

FOAIE DE INFORMARE MEDICALĂ

Publicație a Filialei București a Societății Române de Cardiologie
Fondator Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea

**Sesiunea de lucrări din 29 iunie 2009
a Filialei București a S.R.C**

Tema: HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

- 18.00 - 18.20 Identificarea subclinică a afectării organelor țintă în hipertensiunea arterială
Șef de lucrări Dr. Adrian Mereuță, Institutul de Boli Cardiovasculare de Urgență
C.C Iliescu,
- 18.20 - 18.40 Combinații fixe în tratamentul hipertensiunii arteriale
Prof. Dr. Maria Dorobanțu, Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență
Floreasca
- 18.40 - 19.10 Tratamentul hipertensiunii arteriale asociate comorbidităților
Conf. Dr. Diana Nistorescu, Clinica Medicală Caritas, Acad N. Cajal
- 19.10 - 19.30 Tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente
Conf. Dr. Adriana Ilieșiu, Clinica Medicală Caritas, Acad N. Cajal,
- 19.30 - 20.00 Discuții

Cuprinsul revistei numărul 7.

A. Rezumatul lucrărilor prezentate la sesiunea din 25 mai 2009

Tema: INDICAȚII ALE TRATAMENTULUI ANTICOAGULANT

Program științific:

1. Sindroamele coronariene acute
Prof. Dr. Dragoș Vinereanu, Clinica de Cardiologie, Spitalul Universitar de Urgență, București
2. Sindromul antifosfolipidic
Conf. Dr. Cristina Tănăseanu, Clinica de Medicină Internă Sf. Pantelimon,
3. Sarcina
Prof. Dr. Dimitrie Nanu, Clinica de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic Caritas, Acad N. Cajal,
4. Tromboembolismul venos
Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea, Clinica Medicală Caritas, Acad N. Cajal

B. Interpretarea electrocardiogramei din numărul precedent

C. Imagistică: ECG - blitz

Tratamentul anticoagulant în sindroamele coronariene acute

Prof. Dr. Dragoș Vinereanu, Sorina Mihaila Clinica de Cardiologie, Spitalul Universitar de Urgență, București

În sindroamele coronariene acute putem folosi o gama largă de anticoagulante injectabile de tip heparinic. Acestea sunt heparina nefracționată (HNF), heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM) și fondaparina (care este un pentazaharid) (Fig. 1).

Ghidurile internaționale (europene și americane) încearcă să stabilească indicații clare de utilizare a acestora, în funcție de proprietățile individuale ale medicamentului și de condiția clinică în care acesta este utilizat.

	HNF	HGMM	Fondaparina
Lungimea lanțului	>17	5-17	5
Activitate anti-Xa/anti-IIa	1:1	3:1	1:0
Modificare APTT	Da	Slaba	Nu
Administrare	Continua	2/zi, s.c.	1/zi, s.c.
Monitorizare	Necesara	Necesara	Necesara
Doza	Variabila	Ajustata	Única
Trombocitopenie heparin-indusă	1%	0.1%	0%
Osteoporoza	Da	Rar	Nu

Fig. 1. Comparatie între heparina nefracționata (HNF), heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM) și fondaparina.

În Heparina nefracționată (HNF) are activitate antitrombinică și anti factor Xa în raport de 1:1, se administrează în perfuzie continuă și necesită monitorizarea aPTT, cu ajustarea dozelor în funcție de acesta, are risc de trombocitopenie heparin indusă și de osteoporoză.

HGMM au activitate antitrombinică redusă, modificând nesemnificativ aPTT-ul; nu necesită monitorizarea aPTT și se administrează s.c., de obicei de 2 ori/zi; stimulează trombocitele mai puțin decât HNF și astfel au risc mai mic de trombocitopenie heparin-indusă; de asemenea, au risc redus de osteoporoză.

Fondaparina nu are efect antitrombinic, deci nu modifica aPTT și astfel nu necesită monitorizare; se administrează 1 dată/zi, s.c.; practic nu are risc de trombocitopenie heparin-indusă și de osteoporoză.

