismele injuriei cardiace în COVID-19

Studii recente arată că injuria miocardică este comună (19.7%) în rândul pacienților critici cu COVID-19, fiind un predictor independent de mortalitate în timpul spitalizării (hazard ratio [HR]: 4.26).<sup>13</sup> Vârsta înaintată a pacienților, sexul masculin, răspunsul inflamator sever și o patologie cardiovasculară preexistentă cresc riscul de injurie miocardică în COVID-19, iar creșterea biomarkerilor cardiaci (troponină, CK-MB) drept dovada injuriei miocardice reprezintă factori de prognostic nefavorabil.<sup>14,1</sup>

Dacă injuria miocardică se produce indirect, ca rezultat al eliberării de citokine, dacă este





**Figura 1.** Ipotezele injuriei miocardice acute caracterizată prin creșterea troponinei și fenotipurile clinice la pacienții cu Covid-19. Modificat după <sup>10,16,17</sup>.

consecința directă a infecției virale a cardiomiocitelor sau alte mecanisme sunt implicate, nu este pe deplin înțeles la momentul actual. Presupunând că virusul ar putea infecta direct miocardul prin replicare directă în cardiomiocite și pericite, miocardita asociată s-ar manifesta clinic în faza acută sau subacută, uneori la distanță de manifestările respiratorii sau chiar după ameliorarea statusului respirator.<sup>15</sup> Dacă persistența virală sau inflamația asociată ar putea conduce în timp la cardiomiopatie inflamatorie cronică, este un alt aspect necunoscut.

Mecanismul indirect, care se referă la afectarea secundară miocardică, inflamatorie este caracteristic formelor severe, implicit pacienților critici cu Covid-19 și este argumentat de potențialul cardiotoxic cunoscut al eliberării sistemice de citokine, caz în care injuria miocardică este severă.<sup>16</sup> Răspunsul inflamator sever poate conduce uneori la coagulopatie intravasculară diseminată, cu consecințe potențiale și asupra circulației coronariene, un alt mecanism care ar putea explica injuria miocardică fiind tromboza intravasculară.<sup>10</sup>

Markerii de injurie miocardică (troponină și CK-MB) par a fi utili în stratificarea riscului de mortalitate intraspitalicească la pacienții Covid-19, așa cum arată unele studii.<sup>14</sup> Însă există multiple cauze care ar putea produce creșterea troponinei în Covid-19 care s-ar putea suprapune peste valoarea crescută a troponinei drept surrogat al substratului cardiovascular și prognosticului la pacienții cu patologie cardiovasculară cunoscută (figura 1). Creșterea troponinei ar putea indica injuria miocardică acută datorate instabilității plăcii aterosclerotice, trombo-

zei coronariene sau ocluziei coronariene – infarct miocardic tip 1, însă la pacienții critici, dezechilibrul între necesarul și aportul de oxigen (tahicardie, hipoxie, acidoză, hipotensiune) este cel mai frecvent mecanismul injuriei miocardice acute.<sup>16</sup> Interpretarea acestor biomarkeri la pacienții vârstnici cu Covid-19 ar trebui să considere atât prezența și extensia bolii cardiovasculare preexistente, cât și injuria acută asociată Covid-19, fără a fi necesară continuarea investigațiilor în lipsa modificărilor electrocardiografice sau simptomatologiei înalt specifice pentru evenimente coronariene acute.<sup>1</sup> La pacienții tineri, valorile crescute ale troponinei pot reprezenta doar consecința bolii respiratorii severe, cu valoare prognostică mare pentru evenimentele adverse ulterioare, motiv pentru care distingerea situațiilor care necesită proceduri intervenționale invazive devine dificilă și importantă.

Măsurarea biomarkerilor în dinamică ar putea avea valoare prognostică la pacienții care nu se află în stare critică, fără a indica însă dacă reflectă afectarea miocardică în cadrul răspunsului inflamator sistemic sau alte mecanisme sunt implicate.

### Spectrul sindroamelor cardiovasculare acute asociate COVID-19

Pacienții spitalizați cu Covid-19 dezvoltă sindroame cardiovasculare acute în asociere cu complicațiile respiratorii și sistemice cunoscute, care se pot manifesta printr-o varietate de prezentări clinice (figura 1). Cel mai des întâlnit scenariu este acela al injuriei cardiace acute cu cardiomi-

opatie, aritmii ventriculare și instabilitate hemodinamică, în absența bolii coronariene obstructive.<sup>16</sup> Cauza injuriei miocardice nu este cunoscută, dar ipotezele se referă la posibila asociere cu miocardita, injuria microvasculară, injuria mediată de citokine sau cardiomiopatia de stres, secundară infecției. Diferențierea dintre etiologia cardiacă și cea pulmonară a simptomelor poate fi dificilă și cu atât mai dificilă în situația în care afectarea pulmonară coexistă cu afectarea cardiacă, iar simptomul comun este dispneea.<sup>15</sup>

Sindroamele cardiovasculare acute asociate COVID-19 pot fi consecința sindroamelor coronariene acute, ischemiei, injuriei microvasculare ischemice, injuriei secundare furtunii citokinice sau miocarditei: sindrom coronarian acut cu supradenivelare ST (STEMI), sindrom coronari-

an acut fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), injurie miocardică acută în absența bolii coronariene obstructive (miocardită, cardiomiopatie de stres, inflamație sistemică), aritmii ventriculare maligne (disfuncție ventriculară, inflamație sau secundare tratamentului specific COVID-19), insuficiență cardiacă ± șoc cardiogen, complicații tromboembolice (tromboză venoasă profundă, tromboembolism pulmonar), pericardită lichidiană ± tamponadă cardiacă.<sup>16,1</sup>

Considerând multiplele cauze care pot genera simptomatologia și crește valorile markerilor de injurie miocardică acută care pot reflecta atât existența patologiei cardiovasculare preexistente, precum și starea critică a pacientului, răspunsul inflamator sau coagulopatia asociată infecției Covid-19, viziunea cardiologului ar trebui să fie integrativă. De multe ori, la pacienții Covid-19, aceste valori ridicate reflectă doar severitatea injuriei pulmonare, astfel încât investigații ulterioare și imagistica invazivă coronariană nu este necesară, distingerea acestor situații devenind cu atât mai importantă în încercarea de a limita numărul infecțiilor în rândul personalului medical. Rolul cardiologului devine astfel crucial în abordarea pacientului cu Covid-19 și în selecția pacienților care necesită proceduri intervenționale în urgență.

## DE REȚINUT

- Covid-19 este o boală a endoteliului vascular
- Coagulopatia asociată Covid-19 este o anomalie comună cu complicații redutabile.
- Incidența complicațiilor tromboembolice este înaltă, iar terapia anticoagulantă ar trebui considerată precoce în evoluția bolii.
- Injuria miocardică este comună în Covid-19, interpretarea biomarkerilor necesitând coroborare cu severitatea bolii și comorbidități.
- Folosirea medicației care inhibă SRAA nu crește riscul de infecție cu SARS-CoV-2.
- Inițierea sau întreruperea IECA/BRA la pacienții Covid-19 nu este indicată, însă continuarea terapiei atunci când există indicație este recomandată de toate societățile profesionale de profil.
- Studiul BRACE Corona arată că întreruperea IECA/BRA în Covid-19 – formele ușoare și moderate nu se asociază cu beneficiu pe supraviețuire la 30 de zile.

## Bibliografie:

1. Society of Cardiology E. *ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic*; 2020.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
3. South AM, Tomlinson L, Edmonstone D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):305-307. doi:10.1038/s41581-020-0279-4
4. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-879. doi:10.1038/nm1267
5. Mancina G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2431-2440. doi:10.1056/NEJMoa2006923
6. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e102. doi:10.1056/NEJMoa2007621
7. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D'Agostino RB, Harrington DP. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system and Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2462-2464. doi:10.1056/NEJMe2012924
8. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e575-e582. doi:10.1016/S2352-3026(20)30216-7
9. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1738-1742. doi:10.1111/jth.14850
10. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1743-1746. doi:10.1111/jth.14869
11. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
12. Shi S, Shi S, Shi S, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2070-2079. doi:10.1093/eurheartj/ehaa408
13. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020;141(23):1930-1936. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164
14. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903-1914. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349
15. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*. 2020;253:117723. doi:10.1016/j.lfs.2020.117723
16. Jaffe AS, Cleland JGF, Katus HA. Myocardial injury in severe COVID-19 infection. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2080-2082. doi:10.1093/eurheartj/ehaa447



# PERSPECTIVE FARMACOLOGICE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE REDUSĂ A VENTICULULUI STÂNG

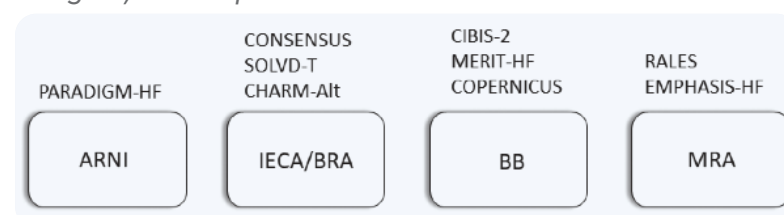
Diana Iancu, Maria Magdalena Gurzun, Silviu Stanciu  
Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Carol Davila”

INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE A VENTICULULUI STÂNG REDUSĂ (IC-FER) REPREZINTĂ O PROBLEMĂ MAJORĂ DE SĂNĂTATE. MAI MULT DE 50% DIN PACIENȚII CU IC DECOMPENSATĂ NECESITĂ RESPITALIZARE ÎN PRIMA LUNĂ, IAR SPITALIZĂRILE PENTRU IC SE ASOCIAZĂ CU MORTALITATE CRESCUTĂ: 10% LA 30 ZILE ȘI 20% LA 1 AN. (1)

Cunoașterea patogenezei IC a facilitat dezvoltarea tratamentului farmacologic ținut și modificarea prognosticului la pacienții cu IC-FER (figura 1).

Datele clinice au dovedit că antagoniștii neurohormonali, în doze titrate progresiv până la dozele maxime tolerate, se asociază cu reducerea mortalității la pacienții cu IC-FER (figura 2). Patru clase terapeutice au demonstrat modificarea prognosticului acestor pacienți și au primit recomandare de clasă I în ghidul european de diagnostic și tratament al IC acute și cronice elaborat în anul 2016: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocanții receptorilor angiotensinei (BRA), beta blocantele (BB), antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi (MRA) și inhibitorul de neprilizină/ receptor de angiotensină (ARNI). Alte terapii sunt indicate în situații particulare: ivabradina la pacienții în ritm sinusal cu AV > 70/min, hidralazina/ni-

**Figura 2.** Tratamentul standard și dovezile clinice în IC-FER. ARNI= inhibitor de neprilizină/ receptor de angiotensină, IECA= inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, BB= beta blocante, BRA= blocanți ai receptorilor angiotensinei, MRA= antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi.



trat la pacienții de rasă neagră și inhibitorii cotransportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) la pacienții cu diabet zaharat tip 2. (2)

## 1. Sacubitril/valsartan

### 1. Mecanisme de acțiune

Sacubitril/valsartan este o moleculă ce combină un inhibitor de neprilizină și un blocant de receptor al angiotensinei (ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor). Neprilizina este o endopeptidază care degradează peptidele vasoactive: BNP (brain natriuretic peptide), bradikinină, adrenomodulină. (3) Inhibiția ei are

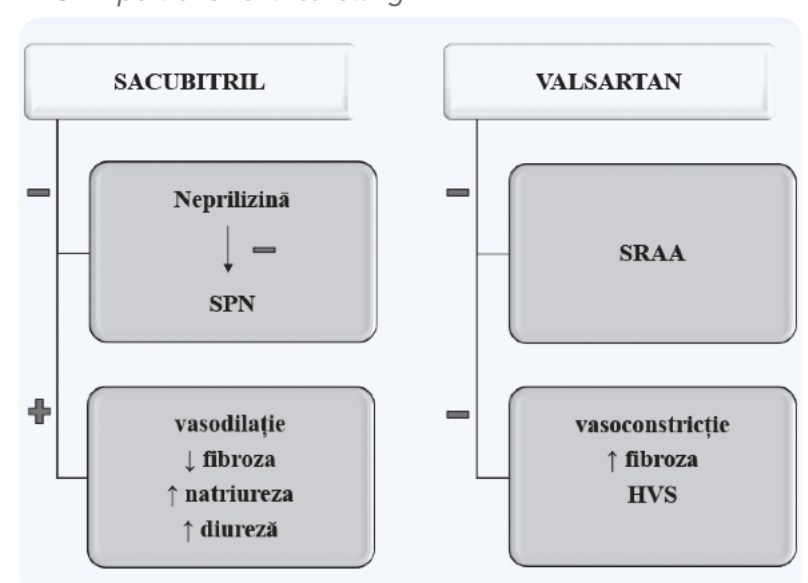
ca efect creșterea diurezei și a natriurezei, stimularea relaxării miocardice și reducerea vasoconstricției și a remodelării miocardice (figura 3).

### 2. Dovezi din trialuri

Studiul PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure), publicat în 2014, a înrolat peste 8000 de pacienți cu IC-FER, în clasă NYHA II-IV, în tratament cu sacubitril/valsartan sau enalapril. Trialul a demonstrat superioritatea ARNI vs enalapril prin reducerea cu 20% a mortalității cardiovasculare și cu 21% a numărului de spitalizări. (3) Combinația sacubitril/valsartan a primit recomandare de clasă I în ghidul european de tratament în IC, ca alternativă la tratamentul cu IECA la pacienții cu IC-FER, simptomatici sub tratament cu IECA, beta blocant și blocant al receptorilor mineralocorticoizi. (2)

În cazul pacienților cu IC decompensată, trialul TRANSITION (Comparison of Pre- and Post-Discharge Treatment Initiation With LCZ696 in Heart Failure Patients With Reduced

**Figura 3:** Mecanisme de acțiune ale inhibitorului de neprilizină/ blocant al receptorului angiotensinei. SPN= sistemul peptidelor natriuretice, SRAA= sistemul renină angiotensină aldosteron, HVS= hipertrofie ventricul stâng.



Ejection-Fraction Hospitalized for an Acute Decompensation Event) demonstrează siguranța inițierii tratamentului cu ARNI după stabilizarea hemodinamică, în cursul spitalizării curente sau imediat după externare. Studiul aduce date care susțin posibilitatea inițierii tratamentului la pacienți eligibili, dar netratați anterior cu IECA/BRA. (4) Trialul PIONEER-HF (Comparison of Sacubitril Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in patients stabilized from an AHF episode) confirmă siguranța inițierii de novo a tratamentului cu ARNI. În acest trial, un număr important din pacienții tratați cu sacubitril/valsartan (n= 440) nu au avut istoric de IC (>30%) sau terapie anterioară cu IECA/BRA (>50%). Având în vedere dovezile clinice, update-ul de practică clinică în IC, elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie în anul 2019, semnalează siguranța administrării ARNI la pacienți netratați anterior cu IECA, fără a face însă recomandări în acest sens. (5)

Studiul HFN- LIFE (Entresto in Advances Heart Failure), care se va finaliza în cursul anului 2020, va aduce date suplimentare despre pacienții cu

insuficiență cardiacă avansată. Trialul are ca obiectiv primar reducerea nivelului NT proBNP, cu ameliorarea statusului clinic și hemodinamic la pacienții în tratament cu sacubitril/valsartan vs valsartan.

La pacienții cu IC cu fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) prezervată, studiul PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI With ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction) a arătat că tratamentul cu sacubitril/valsartan se asociază cu ameliorarea simptomelor și prevenirea disfuncției renale, dar nu și cu scăderea spitalizărilor de cauză cardiacă și a deceselor cardiovasculare. Trialurile CHARM, TOPCAT și PARAGON au evidențiat, totuși, un efect benefic semnificativ în subgrupul de pacienți cu IC cu FEVS 40-49%.

Dovezile clinice susțin eficiența terapiei cu sacubitril/valsartan în reducerea spitalizărilor și a mortalității globale și de cauză cardiovasculară, siguranța tratamentului la pacienții ambulatori și posibilitatea inițierii terapiei cu ARNI în IC decompensată sau IC de novo.

**Figura 1.** Căi patogenice și clase terapeutice implicate în modificarea prognosticului pacienților cu IC-FER. ARNI= inhibitor de neprilizină/ receptor de angiotensină, IECA= inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, BB= beta blocante, BRA= blocanți ai receptorilor angiotensinei, iSGLT2= inhibitorii cotransportorului 2 de sodiu-glucoză, MRA= antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi.





### 3. Precauții și reacții adverse

Profilul ideal al pacientului cu indicație de terapie cu sacubitril/valsartan presupune o valoare a tensiunii arteriale (TA) sistolice > 100 mmHg, fără disfuncție renală severă, cu rata filtrării glomerulare (RFG) > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, cu nivel normal al potasiului seric, fără istoric de angioedem.

Inițierea tratamentului necesită prudență la pacienții cu insuficiență renală avansată. Studiul PARADIGM-HF a exclus pacienții cu RFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Totuși, trialul UK HARP-III (*United Kingdom Heart and Renal Protection-III*) a demonstrat că sacubitril/valsartan poate fi administrat sub monitorizare strictă a funcției renale chiar și la RFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, fiind la fel de eficient în prezervarea funcției renale ca și irbesartan.

Un alt criteriu de excludere în PARADIGM-HF a fost valoarea TA sistolice < 100 mmHg. Un substudiu al trialului a arătat, însă, că prognosticul pacienților hipotensivi sub tratament a fost similar cu cel al pacienților normotensivi.

Hiperkaliemia, antecedentele de angioedem sau reacțiile adverse severe la tratamentul cu IECA sau BRA rămân contraindicații ale tratamentului cu ARNI. (6)

Există o posibilă asociere cu deficit cognitiv la pacienții tineri cu tratament pe termen lung. Mecanismul este legat de inhibarea degradării peptidului beta-amiloid la nivel cerebral. Totuși, rezultatele PARADIGM-HF nu au demonstrat o creștere a afectării cognitive. Studiul PERSPECTIVE (*Efficacy and Safety of LCZ696 compared to Valsartan on Cognitive Function in Patients with Chronic Heart Failure and Preserved Ejection Fraction*), aflat în derulare, va aduce date suplimentare legate de afectarea funcției cognitive la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan vs valsartan timp de 3 ani.

### 4. Practica medicală

În practică, la pacienții tratați anterior cu IECA, se întrerupe terapia timp de 36 ore și se inițiază ARNI în doze echivalente. Pacienții tratați cu BRA nu necesită întreruperea terapiei în vederea inițierii sacubitril/valsartan (tabel 1). Dublarea dozei se face la 2-4 săptămâni în funcție de toleranță, până la doza țintă de 97/103 mg b.i.d. (7)

**Tabel 1.** Dozarea sacubitril/valsartan. ARNI= inhibitor de neprilizină/ receptor de angiotensină, IECA= inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, BRA= blocați ai receptorilor angiotensinei. Adaptat după (7)

| Conversia IECA - ARNI                                              | Doza inițială                                                            |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| IECA în doză mică<br>≤ 10 mg enalapril/zi<br>≤ 5 mg ramipril/zi    | Se întrerupe IECA ≥ 36 ore<br>Se inițiază ARNI în doza<br>24/26 mg b.i.d |
| IECA în doză mare<br>> 10 mg enalapril/zi<br>> 5 mg ramipril/zi    | Se întrerupe IECA ≥ 36 ore<br>Se inițiază ARNI în doza<br>49/51 mg b.i.d |
| Conversia BRA - ARNI                                               | Doza inițială                                                            |
| BRA în doză mică<br>≤ 160 mg valsartan/zi<br>≤ 8 mg candesartan/zi | Se inițiază ARNI în doza<br>24/26 mg b.i.d                               |
| BRA în doză mare<br>> 160 mg valsartan/zi<br>> 8 mg candesartan/zi | Se inițiază ARNI în doza<br>49/51 mg b.i.d                               |

Pe parcursul tratamentului cu ARNI se impune monitorizarea TA, a funcției renale, a ionogramei serice și a eventualelor reacții adverse. Pentru evitarea hipotensiunii ortostatice, se recomandă reducerea dozelor de diuretic de ansă sau întreruperea terapiei cu dovezi reduce pe scăderea morbidității și a mortalității, precum blocați ai canalelor de calciu. În cazul hiperkaliemiei, la valori < 5,5 mmol/l se impune numai monitorizare și, eventual, reducerea dozelor.

Pacienții tratați cu doze reduce păstrează beneficiile pe scăderea riscului de spitalizare și mortalitate cardiovasculară, comparativ cu cei tratați cu IECA. În studiul PARADIGM-HF majoritatea pacienților au tolerat o nouă titrare a tratamentului după reducerea inițială a dozei. În practică, dacă reacțiile adverse persistă, se preferă reducerea dozei, și nu întreruperea tratamentului, și creșterea dozelor de sacubitril/valsartan la 1-2 săptămâni după rezoluția reacțiilor adverse. (6)

Rezultatele clinice susțin schimbarea perspectivei în tratamentul IC-FER prin beneficiul adus de tratamentul cu sacubitril/valsartan la pacienții eligibili, cu scopul reducerii suplimentare a mortalității cardiovasculare.

### Inhibitorii cotransportorului 2 sodiu-glucoză (SGLT-2)

#### 1. Mecanisme de acțiune

Între noile recomandări de tratament în IC la pacienții cu diabet zaharat tip 2, inhibitorii cotransportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT-2) au efecte cardio și renoprotectoare prin numeroase mecanisme (figura 4).

### 2. Dovezi din trialuri

Studii preclinice au demonstrat că tratamentul cu empagliflozin a ameliorat funcția cardiacă indiferent de statusul glicemic, ridicând interes asupra clasei ca noua terapie în insuficiența cardiacă și la pacienți fără diabet zaharat. Independent de controlul glicemiei, inhibitorii SGLT-2 conferă protecție cardiorenală ca efect de clasă. Tratamentul se asociază cu reducerea semnificativă - cu 31% - a numărului de spitalizări prin insuficiența cardiacă, demonstrat de metaanaliză a trei studii: EMPAREG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*), CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*), și DECLARE-TIMI58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*). (1)

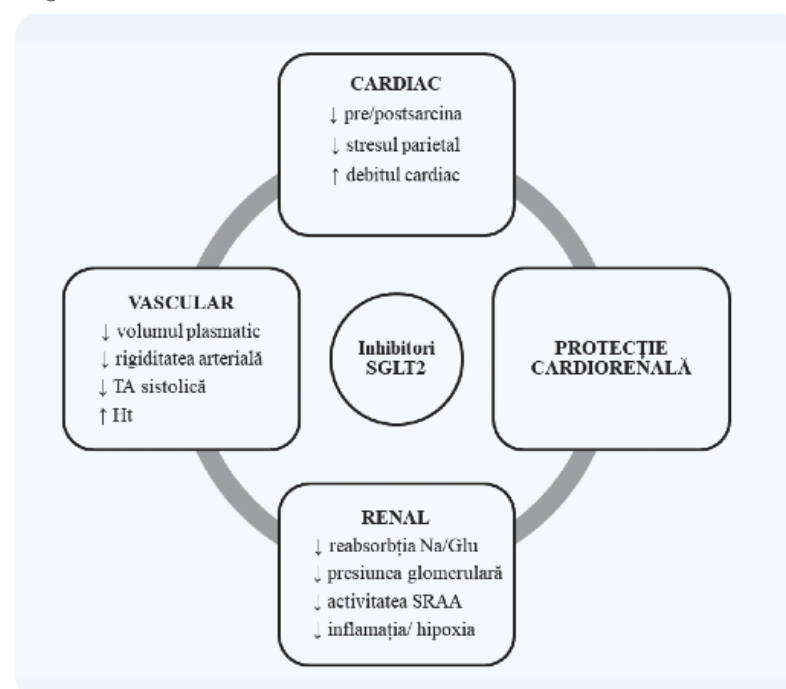
Trialul DAPA-HF (*Dapagliflozin And Prevention of Adverse - outcomes in Heart Failure*) a demonstrat beneficiul tratamentului cu dapagliflozin (10 mg o.d) la pacienții cu IC-FER, indiferent de asocierea cu diabet zaharat. Studiul a dovedit reducerea cu 26% a riscului de spitalizare și deces de cauză cardiovasculară și cu 29% a evenimentelor renale, ca endpoint secundar. (9)

Recent finalizat, trialul EMPEROR-Reduced (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*) a demonstrat că asocierea terapiei cu empagliflozin (10 mg o.d) la tratamentul standard, inclusiv cu sacubitril-valsartan, reduce cu 25% riscul combinat de deces sau spitalizări de cauză cardiovasculară, independent de statusul glicemic. În plus față de scăderea cu 31% a spitalizării de cauză cardiovasculară, empagliflozin asociază reducerea cu 50% a evenimentelor adverse renale, prin încetinirea

ratei de declin a funcției renale estimate prin RFG. (10)

Având în vedere dovezile clinice, Societatea Europeană de Cardiologie a extins recomandările de tratament cu inhibitorii SGLT2. În update-ul de practică clinică în IC, elaborat în anul 2019, pe lângă empagliflozin, este inclus tratamentul cu dapagliflozin și canagliflozin la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și risc cardiovascular sau boală cardiovasculară. (5) În mai 2020, FDA (Food and Drug Administration) a aprobat tratamentul cu dapagliflozin la pacienții cu IC clasă II-IV NYHA cu FEVS redusă, independent de asocierea cu diabet zaharat.

**Figura 4.** Mecanismele inhibitorilor SGLT-2 implicate în ameliorarea funcției cardiace și renale. Adaptată după (8). Glu= glucoză, Ht= hematocrit, Na= sodiu, SRAA= sistem renin angiotensină aldosteron, TA= tensiune arterială.



Date legate de rolul inhibitorilor SGLT2 în insuficiența cardiacă cu FEVS prezervată (IC-FEP), indiferent de statusul glicemic, vor aduce două trialuri aflate în derulare din anul 2019: DELIVER (*Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure*) și EMPEROR-Preserved (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*).

### 3. Precauții și reacții adverse

În general tratamentul este bine tolerat. Profilul optim risc-beneficiu îl au pacienții în clasă II-III NYHA, cu nivel crescut al peptidelor natriuretice și funcție renală estimată prin RFG > 20-30 ml/min/1,73 mp (empagliflozin, respectiv dapagliflozin).

Reacțiile adverse sunt rare, cea mai frecventă fiind infecția urinară. Asocierea cu cetoa-

cidoza diabetică este rară și impune oprirea tratamentului. Creșterea riscului de amputații și fracturi, observat în studiul CANVAS la pacienții tratați cu canagliflozin, nu a fost extrapolat ca efect de clasă în DAPA-HF și EMPEROR-Reduced.

Inițierea tratamentului impune prudență la anumite grupe de pacienți și reevaluarea terapiei concomitente pentru a evita hipoglicemia și depleția volemică. Riscul de hipoglicemie este crescut în asocieri cu sulfoniluree sau insulină. Riscul de deshidratare și hipotensiune este mai mare la pacienții în tratament concomitent cu diuretice, în special de ansă sau tiazidice, având în vede-

re mecanismul lor sinergic de acțiune, de stimulare a natriurezei și a diurezei. (1) În cazul hipovolemiei simptomatice, se poate întrerupe temporar tratamentul cu inhibitorii SGLT2 și diuretice și se administrează fluide și sodiu. (5)

### 4. Practica medicală

În practică, se recomandă monitorizarea aportului hidric, a medicației concomitente și a funcției renale. Inițial, se poate asocia cu reducerea RFG (în medie cu 3 ml/min/1,73 mp), cu stabilizarea funcției renale după o lună de la începerea tratamentului.

Terapia cu empagliflozin și dapagliflozin are avantajul administrării în doză unică, fără a fi necesară titrarea dozelor sau ajustarea funcției de vârstă.

Având în vedere mecanismele complexe care explică efectele benefice cardiace și renale, inhibitorii SGLT-2 reprezintă o nouă terapie în IC-

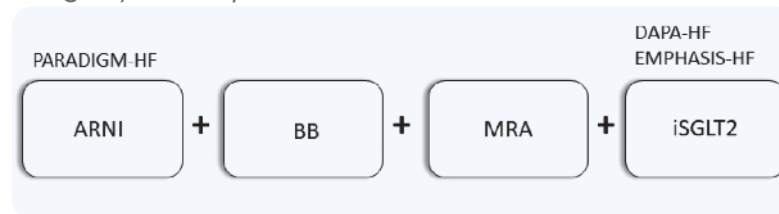


FER, indiferent de asocierea cu diabet zaharat tip 2 și o posibilă terapie în IC-FER.

O analiză recentă a trialurilor EMPHASIS-HF (empagliflozin), PARADIGM-HF (sacubitril/valsartan) și DAPA-HF (dapagliflozin), propune o abordare nouă în IC-FER. Terapia standard cu IECA/ ARB, beta blocant și MRA ar trebui optimizată la terapie combinată extinsă care să cuprindă 5 clase terapeutice: ARNI, beta blocant, MRA și inhibitor SGLT2. Studiul susține introducerea precoce în tratament, atât a ARNI, cât și a inhibitorilor SGLT2, având în vedere mecanismele benefice complementare. (11) Astfel, se estimează că optimizarea tratamentului ar reduce semnificativ riscul de deces cardiovascular sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă, în special la pacienții tineri (figura 5).

Între noile molecule studiate în IC-FER, **Vericiguat** stimulează activitatea guanilat ciclazei solubile, prin interacțiunea directă cu receptorul intracelular al oxidului nitric. Trialul VICTORIA (A Study of Vericiguat in

**Figura 5.** Terapia standard extinsă în IC-FER. ARNI= inhibitor de neprilizină/ receptor de angiotensină, BB= beta blocante, iSGLT2= inhibitorii cotransportorului 2 de sodiu-glucoză, MRA= antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi



*Participants With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF)* a înrolat un număr important de pacienți cu IC recent decompensată, aflați în tratament maximal. Datele au demonstrat eficiența în reducerea spitalizărilor și a deceselor de cauză cardiovasculară, însă fără o reducere a mortalității totale versus placebo. Rezultatele trialului VICTORIA susțin posibilitatea ca vericiguat să reprezinte o nouă clasă terapeutică la pacienții cu IC recent decompensată. (12) **Omecamtiv**, un activator selectiv al miozinei cardiace, este actual în studiu de fază III (GALACTIC-HF) la pacienții cu IC cu FEVS < 35%. Dacă își dovedește siguranța și eficiența, ar putea deveni terapie adjuvantă, în special la pacienții cu TA redusă sau disfuncție renală severă. Studiile aflate în derulare vor aduce răspunsuri legate de

siguranța și impactul acestor noi terapii în IC.

Prognosticul în IC este determinat de spitalizările frecvente, de complicațiile asociate și de riscul de deces crescut pe termen lung și scurt. Identificarea unor clase noi terapeutice și validarea lor clinică deschide perspective în tratamentul IC-FER. Rezultatele favorabile din trialuri precum PARADIGM-HF, DAPA-HF și EMPHASIS-HF impun modificarea tratamentului standard în IC-FER și necesitatea actualizării recomandărilor din ghidurile de practică medicală. Dovezile clinice recente susțin introducerea în terapia standard a pacientului cu IC-FER a sacubitril/valsartan și a inhibitorilor SGLT2, confirmând siguranța și impactul atât pe calitatea vieții, cât și pe modificarea riscului cardiovascular.

## Bibliografie:

1. Lam C, Chandramouli C, Ahooja V, et al. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. Journal of the American Heart Association. 2019;8
2. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2016;37:2129-2200.
3. McMurray J, Packer M, Desai A, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med 2014;371:993-1004.
4. Velazquez E, Morrow D, DeVore A, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med 2019; 380:539-548
5. Seferovic P, Ponikowski P, Anker S, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21(10):1169-1186.
6. Fauvel C, Raitiere O, Bauer F. Quand changer un inhibiteur de l'enzyme de conversion pour l'association sacubitril/valsartan - Les situations difficiles. Cardiologie Pratique. 2019
7. Sauer A, Cole R, Jensen B, et al. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. Vader Heart Failure Reviews 2019; 24:167-176
8. Gomez-Peralta F, Abreu C, Lecube A, et al. Practical Approach to Initiating SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes. Diabetes Ther. 2017; 8(5): 953-962
9. McMurray J, DeMets D, Inzucchi S, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). Eur J Heart Fail. 2019 May; 21(5): 665-675.
10. Packer M, Anker S.D, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. The new england journal of medicine August 29, 2020
11. Vaduganathan M, Claggett B, Jhund P, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. The Lancet. 2020; 396: 121-128
12. Armstrong P, Pieske B, Anstrom K, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2020; 382:1883-1893

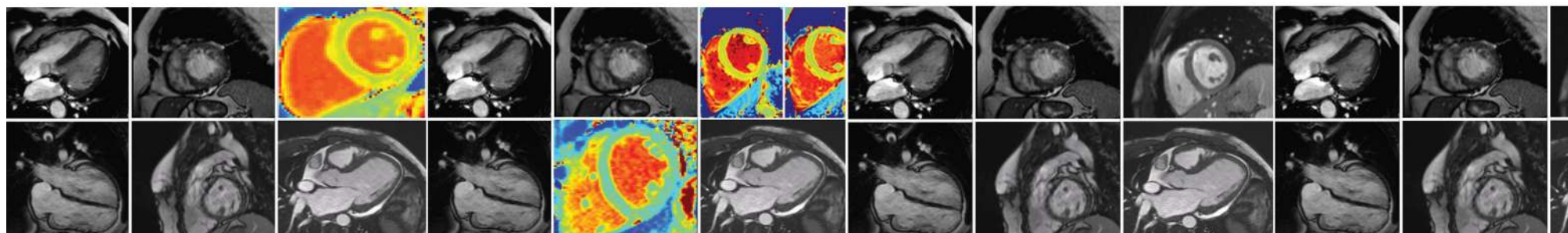


**EMERALD**  
Prețuim Sănătatea

Nicolae Caramfil, nr 75, BUCUREȘTI  
Detalii și programări: 0739/675688  
[www.emeraldmed.ro](http://www.emeraldmed.ro)

## Diferența EMERALD

- Cardio-RM-urile sunt realizate de o echipă formată din medic radiolog:  
**Dr. Răzvan Capșa** - peste 15 ani de experiență în Cardio-RM
- Dr. Radu Nicolaescu** - specializat în Cardio-RM congenital și medic cardiolog;
- Dr. Sebastian Onciul** - certificat level 3 EACVI la nivel european în Cardio-RM
- tehnician și asistent dedicat pentru investigație
- include o întrevedere cu echipa medicală
- imaginile și rezultatele pot fi transmise medicului cardiolog pe o platformă special gândită pentru discutarea cu medicul curant a cazurilor complexe





# SCREENING-UL HIPERTENSIUNII PULMONARE ÎN SCLEROZA SISTEMICĂ

Adrian Giucă<sup>1</sup>, Ruxandra Jurcuț<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C.C. Iliescu", București

<sup>2</sup> U.M.F "Carol Davila", București.

PATOLOGIE RARĂ, CU EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC NEFAVORABILE, SCLEROZA SISTEMICĂ (SS) SE CARACTERIZEAZĂ PRIN ASPECTE CLINICE PARTICULARE DETERMINATE DE AFECTAREA MULTIORGANICĂ PROGRESIVĂ, CE ÎN FINAL DUCE LA DIZABILITATE ȘI DECES (1). DATELE EPIDEMIOLOGICE RAPORTATE ÎN STATELE UNITE ALE AMERICII ESTIMEAZĂ UN NUMĂR DE 9-19 CAZURI PER MILION DE LOCUITORI, EXISTÂND ÎN PREZENT APROXIMATIV 100.000 DE PACIENȚI. EXISTĂ O PREDOMINANȚĂ FEMININĂ (RAPORT FEMEI/BARBAȚI DE 4.6/1) CU UN VÂRF DE INCIDENȚĂ ÎN INTERVALUL 30-50 DE ANI, DEȘI BOALA POATE APĂREA LA ORICE VÂRSTĂ (1).

Fiziopatologic, mecanismul declanșator al bolii este necunoscut, știut fiind faptul că există o susceptibilitate genetică aflată în strânsă interacțiune cu expunerea la diverși factori de mediu: infecțioși, toxici, medicamentoși, expunere profesională etc. (1). SS are o istorie naturală care poate fi schematizată în 2 etape: cea inițială este dominată de manifestări inflamatorii importante, urmând ca în timp să se instaleze faza tardivă a bolii, în care alterările imunologice și inflamatorii din multiple paturi vasculare, alături de fibroza importantă a diverselor viscere interesate ajung să guverneze tabloul clinic (1).

SS se poate prezenta ca 2 subtipuri principale, în funcție de tipul de interesare cutanată: limitată sau difuză, cu profile diferite imunologice și de frecvență a patologiilor asociate (1). Forma cu afectare cutanată limitată are ca tablou imunologic prezența de anticorpi anti-centromer, iar afectarea fibrotică interstițială pulmonară (lent progresivă și în general ușoară) se poate asocia cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP)

care este frecventă la acest subtip de pacienți (1). În contrast, afectarea cutanată difuză asociază pneumopatie interstițială cu debut precoce și posibilitate ulterioară de evoluție severă, alături de HTAP (1). Anticorpii anti-topoizomerază I (ScI-70), anticorpii anti ARN-polimerază tip III compun imunologia acestui subtip (1).

Conform ghidului comun al Societății Europene de Cardiologie (ESC)/Societății Europene de Boli Respiratorii (ERS) elaborat în 2015, hipertensiunea pulmonară (HTP) este definită ca fiind valoarea presiunii medii în artera pulmonară (PAPm) peste 25 de mmHg în repaus, măsurată prin cateterism cardiac drept (CCdr) (2). Valorile normale ale PAPm sunt cuprinse în intervalul 14+/-3 mmHg, cu limita maximă considerată a fi valoarea de 20 mmHg (2).

Existența unei "zone gri" a valorilor presionale (21-24 mmHg) pentru care nu s-a reușit un consens în legătură implicațiile prognostice presupuse, aduce în discuție necesitatea ca pacienții cu valori ale PAPm în acest interval și risc de dezvoltare ulterioară a HTP (boli de țesut conjunctiv sau

## 1. Hipertensiune arterială pulmonară

- 1.1 Idiopatică
- 1.2 Ereditară
  - + Mutație BMPR2
  - + Alte mutații
- 1.3 Indusă de medicamente și toxine
- 1.4 Asociată cu:
  - + Boală de țesut conjunctiv
  - + Infecție HIV
  - + Hipertensiune portală

## 1'. Boală pulmonară veno-ocluzivă și/sau hemangiomatoză capilară pulmonară

- 1'.1 Idiopatică
- 1'.2 Ereditară
  - + Mutație EIF2AK4
  - + Alte mutații
- 1'.3 Indusă de medicamente, toxine și iradiere
- 1'.4 Asociată cu:
  - + Boală de țesut conjunctiv
  - + Infecție HIV

## 1". Hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului

## 2. Hipertensiune pulmonară datorată patologiei cordului stâng

- 2.1 Disfuncție sistolică ventriculară stângă
- 2.2 Disfuncție diastolică ventriculară stângă
- 2.3 Valvulopatii
- 2.4 Anomalii congenitale/dobândite ale tractului de intrare/ejecție ventricular stâng și cardiomiopatii congenitale
- 2.5 Stenoză congenitală/dobândită a venelor pulmonare

## 3. Hipertensiune pulmonară datorată patologiei pulmonare și/sau hipoxiei

- 3.1 Boală pulmonară obstructivă cronică
- 3.2 Boală pulmonară interstițială
- 3.3 Alte boli pulmonare cu pattern mixt restrictiv și obstructiv
- 3.4 Tulburări ale respirației asociate somnului
- 3.5 Hipoventilație alveolară
- 3.6 Expunere cronică la altitudine înaltă

## 4. Hipertensiune pulmonară cronic tromboembolică și alte tipuri de obstrucție arterială pulmonară

- 4.1 Hipertensiune pulmonară cronic tromboembolică
- 4.2 Obstrucții arteriale pulmonare:
  - + Angiosarcom
  - + Alte tumori intravasculare
  - + Arterită
  - + Stenoze congenitale ale arterelor pulmonare
  - + Parazitoze (hidatidoză)

## 5. Hipertensiune pulmonară cu mecanism neclar și/sau multifactorial

- 5.1 Boli hematologice: anemie cronică hemolitică, splenectomie
- 5.2 Boli sistemice: sarcoidoză, histiocitoză pulmonară
- 5.3 Tulburări metabolice: patologii tiroidiene, Maladia Gaucher
- 5.4 Alte: microangiopatie trombotică tumorală pulmonară, mediastinită fibrozantă, boală cronică de rinichi (cu sau fără dializă)

Figura 1: Clasificarea comprehensivă a tipurilor de HTP. Adaptat după (2).

cazuri de HTAP familială) să fie urmărit activ (2).

Clasificarea clinică a HTP este alcătuită din 5 grupe majore, fiecare cu subtipurile sale figura 1) (2).

Pe lângă măsurarea invazivă a PAPm, cateterismul cardiac drept identifică și alți indicatori hemodinamici care au ca scop clasificarea HTP în 2 tipuri: pre-capilară și post-capilară (2). HTP pre-capilară este definită prin presiunea blocată la nivelul capilarului pulmonar  $\leq 15$  mmHg și rezistența vasculară pulmonară (RVP)  $> 3$  Unități Wood (U.W.) (2). HTP post-capilară se caracterizează prin presiuni mari în capilarul pulmonar  $> 15$  mmHg, însă RVP poate varia astfel: în forma postcapilară izolată RVP este  $\leq 3$

U.W. și/sau gradientul de presiune diastolic (DPG) este  $< 7$  mmHg, iar asocierea formei post-capilare cu cea pre-capilară este definită prin RVP  $> 3$  U.W. și/sau DPG  $\geq 7$  mmHg (2).

## SCLEROZA SISTEMICĂ ȘI HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

HTAP și boala interstițială pulmonară (BIP) asociate sclerozei sistemice sunt cauza cea mai importantă de morbi-mortalitate la această categorie de pacienți, fiind răspunzătoare de circa 60% din totalul de decese (3, 4).

Patologie cu interesare multiorganică, SS poate fi generatora a multiple forme de HTP (fie arterială, fie legată de patologii ale cordului stâng, fie cauzată de afectarea pulmonară

etc.), însă tipul cel mai frecvent este reprezentat de grupa 1 – HTAP (3). Pentru stabilirea corectă a tipului de HTP este necesar un diagnostic diferențial atent pentru a putea aplica măsuri terapeutice în concordanță.

Prevalența HTAP în grupul populațional al sclerozei sistemice variază între 5 și 13% de-a lungul mai multor anchete epidemiologice, iar la nivel global 30% din toate cauzele de HTAP sunt cauzate de bolile de țesut conjunctiv, majoritar de către SS (3, 5). DETECT, cel mai mare studiu multicentric internațional care a studiat asocierea dintre HTP și SS estimează HTAP la 19% și afectarea cutanată limitată prezentă la 70% din acești pacienți (6). BIP și afectarea de cord stâng sunt responsabile de un procent mai mic de cazuri de



HTP și anume 1-1.4%, respectiv 1-1.3% (6).

Afectarea cardiovasculară pe care SS o determină nu este însă limitată doar la creșterea presiunii în artera pulmonară. Bolile autoimune în general sunt asociate cu un risc cardiovascular sporit, iar SS nu face excepție (7). În contextul cortegiului de reacții inflamatorii intense pe care astfel de patologii îl angrenează, este accelerat procesul de ateroscleroză, apar disfuncții de ventricul stâng (VS) și ventricul drept (VD), aritmogeneză, tulburări de conducere și pericardită (7). Din cauza acestor modificări la nivel multisistemic, sclerodermia crește riscul de accident vascular cerebral (AVC) și infarct miocardic acut (IMA) comparativ cu populația generală (7).

Supraviețuirea pacienților care dezvoltă HTAP în context sclerodermic, raportată într-o metaanaliză a 22 de studii epidemiologice, este de 93%, 88% și 75% la 1, 2, respectiv 3 ani, iar mortalitatea la 3 ani este de 33% (3). Suplimentar, HTAP în SS are un prognostic nefast comparativ cu HTAP idiopatică, întrucât nu răspunde la fel de eficient la tratamentul vasodilatator pulmonar, în ciuda unei PAPm mai mici și reduceri similare ale indexului cardiac (3).

În medie, pacienții cu diagnostic de HTAP idiopatică au durată de supraviețuire de aproximativ 7 ani de la diagnostic, însă asocierea dintre SS și HTAP este generatoare de prognostic semnificativ mai nefavorabil, ducând la rate de supraviețuire medii de 4 ani, valori superpozabile cu cele din alte boli de țesut conjunctiv (4).

Evoluția lentă a bolii de sistem explică intervalul foarte mare de timp între stabilirea diagnosticului de SS și identificarea HTP. În momentul diagnosticului, majoritatea pacienților sunt în clasă funcțională WHO (World Health Organization) III/IV și din acest motiv și mortalitatea este ridicată (4, 8). Acest fapt aduce în discuție necesitatea screening-ului precoce pentru identificarea HTP la pacienții cu SS, chiar asimptomatici, pentru a putea permite inițierea măsurilor specifice de tratament.

### Factori de risc în hipertensiunea pulmonară asociată sclerozei sistemice

Cohorta PHAROS (*Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma*) și Registrul REVEAL (*Registry To Evaluate Early and Long-*

#### Factori de risc pentru hipertensiune arterială pulmonară în sclerodermie

- Sclerodermie cu afectare cutanată limitată
- Durată a Fenomenului Raynaud peste 8 ani
- Anticorpi anti-centromer pozitivi
- Pozitivitate singulară pentru ANA
- Telangiectazii excesive
- DLCO <60% din valoare prezisă, în absența pneumopatiei interstițiale difuze

**Figura 2.** Factori de risc pentru dezvoltarea HTAP în SS. Adaptat după (5).

Term *Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management*) au identificat factori de risc pentru un prognostic nefast la acești pacienți: vârsta peste 60 de ani, sexul masculin, clasă funcțională WHO IV, capacitate de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO) <39%, TA sistolică ≤110 mmHg, distanța parcursă la testul de mers de 6 minute (TM6M) <165 metri, valoarea presiunii medii în atrul drept (AD) >20 mmHg, RVP >32 U.W. (3).

Din punct de vedere al modificărilor care pot fi evaluate sau aflate din istoricul personal patologic printr-o tehnică de anamneză țintită, precum și prin examen clinic obiectiv atent și complet, prezența ulcerelor digitale și a osteolizei falangelor distale, chiar dacă nu sunt asociate cu dezvoltarea subtipului arterial de hipertensiune pulmonară, prezic grupele 2 și 3 de HTP (9). Sindromul Raynaud secundar SS cu evoluție îndelungată prezice și el dezvoltarea HTAP (5). Prezența telangiectaziilor reprezintă un factor de risc suplimentar pentru dezvoltarea HTP în SS (6).

Testele de laborator pot ajuta clinicianul în prezicerea HTP si tipului acesteia: viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) si creșterea imunoglobulinelor G (IgG) pot indica apariția HTP din cauza afectării cordului stâng sau suferinței cronice pulmonare (9). Testele serice pot fi utile și pentru detecția nivelului plasmatic al anticorpilor anti-centromer, a căror prezență crește riscul de apariție a HTP (5).

Steen și colaboratorii au arătat că cel mai bun predictor pe termen lung pentru apariția HTP la pacientul cu SS este scăderea DLCO (figura 3) (5). Cel mai frecvent, la momentul diagnosticului, DLCO are valori semnificativ scăzute (<50%) fără afectare interstițială pulmonară coexistentă (5). De asemenea, la pacienții cu afectare cutanată limitată și HTP comparativ cu cei fără HTP, DLCO era redus cu 52% cu 5 ani înainte de diagnostic (5).

Factori de risc suplimentari pentru dezvoltarea HTP în SS

sunt: gradul de afectare cutanată, boala vasculară periferică severă, fibroza pulmonară, microstomia, refluxul gastro-esofagian, disfagia, patul capilar modificat, lichidul pericardic (6). Pacienții cu SS au nivele circulante crescute ale acidului uric, iar valoarea sa este invers proporțională cu distanța parcursă la testul de mers (7).

### METODE DE SCREENING HTP ÎN SCLEROZA SISTEMICĂ

Screening-ul este definit ca fiind testarea sistematică a indivizilor asimptomatici pentru a identifica o anumită patologie în faza subclinică sau testarea celor ușor simptomatici pentru a preveni progresia bolii deja instalate (8). Un program de screening se justifică a se aplica în momentul în care descoperirea rapidă poate duce la instituirea unei terapii cu viză curativă sau care poate modifica istoria naturală a bolii (8).

Hipertensiunea pulmonară merită diagnosticată precoce, există metode validate cost-eficiente incluse în programe de testare și atunci când se pune problema confirmării diagnosticului printr-o metodă invazivă, standard de aur, beneficiază de aportul indispensabil al CCdr (8).

Studiul ItinerAir a arătat că pacienții cu scleroză sistemică si

HTAP depistați precoce au rată de supraviețuire mult mai bună comparativ cu cei fără evaluări periodice (8).

Terapia vasodilatatorie pulmonară indicată în tratamentul HTAP a îmbunătățit semnificativ prognosticul acestor pacienți (3). Numeroase trial-uri clinice au adus argumente suplimentare în utilitatea screening-ului prin multiplele efecte benefice avute de diferiți compuși: ARIES 1 și ARIES 2 (studii care au inclus inhibitorii de endotelină) care au evaluat pacienți cu boală de țesut conjunctiv și HTAP au demonstrat creșterea distanței la TM6M și scăderea ratei de evenimente clinice adverse (3). PATENT-2 a dovedit faptul că Riociguat-ul (stimulator de guanilat ciclază) îmbunătățește clasa funcțională și distanța la TM6M (3). Dar poate cel mai grăitor în acest sens este trialul GRIPHON (selexipag – analog de prostaciclina cu administrare orală) care a publicat date conform cărora s-a obținut reducerea cu 40% a ratei de mortalitate de toate cauzele la pacienții cu HTAP tratați astfel (3).

Cu ajutorul medicației specifice vasodilatatoare pulmonare, supraviețuirea pacienților cu SS care asociază HTAP a crescut de la valori medii de 12 luni (1996), la 3 ani în 60% din situații în acest moment (10).

### Examenul clinic

Parte integrată, fundamentală și necesară a evaluării tuturor pacienților, examenul clinic este important de efectuat periodic, sistematic și complet. Cu toate acestea, exceptând modificările tipice pe care SS le determină, clinica HTP în stadii precoce este sărăcăcioasă. Nu există semne și simptome specifice acesteia.

Evoluția inițială este lentă. În momentul în care creșterea presiunii în artera pulmonară determină insuficiența VD, atunci

examenul clinic începe să prezinte un tablou important (7). Precoce, pacienții acuză dispnee la efort, fatigabilitate și amețală (7). Dispneea, unul din cele mai frecvente simptome, a fost evaluată în cadrul a numeroase studii și s-a constatat că aproximativ 1/4 cazuri nu acuză lipsa aerului, iar la restul nu ajută în diferențierea dintre prezența sau absența HTP (3). În timp, ea se agravează progresiv, ajungând să fie prezentă la eforturi din ce în ce mai mici, apar palpitațiile, sincopa și durerea toracică anterioară (7).

Instalarea imposibilității VD de a mai compensa suprasarcina presională duce la constatarea: creșterii în intensitate a zgomotului 2 cardiac, unde a jugulare, jugularelor turgescențe, suflului holo/mezotelsistolic cu intensitate maximă la nivelul focarului tricuspidian, suflului Graham-Steel și a edemelor gambiere (10).

Pacientul tipic este cel cu SS limitată care evoluează de mulți ani și care acuză dispnee progresivă, fatigabilitate și palpitații (10). Totuși, încă o dată merită amintită importanța crucială a anamnezei, care trebuie să fie direcționată spre caracterul progresiv al dispneei pe care pacientul îl poate omite, el fiind limitat din punct de vedere al efortului fizic practicat ca urmare a alterărilor fibrotice din cadrul sistemului musculo-articular.

### Testul de mers de 6 minute (TM6M)

Metodă obiectivă, acurată atunci când este efectuată corect, reproductibilă și ieftină pentru urmărirea hipoxemiei și a decondiționării progresive a pacientului cu SS și HTAP, TM6M a fost folosit ca marker al evoluției favorabile a pacienților în majoritatea studiilor clinice ce au evaluat beneficiile medicației specifice vasodilatatorie pulmo-

| Recomandări                                                                                                                                                                          | Clasă | Nivel de evidență |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------|
| La pacienții cu HTAP asociată bolii de țesut conjunctiv, se recomandă același algoritm de tratament ca al pacienților cu HTAP idiopatică                                             | I     | C                 |
| Ecocardiografia de repaus este recomandată ca test de screening la pacienții asimptomatici cu scleroză sistemică, urmată de screening anual prin ecocardiografie, DLCO și biomarkeri | I     | C                 |
| Cateterismul cardiac drept este recomandat în toate cazurile de suspiciune a asocierii HTAP cu boală de țesut conjunctiv                                                             | I     | C                 |
| Anticoagularea orală poate fi luată în considerare în situații specifice și în prezența unei predispoziții trombotice                                                                | IIa   | C                 |

**Figura 3.** Recomandări privind evaluarea pacientului cu HTAP și boală de țesut conjunctiv. Adaptat după (2).



nară (5).

Deși identifică intoleranța la efort, precum și desaturarea în oxigen a sângelui periferic, nu este o unealtă bună pentru screeningul HTAP nefiind nici sensibil, nici specific (5). Pacienții cu SS, fie că suferă de HTAP, fie că suferă de BIP, parcurg distanțe reduse în cadrul acestui test și pentru că asociază artrită, miopatie sau miozită (5).

Cu toate acestea, distanța este folosită ca marker de risc în diferiți algoritmi de screening, iar distanța redusă prezice mortalitate ridicată (6).

**Electrocardiografia (ECG)**

Nu este o investigație particular utilizată în detecția precoce a HTP (5). Poate identifica modificările compensatorii ale cavităților drepte ca răspuns la creșterea presională în amonte: hipertrofia ventriculară dreaptă (HVD), suprasolicitarea AD, devierea axială dreaptă. De asemenea, este o investigație fundamentală pentru detectarea eventualelor tulburări de ritm sau de conducere asociate (5).

**Peptidul natriuretic (BNP)/NTproBNP**

Nivelele circulante ale NTproBNP nu variază uniform de-a lungul tuturor tipurilor de HTAP: în cea asociată bolilor de țesut conjunctiv, nivelul este crescut comparativ cu categoria de HTAP idiopatică, în ciuda alterărilor hemodinamice mai reduse (8).

Williams și colaboratorii au publicat date conform cărora o valoare limită (cut-off) de 395 pg/ml pentru NTproBNP are sensibilitate de 55.9% și specificitate de 95.1% pentru indentificarea HTAP asociată SS (8).

**Ecocardiografia transtoracică și Doppler**

Pivot central și determinant în explorarea pacientului cardiovascular, ultrasonografia nu face excepție nici în situația HTP. Prin măsurarea dimensiunilor cavității, a volumelor, a vitezărilor jeturilor de regurgitare și estimarea diferiților parametri presionali, ecocardiografia se recomandă a fi făcută în cadrul primei evaluări și ulterior anual sau chiar mai devreme în caz de apariție a unor semne și simptome noi sau agravarea celor preexistente. Este cea mai eficientă metodă de screening fiind universal disponibilă, non-invazivă și cost-eficientă (8).

Totuși, ca metodă singulară pentru detecția precoce a HTP, ecografia de multe ori poate fi imprecisă în estimarea PAP,

supra sau subevaluând-o (3). Experiența operatorului este deosebit de importantă, în 20-39% din cazuri nereușindu-se obținerea valorii PAP (8).

Ghidurile de practică europene și americane recomandă ca pacienții cu SS să fie evaluați ecografic chiar dacă sunt asimptomatici (7). Există câteva modificări ecocardiografice a căror prezență ar putea indica HTP și implicit trimiterea pacientului către efectuarea de CCdr: presiunea sistolică în artera pulmonară (PAPs)  $\geq 40$  mmHg, viteza jetului de regurgitare tricuspidiană  $>2.8$  m/sec, volumul AD  $>53$  mm, VD  $>35$  mm (7).

Tipic, ecocardiografia supraestimează PAPs cu mai mult de 10 mmHg ceea ce o face puțin eficientă ca metodă de screening la pacienții asimptomatici sau ușor simptomatici (6). Dacă valorile PAPs  $<36$  mmHg și viteza regurgitării tricuspidiene  $<2.8$  m/sec nu sunt însoțite de alte semne ecografice sugestive pentru HTP, atunci prezența ei este puțin probabilă (6). Pe de altă parte, viteza de regurgitare cu valori peste 3.4 m/sec și PAPs estimată la mai mult de 50 mmHg sunt indicatori de posibilitate înaltă pentru HTP (6). Este esențial însă ca odată cu evaluarea ecocardiografică să se măsoare și raporteze și tensiunea arterială măsurată pentru corelare. În comparație cu cateterismul cardiac, ecocardiografia are sensibilitate pentru detecția HTP de 39-100% și specificitate de 42-97% (6).

Hekimsoy și colaboratorii au efectuat un studiu elegant cu ajutorul imagisticii de deformare miocardică tip "speckle-tracking" și au descoperit faptul că strain-ul segmentului apical al peretelui liber VD are valori scăzute la pacienții cu SS și HTAP față de cei fără HTP ( $-14.6 \pm 5.9$  vs.  $-22.2 \pm 7.5$ ,  $p=0.034$ ) (11). De asemenea, în SS strain-ul de segment apical al peretelui liber ventricular drept a avut specifi-

| Probabilitatea ecocardiografică de hipertensiune pulmonară la pacientul simptomatic suspect de HTP |                                              |                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|
| Velocitate maximă regurgitare tricuspidiană (m/s)                                                  | Prezența altor semne ecocardiografice de HTP | Probabilitate ecocardiografică de HTP |
| $\leq 2.8$ sau nemăsurabil                                                                         | Nu                                           | Scăzută                               |
| $\leq 2.8$ sau nemăsurabil                                                                         | Da                                           | Intermediară                          |
| 2.9-3.4                                                                                            | Nu                                           |                                       |
| 2.9-3.4                                                                                            | Da                                           | Înaltă                                |
| $>3.4$                                                                                             | Nu este necesară                             |                                       |

Figura 4. Evaluarea ecocardiografică a probabilității prezenței HTP. Adaptat după (2).

tate foarte înaltă pentru excluderea HTAP (11).

**Probele funcționale respiratorii (PFR)**

Efectuarea investigațiilor funcționale respiratorii face parte din programele de evaluare periodică a pacientului cu SS, precum și din detecția precoce a HTP. Ele trebuie obligatoriu realizate anual sau chiar mai devreme în caz de necesitate dictată de modificare a tabloului clinic (3). La prima vizită a pacientului, trebuie făcută evaluarea completă a funcției respiratorii pentru că aduce informații indispensabile despre cele 2 tipuri predominante de suferință pulmonară la pacienții cu SS (HTAP, BIP) prin: volume pulmonare, spirometrie, DLCO (5).

Stein și colaboratorii au fost primii autori care au identificat faptul că pacienții cu SS care au dezvoltat în timp HTAP au DLCO semnificativ scăzut cu câțiva ani înaintea diagnosticului (8). DLCO  $<60\%$  din prezis crește riscul de apariție al HTAP de 5 ori (8). Din acest motiv, pacienții cu sclerodermie și valori scăzute ale DLCO sunt considerați a avea risc înalt pentru apariția HTAP (8).

Date din studiul ItinerAir au arătat că la valori ale DLCO  $>60\%$

din prezis, specificitatea pentru excluderea HTAP este ridicată, lucru care ulterior a fundamentat ideea conform căreia orice program de screening menit să descopere HTAP care include și valoarea DLCO, trebuie să o raporteze la  $<60\%$  din prezis (8).

Mai mult, aspectul spirometric restrictiv (scăderea capacității pulmonare totale (CPT), scăderea capacității vitale forțate (CVF)) este sugestiv pentru BIP, iar raportul CVF/DLCO cu valoare  $>1.6$  este un predictor independent puternic pentru dezvoltarea HTAP (5).

**ALGORITMI DE SCREENING**

**1. 2015 European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension**

Cele mai des folosite recomandări pentru screening-ul HTP provin din ghidul elaborat în 2015 al ESC în conjuncție cu ERS și se bazează pe simpatomatologie și pe regurgitarea tricuspidiană (2, 12). Există însă limitări ale acestei abordări pentru că precoce în evoluția bolii simptomele pot lipsi iar insuficiența

tricuspidiană este absentă în 20-39% din cazuri, lucru care a pus bazele unor noi algoritmi (12).

Figura 3 prezintă recomandările de evaluare ale pacienților cu HTAP și boală de țesut conjunctiv (2).

În ghidul curent, screening pozitiv presupune existența jetului de regurgitare tricuspidiană cu viteză de peste 3.4 m/sec sau cuprinsă între 2.8 și maxim 3.4 m/sec, alături de simptome (dispnee, sincopă/lipotimie, edeme gambiere) și un parametru ecocardiografic suplimentar, sugestiv pentru creșterea PAPs – figurile 4 și 5 (12).

DETECT și ASIG, alte 2 programe de screening ce vor fi detaliate ulterior surclasează metodele propuse de ghidul din 2015 printr-o sensibilitate mai mare (care este de altfel și cel mai important indicator al unui screening eficient pentru că scade numărul de diagnostice fals negative) (12).

**2. Algoritmul DETECT**

Studiul Detect a inclus 464 de pacienți cu SS (durată a bolii de peste 3 ani) aflați la risc înalt pentru progresia spre HTAP, toți efectuând testări non-invazive, urmate de CCdr (3). După analiză multi-variata s-a imaginat un model de screening în 2 etape, folosind ecocardiografia doar la pacienții care sunt cu adevărat la risc înalt pentru a face HTAP (3). Figura 6 ilustrează algoritmul de screening DETECT:

Se folosesc 6 parametri non-ecografici: CVF/DLCO, telangiectaziile, ac. anti-centromer, NTproBNP, acid uric, deviație axială dreaptă pe ECG (3). Dacă scorul obținut astfel (calculat printr-un algoritm accesibil online la adresa: PAH Risk Calculator: [detect-pah.com](http://detect-pah.com)) este mai

| A: Ventricle                                                                                                             | B: Arteră pulmonară                                                                                   | C: Venă cavă inferioară și atriu drept         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Raportul VD/diametru porțiune bazală VS $>1$                                                                             | Timp de accelerare în tractul de eiecție VD evaluat Doppler $<105$ msec și/sau incizare mezosistolică | Diametrul VCI $>21$ mm fără colaps inspirator  |
| Aplatizare a septului interventricular (indexul de eccentricitate ventriculară stângă $>1.1$ în sistolă și/sau diastolă) | Velocitate a regurgitării pulmonare precoce $>2.2$ m/sec                                              | Aria AD (în telesistolă) $>18$ cm <sup>2</sup> |
|                                                                                                                          | Diametrul arterei pulmonare $>25$ mm                                                                  |                                                |

Figura 5. Semne ecocardiografice suplimentare sugestive pentru HTP. Adaptat după (2).



mare de 300, se merge mai departe către efectuarea ecocardiografiei, iar în funcție de rezultatul acesteia se face recomandarea de investigare invazivă a hemodinamicii pulmonare prin cateterism cardiac (3).

Sensibilitatea algoritmului este de 96%, iar valoarea predictivă negativă de 98% pentru detecția precoce a HTAP, însă studiul s-a axat pe populație cu SS la risc crescut de HTP (DLCO < 60%) și nu a inclus pacienții cu suferință interstițială importantă (3).

DETECT a fost primul studiu care a evaluat valorile false-negative datorită faptului că toți pacienții înrolați au fost investigați prin CCdr (8). Yanjie Hao și colaboratorii au comparat acuratețea predictivă a Detect 2013 cu ghidurile ESC/ERS 2009 și au constatat că sensibilitatea și valoarea predictivă negativă de 100% din Detect sunt superioare (12). Avantajul este reprezentat de faptul că include mai multe variabile comparativ cu recomandările Societății Europene de Cardiologie și nu se bazează strict pe simptomatologie/pe regurgitare tricuspidiană, deci se poate aplica și celor a căror valvă tricuspida nu este disfuncțională (12). **Atenție însă:** DETECT nu este validat la pacienți cu DLCO > 60%!

### 3. Algoritmul ASIG

ASIG a fost publicat la scurt timp după DETECT și specificitatea mai mare (54.5%), valoarea predictivă negativă (92.3%) și valoarea predictivă pozitivă (61.5%) comparativ cu ghidurile ESC/ERS au fost confirmate într-un studiu de validare (12). În apozitie cu DETECT, ASIG are specificitate superioară, astfel încât rata de pacienți trimiși către cateterism prin acest algoritm a fost mai mică, cu 12%, fără a rata vreun diagnostic de HTP, deci este mai cost-eficient (12). Figura 7 prezintă algoritmul ASIG.

Screening pozitiv este considerat dacă oricare dintre cele 2 componente (A sau B) sau amândouă îndeplinesc criteriile, iar pentru a fi negativ trebuie ca niciuna să nu fie atinsă (12).

### Alți algoritmi de screening

Figura 8 prezintă alte modalități suplimentare de estimare a probabilității ca un pacient să dezvolte HTP.

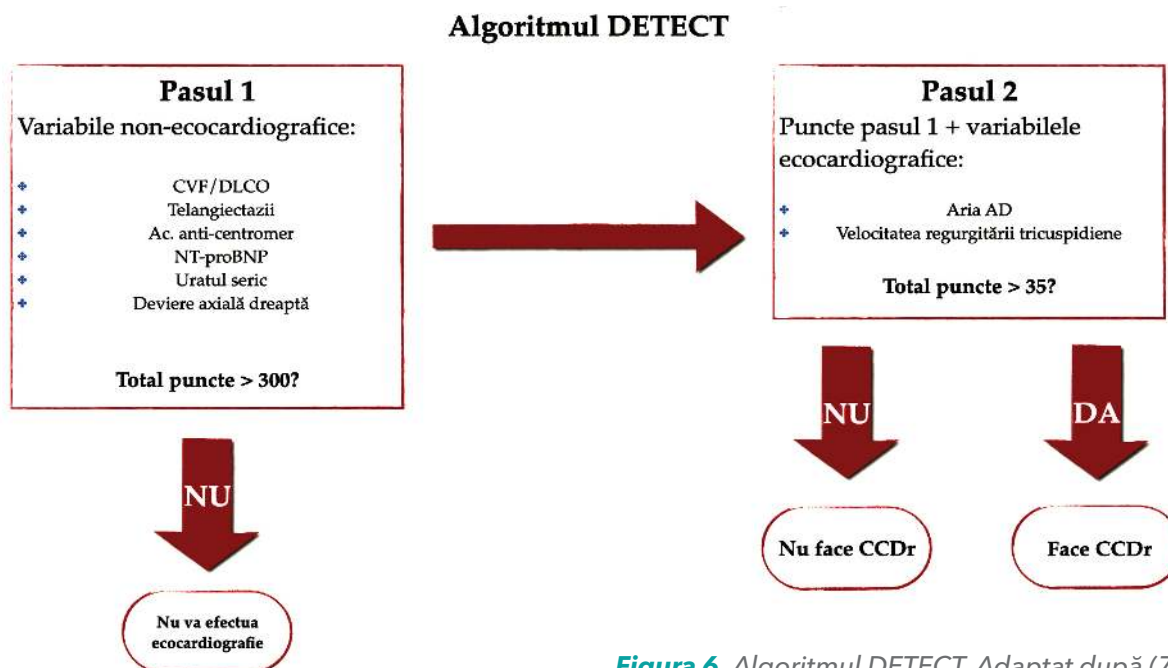


Figura 6. Algoritmul DETECT. Adaptat după (7).