SCA FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

O metaanaliză a celor 6 studii cu enoxaparină, publicată în European Heart Journal în 2007, a demonstrat o scădere cu 10% a obiectivului combinat mortalitate și infarct miocardic non-fatal în favoarea enoxaparinei vs. HNF (95%CI=0.81-0.99; p=0.043), în condițiile unei rate similare de sângerări majore (HR=1.13; 95%CI=0.84-1.54; p=0.42).

Un alt anticoagulant care a demonstrat eficiența în tratamentul SCA fără supradenivelare de segment ST este fondaparina, un pentazaharid sintetic care se leagă selectiv de antitrombina III și potentează efectul ei de neutralizare al factorului Xa. Se elimină renal și are un t1/2 de 17-21 ore.

Studiul OASIS-5 (Fig. 2) a comparat fondaparina 2.5 mg o data/zi s.c. cu enoxaparina 1 mg de 2 ori/zi s.c. la 20078 pacienți (au fost excluși cei cu creatinina > 3mg/dl). Studiul a dovedit noninferioritatea fondaparinei comparativ cu enoxaparina pe scăderea riscului de deces, infarct miocardic (IM) sau ischemie refractară la 9 zile postinfarct (5.8% vs 5.7 %, HR=1.01; 95%CI=0.90-1.13). Cu toate acestea, în ceea ce privește siguranța, riscul de sângerare majoră la 9 zile a fost cu 48% mai mic la pacienții tratați cu fondaparină, comparativ cu grupul cu enoxaparină (2.2% vs 4.1%, HR=0.52; 95%CI=0.44-0.61). Prin urmare, la 30 zile fondaparina a determinat o reducere cu 17% a mortalității (2.9% vs 3.5%, HR=0.83; 95%CI=0.71-0.97), efectul acesteia pe supraviețuire rămânând constant la 180 zile. Reducerea sângerărilor majore este importanța, studiul OASIS-2 arătând ca pacienții care au un eveniment hemoragic major post-infarct au un risc de deces de 5 ori mai mare. De altfel, beneficiul net al fondaparinei față de enoxaparină constă într-un deces și 3 sângerări majore mai puțin la 150 pacienți tratați, la 6 luni.

Un element important privind subgrupul de pacienți din OASIS-5 care au beneficiat de PCI și care au primit fondaparină a fost faptul că au avut o rată mai mare de tromboză de cateter față de cei care au primit enoxaparină. Această complicație a fost redusă semnificativ în ambele brațe, după ce protocolul a fost schimbat și s-a administrat heparină i.v. periprocedural. Acest aspect, evidențiat și în studiul OASIS-6, sugerează că fondaparina trebuie să nu fie folosită singură la pacienții care beneficiază de PCI.

Un substudiu derivat din OASIS-5 a avut ca obiectiv compararea eficacității și siguranței fondaparinei și enoxaparinei pe spectrul de disfuncție renală. Acesta a evidențiat diferențe semnificative în favoarea fondaparinei pe sângerările majore, la pacienții cu clearance la creatinină <58 ml/min/1.73 m². Astfel, o sângerare majoră a apărut la 2.8% din cei care primeau fondaparină și la 6.4% din cei cu enoxaparină (HR=0.42, 95%CI=0.32-0.50); Aceste diferențe s-au păstrat și la 30 și 180 de zile. Studiul a concluzionat că beneficiile fondaparinei vs. enoxaparină în SCA fără supradenivelare de segment ST sunt cele mai importante la subgrupul cu disfuncție renală și sunt explicate, foarte probabil, prin riscul mai mic de sângerare al fondaparinei la acest subgrup. Această concluzie este importantă pentru practica clinică, un studiu publicat recent în Heart arătând că, dintre toți pacienții cu SCA, doar 67% au funcție renală normală, 26% având clearance la creatinină sub 60 ml/min, iar 7% sub 30 ml/min.