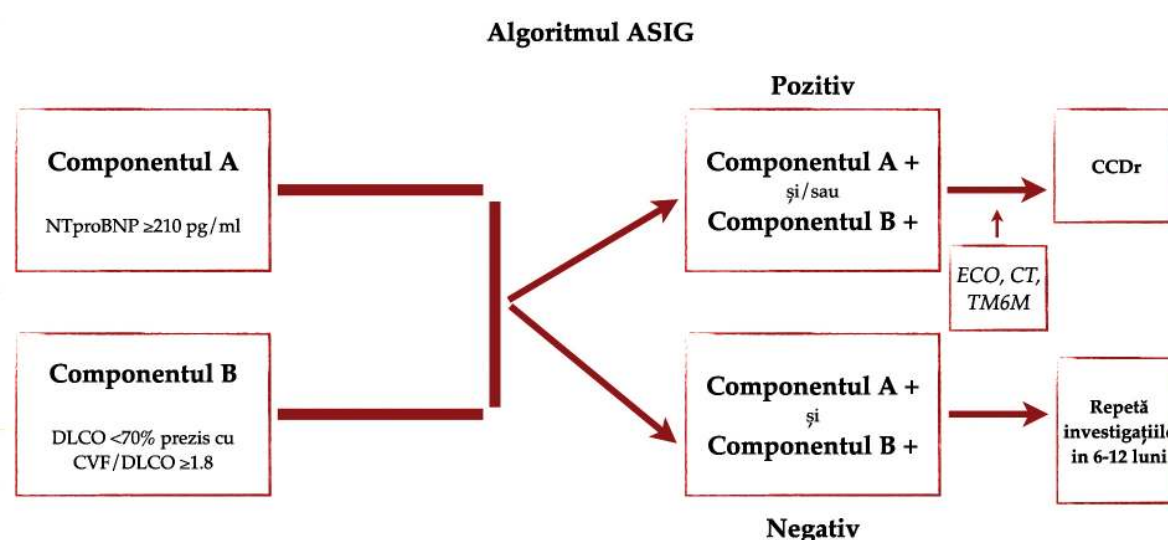


Figura 7. Algoritmul ASIG. Adaptat după (12).

| Alți algoritmi de screening |                                                                                  |                                                                             |                                                                         |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                             | DI (distance) BO (Borg)<br>SA (SpO2) - DIBOSA                                    | Cochin                                                                      | Telangiectaziile                                                        |
| Parametri                   | + Distanță parcursă în cadrul TM6M<br>+ Dispnee scara Borg<br>+ SpO2 la 6 minute | + Vârsta pacientului<br>+ CVF<br>+ DLCO/Vol. alveolar                       | + Telangiectazii situate la nivelul a multiple zone anatomice           |
| Interpretare                | <360m — 1; ≥360m — 0<br>>2 — 1; ≤2 — 0<br><95% — 1; ≥95% — 0                     | Scor Cochin ridicat                                                         | 0 — lipsă telangiectazii<br>1 — între 1 și 10<br>2 — peste 10           |
| Rezultat                    | 0 - nu există risc de HTP<br>1 - 30% risc<br>2 - 48% risc<br>3 - 86% risc        | Risc de dezvoltare de HTAP de 35 de ori mai mare față de populația generală | Pentru fiecare 10 puncte obținute, PAPm a crescut în medie cu 10.9 mmHg |

Figura 8. Alte modalități de screening pentru hipertensiune pulmonară. Adaptat după (13-15).

## CONCLUZII PENTRU PRACTICIANUL CARDIOLOG.

- Nu toate cazurile de HTP sunt de tip arterial, există suficienți pacienți care suferă de HTP aparținând grupelor 2,3,4.
- Este necesară efectuarea mai multor studii pentru înțelegerea discriminării dintre diferitele forme de HTP.
- Toți pacienții cu SS trebuie să efectueze screening de HTP (8). Tot aici se încadrează și cei cu boală mixtă de țesut conjunctiv sau alte boli de țesut conjunctiv care au semne de suprapunere cu SS.
- Screening-ul pacienților cu boală mixtă de țesut conjunctiv/boală de țesut conjunctiv asimptomatică și fără semne de SS (incluzând lupusul eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă, Sdr. Sjogren, miozitele inflamatorii) nu trebuie să fie incluși în programe de screening care vizează HTP (8).
- Toți pacienții cu SS sau cu boli din spectrul sclerodermic, cu screening pozitiv pentru HTP prin metode non-invazive, trebuie îndrumați obligatoriu către un centru de expertiză în HTP unde să efectueze CCdr (8).

### Bibliografie

- Dennis L. Kasper ASF, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Larry Jameson, Joseph Loscalzo. Harrison's principles of internal medicine. 19 ed: McGraw-Hill Education; 2015 2015.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.
- Schoenfeld SR, Castellino FV. Evaluation and management approaches for scleroderma lung disease. Ther Adv Respir Dis. 2017;11(8):327-40.
- Diab N, Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension: screening challenges in systemic sclerosis and future directions. Eur Respir J. 2017;49(5).
- Fischer A, Bull TM, Steen VD. Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(3):303-10.
- Ramya AITHALA AA, Debashish DANDA. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. International Journal of Rheumatic Diseases. 2017;20.
- Mani P, Gonzalez D, Chatterjee S, Faulx MD. Cardiovascular complications of systemic sclerosis: What to look for. Cleve Clin J Med. 2019;86(10):685-95.
- Schwaiger JP, Khanna D, Gerry Coghlan J. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at-risk populations. Eur Respir Rev. 2013;22(130):515-25.
- K. Yamane HI, Y. Asano, N. Yazawa, M. Kubo, K. Kikuchi, Y. Soma and K. Tamaki. Clinical and laboratory features of scleroderma patients with pulmonary hypertension. Rheumatology (Oxford). 2000;39:1269-71.
- Chatterjee S. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum. 2011;41(1):19-37.
- Hekimsoy V, Kaya EB, Akdogan A, Sahiner L, Evranos B, Canpolat U, et al. Echocardiographic assessment of regional right ventricular systolic function using two-dimensional strain echocardiography and evaluation of the predictive ability of longitudinal 2D-strain imaging for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis patients. Int J Cardiovasc Imaging. 2018;34(6):883-92.
- Hao Y, Thakkar V, Stevens W, Morrisroe K, Prior D, Rabusa C, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Arthritis Res Ther. 2015;17:7.
- Shah AA, Chung SE, Wigley FM, Wise RA, Hummers LK. Changes in estimated right ventricular systolic pressure predict mortality and pulmonary hypertension in a cohort of scleroderma patients. Ann Rheum Dis. 2013;72(7):1136-40.
- Gadre A, Ghattas C, Han X, Wang X, Minai O, Highland KB. Six-Minute Walk Test as a Predictor of Diagnosis, Disease Severity, and Clinical Outcomes in Scleroderma-Associated Pulmonary Hypertension: The DIBOSA Study. Lung. 2017;195(5):529-36.
- Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. Chest. 2013;144(4):1346-56.



# ADERENȚA LA TERAPIE, INGREDIENTUL ESENȚIAL AL SUCCESULUI TERAPEUTIC ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Ioana Cristina Daha<sup>1,2</sup>, Ancuța Vijan<sup>1,2</sup>

1. Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București

2. Spitalul Clinic Colentina, București

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (HTA) ESTE O PROBLEMA MAJORĂ LA NIVEL GLOBAL, FIIND UNA DINTRE PRINCIPALELE CAUZE ALE MORTALITĂȚII DE CAUZĂ CARDIOVASCULARĂ.

În 2015 prevalența globală a HTA a fost estimată la 1.13 miliarde, aceasta menținându-se crescută la nivel mondial, fără o legătură cu statusul economic. Una din cele mai mari probleme în tratamentul pacienților cu HTA este reprezentată de rata scăzută a controlului sub terapie antihipertensivă. Ghidurile de practică medicală recomandă atingerea unor valori țintă ale TA sub tratament și în acest fel maximizarea protecției oferite de terapia antihipertensivă. Rata de control a HTA variază de la țară la țară fiind în medie de 15-20% atunci când se consideră TA țintă <140/90 mm Hg. Această rata de control este chiar mai mică dacă luăm în considerare recomandările ghidurilor recente și valorile TA optime recomandate. Pacienții hipertensivi tratați dar fără un control adecvat al valorilor TA rămân într-o categorie de risc crescut de morbiditate și mortalitate cardiovasculară. Prin amploarea problemei, excesul de risc adus de terapia suboptimală a TA și consecințele directe și indirecte ale acesteia, devine o importantă problemă de sănătate publică cu impact direct asupra costurilor serviciilor de sănătate, speranței de viață și calității vieții. În acest context, rata scăzută de control a HTA poate fi privită ca una din motivele pentru care HTA rămâne o cauză majoră de evenimente cardiovasculare acute și mortalitate. Creșterea numărului de pacienți controlați terapeutic are implicații majore atât

la nivel de individ cât și la nivel populațional și ar trebui să reprezinte una din prioritățile programelor de sănătate publică.

România nu face excepție. Studiul SEPHAR II a identificat o prevalență națională a HTA de peste 40%. Aproximativ 75% dintre pacienții aflați sub tratament antihipertensiv nu aveau valori tensionale controlate și nu atingeau țintele terapeutice.

Armanetariumul terapeutic disponibil actualmente pentru tratamentul pacienților hipertensivi este bine reprezentat, existând disponibile medicamente eficiente și bine tolerate. Controlul inadecvat al HTA în viața reală are multiple cauze, între acestea un loc important avându-l factorii ce țin de pacient precum accesul și aderența acestora la medicație. O ameliorare, chiar minimală a aderenței la terapie, se poate traduce în beneficii semnificative în ceea ce privește evoluția și rata de complicații și mortalitate a pacienților hipertensivi.

De-a lungul timpului, pentru a caracteriza participarea pacientului la un tratament prescris au fost folosiți, în mod interschimbabil, termenii de "compliance" și de "aderență". Conform definiției clasice, compliance reprezintă gradul în care pacientul se conformează și adoptă un comportament conform recomandărilor medicale (administrarea medicației, schimbarea stilului de viață). Aderența implică o participare activă a pacientului care colaborează cu medicul în privința

elaborării planului de tratament și implementării acestuia având drept scop beneficiul terapeutic. Cele două noțiuni nu se suprapun perfect, diferența majoră fiind reprezentată de implicarea activă a pacientului în tratament. Din acest motiv se preferă folosirea termenului de aderență. Se consideră că un pacient este aderent la tratament dacă își administrează cel puțin 80% din dozele prescrise. Aderența la terapie este un factor critic pentru controlul HTA și bunăstarea pacienților hipertensivi și rămâne unul dintre cei mai importanți factori în obținerea valorilor tensionale optime dar și menținerea acestora. Aderența crescută la tratament este un bine cunoscut factor de prognostic favorabil, în timp ce non-aderența are un impact negativ. Consecințele non-aderenței sunt reprezentate de progresia bolii și de apariția complicațiilor asociate, spitalizări frecvente și mortalitate crescută. Toate acestea se reflectă și în costul îngrijirii medicale dar și în pierderi înregistrate de societate datorită absenteismului și scăderii productivității. Non-aderența poate conduce la un diagnostic fals de HTA rezistentă, de aceea o anamneză detaliată și discuția cu pacientul sunt foarte importante. Slaba aderență la tratament este principalul responsabil al unui răspuns insuficient în controlul valorilor TA în ciuda implemetării ghidurilor. Între 30 și 50% din pacienții hipertensivi își întrerup tratamentul în anul ce urmează inițierii medicației iar aproximativ 33% din pacienții tratați nu respectă dozele prescrise.

Aderența la terapie începe în momentul în care medicamentul este prescris de către medicul curant și se încheie cu discontinuarea acestuia.

**Au fost identificați mai mulți factori care influențează aderența la terapia antihipertensivă:**

- **Factori socio-economici:**
  - o Vârsta înaintată este asociată cu o mai bună aderență spre deosebire de persoanele tinere
  - o Educația
  - o Statusul socio-economic
- **Factori legați de pacient și de relația medic-pacient**
  - o Percepția asupra accesibilității sau necesității tratamentului
  - o Tulburările cognitive
  - o Non-aderența neintenționată (pacientul uită să își ia medicația)
  - o Lipsa de implicare a pacientului în elaborarea și stabilirea planului de tratament
  - o Timp insuficient alocat pentru expunerea și argumentarea planului de tratament ales
- **Factori asociați terapiei**
  - o Efectele adverse ale tratamentului
  - o Complexitatea tratamentului, numărul mare de pastile zilnice, scheme de tratament încărcate
  - o Costurile crescute ale tratamentului, compensare insuficientă, lipsa compensării
  - o Disponibilitatea redusă a medicației
- **Factori asociați bolii**
  - o HTA - boală asimptomatică inițial
  - o Lipsa conștientizării faptului că în HTA terapia este pe termen lung
  - o Lipsa consecințelor imediate în cazul

discontinuității tratamentului

- **Comorbidități**
  - o Asocierea altor boli cronice care necesită tratament - polifarmacia
- **Factori asociați sistemului de sănătate**
  - o Suprasolicitarea sistemului
  - o Colaborarea limitată dintre medicul specialist - medicul de familie - farmacist

Există numeroase scale, validate, care evaluează aderența la tratament antihipertensiv, printre cele mai cunoscute fiind MASES (Medication Adherence Self-Efficacy Scale) și MMAS-4 (Morisky Medication Adherence Scale). Ultima apreciază aderența la terapie prin intermediul răspunsului la 4 întrebări specifice ce explorează comportamentul pacientului legat de medicație. În practica de zi cu zi trebuie găsite acele instrumente care sunt cele mai adecvate pacientului individual. Pacienți diferiți necesită metode diferite, mesajul cel mai important fiind acela că evaluarea rutinieră a aderenței la tratament trebuie să facă parte componentă din consultația acordată de către medic pacientului.

Impactul aderenței scăzute la tratament este extensiv și privește mai multe fațete. Acestea sunt reprezentate de complicațiile secundare HTA, spitalizări crescute, calitatea vieții și costurile asupra sistemului de sănătate

Printre consecințele directe ale unui aderențe suboptimale sunt HTA necontrolată și progresia către HTA severă, dar și criza hipertensivă. Studiile inițiale au demonstrat că aderența la tratament scade progresia HTA către HTA malignă. Afectarea or-



ganelor țintă (rigiditatea arterială, hipertrofia ventriculară stângă, micro/macroalbuminuria) a fost independent asociată cu o aderență scăzută la tratament. În timp, non-aderența a fost asociată cu complicații secundare progresiei HTA: insuficiență cardiacă, infarct miocardic acut, accidente vasculare cerebrale ischemice și boală cronică de rinichi. Relația dintre aderența scăzută la tratament și complicațiile secundare HTA este una bidirecțională, fiecare dintre acestea potențându-se. Demența și scăderea funcției cognitive este un binecunoscut factor asociat aderenței suboptimale.

Spitalizările în urgență secundare HTA sunt semnificativ asociate unei aderențe scăzute. În plus, peste 20% din prezentările în urgență, ca urmare a non aderenței au dus la spitalizare, comparativ cu cele fără legătura cu aderența.

În ceea ce privește calitatea vieții, aderența suboptimală conduce dizabilitate și productivitatea scăzută la locul de muncă.

A fost estimat că aderența scăzută este asociată cu 10% dintre costurile totale asupra sistemului de sănătate. Deși costurile medicamentelor au fost mai mari la pacienții cu aderență crescută, costurile asociate asistenței medicale erau semnificativ mai scăzute.

## Strategii de creștere a aderenței la terapie

Optimizarea aderenței la tratament implică mai multe abordări:

### 1. Pacientul

- Stabilirea unui program fix în care pacientul să își administreze medicația;
- Automonitorizarea valorilor TA, notarea valorilor într-un jurnal;
- Grupuri de suport

### 2. Medicul

- Educația pacienților este unul dintre pașii importanți în optimizarea aderenței;
- Informarea pacientului despre riscurile HTA necontrolate sau insuficient tratate;
- Informațiile transpuse într-o modalitate simplă, ușor de înțeles de către pacient
- Răspunsul la tratament este semnificativ îmbunătățit prin decizia împărtășită atât cu pacientul, cât și cu familia acestuia;
- Informarea pacientului despre efectele adverse secundare tratamentului
- Contactul regulat cu pacientul

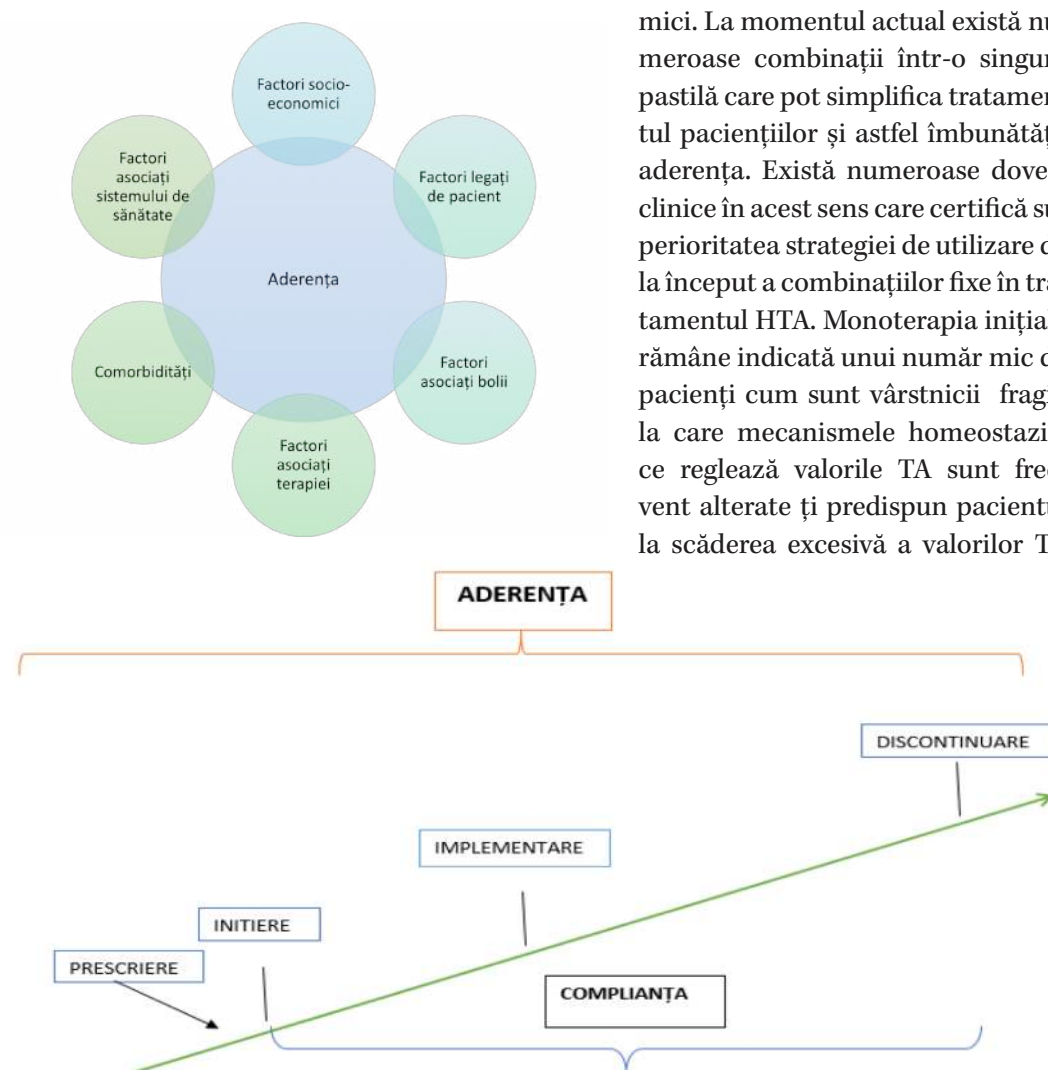
### 3. Tratamentul

Pentru tratamentul HTA sunt disponibile în acest moment mai multe clase de medicamente cu

mecanisme diferite de acțiune și potențial de acțiune sinergică în cazul asocierii unora dintre ele. Folosirea judicioasă a medicației antihipertensive cu folosirea diferitelor clase de medicamente în asociere poate asigura controlul terapeutic la valorile țintă la majoritatea pacienților, un număr de 5-10% rămânând necontrolați și cu HTA rezistentă la tratament. Astfel încât, în viața reală controlul valorilor TA la majoritatea pacienților este o problemă care ține mai puțin de lipsa de disponibilitate a medicației eficiente cât de alți factori ce împiedică exprimarea completă a potențialului terapeutic al medicației antihipertensive. În mod tradițional, inițierea medicației antihipertensive se făcea cu un singur agent. În caz de lipsă de răspuns terapeutic, se up-titra doza acestuia și doar într-un pas ulterior se asocia un alt reprezentant dintr-o altă clasă de medicamente.

### Argumente pentru folosirea la inițierea terapiei antihipertensive a două medicamente din clase diferite în combinație fixă

- Eficiență terapeutică superioară cu o probabilitate crescută de obținere precoce a controlului valori TA
- Curbă abruptă a relației doză medicație-răspuns terapeutic
- Fără/augmentare minimală a episoadelor de hipotensiune arterială
- Aderență crescută la terapie
- Reducerea inerției terapeutice
- Cost redus al medicației
- Efecte adverse mai puține



Abordarea "în trepte" are dezavantajul unei perioade lungi de timp până la care se obține controlul terapeutic. Completarea secvențială a terapiei predispune la inerție terapeutică și lipsa adoptării modificărilor de medicație la momentul evaluării periodice. În acest timp, pacientul este potențial vulnerabil la complicațiile asociate lipsei atingerii valorilor țintă și cu un potențial crescut de efecte adverse asociate dozelor mari de medicație administrată. Nu în ultimul rând, non-aderența la terapie era intens augmentată de abordarea greoaie a tratamentului. Este dovedit faptul că, comparativ cu creșterea dozei drogului cu care s-a inițiat medicația, adăugarea unui al doilea medicament crește de 5 ori șansa de a obține controlul terapeutic al TA. Din datele existente actual, știm că doar 40% din pacienți răspund la monoterapie și doar 30% ating ținta terapeutică (indiferent care clasă se folosește). Dacă se mai asociază un medicament, șansa de control a TA crește la 75-80% pentru ca la asocierea a 3 sau mai multe medicamente în schema antihipertensivă, 90-95% din pacienți să fie potențial corectabili sub terapia antihipertensivă. Simplificarea schemei terapeutice prin introducerea combinațiilor fixe este un pas important în optimizarea aderenței. Recunoscând importanța optimizării medicației antihipertensive combinate administrate cât mai devreme după momentul diagnosticului HTA, începând cu 2007 ghidul european de tratament al HTA recomandă folosirea de la inițierea terapiei a două clase de medicamente, ultimele ghiduri favorizând folosirea combinațiilor fixe în doze mici. La momentul actual există numeroase combinații într-o singură pastilă care pot simplifica tratamentul pacienților și astfel îmbunătății aderența. Există numeroase dovezi clinice în acest sens care certifică superioritatea strategiei de utilizare de la început a combinațiilor fixe în tratamentul HTA. Monoterapia inițială rămâne indicată unui număr mic de pacienți cum sunt vârstnicii fragili la care mecanismele homeostaziei ce reglează valorile TA sunt frecvent alterate și predispun pacientul la scăderea excesivă a valorilor TA

după inițierea terapiei cu potențial de lezare a organelor vitale. Episoadele de hipotensiune pot fi mai frecvente la acești pacienți, predispunându-l la căderi cu consecințe dramatice asupra calității vieții și supraviețuirii.

Utilizarea combinațiilor în doză fixă are multiple avantaje. Asigură de la început un control mai bun al valorilor TA. Duce la scăderea inerției terapeutice comparativ cu utilizarea unui singur agent în up-titrare și adugarea treptată a altor medicamente. În plus, pacienții cu HTA asociază numeroase comorbidități care necesită un număr crescut de medicamente. Polifarmacia este recunoscută ca factor ce scade aderența la tratament. De aceea, combinațiile în doză fixă s-au dovedit utile la acești pacienți, prin scăderea complexității tratamentului. Prin simplificarea regimului terapeutic s-a observat că aderența a crescut cu 33%, comparativ cu tratamentul standard, obținându-se totodată și ținta TA urmărită. Față de medicamentele administrate separat, combinația în doză fixă permite folosirea unor doze mai mici din aceleași medicamente cu aceeași eficiență terapeutică și potență de scădere a valorilor TA. Drept urmare, asigură o tolerabilitate mai bună și scăderea prevalenței efectelor adverse care are putea apărea în urma up-titrării unui singur agent.

### 4. Sistemul de sănătate

- Reducerea coplăților
- Compensarea medicamentelor și a combinațiilor în doză fixă
- Dezvoltarea aplicațiilor/dispozitivelor de monitorizare sau de atenționare
- Optimizarea tratamentului în ambulator, evaluarea constantă a răspunsului la tratament, aderenței, potențialelor efecte adverse;

Aderența rămâne unul dintre principalii factori adresabili în managementul HTA. Evaluarea periodică a aderenței și optimizarea acesteia sunt primordiale în tratamentul și prevenția complicațiilor asociate HTA și diminuarea costurilor asociate sistemului de sănătate. Îngrijirea pacientului hipertensiv presupune evaluarea regulată a aderenței la tratament și optimizarea acesteia ca parte integrantă a îngrijirii cronice. Tratamentul antihipertensiv trebuie să fie accesibil și simplu. Pacientul trebuie monitorizat frecvent pentru răspunsul la terapia antihipertensivă. Folosirea combinațiilor antihipertensive fixe este de dorit având un impact pozitiv semnificativ pe aderența la terapia antihipertensivă. Folosirea deciziei împărtășite în alegerea schemei terapeutice are potențialul de a crește aderența pacientului la terapie.

*Bibliografie pe [www.stetoscop.ro](http://www.stetoscop.ro)*

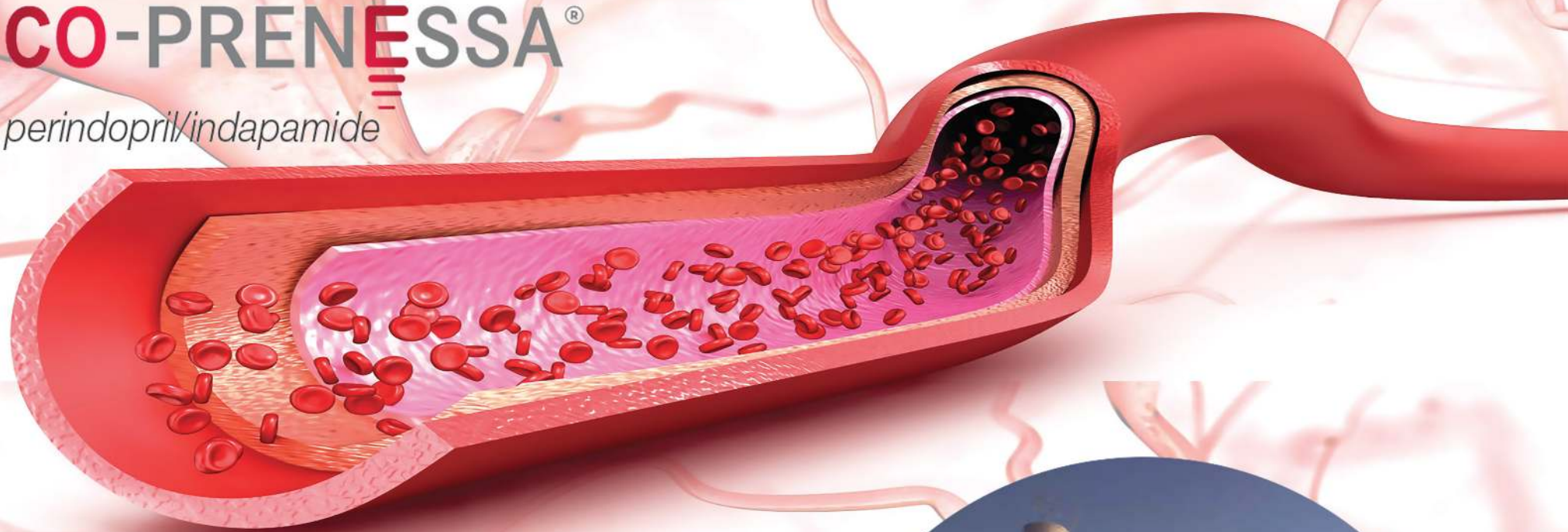


# Terapie concomitentă pentru protecția sinergică a organelor țintă!



**CO-PRENESSA®**

perindopril/indapamide



**ATORIS®**  
atorvastatina



# CONGRESUL SOCIETĂȚII EUROPENE DE CARDIOLOGIE 2020

Adrian Giucă<sup>1</sup>, Mihai Teodor Bica<sup>1</sup>, Bogdana Fetecău<sup>1</sup>, Adriana Roșca<sup>2</sup>, Silviu Stanciu<sup>2,3</sup>, Ruxandra Jurcuț<sup>1,3</sup>

1 – Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C.C. Iliescu", București

2 – Spitalul Universitar de Urgență Militar Central "Dr. Carol Davila", București

3 – Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București

Sesiunea inaugurală a fost moderată de către președintele ESC prof. Barbara Casadei într-un cadru particular, emoționant, amintind de celebrele canale ale orașului Amsterdam, acolo unde evenimentul era inițial plănuț să se desfășoare.

Liderul forului european a discutat despre necesitatea "relocării" acestui eveniment în mediul virtual, întrucât deși lumea a suferit schimbări majore odată cu SARS-CoV-2, cardiologia nu își permite niciun moment de răgaz, deși noua realitate aduce cu sine o mulțime de adaptări esențiale pentru cardiologului practician.

În mod particular, prof. Casadei s-a axat pe procesul de accelerare pe care studiile clinice au trebuit să-l sufere, cu scopul precis de a caracteriza diferitele fațete ale noului coronavirus. Odată cu aceasta, s-a constatat faptul că în toate domeniile medicale, inclusiv în cardiologie, este nevoie poate de o reformă a modului de validare a studiilor clinice ce demonstrează beneficii nete ale unor medicamente, investigații, probe clinice, etc. pentru a se traduce mai rapid aceste descoperiri în beneficiul către pacient. Totuși, nu trebuie scăzută rigoarea însoțitoare a acestor anchete epidemiologice și nici analizele statistice comprehensive. Trăim într-o lume a dovezilor, dovezi care trebuie să vină în sprijinul practicianului și să însoțească simțul clinic spre atitudine și gesturi terapeutice care să genereze beneficii maxime pentru pacienți.

Totodată, sesiunea inaugurală a pus în lumină și consecințele nefaste pe care pandemia le-a avut asupra pacientului cu profil cardiovascular. La nivel mondial, spitalizările de urgență pentru sindroame coronariene acute și accidente vasculare cerebrale au scăzut dramatic. Mai mult, prezentarea tardivă a pacientului în serviciul de urgență și suprasolicizarea sistemelor de ambulanță au avut ca și consecință creșterea timpilor până la reperfuție și automat, o evoluție potențial nefavorabilă a pacientului.

ANUL ACESTA, SOCIETATEA EUROPEANA DE CARDIOLOGIE (ESC) A ORGANIZAT CONGRESUL EUROPEAN DE CARDIOLOGIE, EVENIMENTUL PRINCEPS PENTRU CARDIOLOGUL CONTEMPORAN DE PRETUTINDENI, ÎN PREMIERĂ ÎN FORMAT ON-LINE, ÎNTRE 29 AUGUST ȘI 1 SEPTEMBRIE.

Cu toate acestea, ne-am adaptat, omenirea s-a adaptat. Așa încât, cu eforturi foarte mari, s-a reușit organizarea Congresului ESC 2020. Multitudine de sesiuni, lectori lideri în domeniile în care activează, prezentări inedite și cu informații de ultimă oră s-au desfășurat pe parcursul celor 4 zile de congres, pe 3 canale virtuale, cu acces liber (open-access) pentru orice doritor.

De interes particular, au fost sesiunile Hot-Lines în care rezultatele ultimelor studii clinice randomizate și metaanalize au fost prezentate live. Ca de obicei, revista practicianului cardiolog – Stetoscop Cardio – a fost prezentă la acest eveniment și își propune ca în următoarele rânduri să summarizeze principalele date comunicate:

## VERTIS CV - Cardiovascular Outcomes With Ertugliflozin In Type 2 Diabetes:

Clasa terapeutică extrem de promițătoare a inhibitorilor SGLT2 (inhibitori ai cotransportului sodiu-glucoză de tip 2) a fost intens discutată în cadrul congresului. În trialul VERTIS CV, D.K. McGuire și colaboratorii au comentat rezultatele generate de către ertugliflozină. Studiu multicentric, dubluorb, a randomizat pacienți (8246) cu diabet zaharat (DZ) tip 2 și boală cardiovasculară aterosclerotică spre a primi: 5 mg ertugliflozin o dată pe zi, 15 mg ertugliflozin o dată pe zi sau placebo (1). Durata medie de urmărire a fost de 3,5 ani, iar rezultatele au dus la concluzia că administrarea de ertugliflozină la pacientul cu DZ tip 2 și boală cardiovasculară aterosclerotică este NON-INFERIOARĂ placebo (1).

## EMPEROR-Reduced - Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure:

Rămânând în zona inhibitorilor SGLT2, analizăm rezulta-

tele trialului Emperor-Reduced care a inclus empagliflozină (2). Plecând de la premisa conform căreia inhibitorii de SGLT2 reduc riscul de spitalizări pentru insuficiență cardiacă (IC), indiferent de prezența sau absența DZ tip 2, trialul dublu orb randomizat, condus pe 3730 de pacienți cu IC cronică clasă NYHA II – IV și fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) redusă, a conținut 2 cohorte: un set de pacienți a primit 10 mg empagliflozin o dată/zi, iar celălalt placebo (2). Durata medie de urmărire a fost de 16 luni, timp în care un eveniment de tip primary-outcome a avut loc în 19,4% cazuri care primeau inhibitor SGLT2 și în 24,7% cazuri care primeau placebo (2). Efectul empagliflozinei a fost constant, indiferent dacă pacienții au asociat sau nu DZ tip 2 (2).

Concluzia a fost că adăugarea empagliflozinei la schema terapeutică optimă (conformă cu ghidurile de practică medicală curentă) a scăzut riscul de deces cardiovascular sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă, comparativ cu placebo, indiferent de prezența statusului diabetic (2).

## Efficacy and Safety of Trimetazidine after Percutaneous Coronary Intervention (ATPCI): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Agent antianginos particular, de linia 2, trimetazidina modifică metabolismul miocardului ischemiat către cai energetice mai eficiente - favorizează sinteza de ATP în condiții de anaerobioză și previne acidoza, toate acestea fără a influența TA sau frecvența cardiacă.

Profesorul Ferrari a prezentat premisele de la care s-a pornit, precum și rezultatele. Au fost înrolați circa 6000 de pacienți, împărțiți în 2 brațe: 2998 au primit trimetazidina 35 mg x 2 pe zi, iar ceilalți 3009 au

primit placebo. Trimetazidina, respectiv placebo au fost adăugate terapiei standard antianginoase (3). Urmărirea s-a făcut la 1-3-6-12 luni și apoi anual timp de 4 ani după randomizare (3).

End point-ul primar a fost caracterizat în primul rând de o rată a evenimentelor foarte scăzută (25% în 5 ani) (3). De asemenea, adăugarea trimetazidinei 35 mg x 2 la terapia anti-ischemică de fond nu a modificat parametrii incluși în categoria evenimentelor primare pe care studiul le urmărea (3).

În concluzie, folosirea profilactică a trimetazidinei adăugată la terapia antianginoasă recomandată de ghidurile de practică medicală curentă nu a îmbunătățit caracteristicile populației urmărite după angioplastie coronariană, fie electivă, fie de urgență (3).

## Noi concepte derivate din studiile clinice cu sacubitril/valsartan (PARADIGM-HF, EMPHASIS-HF, EVALUATE-HF, PROVE-HF, PIONEER-HF) și inhibitori de SGLT2 (DAPAGLIFLOZIN - DAPA-HF, EMPAGLIFLOZIN - EMPEROR-REDUCED).

În urma studiilor din ultimii ani asupra tratamentului insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă, a fost introdus conceptul de „terapie comprehensivă”, ce cuprinde 4 medicamente: ARNi (Sacubitril/valsartan) + BB (carvedilol, bisoprolol, metoprolol succinat) + ARA (spironolactona/eplerenona) + SGLT2i (dapagliflozin). Într-un studiu comparativ, „terapie comprehensivă” vs „terapie convențională” cu IECA/BRA + BB prelungește supraviețuirea și crește numărul de ani fără spitalizare pentru insuficiență cardiacă, mai ales la pacienții tineri (4).

Având în vedere beneficiul demonstrat (prelungirea supraviețuirii), introducerea în

tratament a celor 4 medicamente ar trebui luată în considerare cât mai precoce, în primele 4-6 săptămâni de la diagnosticul insuficienței cardiace cu FE redusă, conform experților ESC. Studiile PROVE-HF și PIONEER-HF au demonstrat că tratamentul cu sacubitril/valsartan poate fi inițiat la pacienți care nu au fost anterior tratați cu IECA/BRA și la cei spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută, după stabilizarea hemodinamică.

Dintre terapiile care modifică evoluția bolii, sacubitril/valsartan, beta-blocantele și terapia de resincronizare cardiacă (CRT) au demonstrat cel mai puternic efect în revers-remodelarea miocardului. IECA/BRA și ARA au un efect moderat asupra remodelării, dar sunt esențiale atunci când sacubitril/valsartan și CRT nu sunt accesibile, din cauza costurilor ridicate.

În studiile amintite, efectele farmacoterapiei au fost cuantificate prin scăderea NT-proBNP și prin îmbunătățirea parametrilor ecocardiografici. La 2 săptămâni după inițierea tratamentului cu sacubitril/valsartan, s-a observat o reducere semnificativă a NT-proBNP. Pacienții care au avut o scădere importantă și precoce a NT-proBNP au înregistrat creșteri mai mari ale FEVS la 12 luni în cadrul studiului PROVE-HF. În același studiu, la 12 luni de la inițierea terapiei cu sacubitril/valsartan, atât funcția sistolică, cât și funcția diastolică s-au îmbunătățit semnificativ, chiar fără a atinge doza-țintă de ARNi din studiul PARADIGM-HF.

Probabil că cel mai important aspect, în acest context, este abordarea „comprehensivă”, atât în etapa de evaluare, cât și în urmărirea evoluției, cu ajustarea dozelor, dar și cu introducerea de noi terapii, cu beneficiu demonstrat în studiile recente, ținând cont de contextul socio-economic și de profilul fiecărui pacient.

(continuarea pe [www.stetoscop.ro](http://www.stetoscop.ro))



COMPENSAT  
100%#

Inițiați **ENTRESTO®** în stadiile  
incipiente ale ICFe<sup>r</sup>

Acționând din timp puteți  
ajuta pacienții să își urmeze  
drumul<sup>1,2</sup>

**Entresto®** ajută pacienții să-și  
urmeze drumul:<sup>3, 4, 5</sup>

- ⬇️ mai puține spitalizări\*
- ⬆️ crește supraviețuirea\*
- ⬆️ crește calitatea vieții\*



**Entresto®**  
sacubitril/valsartan

**CU CÂT MAI REPEDE,  
CU ATÂT MAI BINE**

EFICACITATE SUPERIOARĂ

**ENTRESTO®**

vs. ENALAPRIL<sup>2,3</sup>

#Sublista C1, Secțiunea G1, prin Hotărâre de Guvern, publicată în Monitorul Oficial Nr. 0336 din 24 Aprilie 2020, Act nr. 315/23 Aprilie 2020

\*comparativ cu enalapril

ICFe<sup>r</sup>: insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă



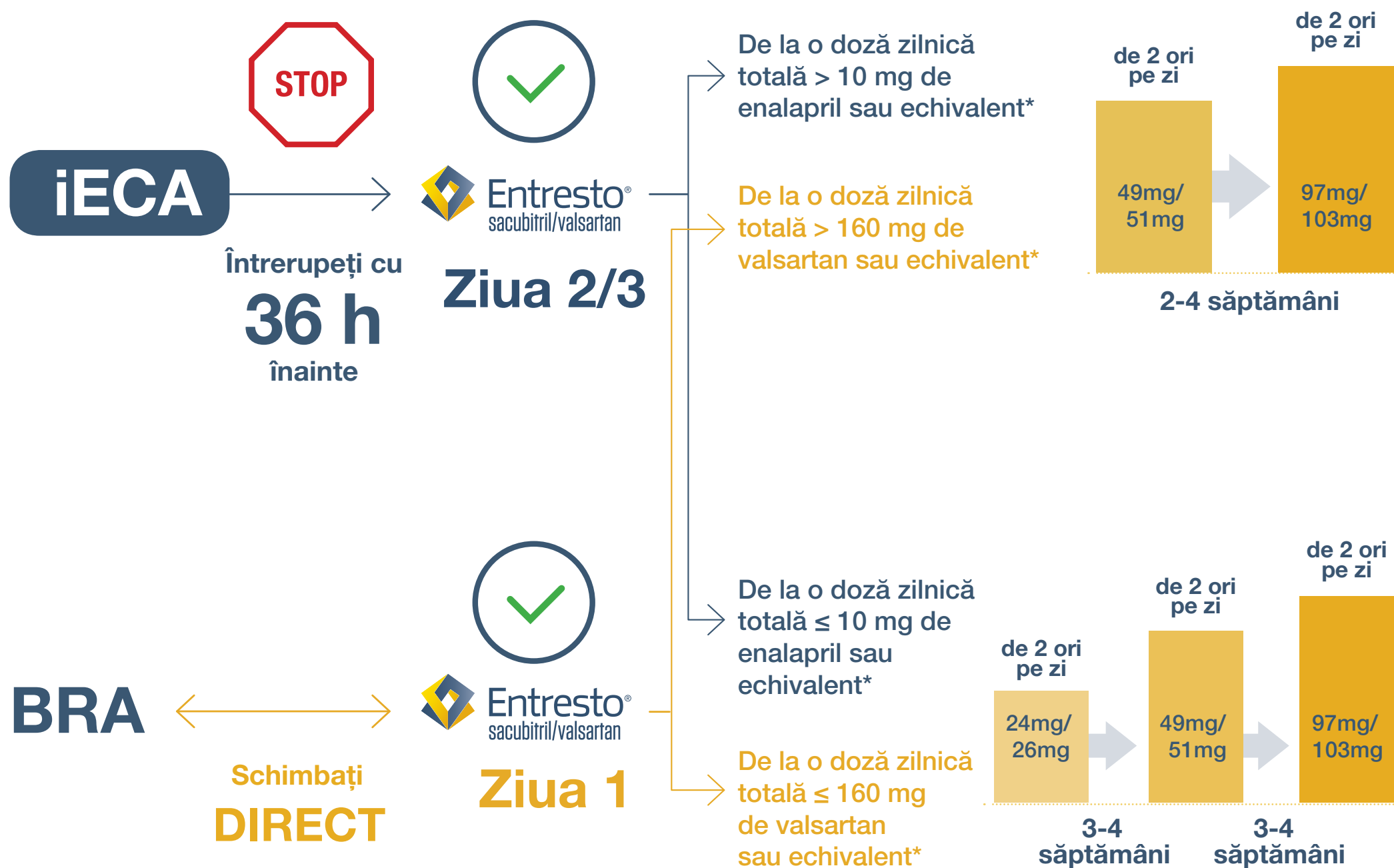
**POSTER**  
desprinde paginile



**Entresto<sup>®</sup>**  
sacubitril/valsartan

**CU CÂT MAI REPEDE,  
CU ATÂT MAI BINE**

## RECOMANDĂRI PENTRU DOZARE LA INIȚIERE ȘI TITRARE<sup>6</sup>

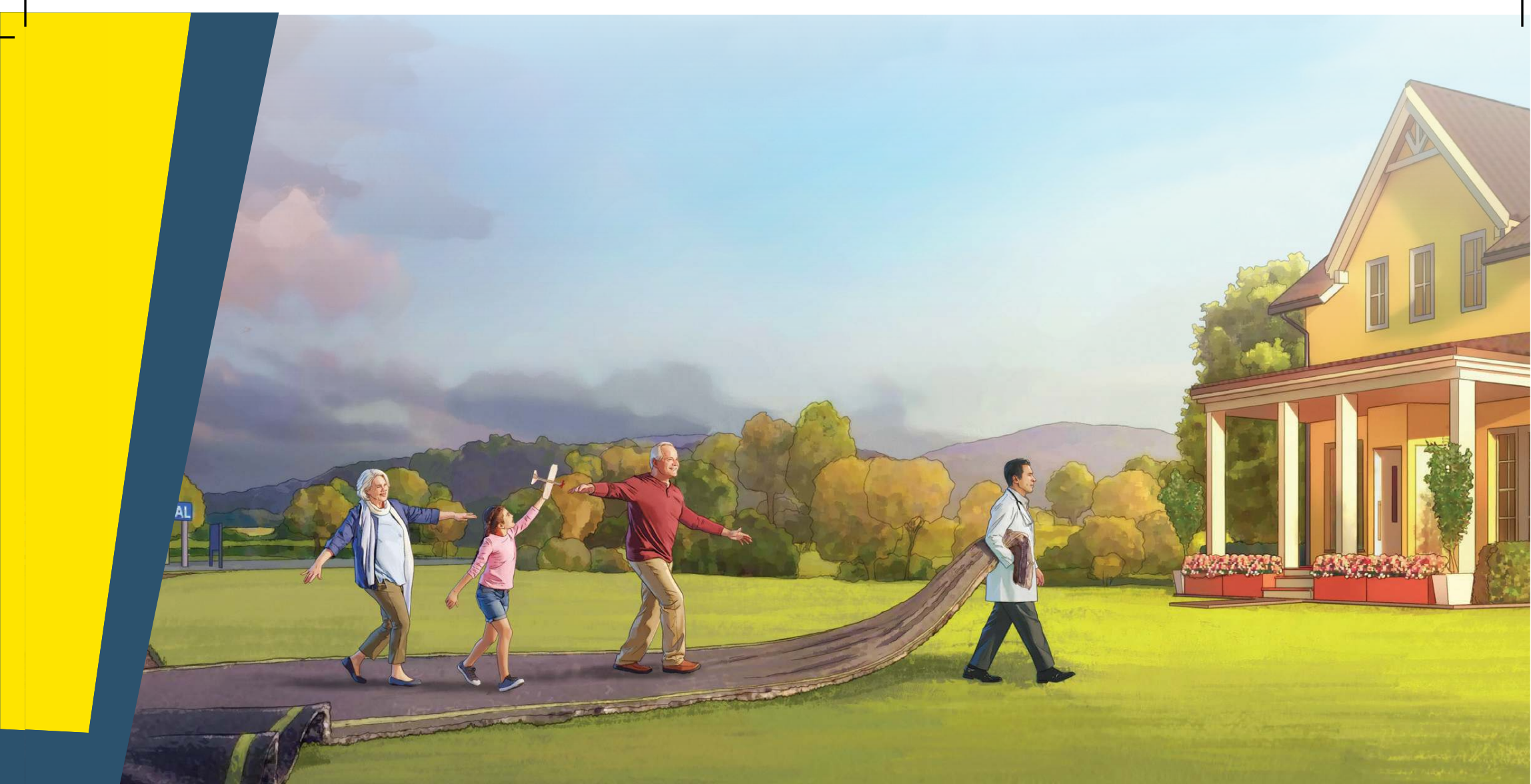


**iECA:** inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei;

**BRA:** blocant al receptorului de angiotensină;

\* Consultați echivalența dozelor





EXTRAS DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC\*

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INDICAȚII             | Tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică cronică cu fracție de ejeecție redusă.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| CRITERII DE INCLUDERE | <p><b>a) În caz de inițiere a terapiei în ambulator (îndeplinirea criteriilor de mai jos cumulativ):</b></p> <p>1. Pacienți simptomatici, cu simptome de insuficiență cardiacă clasa NYHA II, III sau IV, în ciuda tratamentului optim cu betablocante, ACE inhibitori sau sartani, și antagoniști de receptori de mineralocorticoizi;</p> <p>2. Fraecție de ejeecție sub 40% (documentată prin ecocardiografie sau RMN);</p> <p>3. NT-pro BNP sau BNP seric crescut:</p> <p>    a. NT-proBNP seric peste 600 pg/ml sau BNP seric peste 150 pg/ml dacă pacientul nu a fost spitalizat în ultimele 12 luni pentru agravarea insuficienței cardiace sau pentru insuficiență cardiacă acută;</p> <p>    b. NT-proBNP seric peste 400 pg/ml sau BNP seric peste 100 pg/ml, dacă pacientul a fost spitalizat în ultimele 12 luni pentru agravarea insuficienței cardiace sau pentru insuficiență cardiacă acută.</p> <p><b>b) În caz de inițiere a terapiei la pacienții spitalizați:</b></p> <p>Pacienți spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută sau insuficiență cardiacă cronică decompensată, stabiliizați hemodinamic, cu îndeplinirea criteriului: fracție de ejeecție sub 40%.</p> <p><b>c) Pentru continuarea terapiei, la pacienți aflați pe tratament cronic cu SACUBITRILUM/ VALSARTANUM, anterior intrării în vigoare a protocolului de prescriere:</b></p> <p>Document medical care să ateste că pacientul este de cel puțin 1 lună pe tratament cu SACUBITRILUM/VALSARTANUM, la inițiere fiind simptomatic, cu fracția de ejeecție sub 40%, cu încadrarea în clasa NYHA II, III sau IV, în ciuda tratamentului optim cu betablocante, ACE inhibitori sau sartani, și antagoniști de receptori de mineralocorticoizi.</p> |
| PRESCRIPTORI          | Medici specialiști cardiologi; medici specialiști de medicină internă; tratamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| DURATA TRATAMENTULUI  | Tratament cronic. Prescrierea de către medicii specialiști sau medicii de familie se poate face pentru maxim 28 de zile; în cazul în care monitorizarea tratamentului indică necesitatea mării/reducerii temporare a dozei, se poate revizui prescrierea pe perioade de timp fracționate, în funcție de evoluția clinică a pacientului.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

\*Ordinul 866/649/2020, publicat în Monitorul Oficial, nr. 446 bis /27.05.2020 (pagina 132)

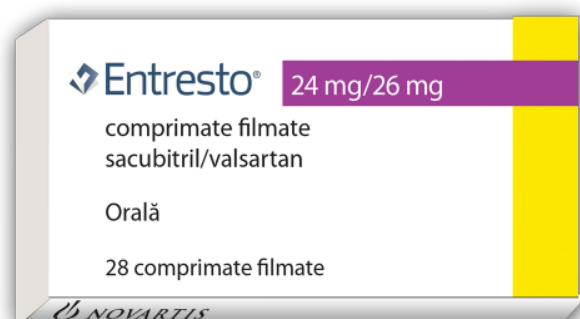


**INFORMAȚII ABREVIATE DE PRESCRIERE** Entresto® 24 mg/26 mg comprimate filmate; Entresto® 49 mg/51 mg comprimate filmate; Entresto® 97 mg/103 mg comprimate filmate.

Prezentare: comprimate filmate de 50 mg, 100 mg și 200 mg, conținând sacubitril și valsartan în concentrații de 24,3 mg și 25,7 mg, 48,6 mg și 51,4 mg, și respectiv 97,2 mg și 102,8 mg, sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan. Indicații: tratamentul insuficienței cardiace simptomatice cronice, cu fracție de ejeție redusă, la pacienții adulți. Datele clinice arată că sacubitril/valsartan reduce riscul decesului din cauze cardiovasculare și al spitalizărilor din cauza insuficienței cardiace comparativ cu tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II (IECA). Doze și mod de administrare: Doza inițială recomandată de Entresto este de un comprimat de 49 mg/51 mg de două ori pe zi, cu excepția situațiilor prezentate mai jos. Doza trebuie dublată la 2-4 săptămâni, până se ajunge la doza țintă de un comprimat de 97 mg/103 mg de două ori pe zi, în funcție de tolerabilitatea pacientului. O doză inițială de 24 mg/26 mg de două ori pe zi este recomandată la pacienții cu TAS >100-110 mmHg, la pacienții care nu au fost tratați anterior cu IECA sau blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA) sau care utilizează doze mici din aceste medicamente. Din cauza riscului posibil de apariție a angioedemului la administrarea concomitentă cu un IECA, administrarea Entresto nu trebuie începută timp de 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu IECA. Entresto nu trebuie administrat concomitent cu un IECA sau un BRA. Dacă pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică [TAS] ≤95 mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncție renală), se recomandă ajustarea dozelor medicamentelor administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării Entresto. Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Trebuie avută în vedere o doză inițială de 24 mg/26 mg de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată. Entresto trebuie utilizat cu precauție și se recomandă o doză inițială de 24 mg/26 mg de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă. Nu se recomandă utilizarea Entresto la pacienții cu boală renală în stadiu terminal. Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se administrează Entresto la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Entresto trebuie administrat în doza inițială recomandată, aceasta fiind de 24 mg/26 mg de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau cu valori AST/ALT mai mari decât dublul limitei superioare normale. Entresto este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau colestază. Pacienți vârstnici: Doza trebuie să aibă în vedere funcția renală a pacientului vârstnic. Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Entresto la pacienți copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Mod de administrare: Administrare orală. Entresto poate fi administrat cu sau fără alimente. Contraindicații: 1) Hipersensibilitate la substanțele active (sacubitril, valsartan) sau la oricare dintre excipienți; 2) Utilizarea concomitentă cu IECA sau BRA. Entresto nu trebuie administrat la mai puțin de 36 ore de la întreruperea tratamentului cu un IECA. 3) Antecedente cunoscute de angioedem legate de administrarea anterioară a tratamentului cu un IECA sau un BRA. 4) Angioedem ereditar sau idiopatic. 5) Utilizarea concomitentă cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau la pacienții cu insuficiență renală (eGFR <60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>). 6) Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază. 7) Trimestrele al doilea și al treilea de sarcină. Atenționări și precauții speciale. Blocarea dublă a sistemului renină- angiotensină-aldosteron (SRAA): Administrarea sacubitril/valsartan concomitent cu un inhibitor ECA este contraindicată din cauza riscului crescut de apariție a angioedemului. Administrarea sacubitril/valsartan nu trebuie începută la mai puțin de 36 ore de la administrarea ultimei doze a tratamentului cu un inhibitor ECA. Dacă tratamentul cu sacubitril/valsartan este întrerupt, tratamentul cu inhibitorul ECA nu trebuie început la mai puțin de 36 ore de la administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan. Nu este recomandată administrarea sacubitril/valsartan concomitent cu inhibitori direcți ai reninei, cum este aliskiren. Entresto conține valsartan. Prin urmare, nu trebuie administrat concomitent cu un alt medicament care conține BRA. Hipotensiune arterială: Tratamentul nu trebuie inițiat dacă TAS nu este ≥100 mmHg. Pacienții cu TAS <100 mmHg nu au fost studiați. În timpul studiilor clinice, au fost raportate cazuri de hipotensiune arterială simptomatică la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan, mai ales la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă, pacienți cu boală renală și pacienți cu TAS scăzută (<112 mmHg). La începerea tratamentului sau în timpul creșterii dozei de sacubitril/valsartan, trebuie monitorizată regulat tensiunea arterială. Dacă apare hipotensiune arterială, se recomandă scăderea temporară a dozei sau întreruperea administrării sacubitril/valsartan. Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de diuretice, dozei de antihipertensive administrate concomitent și tratamentul altor cauze ale hipotensiunii (de exemplu, hipovolemie). Funcție renală afectată: Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată prezintă un risc mai ridicat de apariție a hipotensiunii arteriale. Există experiență clinică foarte limitată la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG estimat <30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>), acești pacienți prezentând cel mai crescut risc de apariție a hipotensiunii arteriale. Nu există experiență la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și nu se recomandă utilizarea sacubitril/valsartan. Deteriorarea funcției renale: Utilizarea sacubitril/valsartan poate fi asociată cu afectarea funcției renale. Riscul poate crește în continuare din cauza deshidratării sau administrării concomitente de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS). Reducerea treptată a dozei trebuie avută în vedere la pacienții care au dezvoltat o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a funcției renale. Hiperpotasemie: Tratamentul nu trebuie inițiat dacă concentrațiile plasmatice ale potasiului sunt >5,4 mmol/l. Utilizarea sacubitril/valsartan poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a hiperpotasemiei, deși poate apărea și hipopotasemia. Se recomandă monitorizarea valorilor potasiului plasmatic, mai ales la pacienții care prezintă factori de risc, cum sunt insuficiență renală, diabet zaharat sau hipoaldosteronism, care au un regim alimentar cu conținut ridicat de potasiu sau cărora li se administrează antagoniști de mineralocorticoizi. Dacă pacienții prezintă hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic, se recomandă ajustarea medicației administrate concomitent sau scăderea temporară sau întreruperea definitivă a administrării. Dacă valorile plasmatice ale potasiului sunt >5,4 mmol/l, trebuie avută în vedere întreruperea administrării medicamentului. Angioedem: A fost raportată apariția angioedemului la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan. Dacă apare angioedemul, administrarea sacubitril/valsartan trebuie întreruptă imediat și trebuie asigurate tratament și monitorizare adecvate până la remiterea completă și susținută a semnelor și simptomelor acestuia. Administrarea medicamentului nu trebuie reluată. În cazurile de angioedem confirmat, în care edemul a fost limitat la nivelul feței și buzelor, acesta a fost, în general, rezolvat, fără tratament, deși antihistaminicele au fost utile în atenuarea simptomelor. Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi letal. În cazurile în care sunt implicate limba, glota sau laringele, care pot cauza obstrucția căilor respiratorii, trebuie administrat prompt tratament adecvat, de exemplu, soluție cu adrenalină 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) și/sau măsurile necesare pentru asigurarea unor căi aeriene libere. Nu au fost studiați pacienți cu antecedente de angioedem. Deoarece aceștia pot prezenta un risc mai mare de apariție a angioedemului, se recomandă precauție dacă sacubitril/valsartan este utilizat la acești pacienți. Pacienți cu stenoza arterei renale: Similar oricărui medicament care acționează asupra SRAA, sacubitril/valsartan poate crește uremia și creatinina plasmatică la pacienții cu stenoză bilaterală sau unilaterală a arterei renale. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu stenoza arterei renale și se recomandă monitorizarea funcției renale. Pacienți cu clasă funcțională NYHA IV: Trebuie procedat cu precauție la inițierea administrării sacubitril/valsartan la pacienții cu clasă funcțională NYHA IV din cauza experienței clinice limitate la această grupă de pacienți. Peptida natriuretică de tip B (BNP): BNP nu este un biomarker adecvat al insuficienței cardiace la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan deoarece este un substrat al neprilizinei. Pacienții cu insuficiență hepatică: Există experiență clinică limitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) sau cu valori AST/ALT mai mari decât dublul limitei superioare normale. La acești pacienți, expunerea poate fi crescută și siguranța nu este stabilă. Prin urmare, Entresto trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Sacubitril/valsartan este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau colestază (Child-Pugh clasa C). Sarcina și alăptarea: Sarcina: Administrarea sacubitril/valsartan în primul trimestru de sarcină nu este recomandată și este contraindicată în trimestrele al doilea și al treilea de sarcină. Alăptarea: Nu se cunoaște dacă sacubitril/valsartan se excretă în laptele uman. Sacubitril/valsartan nu este recomandat în timpul alăptării. Reacții adverse: Foarte frecvente (≥1/10): Hiperpotasemie; Hipotensiune arterială; Insuficiență renală. Frecvente (≥1/100 și <1/10): Anemie; Hipopotasemie; Hipoglicemie; Amețeli; Cefalee; Sincopă; Vertij; Hipotensiune arterială ortostatică; Tuse; Diaree; Greață; Gastrită; Insuficiență renală acută; Fatigabilitate; Astenie. Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100): Hipersensibilitate; Amețeli posturale; Prurit; Eruptii cutanate tranzitorii; Angioedem. Pentru mai multe informații vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului disponibil la cerere sau pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Data primei autorizări: 19 noiembrie 2015. Data reînnoirii autorizației: 25 Iunie 2020. Data revizuirii textului: 25 Iunie 2020. Deținătorul autorizației de punere pe piață: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlanda. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare ale căruia detalii sunt publicate pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>. Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța în România a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact: Novartis Pharma Services Romania S.R.L., Telefon de Farmacovigilență: +4021 3104430, Fax: +4021 310 40 29, e-mail: [drugsafety.romania@novartis.com](mailto:drugsafety.romania@novartis.com). Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală: PRF. Pentru informații medicale suplimentare vă rugăm să contactați Novartis Pharma Services România S.R.L, la adresa de e-mail: [informatie.medicala@novartis.com](mailto:informatie.medicala@novartis.com) sau la numărul de telefon +4031 228 20 32.

**Referințe:**

1. Seferovic PM, Ponikowsky P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. doi:10.1002/ehf.1531. 2. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation. 2015;131(1):54-61. 3. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004. 4. Claggett B, Packer M, McMurray JJ, et al. Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril-Valsartan. N Engl J Med. 2015;373(23):2289-90. 5. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF. Circ Heart Fail. 2017;10(8):pii: e003430. 6. ENTRESTO. Rezumatul caracteristicilor produsului. Data revizuirii textului: 25 Iunie 2020.



Material promoțional dedicat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Copyright© 2020, Novartis Pharma Services România SRL



Novartis Pharma Services România SRL,  
Clădirea Lakeview Office, Str. Barbu Văcărescu, nr. 301-311,  
et. 1, sector 2, cod poștal 020276, București, România  
Telefon /fax: 021.312.9901 | E-mail: [informatie.medicala@novartis.com](mailto:informatie.medicala@novartis.com)  
[drugsafety.romania@novartis.com](mailto:drugsafety.romania@novartis.com)



**Entresto®**  
sacubitril/valsartan

ENT-ADV- 2.09.2020  
P3: R02009164475



# MANAGEMENTUL PERIPROCEDURAL AL MEDICAȚIEI ANTITROMBOTICE

Ștefan Bogdan

Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila București

Spitalul Clinic de Urgență București

Compență electrofiziologică / stimulatori și defibrilatoare cardiace implantabile

## I. Introducere

Cardiologia invazivă a cunoscut un progres fantastic în ultimii 30 de ani, datorat atât diversificării ofertei de la simple proceduri diagnostice la posibilități de tratament complex, cât și accesibilității, cu o creștere exponențială a numărului de proceduri efectuate. Cateterismul cardiac asociat cu tratamentul invaziv coronarian, studiul electrofiziologic cu ablație cu radiofrecvență, implantul percutan de valve biologice și de dispozitive intracardiace fac parte din practică curentă cardiologică, și compeționează strâns chirurgia cardiacă.

Dintre pacienții noștri pe care îi urmărim ca și cardiologi curanți, un număr din ce în ce mai mare ajunge să necesite proceduri invazive pe parcursul evoluției bolii și tot acești pacienți asociază frecvent indicații de medicație antitrombotică – antivitaminicele K (AVK) fiind în continuare cele mai folosite anticoagulant orale (ACO), iar aspirina fiind cel mai folosit antiagregant plachetar. Pentru pacienții pe care îi adresăm pentru proceduri cardiace invazive electiv, este important să avem niște noțiuni de bază legate de managementul periprocedural al acestei medicații atât din perspectiva riscului ischemic al bolii de fond pentru care au fost indicate, cât și din cea a riscurilor de complicații hemoragice secundare procedurii.

În felul acesta și colaborând îndeaproape cu echipa de cardiologie invazivă, putem ajuta la pregătirea corectă a pacientului, sporind șansele unei proceduri cu succes și reducând rata complicațiilor.

## II. Riscul trombotic

**Pasul unu** înainte de a decide managementul periprocedural, este să (re-)evaluăm:

- indicația medicală a terapiei anti-trombotice, dacă

MANAGEMENTUL PACIENTULUI SUB MEDICAȚIE ANTITROMBOTICĂ CE URMEAZĂ A EFECTUA O PROCEDURĂ INVAZIVĂ PRESUPUNE O EVALUARE INDIVIDUALIZATĂ A RISCULUI DE TROMBOZĂ VERSUS RISCUL HEMORAGIC. ÎN ARTICOLUL CE URMEAZĂ VOM OFERI CARDIOLOGULUI CLINICIAN UNELTELE NECESARE PENTRU A ÎNȚELEGE DIFERENȚELE DE RISC HEMORAGIC ÎNTRE DIFERITELE TIPURI DE PROCEDURI, CONSECINȚELE CLINICE ALE COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE PERIPROCEDURALE ȘI ÎI VOM PROPUNE UN MODEL DE MANAGEMENT AL MEDICAȚIEI ANTITROMBOTICE PERIPROCEDURAL LA PACIENTUL CRONIC ELECTIV – BAZAT PE DOVEZI ȘI RECOMANDĂRILE DE GHID ACTUALE. DECIZIA FINALĂ VA TREBUI ÎNSĂ ÎNTOTDEAUNA LUATĂ ÎN STRÂNSĂ COLABORARE CU ECHIPA DE CARDIOLOGIE INVAZIVĂ.

aceasta este cu adevărat necesară;

- profilul riscului trombotic al pacientului – scăzut/moderat versus crescut.