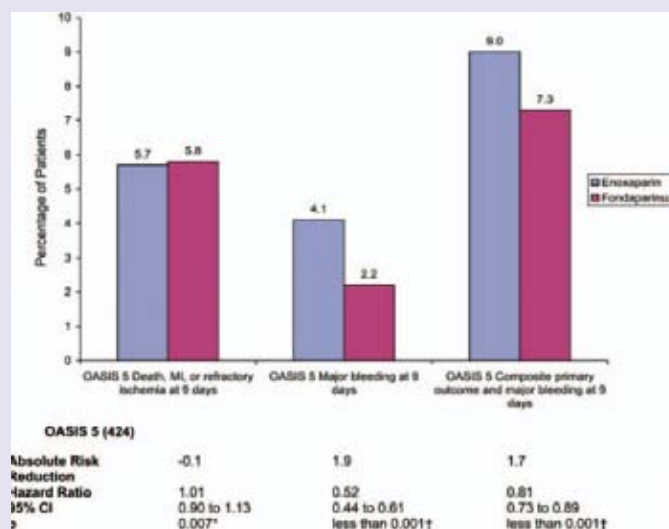


Fig. 2. OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes). Riscul cumulativ de deces, IM sau ischemie recurentă

Pe baza acestor dovezi, recomandările ghidurilor internaționale sunt:

- **Ghidurile ESC pentru anticoagularea în SCA fără supradenivelare de segment ST** (Fig. 3) recomandă folosirea enoxaparinei sau a HNF la cei la care se aplică o metodă terapeutică intervențională de urgență, fondaparina nefiind indicată la acest subgrup. În rest, fondaparina este preferată ca profil de eficiență și siguranță, urmată de enoxaparină (indicată la cei cu risc redus de sângerare).

ESC guidelines 2007 - Recommendations for Anticoagulation

- In an urgent invasive strategy UFH (I -C), or enoxaparin (IIa -B), or bivalirudin (I -B) should be immediately started.
- In an non-urgent situation, as long as decision between early invasive or conservative strategy is pending:
 - Fondaparinux is recommended on the basis of the most favourable efficacy/safety profile (I-A)
 - Enoxaparin with a less favourable efficacy/safety profile than fondaparinux should be used only if the bleeding risk is low (IIa-B)
 - As efficacy/safety profile of LMWH (other than enoxaparin) or UFH relative to fondaparinux is unknown, these anticoagulants cannot be recommended over fondaparinux (IIa-B)

Fig. 3. Ghidurile ESC pentru anticoagularea în non STEMI, 2007.

- **Ghidurile ACC/AHA pentru anticoagularea în SCA fără supradenivelare de segment ST** (Fig. 4) nu sunt atât de tranșante, lăsând la decizia medicului alegerea între HNF, enoxaparină și fondaparină, cu mențiunea că fondaparina este preferată la pacienții cu risc crescut de sângerare.

ACC/AHA guidelines 2007 - Recommendation for Anticoagulation

Anticoagulant therapy should be added to antiplatelet therapy as soon as possible after presentation:

- For patients in whom an invasive strategy is selected, regimens with established efficacy are:

UFH (A), Enoxaparin (A), Fondaparinux (B), or bivalirudin (B)

- For patients in whom a conservative strategy is selected, regimens with established efficacy are:

UFH (A), Enoxaparin (A), or Fondaparinux (B).

In patients in whom a conservative strategy is selected and who have an increased risk of bleeding, *fondaparinux is preferable (B).*

Fig. 4. Ghidurile ACC/AHA pentru anticoagularea în non STEMI, 2007.

SCA CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

Studiile ExTRACT și OASIS-6 post-TL au comparat **enoxaparina** și **fondaparina** cu **heparină nefracționată**: ambele heparine au înregistrat un risc mai mic de deces și de IM la 30 zile postinfarct, comparativ cu HNF (scădere a riscului cu 17%, respectiv 20%).