Principala indicație de terapie anticoagulantă orală (ACO) pe termen lung o reprezintă fibrilația atrială (FiA). Riscul tromboembolic nu este egal pentru toți pacienții cu FiA iar indicația de ACO ținea cont inițial de scorul CHADS<sub>2</sub>, iar actualmente de scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. De exemplu un bărbat cu fibrilație atrială și scor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 0 nu necesită anticoagulare orală pe termen lung. La fel și o femeie cu CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 1<sup>1</sup>.

A avea un scor CHADS<sub>2</sub>≥1 sau CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc≥2 nu în-

seamnă implicit că întreruperea temporară de câteva zile a ACO va rezulta într-o creștere dramatică a evenimentelor tromboembolice, întrucât aceste scoruri evaluează riscul cumulat de evenimente pe an.

Ghidurile actuale<sup>2,3</sup> identifică o serie de scenarii clinice care plasează pacienții la risc trombotic / tromboembolic moderat-înalt sau înalt, descrise în Tabelul 1.

De asemenea trebuie reevaluată atent schema terapiei antiagregante și văzut dacă pacientului cu dublă terapie antiagregantă nu i se poate întrerupe unul din antiagregante (preferabil blocantul de receptor de ADP), din perspectiva ultimelor ghiduri publicate pentru sin-

droamele coronariene acute<sup>4,5</sup> și cronice<sup>6</sup>. De notat faptul că la pacientul cu sindrom coronarian cronic și indicație de ACO, medicația anticoagulantă ca monoterapie este suficientă și nu necesită suplimentar tratament antiagregant plachetar.

## III. Riscul periprocedural de sângerare

**Pasul doi** îl reprezintă evaluarea riscului hemoragic periprocedural.

Cei doi factori majori care determină riscul periprocedural de sângerare sunt **tipul de procedură** (Tabel 2) și **caracteristicile pacientului care interferează cu hemostază** (Tabel 3).

## III.A. Tipul de procedură

Cel mai frecvent, complicația hemoragică periprocedurală survine la locul abordului. Ca atare, pentru a cunoaște detaliile procedurii, trebuie să contactăm echipa de cardiologie invazivă ce urmează a trata pacientul. Indiferent de cunoștințele și experiența noastră, colaborarea în echipă este esențială pentru a optimiza pregătirea pacientului în vederea procedurii electiv.

## III.A.i. Proceduri de cardiologie intervențională

Cardiologia intervențională a progresat de la simple proceduri diagnostice arteriografice sau hemodinamice la rezolvări complexe percutane atât pentru boala coronariană cât și pentru boală cardiacă structurală.

Abordul vascular este principala cale de acces, iar puncția arterială se asociază cu risc hemoragic mai mare decât cea venoasă. Folosirea mai multor teci, dimensiunea crescută a acestora ca și abordul arterial femural (versus radial)<sup>7</sup> sporesc riscul de sângerare.

Sângerarea locală la locul de puncție duce cel mai frecvent la formarea unui hematom – complicație non-majoră care se rezolvă cel mai frecvent prin compresie locală. Mai rar însă pot surveni complicații locale mai grave de tipul pseudo-anevrism sau fistulă care să necesite intervenții suplimentare (percutane sau chirurgicale), prelungind spitalizarea și interferând la rândul lor cu medicația antitrombotică postprocedural.

Cele mai severe complicații ale puncției arteriale la nivel radial sunt hematomul de antebraț ducând la sindrom de compartiment – o urgență chirurgicală care netratată poate duce la ischemia mâinii iar la

**Tabel 1.** Situații clinice asociate cu risc trombotic/tromboembolic moderat-înalt și indicație de anticoagulare orală

- **FiA non-valvulară cu risc de evenimente embolice >5%/an respectiv CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 3**
- **FiA valvulară (stenoză mitrală reumatismală sau proteză valvulară mitrală)**
- **Proteză valvulară:**
  - » **Mitrală**
    - Metalică
    - Biologică în primele 3 luni post implant
  - » **Aortică metalică:**
    - monodisc
    - bilă-în-cușcă
    - bidisc asociind FiA cu CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2
  - » **Tricuspidă**
    - Metalică
    - Biologică în primele 3 luni post implant
- **Primele 3 luni post valvuloplastie mitrală sau tricuspidiană**
- **Tromboză venoasă profundă / tromboembolism pulmonar recent (în ultimele 3 luni)**
- **Trombofilie severă**



nivel femural – hematoma re-troperitoneal, complicație hemoragică majoră care necontrolată poate duce inclusiv la deces<sup>8</sup>.

Complicațiile ischemice severe prin tromboză arterială sunt rare. Tromboza secundară puncției arteriale este de regulă fără consecințe la nivel radial, atunci când artera ulnară homolaterală este sănătoasă, iar la nivel femural survine rar, la pacienții care asociază boală aterosclerotică severă de membre pelvine.

Riscul unei complicații hemoragice pentru o coronarografie diagnostică simplă prin abord radial folosind o teacă de dimensiuni reduse este mic, și studiile arată că procedura poate fi efectuată în condiții de siguranță chiar și sub anticoagulare terapeutică neîntreruptă<sup>9</sup>. O subanaliză a studiului WOEST a arătat că inclusiv efectuarea unei proceduri de angioplastie coronariană (PCI) cu implantarea de stent sub ACO neîntreruptă cu AVK este realizabilă fără exces de risc hemoragic prin comparație cu o strategie de tip punte cu heparină fracționată<sup>10</sup>. Suplimentar, registrul AFCAS a arătat că pentru pacienții cu PCI electiv pentru sindrom coronarian cronic, o strategie de ACO cu AVK neîntreruptă periprocedural s-a asociat cu o rată mai mică de evenimente hemoragice adverse la 3 luni prin comparație cu o strategie de tip punte cu heparină fracționată<sup>11</sup>. Dovezile pentru PCI electiv la pacienții sub noile anticoagulate orale (NOAC) sunt încă insuficiente.

În consecință, un consensus european din 2019 evaluează că la pacientul sub ACO cu AVK efectuarea procedurii de coronarografie sub medicație ACO neîntreruptă este la fel de sigură prin comparație cu întreruperea ei, și mai sigură decât strategia de tip punte cu heparină fracționată<sup>12</sup>. În caz de procedură electivă însă, pentru NOAC se recomandă întreruperea preprocedural.

Desigur - trebuie avut în vedere nu numai riscul trombotic/hemoragic al pacientului,

ci și opțiunea echipei de cardiologie invazivă. Principalul, unui pacient cu risc trombotic mare (valvă metalică în poziție mitrală) ce urmează a efectua coronarografie cu abord radial – risc hemoragic mic, este rezonabil să nu îi întrerupem ACO, ci să ne asigurăm că INR-ul cu 3 zile înainte este la limita inferioară a plajei terapeutice (de obicei 2.5).

Nu trebuie uitată de asemenea importanța ajustării medicației antitrombotice post-procedural, mai ales la cei care au beneficiat de PCI cu implantare de stent și asociază indicație de tratament ACO.

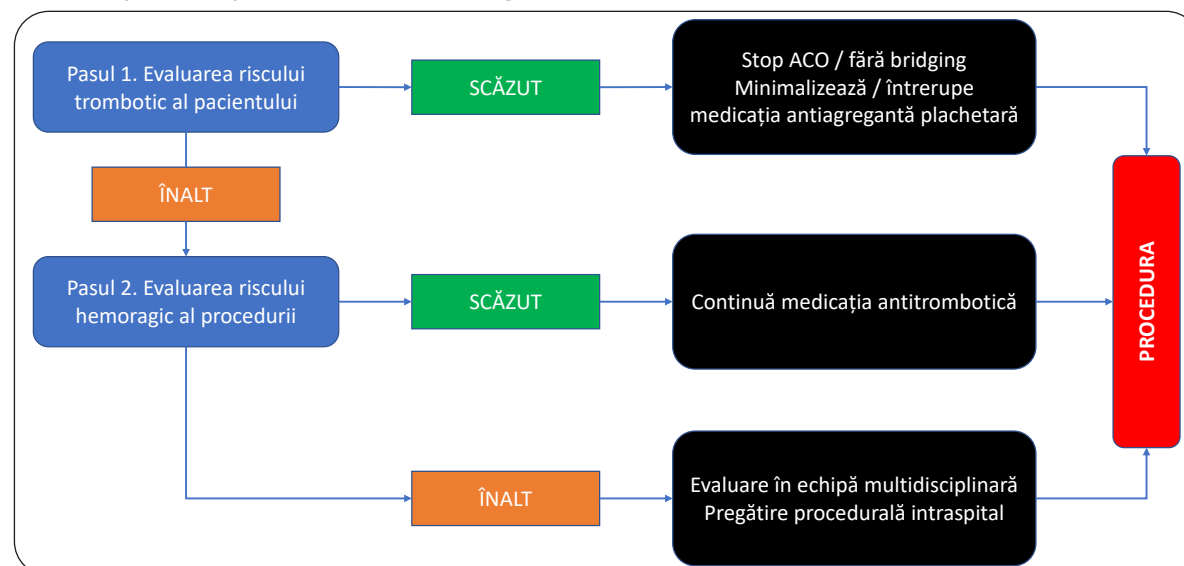
Trialul WOEST a arătat deja ca dubla terapie AVK cu clopidogrel este suficientă pentru protecția anti-ischemică la pacienții post-PCI cu FiA.

Rezultatele trialurilor PIO-NEER-AF<sup>13</sup> și RE-DUAL PCI<sup>14</sup> comparând dubla terapie (rivaroxaban/dabigatran + tienopiridină – de regulă clopidogrel) versus tripla terapie (AVK + aspirină + clopidogrel) la pacientul cu ACO pentru FiA care beneficiază de PCI cu implantare de stent (atât pentru sindroame coronariene acute cât și pentru cronice) sunt concordante privitor la superioritatea dublei terapii ca și rată mai mică de complicații hemoragice, cât și privitor la non-inferioritatea acesteia în termen de protecție anti-ischemică.

Cel mai recent publicat, trialul AUGUSTUS<sup>15</sup> arată același beneficiu al apixaban față de AVK dar într-o comparație directă de dublă terapie (respectiv apixaban + tienopiridină – de regulă clopidogrel versus AVK + clopidogrel). De asemenea sugerează că la un pacient cu PCI necomplicat, aspirina poate fi întreruptă precoce după procedură (în primele maxim 14 zile), neaducând nici un beneficiu suplimentar anti-ischemic dar asociindu-se cu o rată semnificativ mai mare de sângerare.

Cu alte cuvinte dovezile clinice actuale arată că dubla terapie este suficientă post PCI (preferabil NOAC + clopidogrel) și că aspirina pare a nu

**Figura 1.** Algoritm pentru managementul periprocedural al terapiei antitrombotice la pacientul candidat pentru o procedură de cardiologie invazivă.



**Tabel 2.** Riscul hemoragic periprocedural în funcție de tipul de procedură cardiacă invazivă.

|                                                                                                                                                                                                                               | Tip procedură                                                                                                                                                                                         | Abord                                                                                                                                                                            | Risc hemoragic |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Cardiologie intervențională                                                                                                                                                                                                   | Coronarografie diagnostică<br>Cateterism cardiac<br>Angioplastie necomplicată                                                                                                                         | Arterial radial unic / venos /<br>teacă de dimensiuni reduse                                                                                                                     | Scăzut         |
|                                                                                                                                                                                                                               | Angioplastie complexă / la risc (ex.<br>rotație, ocluzie totală cronică)                                                                                                                              | Arterial femural / multiple<br>aborduri / teci de dimensiuni<br>mari                                                                                                             | Crescut        |
|                                                                                                                                                                                                                               | Boală cardiacă structurală (ex. TAVI)                                                                                                                                                                 | Arterial femural / teacă de<br>dimensiuni foarte mari / asistat<br>de chirurg vascular                                                                                           | Crescut        |
| Implant de dispozitiv cardiac                                                                                                                                                                                                 | Stimulator cardiac<br>Defibrilator automat implantabil<br>Terapie de resincronizare cardiacă                                                                                                          | Venos – disecție venă cefalică<br>sau puncție venoasă profundă<br>de suclavie sau axilară<br>Disecție țesut subcutan cu<br>inserți dispozitivului prepectoral<br>de regulă stâng | Crescut        |
| Studiu electrofiziologic +/- ablație                                                                                                                                                                                          | Studiu electrofiziologic simplu<br>TPSV (intranodală, cale accesorie<br>dreaptă)<br>Flutter atrial tipic<br>Tahicardie atrială dreaptă<br>ESV/TV de ventricul drept fără<br>nevoie de abord epicardic | Venos                                                                                                                                                                            | Scăzut         |
|                                                                                                                                                                                                                               | Fibrilație atrială<br>Flutter atrial atipic stâng<br>Tahicardie atrială stângă                                                                                                                        | Venos<br>Puncție transeptală                                                                                                                                                     | Scăzut *       |
|                                                                                                                                                                                                                               | ESV/TV de ventricul stâng<br>Cale accesorie stângă                                                                                                                                                    | Venos<br>Arteră femurală / teacă de<br>dimensiuni mari                                                                                                                           | Crescut        |
|                                                                                                                                                                                                                               | ESV/TV cu substrat epicardic                                                                                                                                                                          | Abord epicardic                                                                                                                                                                  | Crescut        |
| TPSV = tahicardie paroxistică supraventriculară; ESV = extrasistole ventriculare ; TV = tahicardie ventriculară                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                  |                |
| * riscul hemoragic secundar puncției transeptale este scăzut, iar beneficiul efectuării procedurii sub protecția anticoagulării orale terapeutice neîntrerupte a fost demonstrat pentru toate tipurile de anticoagulate orale |                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                  |                |

mai fi necesară.

Riscul hemoragic cel mai mare la locul de abord este pentru procedurile de tip TAVI, deoarece dispozitivul de livrare a valvei vine pe o teacă de diametru foarte mare. Ca atare abordul arterial este unul special, cardiologul intervenționist putând fie să fie asistat de chirurgul vascular (denudare,

expunere a arterei, puncție la vedere, închidere la final prin arteriorafie), fie să folosească niște dispozitive speciale de închidere arterială cu sutură. Pre-TAVI, pacientul va necesita practic întotdeauna întreruperea medicației anticoagulante – decizie luată în cadrul Heart Team în timpul evaluării preprocedurale.

### III.A.ii. Proceduri de implant de dispozitive cardiace

Există actualmente 3 tipuri de terapie pe care dispozitivele cardiace implantabile le oferă: antibradicardică (stimulatorul cardiac), de prevenție primară și secundară a morții subite cardiace aritmice (defibrilatorul automat implantabil (DAI))

**Tabel 3.** Factori non-procedurali ce influențează riscul hemoragic, grupați în diferite scoruri de risc.

|              | Afectare hepatică/renală | Abuzul de alcool/droguri | Neoplaziile | Vârsta | Trombocitopenia / alterarea funcției trombocitelor | Hipertensiunea | Anemia | Factori Genetici | Risc de cădere | Istoric de accident vascular cerebral | Sexul feminin | Istoric de sângerare | Diabet | INR labil |
|--------------|--------------------------|--------------------------|-------------|--------|----------------------------------------------------|----------------|--------|------------------|----------------|---------------------------------------|---------------|----------------------|--------|-----------|
| HEMORR2HAGES | x                        | x                        | x           | >75    | x                                                  | x              | x      | x                | x              | x                                     |               |                      |        |           |
| SHIREMAN     |                          | x                        |             | ≥70    | Tratament antiplachetar                            |                | x      |                  |                |                                       | x             | x                    | x      |           |
| HAS-BLED     | x                        | x                        |             | >65    |                                                    | x              |        |                  |                | x                                     |               | x                    |        | x         |
| ATRIA        | RFG<35 sau hemodializă   |                          |             | ≥75    |                                                    | x              | x      |                  |                |                                       |               | x                    |        |           |



și de tratament al insuficienței cardiace cu disfuncție sistolică severă și bloc major de ramură stângă (terapia de resincronizare cardiacă (TRC)).

Chiar dacă rolul aparatelor este diferit, procedura de implant este asemănătoare, sistemele fiind similare cu variații în dimensiuni și număr de sonde.

Abordul standard pentru toate este unul superior prepectoral stâng, venos. Riscul de sângerare ține atât de modul de obținere al accesului vascular, respectiv disecția venei cefalice sau puncția venoasă profundă de venă subclavie sau axilară (sângerare retrogradă) cât și de pregătirea buzunarului prepectoral prin disecția țesuturilor subcutanate (sângerare în pânză din țesutul subcutan / mușchi). Dispozitivele mai voluminoase (DAI, TRC, DAI+TRC), numărul mai mare de sonde și dimensiunea mai mare a tecilor de abord vascular se asociază cu risc periprocedural mai mare de complicații – inclusiv hemoragic.

Rezultatul sângerării locale este hematumul de buzunar care chiar dacă nu este o hemoragie majoră poate avea consecințe severe. Atunci când hematumul este în tensiune poate duce la necroza țesuturilor cutante supraciente; alteori poate evolua disecant prin țesuturile subcutane și duce la migrarea aparatului și a sondelor – rezultând în depozitionarea acestora și nevoie de reintervenție. Nu în ultimul rând unele studii au arătat o corelație între prezența hematomului de buzunar și riscul de infecție<sup>16</sup>, iar reintervenția pentru hematom este asociată cu risc crescut de infecție de buzunar. Infecție necesită înlăturarea întregului sistem și se asociază cu morbi-mortalitate semnificativă.

Ca atare, procedura de implant de dispozitiv intracardiac este considerată una la risc hemoragic înalt, iar medicația anticoagulantă trebuie întreruptă pacienților cu risc trombotic scăzut ce urmează a efectua un implant.

Dilema ce a dăunit mult timp în rândul clinicienilor a fost cum să gestionezi terapia anticoagulantă periprocedural pacientului căruia urmează să îi implantezi un dispozitiv intracardiac și are un risc trombotic înalt. Inițial s-a folosit terapia punte. Trialul BRUISE a adus însă dovada superiorității strategiei cu AVK neîntrerupt cu INR terapeutic versus strategia de tip punte cu

heparină fracționată în ceea ce privește complicațiile hemoragice periimplant la pacientul cu fibrilație atrială și un risc embolic de minim 5% /an<sup>17</sup>. Trialul BRUISE CONTROL-2 a evaluat posibilitatea efectuării de primo implant de dispozitiv cardiac la pacient cu fibrilație atrială și CHA2DS2-VASc de minim 2 sub ACO cu NOAC neîntrerupt (dabigatran, riavroxaban sau apixaban) versus întreruperea în medie de 72 ore periimplant, și a constatat că nu diferă semnificativ rata de hematom de buzunar între cele 2 strategii<sup>18</sup>.

Recomandarea actuală este de a întrerupe ACO preimplant

la pacientul cu risc trombotic scăzut și de a o continua ACO terapeutică la cel cu risc trombotic înalt<sup>2</sup>.

Nevoia de medicație antiagregantă plachetară trebuie atent revăzută și aleasă strategia care minimizează riscul de sângerare:

- monoterapia cu aspirină este întotdeauna preferabilă atunci când poate fi propusă;
- în caz de dublă terapie antiagregantă plachetară obligatorie (prima lună post PCI cu stent metalic; primele 6 luni post PCI cu stent farmacologic activ),

trebuie avută în vedere amânarea implantului de dispozitiv până la momentul posibilității întreruperii unui antiagregant plachetar (preferabil tienopiridina), dacă medical este posibil.

III.A.iii. Proceduri de electrofiziologie

Electrofiziologia modernă invazivă a ajuns să trateze percutan cu succes numeroase tipuri de aritmii – atât atriale cât și ventriculare.

Din punct de vedere al planificării procedurii și al accesului, este foarte important să

pricepem unde se află circuitul aritmiei pentru a putea ajunge la nivelul său cu cateterul de ablație. În funcție de aceasta și de tipul de sistem de electrofiziologie ce vom folosi, se decide tipul de abord (Tabel).

Principiile descrise mai sus legate de abordul vascular rămân valabile și pentru procedurile de electrofiziologie cu observația că:

- cel mai frecvent folosit abord este cel venos (de multe ori exclusiv) – care are un risc scăzut hemoragic;
- abordul arterial în electrofiziologie este

Tabel 4. Managementul periprocedural al medicației antitrombotice

|                                                                           | Proceduri cu risc scăzut de sângerare                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                            | Proceduri cu risc crescut de sângerare                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                           | Clearence creatinină                                                                                                                                                                                                                         | Preprocedural                                                                                                              | Postprocedural                                                                                                                                                                                                                               | Preprocedural                                                                                                                |
| Dabigatran                                                                | STOP înainte cu<br>≥ 24 ore<br>≥ 36 ore<br>≥ 48 ore                                                                                                                                                                                          | Se va relua la 24 ore postoperator<br>• dabigatran 150 mg x 2/zi                                                           | STOP înainte cu<br>≥ 48 ore<br>≥ 72 ore<br>≥ 96 ore<br>Contraindicat                                                                                                                                                                         | Se va relua la 24 ore postoperator<br>• dabigatran 150 mg x 2/zi                                                             |
|                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                              |
| Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban                                           | CIcr 80 ≥ ml/min<br>CIcr 50-80 ml/min<br>CIcr 30-50 ml/min<br>CIcr 15-30 ml/min<br>Contraindicat<br>CIcr < 15 ml/min                                                                                                                         | ≥ 24 ore<br>≥ 24 ore<br>≥ 24 ore<br>≥ 36 ore                                                                               | Se va relua la 24 ore postoperator<br>- apixaban 5 mg x 2/zi,<br>- rivaroxaban 20 mg /zi                                                                                                                                                     | ≥ 48 ore<br>≥ 48 ore<br>≥ 48 ore<br>≥ 48 ore                                                                                 |
| Warfarină                                                                 | Se oprește cu 5 zile anterior cu verificarea INR-ului în dimineața procedurii                                                                                                                                                                | Se reintroduce seara sau dimineața postprocedural                                                                          | Se oprește cu 5 zile anterior cu verificarea INR-ului în dimineața procedurii                                                                                                                                                                | Se reintroduce seara sau dimineața postprocedural                                                                            |
| Terapie punte (Bridging) cu HGMM sau heparină*                            | • Start HGMM sau heparină cu 3 zile anterior sau la INR < 2<br>• Ultima doză preprocedural de HGMM cu 24 ore anterior intervenției<br>• Heparina se oprește la ≥ 6 ore anterior intervenției<br>• Se verifică INR în dimineața intervenției. | • Se readministrează HGMM sau heparină în ziua 1 postoperator<br>• Bridgingul se continuă până la obținerea INR terapeutic | • Start HGMM sau heparină cu 3 zile anterior sau la INR < 2<br>• Ultima doză preprocedural de HGMM cu 24 ore anterior intervenției<br>• Heparina se oprește la ≥ 6 ore anterior intervenției<br>• Se verifică INR în dimineața intervenției. | • Se readministrează HGMM sau heparină în ziua 2-3 postoperator<br>• Bridgingul se continuă până la obținerea INR terapeutic |
| Aspirină : prevenție primară                                              | STOP 7 zile anterior intervenției                                                                                                                                                                                                            | se reinițiază la ≥ 48 ore                                                                                                  | STOP 7 zile anterior intervenției                                                                                                                                                                                                            | Se reinițiază la ≥ 48 ore                                                                                                    |
| Aspirină: istoric de PCI                                                  | NU SE INTRERUPE                                                                                                                                                                                                                              | N/A                                                                                                                        | NU SE INTRERUPE                                                                                                                                                                                                                              | N/A                                                                                                                          |
| Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor :                                      |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                              |
| Post stent farmacologic ctive > 1 an                                      | STOP 5 zile anterior intervenției                                                                                                                                                                                                            | Consideră doar administrarea de aspirină                                                                                   | STOP 5 zile anterior intervenției                                                                                                                                                                                                            | Consideră doar administrarea de aspirină                                                                                     |
| Post stent farmacologic ctive între 6 luni- 1 an (intervenție în urgență) | STOP 5 zile anterior intervenției                                                                                                                                                                                                            | Se reinițiază la ≥ 48 ore (se continuă Aspirina)                                                                           | STOP 5 zile anterior intervenției                                                                                                                                                                                                            | Consideră doar administrarea de aspirină                                                                                     |
| Post stent farmacologic ctiv sub 6 luni                                   | NU SE INTRRUPE                                                                                                                                                                                                                               | N/A                                                                                                                        | STOP 5 zile anterior intervenției                                                                                                                                                                                                            | Reluarea tratamentului cât mai devreme posibil                                                                               |

CIcr = clearance creatinină; PCI = intervenție percutană coronariană; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; N/A = nu se aplică  
\* Terapia punte are o valoare limitată în cardiologia intervențională, fiind practic limitată la cazurile cu risc trombotic foarte mare (valvă mitrală mecanică; CHADS2 > 4 (risc embolic anual >12%); TVP/TEP în ultimele 3 luni) care urmează a efectua o procedură intervențională cu risc crescut hemoragic, alta decât implant de dispozitiv cardiac (la care procedura se face sub AVK cu INR terapeutic); necesită de regulă spitalizarea pacientului pentru inițiere



exclusiv femural și de regulă se folosesc teci de diametru mare – deci cu risc crescut de sângerare, motiv pentru care se recomandă întreruperea ACO preprocedural.

Ca atare, majoritatea procedurilor de electrofiziologie se pot efectua în condiții de siguranță fără întreruperea ACO, cu următoarele excepții:

- abord arterial femural din:
  - ablația de tahicardie ventriculară/ aritmie extrasistolică ventriculară la nivelul ventriculului stâng;
  - ablația de cale accesorie stângă (atunci când se efectuează cu abord arterial retrograd – în unele centre se efectuează per primam prin abord transeptal);
- abordul epicardic pentru tahicardiile ventriculare cu substrat epicardic (de regulă pe cord non-ischemic).

Un aspect particular îl prezintă procedurile cu abord transeptal – în mod particular ablația de fibrilație atrială. Procedura, deși are un abord venos exclusiv, presupune un timp de puncție transeptală la nivelul foramen ovalae folosind un ac lung special. Această manevră se asociază cu risc de perforație, hemopericard și tamponadă. Ulterior se introduce prin locul de puncție transeptală una sau două teci lungi prin care se oferă acces cateterelor la nivelul atriului stâng. Aceași tehnică este folosită uneori și pentru ablația de tahicardie ventriculară de ventricul stâng. Tecile lungi în mediul atriului stâng au risc înalt de tromboză, embolie sistemică și accident vascular cerebral – necesitând ca atare anticoagulare agresivă. Mult timp a existat dubiu legat de balansarea riscului hemoragic secundar puncției transeptale și protecția anti-embolică prin tratament anticoagulant. Actualmente toate studiile clinice prospective randomizate converg către aceeași concluzie: ablația de fibrilație atrială trebuie făcută sub ACO terapeutică neîntreruptă, favorizând NOAC care se asociază cu un profil de siguranță mai bun decât AVK<sup>19</sup>.

Pentru a sintetiza – în pregătirea procedurii de ablație de fibrilație atrială, pacientul NU trebuie să întrerupă ACO și este recomandat să treacă pe NOAC. Dacă are CHA2DS2-VASc de 0 și nu urmează ACO de fond, se poate inclusiv iniția NOAC în ziua procedurii<sup>2</sup>.

Post ablație de fibrilație atrială, pacientul trebuie anticoagulat minim 2 luni, indiferent de scorul CHA2DS2-VASc iar mai departe în funcție de acesta – întrucât risc de recidivă a fibrilației atriale persistă inclusiv după o procedură reușită.

### III.B. Caracteristicile pacientului care interferează cu hemostază

Există numeroși factori non-procedurali care influențează riscul de sângerare, cum ar fi: vârsta, fragilitatea pacientului, funcția renală alterată, tratamentul cu antiinflamatoare non-steroidiene, trombocitopenia, afecțiuni hepatice sau tulburări de coagulare. Acești factori au fost incluși în diferite scoruri de evaluare a riscului de sângerare:

1. **HEMORR2HAGES** (afectare hepatică sau renală, consum excesiv de alcool, neoplaziile, vârsta înaintată ≥75ani, trombocitopenie sau alterarea funcției trombocitelor, riscul de resângerare, hipertensiunea arterială necontrolată, anemia, factori genetici [CYP2C9 single nucleotide polymorphism], risc crescut de cădere, accidental vascular cerebral, scor de risc maximal).
2. **Shireman**.
3. **HAS-BLED** (hipertensiune arterială, funcție renală sau hepatică alterată, accident vascular cerebral, istoric de sângerare sau predispoziție la sângerare, INR labil, vârsta înaintată, consumul de alcool sau droguri).
4. **ATRIA** (anticagularea și factorii de risc în fibrilația atrială).

Cel mai folosit în fibrilația atrială este scorul HAS-BLED și el este util pentru a identifica pacienții cu risc crescut de sângerare (HAS-BLED ≥3) sub tratament ACO cronic cu AVK.

Important de observat că majoritatea factorilor de risc pentru evenimentele tromboembolice (vârsta, hipertensiunea arterială, accidentul vascular cerebral în antecedente sau istoricul de diabet zaharat) se asociază de asemenea cu creșterea riscului de sângerare.

Ca atare acești parametri / aceste scoruri nu contraindică anticoagularea sau procedura ci ne ajută să identificăm pacienții la risc crescut pentru hemoragie, în vederea urmăririi strânse și a depistării precoce a complicațiilor.

De menționat că toate tipurile de medicație antitrombo-

tică cresc riscul complicațiilor hemoragice indiferent de tipul de procedură, iar riscul crește sinergic atunci când pacientul are combinații de tip dublă terapie antiagregantă sau antiagregant cu anticoagulant, cel mai mare risc fiind evident cu tripla terapie.

### IV. Managementul periprocedural al medicației antitrombotice

**Pasul trei** în demersul nostru îl reprezintă analiza raportului risc tromboză / risc hemoragic și decizia de a modifica sau nu medicația antitrombotică periprocedural – decizie care se va lua împreună cu echipa de cardiologie invazivă.

În general dacă intervenția prezintă risc scăzut de sângerare iar pacientul prezintă risc trombotic crescut, se recomandă continuarea tratamentului antitrombotic. Suplimentar există o opinie crescândă legată de faptul că numeroase proceduri, atât chirurgicale cât și invazive, pot fi efectuate de rutină la pacienții în tratament cu AVK cât timp INR-ul este în limite terapeutice (între 2.5-3.5 la pacienții cu valve mecanice în poziție mitrală; între 2-3 pentru celelalte indicații de anticoagulare).

Dacă riscul trombotic este scăzut, indiferent de riscul de sângerare, este rezonabil să întrerupi medicația antitrombotică fără a fi necesară terapia punte cu heparină fracționată. Trialul BRIDGE a demonstrat lipsa utilității unei strategii de tip terapie punte cu heparină fracționată, aceasta asociindu-se cu risc crescut de complicații hemoragice în absența unei protecții anti-ischemice, prin comparație cu întreruperea ACO fără terapie punte, la pacienții cu fibrilație atrială și ACO care efectuează proceduri atât chirurgicale cât și invazive<sup>20</sup>.

Pacientul cu risc trombotic și hemoragic crescute este cel care ridică problema cea mai mare de management. Este cazul care trebuie discutat în echipă multidisciplinară pentru a lua decizia cea mai adecvată pentru pacient în funcție de procedura căreia urmează a fi supus.

Odată stabilit managementul terapiei antitrombotice – medicamentele trebuie oprite în timpul util în funcție de farmacocinetică, funcție renală și riscul hemoragic al procedurii (Tabel 4). Managementul nu se oprește la momentul pro-

cedurii ci evident continuă și postprocedural.

### V. Concluzii

Managementul periprocedural al medicației antitrombotice a devenit mult mai complex în ultimii 20 de ani pe de o parte datorită progresiei tehnicilor de cardiologie invazivă, pe de altă parte datorită creșterii arsenalului terapeutic antitrombotic. El presupune un abord multidisciplinar centrat pe pacient, cu o evaluare atentă a raportului de risc trombotic/hemoragic, coordonat de către medicul cardiolog curant în strânsă colaborare cu echipa de cardiologie invazivă.

### Bibliografie

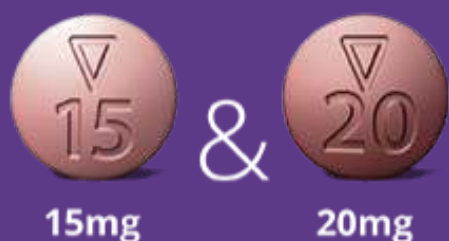
1. Hindricks, G. *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Sticherling, C. *et al.* Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *EP Eur.* **17**, 1197–1214 (2015).
3. Baumgartner, H. *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* **38**, 2739–2791 (2017).
4. Ibanez, B. *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **39**, 119–177 (2018).
5. Collet, J.-P. *et al.* 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
6. Knuuti, J. *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **41**, 407–477 (2020).
7. Baker, N. C. *et al.* Safety of coronary angiography and percutaneous coronary intervention via the radial versus femoral route in patients on uninterrupted oral anticoagulation with warfarin. *Am. Heart J.* **168**, 537–544 (2014).
8. Sajani, N. & Bogart, D. B. Retroperitoneal Hemorrhage as a Complication of Percutaneous Intervention: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *Open Cardiovasc. Med. J.* **7**, 16–22 (2013).
9. Ahmed, I., Gertner, E. & Zhu, W. N. C. H. & D. Safety of coronary angiography and percutaneous coronary intervention in patients on uninterrupted warfarin therapy: a meta-analysis. *Interv. Cardiol.* **3**, 101–109 (2011).
10. Dewilde, W. J. M. *et al.* Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **11**, 381–390 (2015).
11. Kiviniemi, T. *et al.* Bridging therapy with low molecular weight heparin in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation: the AFCAS study. *Int. J. Cardiol.* **183**, 105–110 (2015).
12. Lip, G. Y. H. *et al.* 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *EP Eur.* **21**, 192–193 (2019).
13. Gibson, C. M. *et al.* An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am. Heart J.* **169**, 472–478.e5 (2015).
14. Cannon, C. P. *et al.* Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1513–1524 (2017).
15. Lopes, R. D. *et al.* Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **380**, 1509–1524 (2019).
16. Song, J., Tark, A. & Larson, E. L. The relationship between pocket hematoma and risk of wound infection among patients with a cardiovascular implantable electronic device: An integrative review. *Heart Lung J. Cardiopulm. Acute Care* **49**, 92–98 (2020).
17. Birnie, D. H. *et al.* Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N. Engl. J. Med.* **368**, 2084–2093 (2013).
18. Birnie, D. H. *et al.* Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). *Eur. Heart J.* **39**, 3973–3979 (2018).
19. Yang, P. *et al.* Interrupted or Uninterrupted Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **34**, 371–381 (2020).
20. Douketis, J. D. *et al.* Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **373**, 823–833 (2015).