Enoxaparina a fost superioară HNF la toate grupurile de pacienți, cu o singură excepție: la grupul cu vârsta peste 75 ani, la care **HNF** a înregistrat o scădere mai mare a riscului, dar fără semnificație statistică.

Rolul **fondaparinei** în SCA cu supradenivelare de segment ST a fost evaluat în studiul randomizat **OASIS-6** care a comparat 6036 de pacienți tratați cu fondaparină 2.5 mg /zi s.c. cu 6056 de pacienți tratați uzual (fie cu placebo, fie cu HNF timp de 48 ore). Fondaparina a redus semnificativ riscul de deces sau IM la **9 zile** (8.9% la grupul cu terapie uzuală vs. 7.4% la grupul cu fondaparină; HR=0.83; 95%CI=0.73-0.94). Aceste beneficii s-au păstrat și la **30 zile**, respectiv **180 zile**. Fondaparina a fost, de asemenea, asociată cu risc mai mic de sângerare (1.8% vs 2.1%, HR=0.83; 95%CI=0.64-1.06).

Pacienții care au beneficiat de PCI primar și au primit fondaparină au avut un risc nesemnificativ mai mare de infarct miocardic și deces la 30 zile, ceea ce sugerează că fondaparina nu este indicată în PCI primar.

Conform a două analize publicate în NEJM și JAMA în 2006 (ExTRACT TIMI 25, respectiv OASIS-6), numărul de pacienți tratați cu **enoxaparină** pentru a preveni un IM este de 50, în timp ce cu **fondaparină** este de doar 34 (NNT=number needed to treat). Pentru enoxaparină, la 250 pacienți tratați a apărut un eveniment hemoragic (NNH=number needed to harm), în timp ce la fondaparină evenimentele hemoragice au lipsit (de fapt NNT a fost de 500).

În concluzie, la pacienții cu SCA cu supradenivelare de segment ST, în particular cei care nu beneficiază de PCI primar, fondaparina reduce semnificativ mortalitatea și reinfarctarea, fără să crească riscul de sângerare sau de accident vascular cerebral hemoragic.

Bazate pe aceste dovezi, ghidurile internaționale stabilesc indicații de utilizare a anticoagulantelor în SCA cu supradenivelare de segment ST, după cum urmează:

- **Ghidurile ESC pentru anticoagularea în SCA cu supradenivelare de segment ST** (Fig. 5) recomandă HNF la cei cu PCI primară, fondaparina nefiind indicată în acest context. La cei care primesc tromboliză cu agenți fibrinspecfici, se preferă enoxaparina, în timp ce la cei cu agenți non-fibrinspecfici, se preferă fondaparina. La pacienții care nu beneficiază de reperfuzie este indicată, de asemenea, fondaparina.

ESC guidelines 2008 - Recommendations for Anticoagulation

Primary PCI	Thrombolysis	No reperfusion
Heparin IC	Fibrin specific lytic: Enoxaparin IA	Fondaparinux IB
Bivalirudin IIaB	Non fibrin specific lytic:	
Fondaparinux	Fondaparinux IIaB	
not recommended	Enoxaparin IIaB	

Fig. 5. Ghidurile ESC pentru anticoagulare în STEMI, 2008.

• **Ghidurile ACC/AHA pentru anticoagularea în SCA cu supradenivelare de segment ST** (Fig. 6) recomandă folosirea enoxaparinei sau fondaparinei la cei care au primit tratament trombolitic, cu mențiunea ca fondaparina nu necesită ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală. Pentru cei care beneficiază de PCI, se urmărește trecerea pe HNF, dacă au primit anterior fondaparină; cei care au primit anterior HNF sau enoxaparină pot rămâne pe același anticoagulant.