# 1357 DE GLUME "DE BUNIC" ÎN PLUS

DATORITĂ PROTECȚIEI OFERITE DE DVS. PACIENȚILOR  
CU FA NON-VALVULARĂ SAU TVP/EP



## Compensat 50% prin contract cost-volum\*

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Înainte de prescriere, vă rugăm să citiți cu atenție rezumatul caracteristicilor produsului Xarelto® (rivaroxaban),  
acesând linkul <https://bit.ly/2FHvvyb>

\*SUBLISTA B - LISTA MEDICAMENTELOR CU NIVEL DE COMPENSARE 50% DIN PREȚUL DE REFERINȚĂ, VALABILĂ ÎNCEPÂND CU 01 IUNIE 2020

<http://www.cnas.ro/media/pageFiles/Liata%20medicamentelor%20valabila%20-01.06.2020.pdf>

Bayer SRL, Șos. București – Ploiești nr. 1A, clădire B, etaj 1, sector 1, București, cod 013681, România, [www.bayer.ro](http://www.bayer.ro)

PP-XAR-RO-0202-1



# ASPECTE NOI ALE GHIDULUI ESC DE SINDROAME CORONARIENE CRONICE DIN 2019

Adriana Ilieșiu

Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila"  
Spitalul Clinic "Prof. Dr. Th. Burghele"  
Clinica de Medicină Internă și Cardiologie București

GHIDUL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL SINDROAMELOR CORONARIENE CRONICE AL SOCIETĂȚII EUROPENE DE CARDIOLOGIE (ESC) A FOST PUBLICAT ÎN ANUL 2019, LA 6 ANI DE LA PUBLICAREA GHIDULUI PRECEDENT. AUTORII AU SINTETIZAT LA ÎNCEPUTUL TEXTULUI GHIDULUI MODIFICĂRILE DE CONCEPT ȘI SCHIMBĂRILE ÎN RECOMANDĂRI ÎN RAPORT CU GHIDUL DIN 2013.

O schimbare conceptuală importantă este modificarea titlului noului ghid, care se referă la **"sindroamele coronariene cronice" (SCC)**, față de ghidul precedent în care se aborda "boala coronariană stabilă". Autorii afirmă că sintagma „sindroame coronariene cronice” caracterizează mai bine procesul dinamic și progresiv al aterosclerozei, care evoluează cu perioade stabile și instabile, unele fiind asimptomatice. Evoluția procesului aterosclerotic poate să fie destabilizată, stabilizată sau chiar ameliorată de numeroși factori, cum sunt de exemplu modificările stilului de viață sau tratamentul farmacologic și / sau de revascularizare.

Tot din punct de vedere conceptual, ghidul clasifică cele mai frecvente prezentări sau **"scenarii clinice" ale SCC**, întâlnite mai ales în ambulatoriu și asupra cărora se concentrează diagnosticul și tratamentul:

1. pacienți cu angină pectorală și suspiciune de boală coronariană ischemică (BCI);
2. pacienți cu insuficiență cardiacă nou instalată/ disfuncție ventriculară stângă și BCI;
3. pacienți asimptomatici și simptomatici cu simptome stabilizate la <1 an după diagnosticul inițial de BCI sau revascularizare;
4. pacienți asimptomatici și simptomatici cu simptome stabilizate la > 1 an după di-

agnosticul inițial de BCI sau revascularizare;

5. pacienți cu angină pectorală și suspiciune de boală vasospastică sau microvasculară;
6. subiecți asimptomatici la care BCI este detectată la screening.

O altă schimbare majoră de concept în Ghidul de SCC din 2019 este evaluarea **probabilității pre-test a BCI**. În Ghidul din 2013, probabilitatea pre-test a BCI se baza pe diferite variabile: caracteristicile durerii toracice, sexul și vârsta. În anul 2019 a fost însă publicată o analiză a studiilor clinice recente care a demonstrat că probabilitatea pre-test de BCI este semnificativ supraestimată dacă se folosește acest model de probabilitate (3). Astfel s-a constatat în țările cu risc scăzut de boli cardiovasculare s-a constatat că la pacienții cu durere toracică probabilitatea pre-test de BCI a scăzut marcat în ultimii ani, având o prevalență de aproximativ o treime din cea estimată de modelul utilizat în Ghidul din 2013. Supraevaluarea probabilității pre-test a BCI determină o utilizare excesivă și o scădere a eficienței testelor diagnostice neinvazive și invazive. Din acest motiv, pentru a reduce numărul de teste diagnostice inutile, în ghidul actual s-a alcătuit un nou set de probabilitate pretest, care include în plus o coloană pentru pacienții care au dispnee determinate de BCI fără angină (Tabel 1). Din rezul-

|        | Tipice  |       | Atipice |       | Fara angina |       | Dispnee |       |
|--------|---------|-------|---------|-------|-------------|-------|---------|-------|
| Varsta | Barbati | Femei | Barbati | Femei | Barbati     | Femei | Barbati | Femei |
| 30-39  | 3%      | 5%    | 4%      | 3%    | 1%          | 1%    | 0%      | 3%    |
| 40-49  | 22%     | 10%   | 10%     | 6%    | 3%          | 2%    | 12%     | 3%    |
| 50-59  | 32%     | 13%   | 17%     | 6%    | 11%         | 3%    | 20%     | 9%    |
| 60-69  | 44%     | 16%   | 26%     | 11%   | 22%         | 6%    | 27%     | 14%   |
| 70+    | 52%     | 27%   | 34%     | 19%   | 24%         | 10%   | 32%     | 12%   |

**Tabel 1** Probabilitățile pre-test de BCI obstructivă la 15815 pacienți simptomatici, în funcție de vârstă, sex și de natura simptomelor, într-o analiză globală a datelor contemporane  
BCI = boală coronariană ischemică, PPT = probabilitatea pre-test.  
Față de clasele de dispnee Diamond și Forrester clasice, sunt incluși suplimentar și pacienții cu dispnee ca unic simptom sau cu dispnee ca simptom principal. Regiunile colorate în verde închis denotă grupurile la care testarea non-invazivă este benefică (PPT > 15%). Regiunile colorate în verde deschis denotă grupurile cu PPT de BCI între 5 - 15%, la care testarea diagnostică poate fi luată în considerare după evaluarea probabilității clinice globale, bazate pe factorii care modifică probabilitatea pre-test, prezentați în figura 1. (modificat după 1)

tatele diferitelor studii a rezultat că pacienții cu o probabilitate pre-test mai mică de 15% după noul model de probabilitate au o evoluție favorabilă, cu un risc de mortalitate sau de infarct miocardic mai mic de 1% / an. Trebuie însă subliniat faptul că versiunea nouă a modelului de probabilitate se bazează pe date ale pacienților din țări cu risc scăzut de BCI.

Pe lângă probabilitatea pre-test de BCI bazată pe simptome, vârstă și sex, ghidul actual recomandă să fie luată în considerație prezența factorilor de risc cardiovasculari. Acești factori pot modifica

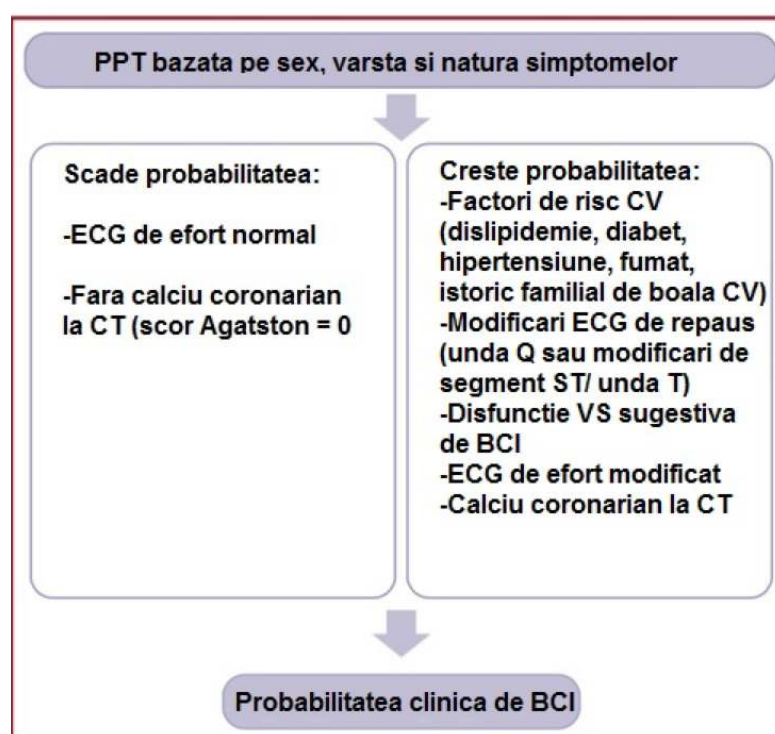
probabilitatea pre-test inițială și împreună cu aceasta determină **"probabilitatea clinică de BCI"** (Fig. 1). S-a dovedit că prezența factorilor de risc (de ex. fumatul, diabetul, hipertensiunea arterială, dislipidemia), modificările electrocardiografice în repaus sau în timpul efortului, disfuncția ventriculară stângă indusă de ischemie și prezența calcificărilor coronariene ameliorează diagnosticul de BCI comparativ cu variabilele independente ale probabilității pre-test. Astfel, absența la tomografia computerizată a calciului coronarian (scor Agatston 0) scade

probabilitatea de BCI obstructivă la sub 5%. Trebuie însă menționat faptul că acest test nu exclude stenozele coronariene necalcificate.

Un concept revizuit al ghidului subliniază **rolul crucial al implementării unui stil de viață sănătos și al altor acțiuni de prevenție** care scad riscul de evenimente cardiovasculare și de mortalitate. Prevenția secundară trebuie să cuprindă modificarea stilului de viață prin dietă, exerciții fizice și renunțarea la fumat. Pentru implementarea acestei strategii în cadrul sistemelor de sănătate sunt necesare însă eforturile unor echipe multidisciplinare care să ofere pacienților informații sistematice și să existe o bună comunicare.

Ghidul SCC cuprinde deasemenea noi recomandări referitoare atât la utilizarea testelor pentru diagnosticul BCI și la evaluarea riscului, cât și la tratament. Etapele de diagnostic ale SCC sunt prezentate în Fig. 2.

O nouă recomandare se referă la **selectarea testelor adecvate pentru diagnosticul BCI pe baza probabilității clinice a bolii** - scăzută, intermediară sau crescută. Pacienții cu probabilitate foarte mare pre-test care au simptome refractare la terapia medicală, au angină tipică cu prag scăzut de efort sau au disfuncție ventriculară



**FIGURA 1** - Evaluarea probabilității clinice globale, bazată pe factorii care modifică probabilitatea pre-test ((modificat după 1)



stângă datorată probabil BCI ar trebui să beneficieze direct de angiografie coronariană (de preferat prin abord radial), dacă nu au comorbidități severe care să le limiteze durata de viață. Angiografia este recomandată și la pacienții cu risc crescut în vederea revascularizării, chiar dacă simptomele sunt ușoare sau absente. În stenozele coronariene severe ( $> 90\%$ ) se recomandă revascularizarea. La pacienții cu stenoze coronariene cuprinse între 50-90% sau care au boală multivasculară, se recomandă evaluarea severității hemodinamice a stenozei prin rezerva fracțională de flux (iwFFR/FFR). Astfel, prin coronarografie electivă completată cu evaluarea iwFFR/FFR s-a schimbat strategia de management la 30% - 50% dintre pacienții cu BCI. Prin urmare, coronarografia cu determinarea rezervei fracționale de flux reprezintă o recomandare de clasă I a ghidului SCC la pacienții cu probabilitate clinică ridicată de BCI, pentru stratificarea riscului cardiovascular, deoarece revascularizarea ameliorează prognosticul și simptomele incomplet controlate de tratamentul medical.

La bolnavii care au o probabilitate clinică intermediară de BCI, (moderat-scăzută sau moderat-crescută), pot fi utilizate fie testele neinvazive funcționale de inducere a ischemiei, fie testele anatomice (angiocoronarografia prin tomografie computerizată –angioCT). În alegerea tipului de test se recomandă să se țină cont de disponibilitatea acestora, de caracteristicile și de preferința bolnavilor, și de expertiza locală.

Testele funcționale de inducere a ischemiei (ex. ecocardiografia de stres, SPECT, etc.) sunt recomandate la pacienții la care nu se poate exclude BCI în urma evaluării clinice și la care probabilitate de BCI obstructivă este moderată - mare. Testarea funcțională pentru ischemie miocardică este de asemenea recomandată după angioCT pentru evaluarea semnificației funcționale a stenozei, deoarece stenozele coronariene estimate a fi între 50-90% nu sunt întotdeauna asociate cu ischemie miocardică inductibilă. Testul angioCT este recomandat ca test anatomic neinvaziv mai ales la pacienții cu probabilitate scăzută de BCI obstructivă și este tot mai mult utilizat deoarece numărul acestor pacienți crește.

O recomandare care s-a modificat în ghidul de SCC se referă

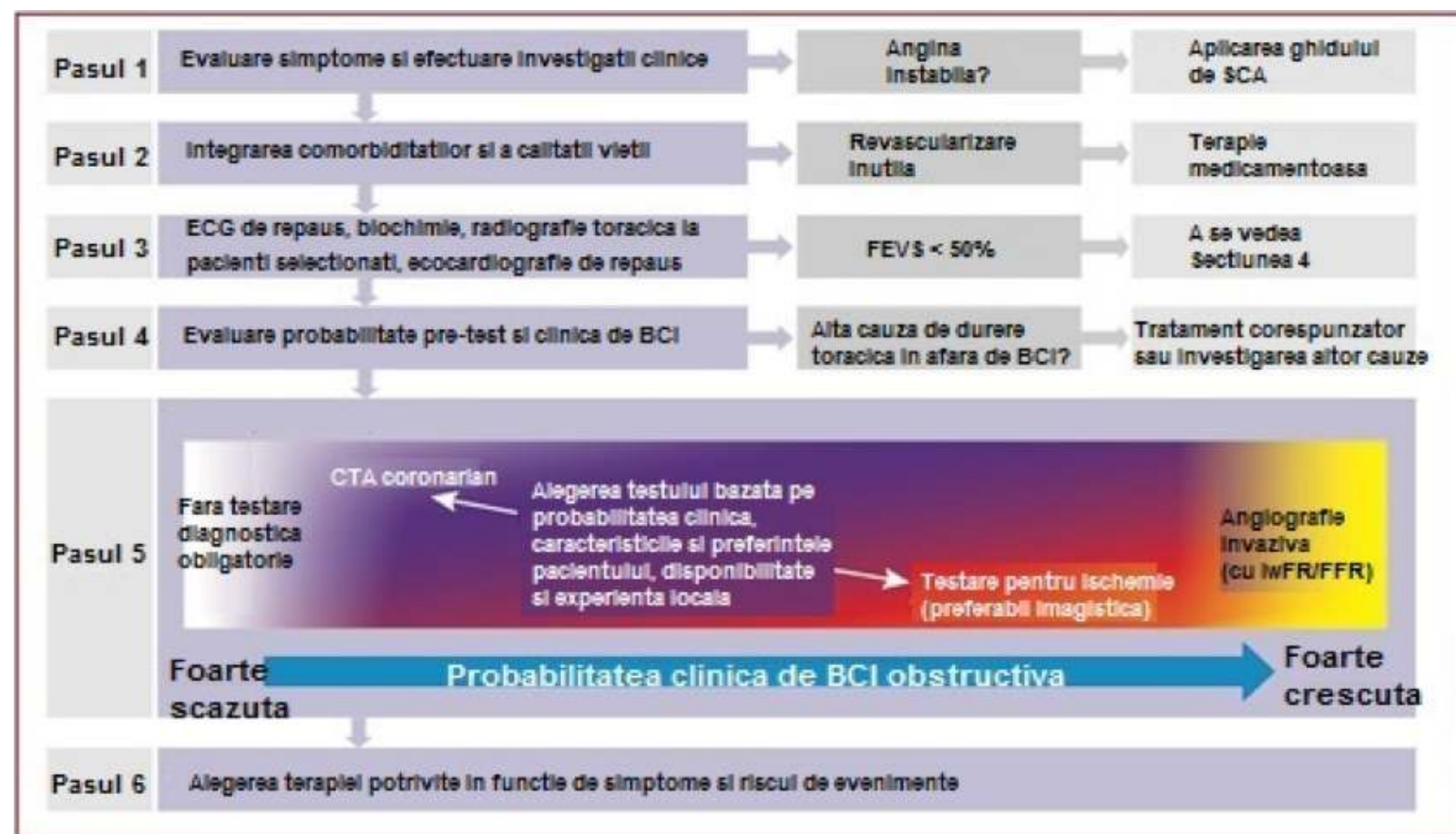


FIGURA 2 - Etapele de diagnostic ale SCC (modificat după 1)

la rolul testului ECG de efort în diagnosticul BCI. Dacă în ghidul din 2013 testul ECG de efort avea o indicație de clasă I pentru diagnosticul bolii, în ghidul din 2019 este considerat un test alternativ pentru diagnosticul BCI obstructive care este indicat doar în situația în care alte teste neinvazive sau invazive nu sunt disponibile și are o recomandare de clasă IIb. Această schimbare de indicație se datorează performanței diagnostice slabe a testului ECG de efort care are o rată foarte mare de rezultate fals negative și fals pozitive. Altfel spus, testul ECG de efort exclude BCI în special la pacienții cu risc foarte scăzut și confirmă boala la pacienții cu risc foarte mare. În consecință, ghidul SCC din 2019 recomandă un test de diagnostic imagistic în locul testului ECG de efort pentru diagnosticul BCI obstructive. Cu toate acestea, în ghid se subliniază faptul că selectarea testului neinvaziv inițial pentru diagnosticul BCI trebuie să se bazeze pe expertiza locală și pe disponibilitatea diferitelor teste. Testul ECG de efort rămâne însă util și aduce informații valoroase în evaluarea riscului la pacienții cu BCI documentată (recomandare de clasă I): toleranța la efort, apariția simptomelor, a aritmiilor, răspunsul tensiunii arteriale la efort și riscul de evenimente la pacienți selecționați.

Din perspectiva strategiilor terapeutice de prevenire a evenimentelor cardiovasculare, terapia antitrombotică este abordată în ghidul actual în diferite situații clinice: la pacienții cu SCC, la pacienții cu SCC după

intervenție coronariană percutană, la pacienți în ritm sinusual sau în fibrilație atrială. Tratatamentul pe termen lung cu aspirină și inhibitor P2Y12 trebuie luat în considerare la pacienții după infarct miocardic care au tolerat terapia antiplachetară dublă peste un an, dacă riscul de evenimente ischemice este ridicat, iar riscul de sângerare este scăzut. Aspirina asociată cu rivaroxaban în doze mici (2.5 mg de 2 ori pe zi) reprezintă o opțiune terapeutică la pacienții cu antecedente de infarct miocardic sau cu boală multivasculară, în ritm sinusual și care au un risc moderat-înalt de evenimente ischemice și un risc scăzut de sângerare.

**Terapia antiischemică** se recomandă să fie individualizată în funcție de diferiți factori, cum sunt frecvența cardiacă, tensiunea arterială, funcția ventriculară stângă, comorbiditățile, alte tratamente concomitente, aderența și preferințele pacientului. Medicamentele de primă linie sunt beta-blocantele, recomandate în special la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă sau cu disfuncție sistolică, și blocantele canalelor de calciu, în mo-

noterapie sau în combinație. Nitrații cu acțiune prelungită, care reprezintă linia a doua de tratament, trebuie luați în considerare atunci când medicamentele de primă linie sunt contraindicate, sunt prost tolerate sau când nu controlează angina pectorală. Dozele de nitrați trebuie să se administreze la un interval de 10-14 ore pentru a evita apariția toleranței și pierderea eficacității terapeutice. Alte medicamente anti-ischemice de linia a doua, nicorandil, ranolazina, ivabradina sau trimetazidina, pot fi utilizate în funcție de particularitățile pacientului.

**Alte terapii.** Inhibitorii de pompă de protoni se recomandă să se asocieze tratamentului antiagregant sau anticoagulant atunci când riscul de hemoragii gastro-intestinale este crescut. Tratatamentul hipolipemiant cu statine este indicat în dozele maxime tolerate, iar dacă nu se ating țintele lipidice se recomandă asocierea cu ezetimib sau, la bolnavii cu risc foarte înalt, cu inhibitori de PCSK-9 (recomandări de clasă I). Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sunt indicați la bolnavii cu CSS cu risc foarte crescut de evenimente cardi-

ovasculare (recomandare de clasă IIa). La bolnavii cu diabet zaharat și boală cardiovasculară se recomandă administrarea de inhibitori ai co-transportorului sodiu-glucoză de tip 2 (*sodium-glucose cotransporter 1 inhibitors -SGLT2*) (empagliflozin, canagliflozin, sau dapagliflozin) sau de agoniști ai receptorului peptidului tip glucagon 1 (*Glucagon-like peptide-1 receptor agonist - GLP-1*) (liraglutidă sau semaglutidă) - recomandare de clasă I.

**Revascularizarea miocardică** are o indicație mai largă în Ghidul SCC din 2019, fiind recomandată împreună cu tratamentul medical pentru controlul simptomelor și ameliorarea prognosticului. Pentru revascularizarea miocardică este recomandat un algoritm de decizie care se bazează pe prezența sau absența simptomelor, demonstrarea neinvazivă a unei zone mari de ischemie ( $> 10\%$ ), scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng datorită BCI ( $\leq 35\%$ ) și prezența stenozei coronare semnificative din punct de vedere hemodinamic (cu un gradient de presiune intracoronarian crescut). Pentru alegerea celor mai bune opțiuni de tratament, intervențional sau chirurgical, Ghidul de SCC trimite la Ghidul european de Revascularizare miocardică din 2018.

Autorii Ghidului european de SCC din 2019, în dorința de a sincroniza informațiile cu alte ghiduri europene, au armonizat recomandările pentru pacienții cu BCI cronică, în special cu Ghidul european de Diabet zaharat, Prediabet și Bolile cardiovasculare din 2019 (4).

## Bibliografie

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020; 41(3):407-477
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013; 34(38):2949-3003.
3. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2019; 20(11):1198-1207
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020; 41(2):255-323



# ANGIOGRAFIA CT CORONARIANĂ – UTILITATE PRACTICĂ ÎN SINDROAMELE CORONARIENE CRONICE

**Theodora Benedek**

Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș  
Universitatea de Medicină  
și Farmacie Tg Mureș

ÎN 2019, SOCIETATEA EUROPEANĂ DE CARDIOLOGIE A PUBLICAT NOUL GHID DE MANAGEMENT AL AFECȚIUNILOR CORONARIENE ISCHEMICE, REDEFININD CONCEPTUL DE BOALĂ CORONARIANĂ ISCHEMICĂ, INTRODUCÂND TERMENUL DE SINDROM CORONARIAN CRONIC ȘI CLASIFICÂND PRACTIC AFECȚIUNILE CORONARIENE ÎN SINDROAME CORONARIENE ACUTE RESPECTIV SINDROAME CORONARIENE CRONICE, PE BAZA PREZENTĂRII CLINICE. ASTFEL, ESTE INTRODUS UN NOU CONCEPT SUB TERMENUL DE SINDROM CORONARIAN CRONIC, ANTERIOR DEFINIT DREPT ANGINĂ PECTORALĂ STABILĂ.

**S**indromul coronarian cronic cuprinde un grup populațional heterogen din punct de vedere al profilului clinic, cu sau fără simptomatologie anginoasă, cu sau fără un Sindrom Coronarian Acut anterior, respectiv cu sau fără proceduri anterioare de revascularizare coronariană. Conform recomandărilor de ghid actuale, managementul diagnostic al pacientului cu Sindrom Coronarian Cronic se bazează pe conceptul de probabilitate clinică pentru boală arterială coronariană, concept care înlocuiește pre-testul de probabilitate cu o evaluare în mai mulți pași bazată pe sexul, vârsta și prezentarea clinică a pacientului, alături de istoricul medical și investigațiile precedente.

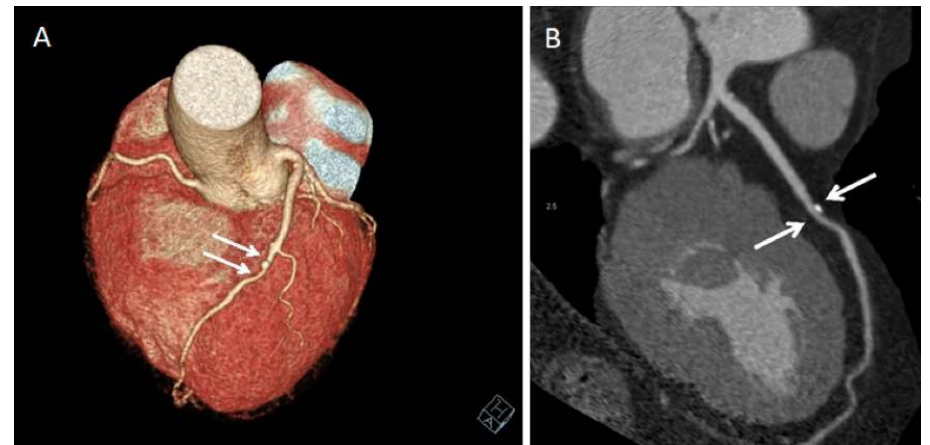
**Tabel 1.** Clasificarea stenozelor coronariene detectabile prin angiografie CT cardiacă, în conformitate cu recomandările Societății de Tomografie Computerizată Cardiovasculară

| Clasa    | Tip stenoză      | Descriere                                   |
|----------|------------------|---------------------------------------------|
| <b>0</b> | Normal           | Fără plăci ateromatoase, fără stenoză       |
| <b>1</b> | Stenoză minimă   | Placă ateromatoasă cu stenoză de sub 25%    |
| <b>2</b> | Stenoză ușoară   | Stenoză de 25-49%, probabil non-obstructivă |
| <b>3</b> | Stenoză moderată | Stenoză de 50-69%, posibil obstructivă      |
| <b>4</b> | Stenoză severă   | Stenoză de 70-99%, probabil obstructivă     |
| <b>5</b> | Ocluzie          | Ocluzie 100%                                |

Evaluarea pacientului cu sindrom coronarian cronic se bazează pe o serie de tehnici de investigație moderne, imagistica cardiacă neinvazivă devenind una din componentele esențiale ale algoritmului decizional în această afecțiune.

Angio Computer Tomografia Cardiacă este tehnica imagistică care a cunoscut avântul cel mai semnificativ în ultimii ani, datorită atât complexității informațiilor pe care le poate furniza cât și modalității relativ simple de examinare și caracterului neinvaziv. Tehnica este cel mai frecvent utilizată pentru evaluarea arterelor coronare, dar oferă posibilitatea vizualizării cu mare acuratețe a tuturor structurilor cardiace (urechiușa stângă, atrul stâng, valvele cardiace, vasele mari etc). Angiografia CT cardiacă este indicată și pentru evaluarea și diagnosticul unor urgențe cardiovasculare majore cum ar fi disecția de aortă sau embolia pulmonară.

Tehnica Angiografiei CT cardiace se bazează pe atenuarea cu diferite intensități al radiațiilor X la trecerea prin diverse structuri anatomice, reconstituind țesuturile examinate prin transformarea coeficienților de atenuare rezultați în Unități Hounsfield (UH). Fiecare structură anatomică are stabilite anumite valori standard ale acestei unități de măsură, caracteristice pentru fiecare din componentele examinate. Astfel, valorile de -50 UH definesc țesutul adipos epicardic, cele între 30-70 UH sunt caracteristice pentru sânge, în timp ce valori de 130-500 UH sunt caracteristice pentru calcificările sistemului circulator. Achizițiile Angio CT cord se efectuează în conformitate cu un protocol specific, prestabilit, având ca prim pas determinarea scorului de calciu coronarian, urmat de administrarea unei substanțe de contrast prin abord venos periferic, scanarea CT, postprocesarea imaginilor și reconstrucția computerizată a regiunilor de interes (artere coronariene, cavități cardiace, vase mari, etc).



**Figura 1** - Vizualizarea prin reconstrucție 3D (Fig. 1A) respectiv multiplanară (Fig. 1B) a unei plăci nesemnificative, calcificate, la nivelul descendentei anterioare.

La momentul actual, progresul tehnologic a dus la un enorm potențial de evaluare a arterelor coronariene, noile echipamente de AngioCT fiind caracterizate de o rezoluție spațială de sub 1 mm, rezoluție temporală foarte înaltă și posibilitatea de a sincroniza achiziția imagistică cu ECG-ul pacientului, toate acestea dublate de o expunere semnificativ mai redusă a dozelor de radiații utilizate.

Din aceste considerente, Angiografia CT coronariană prezintă o serie de avantaje comparativ cu angiografia invazivă pentru pacientul cu sindrom coronarian cronic, care derivă în primul rând din posibilitatea furnizării de informații complexe referitoare la detaliile anatomice și structura arborelui coronarian. Aceste informații constau în principal în determinarea scorului de calciu și evaluarea severității stenozelor coronariene, dar tehnica permite și o serie de determinări suplimentare cum ar fi determinarea semnificației funcționale a stenozelor coronariene sau evaluarea gradului de vulnerabilitate a plăcilor ateromatoase.

În acest sens, determinarea **scorului de calciu**, care reprezintă calcularea conținutului total de calciu acumulat la nivelul întregului arbore coronarian, reprezintă prima etapă a protocolului de achiziție Angio CT. Scorul de calciu constituie un parametru extrem de util pentru stratificarea riscului cardiovascular, fiind considerat drept un marker surrogat al prezenței și severității bolii aterosclerotice. Cuantificarea scorului de calciu se face prin metoda Agatston, conform căreia o zonă de calcificare este reprezentată de o arie de minim 3 pixeli adiacenți (cel puțin 1mm<sup>2</sup>) caracterizată de o densitate de peste 130 UH. Pe baza acestei determinări, un scor de calciu de 0 indică absența calcificărilor coronariene, fiind asociat unui risc cardiovascular foarte redus, respectiv

unei probabilități extrem de mici de boală coronariană, în timp ce un scor de calciu peste 1000 indică prezența unei ateroscleroze avansate, aceste cazuri pretându-se pentru o evaluare coronarografică invazivă ulterioară întrucât gradul crescut de calcificare împiedică vizualizarea cu acuratețe a plăcilor coronariene.

Dar principala aplicație pe scară largă a angiografiei coronariene CT vizează **posibilitatea evaluării circulației coronariene**, constituind tehnica de elecție pentru evaluarea neinvazivă a stenozelor coronariene, prin cuantificarea gradului de stenoză al lumenului coronarian. În acest sens, conform recomandărilor Societății de Tomografie Computerizată Cardiovasculară pentru cuantificarea stenozelor coronariene, Angiografia CT clasifică stenozele coronariene ca: stenoză minimă, realizând o îngustare a lumenului coronarian de sub 25%, stenoză ușoară, realizând o îngustare a lumenului coronarian cuprinsă între 25% și 50%, stenoză moderată, care determină o îngustare a lumenului între 50% și 69%, stenoză severă, care determină o îngustare a lumenului între 70% și 99%, respectiv ocluzii totale, care realizează obstrucție completă a arterei coronare, de 100%.

Figurile 1-3 ilustrează câteva exemple de plăci ateromatoase care produc stenoză coronariană identificabile prin Angio CT coronarian.

Referitor la indicațiile de explorare coronarografică non-invazivă la pacientul cu Boală Coronariană Stabilă, Ghidul Societății Europene de Cardiologie din 2013 trasa ca indicație majoră a angiografiei CT excluderea afectării coronariene la pacienții cu probabilitate intermediară, cuprinsă între 15 și 85%, de boală coronariană (probabilitate calculată pe baza unui algoritm de calcul predefinit având



ca și variabile vârsta, sexul și caracterul durerii), noul ghid de diagnostic și management al pacientului cu sindrom coronarian cronic publicat în 2019 recomandă în mod specific utilizarea angiografiei coronariene prin CT ca evaluare diagnostică inițială la toți pacienții simptomatici la care nu se poate exclude cu certitudine prezența afectării aterosclerotice coronariene severe, **recomandarea fiind de clasă I, nivel de evidență B**, ceea ce reprezintă o upgradare semnificativă a nivelului de recomandare în favoarea efectuării Angio CT coronarian.

Ca atare, în prezent angiografia CT constituie examinarea de primă intenție, înaintea unui protocol de stress imagistic, pentru pacienții cu durere toracică la care nu se poate exclude prezența afecțiunii coronariene severe. În schimb, pacientului cu probabilitate foarte crescută de boală coronariană, de peste 85%, se recomandă explorarea coronarografică invazivă, aceasta putând fi urmată imediat de sancțiune terapeutică în cadrul aceleiași sesiuni. Astfel, Angiografia CT este indicată pacienților cu probabilitate scăzută-medie de boală coronariană obstructivă, în timp ce pacientul cu probabilitate foarte crescută ar trebui referit explorării angiografice invazive, decizia de explorare invazivă versus non-invazivă urmând a fi luată, dincolo de probabilitatea clinică, în funcție de caracteristicile și preferințele pacientului, de disponibilitatea echipei și de nivelul de expertiză la nivel local.

În plus, cu ajutorul unor tehnologii moderne dar consumatoare de timp, Angiografia CT cardiacă permite **evaluarea semnificației funcționale** a stenozelor coronariene, acest aspect putând fi cuantificat prin 3 metode. Angiografia CT poate fi asociată unor tehnici moderne de dinamică computațională a fluidelor pentru a evalua pec ale neinvazivă rezerva fracțională de flux coronarian (FFR-CT), respectiv impactul funcțional pe care îl are o stenoză coronariană, fără a fi necesară injectarea suplimentară a unui vasodilatator. Implementarea în acest sens a unui algoritm de examinare constând în FFR-CT poate conduce la reducerea semnificativă a numărului de angiografii invazive, nejustificate. Un alt marker CT care indică gradul de semnificație al stenozelor coronariene, gradientul de contrast transluminal, dintre capătul proximal și cel distal al unei ste-

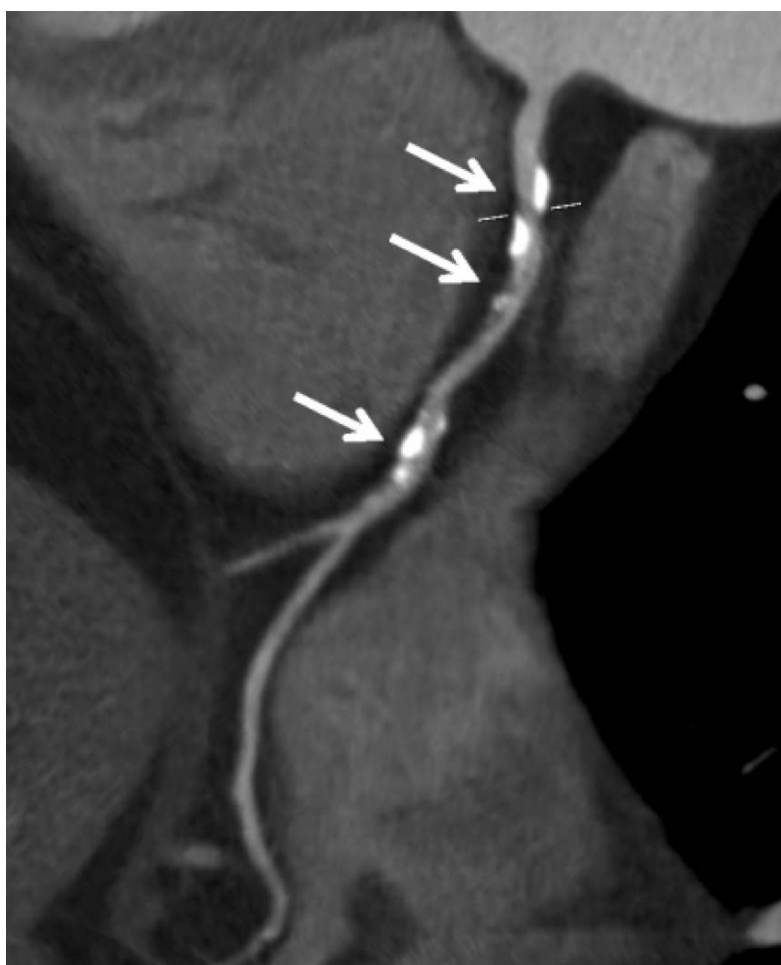


**Figura 2** - Reconstructie 3D a unei plăci semnificative, necalcificate, la nivelul arterei descendente anterioare, realizând o stenoză severă, subocluzivă.

noze, se bazează pe principiul că în prezența unei stenozelor coronariene semnificative hemodinamic, cantitatea de contrast care traversează stenoza va fi redusă, fapt care se traduce pe imaginea CT printr-o atenuare redusă a contrastului dincolo de stenoza coronariană. De asemenea, o a treia modalitate de evaluare funcțională a stenozelor coronariene este reprezentată de evaluarea perfuziei miocardice din zonele ischemice, care pornind de la principiul că în zona afectată de ischemie, hipoperfuzată, densitatea contrastului va fi scăzută, poate identifica zonele miocardice cu defect de perfuzie ca zone cu densitate de contrast redusă în timpul vasodilatației.

Dincolo de identificarea stenozelor coronariene, angiografia CT permite caracterizarea compoziției plăcii coronariene și **detectarea prezenței de plăci instabile, vulnerabile** la nivelul arborelui coronarian. Spre deosebire de angiografia coronariană invazivă, angiografia CT poate furniza imagini prin secțiune transversală a lumenului coronarian, care prin post-procesare ulterioară, utilizând softuri dedicate în acest sens, poate clasifica plăcile coronariene în 3 categorii: calcificate, necalcificate și parțial calcificate, pe baza densităților tisulare identificate.

Un alt avantaj de utilizare a angiografiei CT derivă din posibilitatea evaluării, în cadrul aceleiași examinări, a leziunilor



**Figura 3** - Reconstructie multiplanară a arterei coronare drepte care evidențiază stenoză multiple, moderate ale arterei coronare drepte prin plăci ateromatoase calcificate.

ateromatoase non-aterosclerotice de tipul punților musculare, anevrismelor coronariene sau anomaliilor de origine a arterelor coronariene, respectiv, de surprindere a altor posibile cauze de durere toracică (afecțiuni pulmonare, musculo-scheletale, pericardice), printr-o metodă neinvazivă.

În cazul ocluziilor cronice de la nivelul arborelui coronarian, angiografia CT prezintă de asemenea avantajul de a furniza informații cu privire la prezența circulației colaterale, posibilitatea intervențiilor prin abord retrograd, diferențiind ocluziile totale de cele subtotale pe baza identificării unui gradient revers dat de fluxul sanguin retrograd din colaterale, prezent la nivelul ocluziei cronice totale, un aspect esențial întrucât șansele de succes ale unei intervenții de revascularizare sunt mult mai mari în cazul unei ocluzii subtotale.

În ceea ce privește utilitatea angiografiei CT în evaluarea stenturilor coronariene, este cunoscut faptul că elementele metalice produc artefacte care limitează calitatea examinării CT, aceasta rezultând într-o supraestimare a dimensiunilor componentelor stentului, mai ales în cazul stenturilor cu elemente groase și din aliaje de metale grele sau în cazul stenturilor pe vase cu diametru mic. Este estimat în acest sens că în funcție de tipul și dimensiunea vasului stentat, între 25% și 50% din aria cuprinsă în interiorul stentului nu poate fi vizualizată cu o acuratețe corespunzătoare. Din acest punct de vedere sensibilitatea CT în detectarea restenozelor în stent nu depășește 50%, în timp ce pentru restul arborelui coronarian aceasta este cuprinsă între 85% și 95%. Cu toate acestea, angiografia CT poate fi utilizată în evaluarea stenturilor localizate la nivelul vaselor mari, cum ar fi trunchiul arterei coronare stângi, sau a grefoanelor de by-pass. Atât grefele de by-pass arterial cât și cele de tip venos pot fi evaluate prin angiografie CT cu o mare acuratețe. Având în vedere că grefele de by-pass au un diametru relativ mare și sunt puțin afectate de mișcările cardiace, sensibilitatea raportată pentru detectarea obstrucțiilor de by-pass ajunge la 97% în timp ce pentru detectarea stenozelor de by-pass la 90%, sensibilitate mai mare pentru grefoanele venoase comparativ cu cele arteriale, care prezintă de obicei un calibru mai mic, respectiv mai multe clipsuri vasculare care pot conduce la apariția de artefacte.

Datorită acestor multiple aplicații precum și complexității informațiilor furnizate, Angiografia CT coronariană rămâne o tehnică imagistică neinvazivă de neînlocuit în algoritmul modern de management a pacientului cu sindrom coronarian cronic.

### Bibliografie selectivă

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsson T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai S, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Jeroen J. Bax. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal (2020) 41, 407-477.
2. Achenbach S. Technology of cardiac computed tomography. ESC CardioMed (3 ed.) Edited by Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW. Oxford University Press 2018 DOI: 10.1093/med/9780198784906.003.0112
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carrer S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J; Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37(3):267-315.
4. Leipsic J, Abbata S, Achenbach S, Cury R, Earls JP, Mancini GJ, Nieman, K, Pontone G, Raff GL. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. J Cardiovasc Comput Tomogr 2014;8(5):342-58.
5. Maurovich-Horvat P. Coronary computed tomography angiography: imaging of coronary atherosclerotic plaque. ESC CardioMed (3 ed.) Edited by Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW. Oxford University Press 2018 DOI: 10.1093/med/9780198784906.003.0115
6. Conte E, Sonck J, Mushtaq S, Collet C, Mizukami T, Barbato E, Tanzilli A, Nicoli F, De Bruyne B, Andreini D. FFR CT and CT perfusion: A review on the evaluation of functional impact of coronary artery stenosis by cardiac CT. Int J Cardiol. 2020; 300:289-296.
7. Pontone G, Guaricci AI, Palmer SC, Andreini D, Verdecchia M, Fusini L, Lorenzoni V, Guglielmo M, Muscogiuri G, Baggiano A, Rabbat MG, Cademartiri F, Strippoli GF. Diagnostic performance of non-invasive imaging for stable coronary artery disease: A meta-analysis. Int J Cardiol. 2020;300:276-281.



# MIOCARDITA ACUTĂ – O OCAZIE PENTRU A DIAGNOSTICA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENĂ

Sebastian Onciul<sup>1</sup>, Ruxandra Jurcuț<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrul Medical Emerald, București

<sup>2</sup>Centrul de Expertiză pentru Boli Cardiovasculare Genetice, Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare, București

CONFORM PARADIGMEI CLASICE, MIOCARDITA ACUTĂ ȘI CARDIOMIOPATIA EREDITARĂ SUNT DOUĂ ENTITĂȚI ABSOLUT DISTINCTE, BINE DIFERENȚIATE CONCEPTUAL DIN PUNCT DE VEDERE AL ETIOLOGIEI, ANATOMIEI PATOLOGICE, PREZENTĂRII CLINICE/PARACLINICE, AL TRATAMENTULUI ȘI DESIGUR AL PROGNOSTICULUI.

**T**otuși, datele recente ne arată că cele două patologii se pot confunda în unele cazuri, în sensul că la unii dintre pacienți, cardiomiopatia aritmogenă (CA) se poate prezenta clinic cu tablou de miocardită acută.(1)(4) În aceste cazuri, istoricul familial și anumite detalii imagistice pe care le vom expune în continuare, pot sugera faptul că sub tabloul clinic similar miocarditei se ascunde de fapt o CA. Rezonanța magnetică cardiacă (RMC) și testarea genetică pot conduce cu succes la diagnosticul precoce al CA, ceea ce se va traduce într-un prognostic mai bun pentru pacient.

## MIOCARDITA VERSUS CARDIOMIOPATIA ARITMOGENĂ

Miocardita este o inflamație a miocardului, de obicei de cauză virală. Pe de altă parte, cardiomiopatia aritmogenă este o afecțiune primară a miocardului cauzată de defecte genetice la nivelul genelor ce codează proteine structurale miocardice.(3)

Histopatologic, episodul acut de miocardită se caracterizează prin necroză miocardiocitară, edem intra- și extracelular și infiltrat limfocitar nespecific. Vindecarea miocarditei acute constă în retragerea edemului și a infiltratului limfocitar, cu *restitutio in integrum* sau cu înlocuirea miocardului necrotic cu cicatrici fibrotice.

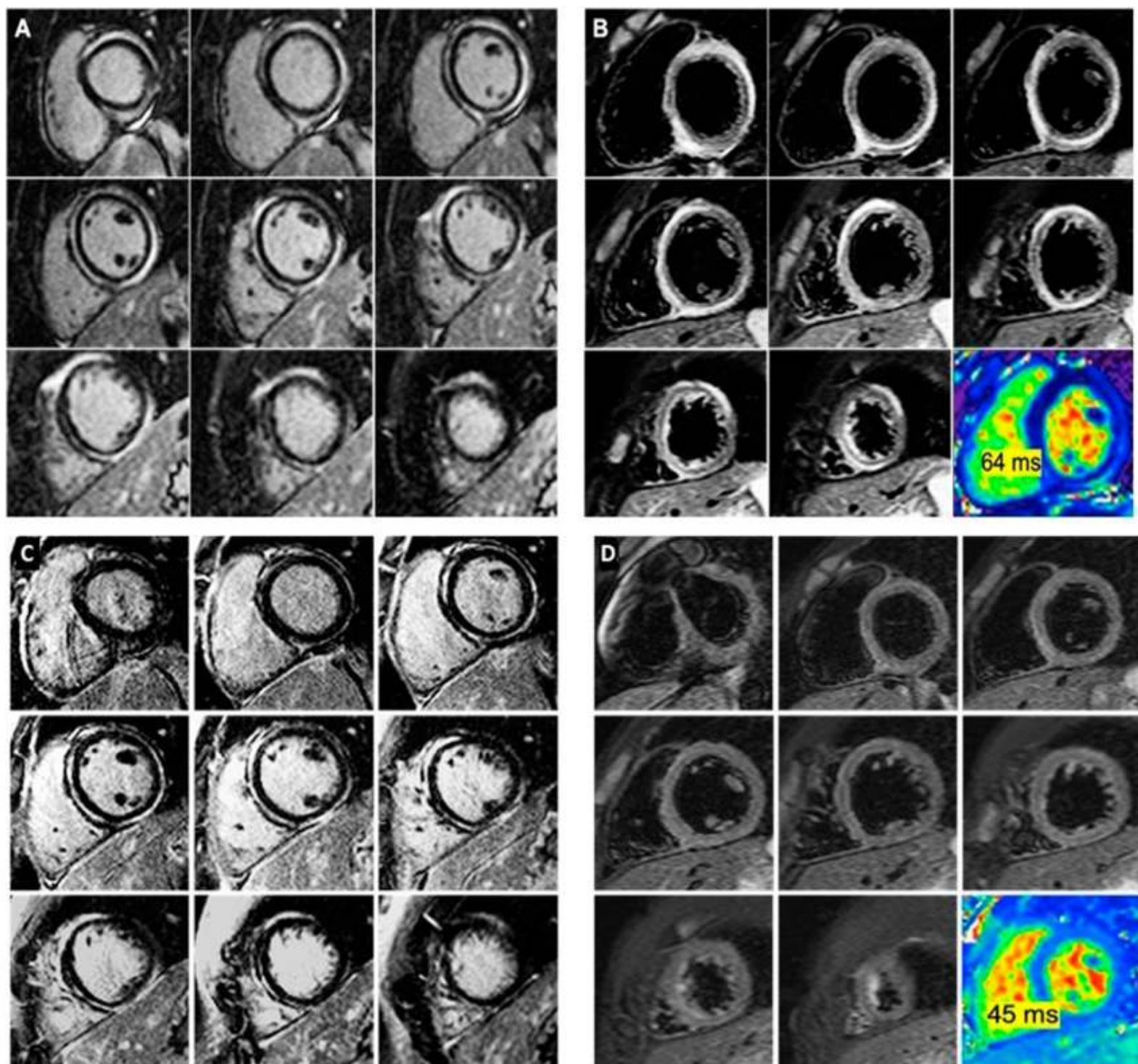
Prin comparație, CA se caracterizează prin necroza miocardiocitelor și înlocuirea acestor cu țesut fibro-adipos.(3)

Totuși, deși atât miocardita cât și CA evoluează cu necroză miocardiocitară, ele diferă prin factorul precipitant al necrozei. Astfel, necroza din miocardită este declanșată frecvent de un factor infecțios sau toxic. În schimb, necroza

miocitară din CA este cauzată de o deficiență a proteinelor structurale miocardice de cauză genetică. O mare parte dintre CA sunt cauzate de mutații în genele desmozomale (desmocolina, desmogleina, desmoplakina, plakoglobina, plakofilina).(3) Desmozomii sunt structuri intercelulare, care asigură atât legătura fizică dar și cea informatională

între celulele învecinate. Astfel, de buna funcționare a desmozomilor depinde arhitectura și rezistența tisulară. Disfuncția desmozomilor rezultă în întreruperea comunicării intercelulare și apoptoza miocardiocitară.

## CARDIOMIOPATIA ARITMOGENĂ



**Figura 1.** Rezonanță magnetică cardiovasculară cu contrast la momentul episodului de durere toracică acută (A și B) și după 5 luni de urmărire (C și D) la un pacient cu cardiomiopatie aritmogenă secundară unei mutații în gena desmoplakinei. A. Imagini de captare tardivă de Gadoliniu care arată cicatrice circumferențială, subepicardică, cu aspect ring-like la nivelul ventriculului stâng, de la bază până la apex. B. Secțiunile corespunzătoare în secvență T2 ce pun în evidență arii de hipersemnal T2 sugestive pentru edem miocardic cu topografie similară cicatricii. Harta T2 arată valori crescute ale T2 (64 ms) sugestive de asemenea pentru edem miocardic. C. Secvența de captare tardivă de Gadoliniu pune în evidență cicatrice circumferențială, subepicardică ring-like, cu aceeași extensie la nivelul ventriculului stâng ca la examinarea inițială. D. Secțiunile corespunzătoare în secvență T2 evidențiază de această dată semnal T2 omogen, sugerând absența edemului miocardic. Harta T2 corespunzătoare în ax scurt arată valori normale ale T2 (45 ms). Reprodus după: Pătru AE et al. Acute Myocarditis-Like Episode in a Curly-Haired Young Boy—Red Flags for Familial Arrhythmogenic Cardiomyopathy. Diagnostics 2020



## POATE EVOLUA CU EPISOADE DE „MIOCARDITĂ“

Dat fiind că desmozomii asigură rezistența tisulară, disfuncția lor devine manifestă în condiții de stres hemodinamic crescut.

Există dovezi care arată că stresul hemodinamic indus de efortul fizic intens rezultă în necroză miocardiocitară prin depășirea capacității desmozomilor mutanți de a menține legăturile intercelulare.(2) Drept urmare, CA are o evoluție mai severă la sportivii de performanță comparativ cu indivizii care nu practică sport.

Datele recente arată că în CA, necroza miocitară se produce în pusee intercalate de perioade de acalmie.(2)(4) Aceste pusee acute pot fi precipitate de efort fizic intens. Desigur, ca orice necroză miocitară, și necroza indusă de efort în CA se însoțește de edem și infiltrat inflamator. Astfel, este ușor de înțeles de ce astfel de episoade necrotice pot avea un tablou clinic similar cu o miocardită (durere toracică, modificări electrice, dinamică enzimatică sugestivă pentru necroză miocardică).

## FENOTIPUL IMAGISTIC AL CARDIOMIOPATIEI ARITMOGENE

În CA înlocuirea fibro-adipoasă a miocardiocitelor poate apărea izolat la nivelul unuia dintre cei 2 ventriculi, sau poate apărea simultan la nivelul ambilor ventriculi.(3) În contextul discuției de față, despre posibila confuzie între CA și miocardită, notăm faptul că afectarea ventriculului stâng este frecvent întâlnită în CA, fie izolat, fie sub forma biventriculară.

Ecografic, formele de CA cu afectare a ventriculului drept pot fi diagnosticate prin aspectul tipic de dilatație a ventriculului drept cu tulburări de cinetică regională localizate în mod tipic în zona imediat subtricuspidiană și/sau la nivelul tractului de ejeție al ventriculului drept.

În ceea ce privește afectarea VS, din experiența noastră, aceasta este dificil de pus în evidență prin intermediul ecocardiografiei. În mod caracteristic, CA izolată de VS evoluează o perioadă îndelungată cu păstrarea dimensiunilor normale ale VS precum și a fracției de ejeție, în ciuda fibrozei

miocardice extensive (figura 1). Această caracteristică fenotipică, face ca de multe ori diagnosticul ecocardiografic al CA izolate a VS să fie practic imposibil.

RMC permite vizualizarea cu acuratețe a tuturor pereților VD indiferent de constituția pacientului. În plus, examinarea RMC este standardul de aur pentru măsurarea volumelor și fracției de ejeție biventriculare. Totuși, avantajul suprem al RMC constă în capacitatea sa de caracterizare tisulară, ceea ce în contextul CA se traduce prin posibilitatea de a diferenția miocardul sănătos de țesutul fibro-adipos de înlocuire – caracteristica histologică a CA.

Aspectul RMC al CA izolate de VS constă în fibroză subepicardică de multe ori extensivă, circumferențială, cu dispunere de tip *ring-like* (figura 1). Subliniem faptul că, deși înlocuirea fibro-adipoasă poate fi impresionantă ca întindere, contractilitatea VS rămâne neafectată pentru perioade lungi de timp.

## CAPCANA IMAGISTICĂ A MIOCARDITEI ACUTE

Tocmai dispunerea subepicardică a fibrozei miocardice în ambele patologii creează premisele confuziei CA cu miocardita acută. Aspectul RMC al acesteia din urmă constă în fibroză miocardică focală situată subepicardic, deși de multe ori dispunerea fibrozei este parcellară, pătată, insulară, și mai puțin în plaje fibrotice conti-

nue așa cum se întâlnește în CA izolată a VS (figura 2).

Menționăm faptul că diagnosticul diferențial între cele două entități nu poate fi tranșat cu certitudine de prezența sau absența edemului miocardic. Acesta poate fi decelat în fazele precoce ale miocarditei virale, dar la fel de bine se întâlnește în puseele acute de necroză miocardiocitară din cadrul evoluției naturale a CA.(2)

În figura 1 prezentăm imaginile de RMC de la un pacient în vârstă de 16 ani care s-a prezentat cu tablou clinic de miocardită debutat după un efort fizic intens.(4) Examenul RMC a pus în evidență un VS ușor dilatat, cu funcție sistolică ușor afectată (fracție de ejeție 53%). Ventriculul drept avea dimensiuni și funcție sistolică normală, fără tulburări de cinetică regională. Caracterizarea tisulară a pus în evidență importanța fibrozei miocardice subepicardice circumferențială (*ring-like*) extinsă de la baza către apexul VS (figura 1A) precum și edem miocardic suprapus zonelor de fibroză sugerând un grad de necroză miocardiocitară recentă (figura 1B). Testarea genetică ulterioară a pus în evidență o mutație non-sense în gena desmoplakinei. Reevaluarea RMC după 5 luni arătat remisia cvasitotală a edemului miocardic (figura 1D) cu persistența cicatricii miocardice subepicardice (figura C).

Acest caz este ilustrativ pentru posibila confuzie care se poate produce între o miocardită acută și o CA, datorită suprapunerii fenotipurilor imagistice până la un punct.

Atât miocardita cât și CA se pot exprima cu cicatrice și edem localizate subepicardic. Totuși, în CA fibroza subepicardică este extensivă, continuă, circumferențială, în timp ce în miocardita acută fibroza este parcellară, pătată, insulară (figura 2).

Rămâne ca în viitor tehnicile de mapping RM să-și demonstreze puterea lor de diferențiere între cele două patologii, prin capacitatea lor de identificare a componentei lipidice din înlocuirea fibro-adipoasă.

## PERSPECTIVA PRACTICĂ

Considerațiile de mai sus atrag atenția asupra faptului că o parte dintre sindroamele clinice de tip miocardită pot reprezenta de fapt expresia clinică a unei CA. Totuși, majoritatea miocarditelor întâlnite în practica clinică reprezintă forma clasică de afectare miocardică virală. Provocarea pentru clinician este de a distinge între cele două entități, respectiv să selecteze din populația de pacienți cu tablou clinic de miocardită, pe acei pacienți care au o probabilitate mai mare de cardiomiopatie ereditară, și care, din acest motiv, trebuie să beneficieze de testare genetică. În prezent, clinicianul se poate ajuta pe de o parte de indicii provenite din istoricul familial al pacientului și pe de altă parte de indicii oferite de fenotipul imagistic la RMC.

În ceea ce privește istoricul familial, o abordare foarte simplă ar fi ca toți pacienții cu mi-

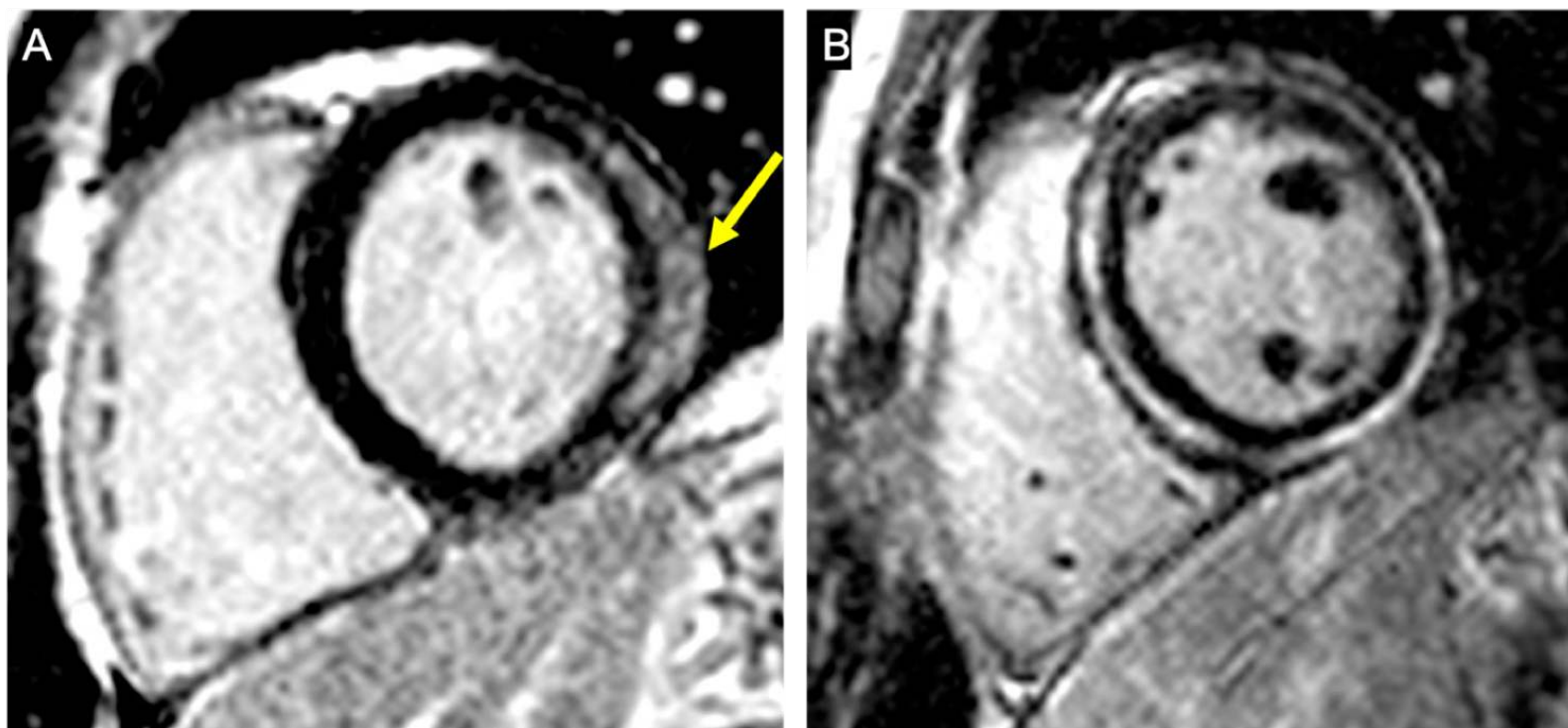
ocardită care au istoric familial de cardiomiopatie sau moarte subită cardiacă să beneficieze de screening genetic.

De asemenea, toți pacienții care prezintă un fenotip RMC de fibroză subepicardică de tip *ring-like* la nivelul ventriculului stâng, cu sau fără afectare de ventricul drept, să beneficieze de asemenea de testare genetică.

Astfel, RMC devine o tehnică valoroasă nu numai pentru confirmarea diagnosticului de miocardită și stratificarea prognosticului acesteia, dar și pentru identificarea fenotipurilor sugestive pentru o cardiomiopatie ereditară.

## Bibliografie

1. Piriou N, Marteau L, Kyndt F, Serfaty JM, Toquet C, Le Gloan L, et al. Familial screening in case of acute myocarditis reveals inherited arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathies. *ESC Hear Fail*. 2020 Aug;7(4):1520–33.
2. Martins D, Ovaert C, Khraiche D, Boddaert N, Bonnet D, Raimondi F. Myocardial inflammation detected by cardiac MRI in Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A paediatric case series. *Int J Cardiol*. 2018 Nov;271:81–6.
3. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J [Internet]*. 2019 Oct 21;41(14):1414–29. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz669>
4. Martins D, Ovaert C, Khraiche D, Boddaert N, Bonnet D, Raimondi F. Myocardial inflammation detected by cardiac MRI in Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A paediatric case series. *Int J Cardiol*. 2018 Nov;271:81–6.



**Figura 2.** Rezonanță magnetică cardiovasculară – secțiuni ax scurt în secvență de captare tardivă de Gadolinii la un pacient cu miocardită acută (A.) și respectiv la un pacient cu cardiomiopatie aritmogenă (CA) secundară unei mutații în gena desmoplakinei (B.). În cazul pacientului cu miocardită acută se observă cicatrice subepicardică localizate la nivelul pereților lateral și infero-lateral (săgeata galbenă). În schimb, în cazul pacientului cu CA se observă cicatrice subepicardică extensivă, circumferențială (*ring-like*) la nivelul ventriculului stâng. Ambii pacienți prezentau zone de hipersemnal în secvențele T2, sugestive de edem miocardic (imaginile nu sunt prezentate).



# PROGRAMUL DE STUDII CLINICE DAPA CARE

**P**lecând de la aceste realități, a fost implementat **DAPA CARE**, un program amplu de cercetare clinică a inhibitorului SGLT2 - dapagliflozin, realizat de compania AstraZeneca, pentru o mai bună înțelegere a beneficiilor metabolice, CV și renale ale acestei molecule.

Acest program include un număr de 31.000 pacienți, cu sau fără DZ2, în diferite stadii ale bolilor renale sau CV, înrolați în studii clinice randomizate (DECLARE, DETERMINE, DAPA-HF, DELIVER, DELIGHT, DAPA-CKD și DAPAMECH). Pentru a avea o viziune și mai largă asupra efectelor, programul include și un studiu observațional multinațional, care a implicat 4 milioane de persoane cu DZ2 (CVD REAL).

**DECLARE-TIMI 58** (*Multicentre Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of CV Events*)<sup>5</sup> a fost cel mai mare studiu cu obiectiv CV efectuat cu un inhibitor SGLT2, la un număr de 17.160 pacienți cu DZ2, dintre care aproximativ 60% erau fără boală cardiovasculară documentată. Acești pacienți au primit dapagliflozin sau placebo timp de 4,5 ani în medie, obținându-se o scădere semnificativă cu 17% (HR 0,83; 95% CI, 0,73-0,95; p=0,005) a obiectivului primar compozit (spitalizare pentru IC/deces de cauză CV) și cu 27% (HR 0,73; 95% CI, 0,61-0,88; p<0,001) a spitalizării pentru IC. Analiza pe subgrupuri a arătat că dapagliflozin a prevenit spitalizările pentru IC, indiferent dacă pacientul avea sau nu antecedente de boală CV aterosclerotică sau de IC. La pacienții cu DZ2 și IM în antecedente, dapagliflozin a redus cu 16% (HR 0,84, 95% CI, 0,72-0,99) riscul de evenimente adverse CV majore (MACE).

**DAPA-HF** (*Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure*)<sup>6</sup> a înrolat 4.744 pacienți cu IC clasele NYHA II-IV, cu FEVS ≤40%, cu sau fără DZ2 (45% dintre pacienți aveau DZ2). După 1,5 ani de tratament, pacienții din grupul dapagliflozin au prezentat o reducere cu 26% (HR 0,74; 95% CI, 0,65-0,85; P = 0,00001) a obiectivului primar compozit – timpul până la primul eveniment de deces de cauză CV/ spitalizare pentru IC/ vizită de urgență pentru IC necesitând administrare intravenoasă

LA NIVEL GLOBAL SUNT 64 MILIOANE PERSOANE CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ (IC)<sup>1</sup>, 700 MILIOANE DE PERSOANE CU BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI (BCR)<sup>2</sup> ȘI 422 MILIOANE DE PERSOANE CU DIABET ZAHARAT<sup>3</sup>. AFECȚIUNILE CARDIO-RENALE SUNT PRIMA ȘI CEA MAI FRECVENTĂ COMORBIDITATE LA PERSOANELE CU DIABET ZAHARAT DE TIP 2 (DZ2)<sup>4</sup>, ASTFEL CĂ SE VORBEȘTE TOT MAI DES DESPRE CONTINUUMUL CARDIO-RENO-METABOLIC, ÎN CARE TREBUIE ABORDATE TOATE CELE TREI COMPONENTE.

a medicației. Efectul a fost același, indiferent de prezența sau nu a DZ2 la momentul inițial, confirmând beneficiile dapagliflozin la o populație cu IC cu sau fără DZ2. În ansamblu, tratamentul cu dapagliflozin a dus la o reducere cu 30% a spitalizărilor pentru IC (HR, 0,70; 95% CI, 0,59-0,83) și a decesului de cauză CV cu 18% (HR, 0,82; 95% CI, 0,69-0,98). În plus, pacienții tratați cu dapagliflozin au avut o ameliorare semnificativă a scorului KCCQ privind simptomele de IC.