ACC/AHA guidelines 2008 - Recommendation for Anticoagulation

1. Patients undergoing reperfusion with **fibrinolytics** should receive anticoagulant therapy for a minimum of 48 hours (C), and up to 8 days.
 - regimens other than UFH are recommended if anticoagulant therapy is given for more than 48 hours because of the risk of heparin-induced thrombocytopenia with prolonged UFH treatment (A): **Enoxaparin (A) or Fondaparinux (B)**

(N.B. no dose adjustment necessary for Fondaparinux)

2. Patients undergoing **PCI**:
 - For prior treatment with UFH: **UFH**
 - For prior treatment with enoxaparine: **None or enoxaparine**
 - For prior treatment with fondaparinux: **UFH**

Fig. 6. Ghidurile ACC/AHA pentru anticoagularea în STEMI, 2008.

Concluzii. Ghidurile americane oferă medicului o mai mare posibilitate de alegere a anticoagulantului la pacienții cu SCA (cu/fără supradenivelare de segment ST), în timp ce ghidurile europene stabilesc mai clar recomandările în utilizarea diverselor preparate.

Se remarcă tendința de a prefera **fondaparina** pentru profilul ei eficiență/risc de sângerare, la pacienții cu terapie medicamentoasă (posttromboliză sau la cei nereperfuzati), în fața enoxaparinei și HNF. Fondaparina **nu** este indicată peri-intervențional (fie PCI primar, fie PCI de urgență).

Enoxaparina se preferă la cei cu risc redus de sângerare și la cei care au primit trombolitic fibrin specific (streptokinază); poate fi folosită peri-intervențional, este contraindicată la pacienții cu vârsta peste 75 ani și necesită ajustarea dozelor în funcție de greutatea corporală și funcția renală.

HNF este indicată mai ales la pacienții cu vârsta mai mare de 75 ani (risc mai mic de sângerare la acest subgrup decât enoxaparină) și la cei cu PCI primar sau PCI de urgență.

Bibliografie selectivă:

1. Elliot M. Antman, Mary Hand, Paul W. Armstrong, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of Patients With ST-Elevation myocardial Infarction. *Circulation* 2008; 117:308-315
2. Jeffrey L. Anderson, Cynthia D. Adams, Elliot M. Antman, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 116:e202-e212
3. Salim Yusuf, D. Phil, Shamir R. Metha, et al. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndrome. The Fifth Organisation to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndrome – The OASIS-5 Randomized Trial. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354:2-10
4. Salim Yusuf, D. Phil, Shamir D. Metha, et al. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment elevation Myocardial Infarction – The OASIS-6 Randomized Trial. *Jama* 2006; 295:E2-E10
5. Sunil V. Rao, John A. Eikelboom, Christopher B. Granger, et al. Bleeding and Blood Transfusion Issues in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *European Heart Journal* 2007;28:1193-1204

Sindromul antifosfolipidic

Conf. Dr. Cristina Tănăsescu, Clinica de Medicină Internă, Spitalul Sf. Pantelimon

Sindromul antifosfolipidic este definit prin

- criterii clinice : tromboze arteriale și venoase, avorturi spontane
- criterii de laborator: prezența anticoagulantului lupic (LAC) / anticorpilor anticardiolipidici (ACL) la 2 determinări efectuate la interval de 2 săptămâni

Dg pozitiv se pune prin prezența unui criteriu clinic+ un criteriu de laborator (Sapporo).

Sindromul antifosfolipidic poate fi primar sau secundar (colagenoze, infecții, neoplazii, medicamente).

După Huges (2003), sindromul antifosfolipic poate fi seropozitiv sau seronegativ.

Anticorpilor antifosfolipidici (APLA) reprezintă o familie de autoanticorpi având drept ținte antigenice proteine plasmatice care leagă fosfolipide , cel mai frecvent $\beta 2$ -GPI și protrombina.

În această categorie se înscriu anticoagulantul lupic (LAC), anticorpilor anticardiolipidici (ACL), anticorpilor anti $\beta 2$ -GPI, care se pot determina prin metode standard.

Există și alte tipuri de APLA: antifosfatidilserina, antifosfatidilinozitol, antifosfatidiletanolamina, antifosfatidilglicerol, antiacidfosfatidic, antianexina V, antiprotrombina, antimitocondriali M5

Mecanismele patogenice constau în: activarea și amplificarea coagulării prin formarea de agregate celulare, microparticule și activarea complementului; activarea inflamației; inhibarea mecanismelor anticoagulante.