O ameliorare semnificativă a simptomelor la pacienți cu IC și FE scăzută (cu sau fără DZ2), după doar 12 săptămâni de tratament, a fost re-confirmată de altfel pentru dapagliflozin și în studiul **DEFINE-HF** (*Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Patients With Heart Failure*)<sup>7</sup>, în care acest efect a fost unul din obiectivele primare pre-specificate. Studiul e evaluat efectele dapagliflozin asupra simptomelor și biomarkerilor la pacienții cu IC.

**DELIVER** (*Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure*)<sup>8</sup> este un studiu clinic randomizat, ce a înrolat deja 4.700 pacienți, pentru evaluarea efectului dapagliflozin în reducerea decesului CV sau agravării IC la pacienți cu IC cu FE păstrată. Se estimează că studiul va fi finalizat în iunie 2021.

**DAPA-CKD** (*Study to Evaluate of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with CKD*)<sup>9</sup> este un studiu clinic randomizat, ce a evaluat impactul dapagliflozin asupra evenimentelor CV și renale la pacienții cu BCR, cu sau fără DZ2. Studiul s-a oprit mai devreme decât era planificat, datorită beneficiilor observate în grupul tratat cu dapagliflozin („eficiență covârșitoare”). Obiectivul primar al studiului este unul compozit, constituit din scăderea susținută cu ≥50% a ratei estimate de filtrare glomerulară, boală renală în stadiu terminal, deces de cauză CV sau renală. Dapagliflozin a demonstrat o reducere cu 39% (HR 0,61; 95% CI, 0,51-0,72, p= 0,000000028) a acestui obiectiv primar, fiind primul iSGLT2 care demonstrează beneficii semnificative la pacienții cu BCR, într-un studiu care a inclus pacienți cu sau fără DZ2. Aceste beneficii au fost observate în toate subgrupurile analizate (pacienți cu sau fără DZ2, indiferent de vârstă, sex, valoarea RFG la înrolare etc.).

**DELIGHT** (*A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin With and Without Saxagliptin on Albuminuria, and to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Saxagliptin on HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes and CKD*)<sup>10</sup> este un studiu exploratoriu, care a demonstrat beneficiile dapagliflozin și dapagliflozin în asociere cu saxagliptin (în termeni de reducerea a HbA1c și a albuminuriei) la pacienții cu DZ2 și BCR și albuminurie, tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu sartani.

**CVD-REAL** (*Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors*)<sup>11</sup> și **CVD-REAL Nordic** (*Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: a multinational observational analysis*)<sup>12</sup> sunt stu-

dii observaționale în care au fost comparați, în viața reală, pacienți care au primit tratament cu iSGLT2 cu pacienți care au primit altă medicație antidiabetică. Studiul CVD-REAL s-a desfășurat în SUA, Germania, Suedia, Norvegia, Danemarca, Marea Britanie, iar CVD-REAL 2<sup>13</sup> în Coreea de Sud, Japonia, Singapore, Israel, Australia și Canada. Pacienții tratați cu iSGLT2 au avut un risc semnificativ mai mic de evenimente CV comparativ cu cei tratați cu alte medicamente antidiabetice, incluzând decesul de cauză CV, IC și evenimentele tromboembolice. CVD REAL Nordic a comparat administrarea de dapagliflozin (cel mai folosit iSGLT2 în țările nordice) cu cea de inhibitori DPP4; 23% dintre pacienții incluși în studiu aveau boală CV. Comparativ cu iDPP4, dapagliflozin a determinat reduceri semnificative ale riscului de spitalizare pentru IC (cu 38%), de MACE (cu 21%) și a mortalității generale (cu 56%).

Programul **DAPA-MECH**<sup>14</sup> cuprinde mai multe studii mecaniciste (**PRESERVED-HF**, **DAPA-SALT**, **DAPA-CARD**, **DEFINE-HF**, **DAPA-MAAST** și **DIAMOND**), realizate pentru o mai bună înțelegere a mecanismelor care stau la baza beneficiilor CV și renale ale dapagliflozin.

Programul **DAPA CARE** reprezintă un pas important în demersul nostru științific, contribuind la o abordare multidirecțională cu un singur obiectiv: îmbunătățirea calității vieții pacienților. De aceea, plecând de la informațiile oferite aceste studii, a fost demarat recent **DARE-19** (*Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients With COVID-19*), care evaluează potențialul efect al dapagliflozin în reducerea progresiei bolii, a complicațiilor și mortalității de orice cauză la pacienții cu risc înalt, spitalizați pentru COVID-19 și care au nevoie de administrare de oxigen.<sup>15</sup> Evident, așteptăm cu interes rezultatele...

RO-7124/10.2020

## Referințe:

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators; Lancet 2017; 390(10100):1211-59
2. WHO. Global Report on Diabetes. Last accessed on April 2018
3. ISN Global Kidney Health Atlas. Last accessed on March 2018
4. Birkeland KI et al. Presented at: EASD 2019; 16-20 Sep 2019 Barcelona, Spania
5. SD Wiviott et al, N Engl J Med, 2019, 380(4):347-357
6. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. Eur J Heart Fail.2019;21:665-675
7. ME. Nassif et al, Circulation 2019
8. D. Williams, M. Evans, Diabetes Ther 2020
9. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; Aug 29 – Sep 1, 2020
10. C. Pollock et al, Lancet Diabet Endocrinol 2019
11. M. Cavender et al, J Am Coll Cardio 2018
12. K. Birkeland et al, Lancet Diabetes Endocrinol 2019
13. M. Kosiborov et al, J Am Coll Cardio 2018
14. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03030235> Last accessed on Oct 2020
15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350593?term=dare-19&draw=2&rank=1> Last accessed on Oct 2020



## IECA + BCC + diuretic

Utilizarea dozelor mari  
ale tratamentului anterior  
sau ale triplei combinații<sup>1</sup>

**CO-AMLESSA®**  
perindopril, indapamidă și amlodipină

## IECA + diuretic

De preferat în caz de:

- ✓ Microalbuminurie<sup>2</sup>
- ✓ Neuropatie<sup>2</sup>
- ✓ Insuficiență cardiacă<sup>1</sup>
- ✓ Diabet zaharat<sup>3</sup>
- ✓ Osteoporoză<sup>4</sup>

**CO-PRENESSA®**  
perindopril/indapamidă

## Monoterapie

De preferat în caz de<sup>(1)</sup>:

- ✓ Hipertensiune arterială gradul 1  
cu risc scăzut (TAS <150 mm Hg)
- ✓ TA cu risc normal-ridicat
- ✓ Pacienți vârstnici

**PRENESSA®**  
perindopril

Dacă  
tensiunea  
arterială este  
încă  
necontrolată<sup>1</sup>

GRAD  
3.

180<sup>TAS</sup>  
mmHg  
110<sup>TAD</sup>  
mmHg

GRAD  
2.

160<sup>TAS</sup>  
mmHg  
100<sup>TAD</sup>  
mmHg

GRAD  
1.

140<sup>TAS</sup>  
mmHg  
90<sup>TAD</sup>  
mmHg

TA  
normal-  
înalță

130<sup>TAS</sup>  
mmHg  
85<sup>TAD</sup>  
mmHg

Combinațiile în doză fixă –  
opțiuni de tratament  
în managementul HTA,  
recomandate de  
Ghidurile ESC/ESH 2018

## IECA + BCC

De preferat în caz de:

- ✓ Ateroscleroză
- ✓ Sindrom metabolic
- ✓ Hipertrofie ventriculară stângă
- ✓ Angină pectorală
- ✓ Boală arterială periferică

**AMLESSA®**  
perindopril/amlodipină

Terapie  
combinată

**CO-PRENESSA®**  
perindopril/indapamidă  
sau

**AMLESSA®**  
perindopril/amlodipină

### Referințe:

1. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal [internet]. 2018 [cited 2018 Aug 27];ehy339. Available from <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehy339/5079119#>. 2. Vertkin A, Skotnikov AS, Chizhova YV. Kidney failure in patients with AH and high CV risk. A study of dose-dependent nephroprotective effects of perindopril and its combination with indapamide. (A. Л. Верткин, А. С. Скотников, Е. В. Чижова. Нефропротективный эффект комбинации периндоприла с индапамидом у пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском. Амбулаторный прием/Т. 3. Farsang C. Efficacy and tolerability of fixed-dose combination of perindopril/indapamide in type 2 diabetes mellitus: PICASSO trial. Adv Ther. 2014;31(3): 333-44. 4. Peters R et al. The effect of treatment based on a diuretic (indapamide)/ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). Age and Ageing 2010;39(5):609-616. 5. RCP Prenessa, Co-Prenessa, Amlessa, Co-Amlessa

Pentru mai multe informații vă rugăm contactați:



# ATEROSCLEROZA CORONARIANĂ: DE LA MIT LA REALITATE

Silviu STANCIU, Adriana ROȘCA

Spitalul Universitar de Urgență Militar Central "Carol Davila"

În prezent, se acceptă că boala aterosclerotică coronariană necesită un algoritm complex de evaluare și de tratament, fiind definită ca un proces inflamator sistemic activ, în care lipidele circulante joacă un rol esențial, în principal prin fracțiunea LDL-colesterol (LDL-c). Plecând de la realitatea că reprezintă principala cauză de evenimente cardiovasculare, managementul aterosclerozei dă naștere unor mituri, pe care, fără să le recunoaștem ca atare de-a lungul timpului în practica noastră, le construim și le demontăm odată cu acumularea de noi dovezi.

În acest articol încercăm să identificăm o serie de astfel de „mituri” care au influențat sau încă mai influențează abordarea terapeutică în relația LDL-colesterol- ateroscleroză coronariană, pledând pentru importanța controlului factorilor de risc pe termen lung, în special pentru modularea profilului lipidic la noile ținte terapeutice, ca modalitate reală și cost-eficientă dovedită în reducerea mortalității de cauză cardiovasculară.

## BOALA CORONARIANĂ OBSTRUCTIVĂ VS NON-OBSTRUCTIVĂ

**Mit:** Leziunile „semnificative” hemodinamic, definite ca stenoze  $\geq 50\%$ , necesită o abordare terapeutică mai energică decât stenozele non-obstructive identificate la un pacient cu indicație de explorare a anatomiei coronariene (angioCT, coronarografie). Resursele sistemelor de sănătate ar trebui direcționate către revascularizarea leziunilor semnificative, în timp ce pacienții cu stenoze coronariene non-obstructive nu reprezintă o urgență terapeutică.

**Realitate:** Majoritatea evenimentelor coronariene acute survin în prezența stenozelor  $<50\%$ , considerate nesemnificative hemodinamic și fac parte din categoria bolii coronariene non-obstructive. Astfel, concentrându-ne activitatea pe tratamentul leziunilor coronariene „semnificative”, pierdem din vedere majoritatea pacienților care sunt la risc de evenimente cardiovasculare acute<sup>[1]</sup>. Astfel, intervenția precoce medicamentasă la nivelul leziunilor aterosclerotice non-obstructive se traduce în practică în reducerea riscului de evenimente cardiovascular majore.

## ISCHEMIE INDUCTIBILĂ VS ÎNCĂRCARE ATEROSCLEROTICĂ

**Mit:** Testele de ischemie inductibilă identifică leziunile aterosclerotice semnificative, având un rol esențial în decizia terapeutică în sindroamele coronariene cronice. Abordarea invazivă după un test de ischemie pozitiv duce la revascularizarea leziunilor semnificative și scade riscul de evenimente cardiovasculare viitoare, scăzând în timp costurile asociate îngrijirii acestor pacienți.

**Realitate:** Testele de ischemie inductibilă au la bază principiul de creștere a necesarului de oxigen la nivelul miocardului, identificând zonele de miocard în care aportul de oxigen devine insuficient în condiții de stress. Pentru a obține un test pozitiv, placa de aterom trebuie să producă o leziune stenotică semnificativă din punct de vedere hemodinamic, astfel încât testele de stress nu reușesc să identifice plăcile de aterom non-obstructive. În studiul PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain), 78% dintre testele de stress efectuate au fost negative, în timp ce doar 33% dintre rezultatele la angio-CT au fost în limite normale. Astfel, acest studiu a demonstrat că 77% dintre infarctele și decesele de cauză cardiovasculară au avut loc la pacienți ce prezentau stenoze coronariene  $< 50\%$  la diagnostic<sup>[2]</sup>. Studiile din ultimii ani au arătat că riscul de deces de cauză cardiovasculară este direct proporțional cu încărcarea aterosclerotică, între cele două existând o relație liniară continuă, nemodificată de gradul stenozelor realizate de plăcile identificate<sup>[1,4]</sup>. Altfel spus, cu cât numărul plăcilor de aterom este mai mare, cu atât riscul de deces cardiovascular este mai mare, indiferent de gradul stenozelor realizate de aceste plăci. Încărcarea aterosclerotică poate fi apreciată printr-o abordare imagistică multimodală, incluzând investigații non-invazive anatomice ca angio-CT, testele de ischemie inductibilă identificând doar acele leziuni severe, dar localizate, produse de procesul de ateroscleroză aflat într-o fază avansată.

Identificarea leziunilor aterosclerotice prin CT coronarian (scor de calciu, angio-CT) permite formularea precoce a diagnosticului de boală aterosclerotică coronariană cât și o abordare terapeutică timpurie și intensificată a bolii aterosclerotice.

## PLACĂ VULNERABILĂ VS ACTIVITATEA BOLII

**Mit:** Identificarea plăcilor vulnerabile poate duce la stabilizarea lor printr-o terapie țintită și la prevenirea evenimentelor cardiovasculare acute ce ar rezulta din ruptura unor astfel de plăci. Plăcile vulnerabile sunt acele plăci de aterom cu un conținut bogat în lipide, fiind acoperite de o membrană subțire, fibroasă („fibrous cap”), care se poate rupe în condițiile de stress hemodinamic, specifice regiunilor care favorizează în general formarea plăcilor de aterom<sup>[3]</sup>.

**Realitate:** Studiile anatomopatologice au arătat că fiecare placă de aterom e vulnerabilă de mai multe ori în evoluția ei spre stabilizare și totuși, riscul ca ea să producă un eveniment cardiovascular acut este foarte mic<sup>[1]</sup>. Cu alte cuvinte, plăcile de aterom se rup și suferă eroziuni frecvent, însă doar în anumite condiții are loc tromboza locală și declanșarea unui eveniment clinic acut. Pe de altă parte, această descoperire ne ajută să înțelegem de ce încărcarea aterosclerotică este în

relație liniară direct proporțională cu riscul de deces cardiovascular, indiferent de gradul stenozelor: cu cât numărul plăcilor de aterom este mai mare, cu atât se produc mai multe rupturi/eroziuni. Deși probabilitatea ca o ruptură a unei singure plăci să determine tromboza este foarte mică, printr-un efect cumulativ, probabilitatea producerii unei tromboze devine mult mai mare în prezența unui număr mare plăci care devin instabile. Așadar, rupturile și eroziunile plăcilor de aterom fac parte din procesul lor natural de evoluție, însă, ce anume determină evoluția lor?

Progresia plăcilor de aterom s-a asociat cu un risc mai mare de mortalitate în comparație cu plăcile ne-evolutive, însă mecanismele prin care acestea se produce nu sunt încă înțelese complet. Există dovezi clare că în prezența inflamației boala aterosclerotică este activă, inflamația favorizând formarea plăcilor de aterom, făcându-le mai puțin stabile și generând un status pro-trombotic<sup>[1,3,4]</sup>.

Pe lângă acest status pro-inflamator care poate fi identificat și tratat eficient în unele boli (ex. diabet, obezitate, infecții respiratorii), numeroase studii experimentale și observaționale au demonstrat că factorul principal în formarea plăcilor de aterom este depunerea de colesterol în peretele vascular, LDL-c reprezentând principala țintă terapeutică în practica medicală<sup>[5]</sup>.

## RELAȚIA DINTRE LDL-C ȘI ATEROSCLEROZA CORONARIANĂ

Multă vreme LDL-c a fost considerat mai degrabă un biomarker al procesului aterosclerotic decât un factor ce cauzează ateroscleroza, deși existau dovezi de ordin patogenetic, argumente din studiile clinice observaționale și randomizate intervenționale care au demonstrat rolul esențial al acestuia în inițierea și perpetuarea procesului aterosclerotic.

În 2017 Societatea Europeană de Ateroscleroză printr-o analiză riguroasă a evidențelor rezultate în principal din studiile epidemiologice observaționale, studiile randomizate de tip Mendelian (evaluarea riscului genetic) și studii randomizate intervenționale (evaluarea

eficacității terapiilor hipolipemiente) a statuat fără echivoc relația directă dintre LDL și apariția aterosclerozei<sup>[9]</sup>. De asemenea, se demonstrează ideea că această relație de cauzalitate este determinată de intensitatea expunerii (nivelul de LDL-c) și de efectul cumulativ al duratei expunerii, iar reducerea riscului absolut de evenimente cardiovasculare prin modularea LDLc depinde de riscul inițial calculat, nivelul de LDLc inițial (LDL bazal), reducerea în cifre absolute a LDL-c și durata terapiei hipocolesterolemizante<sup>[5,9]</sup>.

Trebuie amintită și etapa conceptuală în care s-a acreditat ideea că un nivel scăzut de HDL-colesterol ar putea fi responsabil de o creștere a evenimentelor cardiovasculare, mitul HDL-c crescut ca factor protector cardiovascular neavând în prezent încă un fundament științific solid<sup>[10]</sup>.

Astfel, după aproximativ 30 de ani de cercetări intense în domeniul aterosclerozei, reducerea LDL-c la nivele din ce în ce mai scăzute cu un beneficiu real tradus în practică prin scăderea semnificativă a morbi-mortalității cardiovasculare, devine o realitate clinică a momentului.

## ȚINTELE TERAPEUTICE ÎN TRATAMENTUL DISLIPIDEMIILOR: ÎN CĂUTAREA ADEVĂRULUI

Ghidul ESC din 2019 pentru managementul dislipidemiilor recomandă noi ținte terapeutice pentru LDL-colesterol, în funcție de riscul cardiovascular individual. Evaluând toți factorii de risc, pacienții pot fi încadrați în 4 categorii, fiecare dintre ele având un prag terapeutic pentru valorile serice ale LDL-C, stabilit în urma dovezilor din studii recente: risc foarte înalt (LDL-C  $<55$  mg/dl și condiția cumulativă de reducere cu 50% față de nivelul de pornire), risc înalt (LDL-C  $<70$  mg/dl și condiția cumulativă de reducere cu 50% față de nivelul de pornire), risc moderat (LDL-C  $<100$  mg/dl, clasă IIa A) și risc scăzut (LDL-C  $<116$  mg/dl, clasă IIb A)<sup>[5]</sup>.

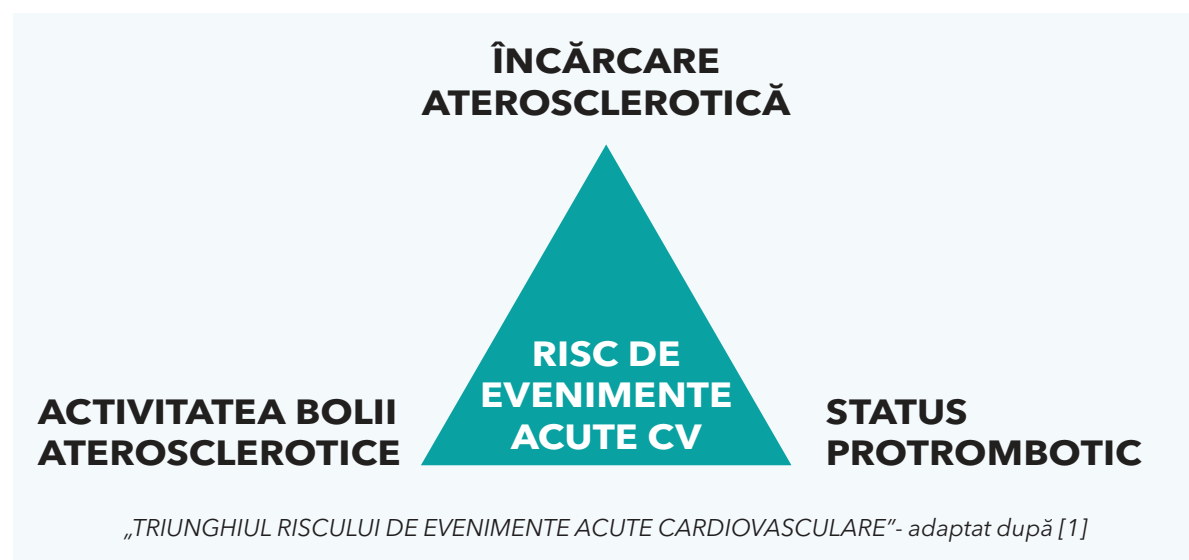
O țintă și mai joasă, LDL-C  $<40$  mg/dl, poate fi luată în considerare în prevenția secundară la pacienții care

experimentează un al doilea eveniment vascular în mai puțin de 2 ani de la evenimentul inițial, în timp ce se aflau în tratament cu doza maximă de statină (clasa IIb B)<sup>[5]</sup>.

Indiferent de grupul de risc al pacientului, măsurile terapeutice pornesc de la modificarea stilului de viață, a dietei și a factorilor de risc asociați. Dacă în prevenția primară inițierea terapiei farmacologice pentru controlul profilului lipidic poate fi temporizată, în așteptarea efectelor măsurilor generale igienico-dietetice, în prevenția secundară, deci la pacienții cu risc foarte înalt ca urmare a trecerii printr-un eveniment cardiovascular acut, tratamentul farmacologic este recomandat a fi inițiat indiferent de valorile LDL-C bazale, administrându-se statină în doză mare, în absența unui istoric de intoleranță (clasă I A)<sup>[5,6]</sup>.

Astfel, după un eveniment coronarian acut, scăderea cât mai rapidă și mai importantă a nivelelor serice ale LDL-C ( $\geq 50\%$  din valorile de bază și  $<55$  mg/dl) este încurajată, noul ghid recomandând mai puternic și mult mai precoce asocierea de medicamente hipolipemiente pentru a asigura controlul profilului lipidic. Așadar, după un sindrom coronarian acut vom reevalua profilul lipidic la 4-6 săptămâni de la începerea tratamentului cu doza maximă tolerată de statină. În cazul în care ținta LDL-C nu este atinsă la această primă reevaluare, ghidul recomandă asocierea de ezetimibe (clasă IB). În cazul în care pacientul se afla deja în tratament cu asocierea de doză maximă de statină și ezetimibe, iar la 4-6 săptămâni după SCA are valori serice ale LDL-C necontrolate, ghidul recomandă asocierea unui inhibitor de PCSK9 (clasă IB)<sup>[5]</sup>.

Istoricul inhibitorilor de PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) este marcat de o evoluție rapidă, de la aprobarea utilizării lor în 2015 la introducerea în noul ghid de management al dislipidemiilor cu clasă de indicație I, nivel de evidență B<sup>[5]</sup>. Dovezile provin din studii clinice randomizate cu zeci de mii de pacienți înrolați, demonstrând atât eficacitatea, cât și profilul de siguranță al acestor noi resurse terapeutice<sup>[7,8]</sup>.





## CONCLUZII.

În concluzie, în spatele unor ținte terapeutice din ce în ce mai stricte se află un adevăr pe care bunul simț clinic îl va recunoaște, dincolo de numerele și valorile care suferă periodic o schimbare în funcție de dovezile științifice acumulate. Adevărul este că modificarea țintelor terapeutice ne orientează către o re-evaluare mai frecventă a pacienților, intervenția precoce în ajustarea tratamentului hipolipemiant fiind parte din decizia terapeutică. Această abordare intensă și precoce duce la un management proactiv al pacienților la risc, mult mai eficient în scăderea numărului de evenimente cardiovasculare pe termen lung decât tratamentul centrat pe leziune, în cazurile de boală aterosclerotică avansată.

### Bibliografie:

1. Arbab-Zadeh A, Fuster V. From Detecting the Vulnerable Plaque to Managing the Vulnerable Patient. J Am Coll Cardiol 2019;74:1852-93
2. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, et al. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (prospective multicenter imaging study for evaluation of chest pain). Circulation 2017;135:2320-32
3. Krams R, Back M The ESC Textbook of Vascular Biology, Oxford University Press, 2017
4. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the vulnerable plaque - transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. J Am Coll Cardiol 2015;65:846-55
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Backer GDB, Delgado, Ference BA et al ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), European Heart Journal, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111-188
6. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020, Pages 407-477
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376:1713-22.
8. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med
9. Brian A. Ference, Henry N. Ginsberg et al. European Heart Journal, Volume 38, Issue 32, 21 August 2017, Pages 2459-2472, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>;
10. Gotto AM Jr, Brinton EA. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report and update. J Am Coll Cardiol 2004 Mar 3;43(5):717-24. doi: 10.1016/j.jacc.2003.08.061

În linia celor discutate mai sus este de remarcat un pas important înainte în opțiunile de tratament hipolipemiant disponibile și în țara noastră. De curând, a devenit accesibilă și pentru noi clasa inhibitorilor de PCSK9. În baza protocolului pe care-l puteți consulta mai jos, putem prescrie alirocumab și în România, acesta fiind compensat 100% printr-un contract cost/volum.

# PROTOCOL TERAPEUTIC CORESPUNZĂTOR POZIȚIEI NR. 284 COD (C10AX14): DCI ALIROCUMABUM

## I. INDICAȚII ȘI CRITERII DE INCLUDERE

Adulți (vârsta  $\geq 18$  ani) cu hipercolesterolemie primară familială heterozigotă și non-familială) și dislipidemie mixtă primară

Alirocumab este indicat la adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau cu dislipidemie mixtă, ca adjuvant la dietă:

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemiente la pacienți la care nu a fost posibilă obținerea valorilor țintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doza maximă tolerată, sau
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemiente la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

Diagnosticul de hipercolesterolemie și dislipidemie mixtă primară se confirmă după excluderea cauzelor secundare pe baza tabloului clinic și explorărilor paraclinice, după caz: deficit sever de insulină (profilul lipidic va fi reevaluat după optimizarea controlului glicemic), consum de alcool, sindrom nefrotic, boală cronică de rinichi în stadii avansate, hipotiroidism, ciroză biliară primitivă sau alte boli hepatice colestactice, utilizarea de medicamente cu potențial de inducere a unor dislipidemii secundare care se vor opri pentru excluderea lor drept cauză doar în măsura în care este posibil și bilanțul lipidic va fi reevaluat.

## II. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Doza inițială uzuală de alirocumab este de 75 mg, administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni. La pacienții care necesită scăderi mai ample ale valorii LDL-colesterolului ( $>60\%$ ), tratamentul poate fi inițiat cu o doză de 150 mg administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni, sau 300 mg o dată la interval 4 săptămâni (lunar).

Doza de alirocumab va fi stabilită individual de medicul cardiolog, internist sau diabetolog, în funcție de caracteristicile pacientului, cum sunt valoarea LDL-colesterolului la momentul

inițierii tratamentului cu alirocumab, obiectivul de LDL-colesterol decis în funcție de riscul cardiovascular specific al pacientului și răspunsul acestuia la tratament.

Valorile lipidelor pot fi evaluate după 4 până la 8 săptămâni de la inițierea sau ajustarea tratamentului, iar dozele pot fi ajustate corespunzător (crescute sau scăzute). Dacă este necesară scăderea suplimentară a valorilor LDL-colesterolului la pacienți tratați cu doze de 75 mg administrate o dată la interval de 2 săptămâni sau 300 mg o dată la interval de 4 săptămâni (lunar), doza poate fi ajustată până la doza maximă de 150 mg administrată o dată la interval de 2 săptămâni.

### Țintele recomandate pentru LDL-colesterol (tabel)

Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieții), cu excepția situațiilor în care apare intoleranță, contraindicații sau nu se reușește obținerea țintei terapeutice.

Alirocumab se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a brațului.

Pentru a administra doza de 300 mg, se efectuează consecutiv două injecții a câte 150 mg, în două locuri diferite de administrare.

Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecției la fiecare administrare. Alirocumab nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupții cutanate, inflamații sau infecții cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în același loc de administrare a injecției.

Înainte de utilizare, Alirocumab trebuie lăsat să se încălzească de la sine până la temperatura camerei.

## III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Până la stabilirea dozei optime (cea cu care se atinge ținta de LDL-colesterol), monitorizarea profilului lipidic (colesterol total, HDL-colesterol, trigliceride, LDL-colesterol calculat sau determinat direct) se va face la 4-8 săptămâni.

Dupa stabilirea dozei optime de alirocumab, monitorizarea valorilor LDL-colesterolului se va face inițial la 6 luni de la ultima ajustare, apoi

| Clase de risc             | Ținta de LDL-colesterol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                    |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>RCV foarte crescut</b> | Indivizi cu cel puțin una din următoarele: <ul style="list-style-type: none"><li>• BCV aterosclerotică documentată clinic sau imagistic inechivoc. BCV aterosclerotică documentată clinic include SCA (IMA sau angină instabilă), angina stabilă, proceduri de revascularizare coronariană, AVC și AIT și BAP. BCV documentată imagistic include plăci semnificative (<math>&gt;50\%</math> stenoză) la coronarografie sau CT cardiac sau ultrasonografia arterelor carotide.</li><li>• DZ cu afectare de organ țintă sau <math>\geq 3</math> FR majori sau DZ tip 1 și durată <math>&gt;20</math> de ani</li><li>• BRC severă (RFG <math>&lt; 30</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li><li>• Hipercolesterolemie familială cu BCV sau alt FR major</li><li>• SCORE <math>\geq 10\%</math>.</li></ul> | $<55$ mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament |
| <b>RCV crescut</b>        | Indivizi cu: <ul style="list-style-type: none"><li>• Nivel marcat crescut al unui factor de risc, în mod particular valorile colesterolului <math>&gt;310</math> mg/dL sau LDL-colesterol <math>&gt;190</math> mg/dL sau TA <math>\geq 180/110</math> mmHg</li><li>• Hipercolesterolemie familială fără alt FR major</li><li>• Pacienții cu DZ cu durată <math>\geq 10</math> ani, fără afectare de organ-țintă și cu FR adiționali</li><li>• BRC moderată (RFG = 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li><li>• SCORE <math>\geq 5\%</math> și <math>&lt; 10\%</math></li></ul>                                                                                                                                                                                                                          | $<70$ mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament |
| <b>RCV moderat</b>        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Pacienți cu DZ tineri (<math>&lt; 35</math> ani în DZ tip 1, <math>&lt; 50</math> ani în DZ tip 2), cu durată <math>&lt; 10</math> ani și fără FR adiționali</li><li>• SCORE <math>\geq 1\%</math> și <math>&lt; 5\%</math></li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | $<100$ mg/dl                                                       |
| <b>RCV scăzut</b>         | <ul style="list-style-type: none"><li>• SCORE <math>&lt; 1\%</math></li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | $<115$ mg/dl                                                       |

anual. Se va reajusta (scădea) doza de alirocumab dacă valorile LDL-colesterol scad sub 25 mg/dL.

Nu se recomandă monitorizarea de rutină a altor parametri biologici.

## IV. CONTRAINDICAȚII

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## V. PRECAUȚII DE ADMINISTRARE

Dacă apar semne sau simptome de reacții alergice grave, trebuie întrerupt tratamentul cu alirocumab și inițiat un tratament simptomatic adecvat.

Alirocumab trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (rata de

filtrare glomerulară  $<30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Alirocumab trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

## VI. ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist care a inițiat și monitorizat tratamentul.

## VII. PRESCRIPTORI

Inițierea, monitorizarea și continuarea tratamentului se va face de către medicul diabetolog cardiolog sau internist precum și cu posibilitatea continuării de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.





**TRIPLIXAM**   
perindopril/indapamidă/amlodipină

**PREDUCTAL<sup>®</sup> MR 35mg**  
trimetazidină

**PRESTARIVM<sup>®</sup>**  
perindopril/arginină

**TERTENSIF<sup>®</sup> SR 1,5mg**  
indapamidă

**detralex<sup>®</sup>**   
**Micronizat** fracțiune flavonoidică purificată micronizată

**COAXIL<sup>®</sup>**  
Tianeptină

**Valdoxan**  
Aglomelatină



 **DIAPREL<sup>®</sup> MR 60**  
gliclazidă

**Noliprel<sup>®</sup> Arg forte**  
**Noliterax<sup>®</sup>** perindopril/  
indapamidă

**Corlентor<sup>®</sup>**  
ivabradină

**Implicor<sup>®</sup>**   
tartrat de metoprolol/  
ivabradină

**TENAXUM<sup>®</sup>**  
rilmenidină

**LIPQ COMB**  
rosuvastatină 10 mg/ezetimib 10 mg  
rosuvastatină 20 mg/ezetimib 10 mg  
Un produs Egis, copromovat de Servier Pharma



*Alături de*  
**TINE,**  
*pentru EI* 