APLA interacționează cu **celulele endoteliale**, prin fixarea pe receptori ($-\beta 2$ -GPI +/- , anexina II, -TLR (2,-4,-9)) și duce la :

- activarea factorilor transcripționali NF-kB și p38MAPK,
- activarea celulară, prin care se realizează
 - pattern proinflamator (IL-1,-6,-8,ET-1,Cox-2,TNF α),
 - pattern proadeziv (ICAM-1,VCAM-1,E-selectina,integrina $\alpha 3\beta 1$)
 - pattern procoagulant (sinteza crescută de FT, PGI2 ↓ ,interferența cu proteina C,anexina V,inhibiția TFPI, tPA ↓ ,PAI-1 ↑)
 - **activarea apoptozei:** externalizarea fosfatidilserinei
- **formarea de microparticule endoteliale**
APLA interacționează cu **trombocitele**:
 - **la nivelul proteinei S de pe suprafața plachetelor; determină distrucție plachetară și preluarea trombocitelor de macrofage; apare trombocitopenie în 22% cazuri**
 - **induc leziuni plachetare, inițiind un fenotip protrombotic prin interacție între receptorii de suprafață cu complexe $\beta 2$ -GPI-APLA;**
 - **formarea de microparticule trombocitare și de agregate trombocito/leucocitare și trombocito/monocitare**

În **sarcină**, APLA interacționează cu **trofoblastul**, inducând disfuncție placentară, prin **reducerea sintezei de gonadotrofine** (fixarea $\beta 2$ GPI pe fosfolipide anionice și, ulterior, anti $\beta 2$ GPI si apolipoprotein E-receptor -2) și **activarea complementului**. **C3a și C5a se fixează pe celulele endoteliale, PMN, monocite, celulele placentare, inducând un status protrombotic și proinflamator placentar.**

APLA sunt implicate și în **aterogeneză**, prin:

- Interacțiunea cu ox-LDL
- Modificări lipidice :HDL-chol ↓ , PON ↓ , apoA1 ↓
- Inducerea de iNOS în celula endotelială, cu formare de NO și peroxidare lipidică
- Formarea complexului ox-LDL/ $\beta 2$ GPI, intens aterogen
- APLA sunt concurențiali pentru CD36
- Induc disfuncție endotelială
- Induc rigiditate arterială
- Se corelează cu prezența altor factori aterogeni: anticorpi antiHDL-c, antiapolipoproteina 1, homocisteina ↑ ,

Clinica în sindromul antifosfolipidic este variată:

- APLA pozitivi, asimptomatici
- APLA însoțiți de evenimente vasculare (tromboze venoase și arteriale)
- Sindrom antifosfolipidic (SAFL) catastrofic; **formă accelerată de APS care determină insuficiența multiorganică.. Incidența:0.8-1% ; precipitat de infecții în 35% cazuri (PAI-1 crescut)**
- SAFL doar cu morbidități de sarcină
- APLA cu manifestări non-trombotice: livedo reticularis, anemie hemolitică, trombocitopenie, afectare valvulară cardiacă în 11,6% cazuri,
- boală obstructivă coronariană în 2,2 % cazuri, infarct miocardic acut în 5,5 % cazuri, trombi intracardiaci, în 4 % cazuri, hipertensiune pulmonară, în 9-14 % cazuri)

Tromboza este cea mai frecventă manifestare (tromboza venoasă, 41%). Riscul este redus la bolnavii asimptomatici APL+, moderat, la femei cu avort spontan, mare, la cei cu tromboză în antecedente și extrem de mare, în sindromul catastrofic (CAPS)

Riscul crescut se corelează cu titru mare de APL (LAC), folosirea de anticoncepționale, fumat, imobilizare, intervenții chirurgicale. Riscul este necunoscut la cei cu livedo reticularis, trombocitopenie, vegetații, disfuncție cognitivă progresivă

Tratamentul trombozelor acute se face cu heparină nefracționată (HNF) sau cu greutate moleculară mică (LMWH), lepirudină sau argatroban (în caz de SAFL catastrofic sau trombocitopenie la heparine), clopidogrel, sulodexid. Sulodexidul diminuează VEGF , P-selectina și FT, inhibă CRP și **activarea complementului** (inflamația, activarea plachetară), scade fibrinogenul, inhibă activitatea heparinazei-1 și menține endoteliul anticoagulant, inhibă TGF- β . Fondaparinux nu și-a dovedit eficiența.

Medicația adjuvantă constă în:

- **Hidroxicloroquine** : proprietăți antitrombotice (inhibă agregarea plachetară și eliberarea acidului arahidonic din plachetele stimulate
- **Statine**, interferează cu activarea complementului de către APLA; inhibă up-reglarea FT (efect doza/dependent); crește expresia trombomodulinei pe celulele endoteliale,

determinând creșterea activității anticoagulante

Anticoagularea se menține toată viața, cu warfarină, deși există studii care arată că, după teste repetat negative pentru APLA se poate înlocui cu sulodexid sau aspirină, în doze care variază între 80-325 mg pe zi.

Trombozele arteriale necesită anticoagulare orală de lungă durată, în asociere cu aspirina și hidroxyclochin. **În sarcină** se indică asocierea de heparine cu greutate mică și aspirină, de la începutul sarcinii. Dozele sunt variabile, în funcție de riscul trombotic și de avorturi spontane.

În sarcina fără avorturi spontane și fără VTE anterior:

- **HNF minidoză**
 - **LMWH profilactic +/- aspirină (reevaluare după datele ecografiei fetale)**

În sarcina cu antecedente de avorturi spontane (2-3) sau preeclampsie, creștere fetală întârziată, abrupție placentară:

- **HNF doză mini/moderată sau LMWH profilactic + aspirină**

În sarcina cu un episod de VTE: risc mare (13%):

- **antepartum: HNF moderată/ajustată sau LMWH profilactic/intermediar + aspirină**

- **postpartum: anticoagulant oral 4-6 săptăm., INR 2-3**

În sarcina cu avorturi spontane, tromboză, LES, (combinații):

- **HNF 10.000-20.000ui sc/zi**
 - **LMWH 0,15-0,2ui/ml anti Xa + aspirină +/- Imunoglobuline iv (IVIG) 400mg/kgc/zi, 5 zile în săptămâna a 17-a, apoi 200mg/kgc/zi, în săptăm. 22 și 27 (utilă și în caz de fertilizare in vitro)**

În sindromul HELLP: LMWH+ aspirina + IVIG la 4 sapt.

În LES, în plus, corticoterapie (metilprednisolon pulsterapie) + hidroxyclochin anti TNFalpha ?

În sindromul antifosfolipidic catastrofic:

- **antibiotice cu spectru larg, anticoagulant (HFN, LMWH) plus metilprednisolon**
 - **plasmafereză, IVIG**
 - **LES: ciclofosfamida + hidroxyclochin**
 - **schemie severă: epoprostenol, PGE 1, sildenafil, rt-PA, sulodexid**

Modalități terapeutice de viitor.

- **Imunomodulare: IL-3, Ciprofloxacina, Bromocriptină, anti-CD4, Rituximab, inducerea toleranței (beta2 GPI oral), transplant medular**

- **Refacerea mecanismelor anticoagulante: r Proteina C, r Trombomodulina, antagoniști de receptori TxA2**

- **Semnalizarea intracelulară:**

1. **MAPK-p38: inhibitor specific SB 203580**
2. **NF-kB: inhibitor specific MG 132**
3. **TF: statine (fluvastatin, rosuvastatin)**

4. **TNFalpha, MCP-1: anticorpi specifici**

5. **Transmiterea semnalului (proteine Ras, Rac, Rho): statine, fernesiltiosalicilat**
6. **GPIIb/IIIa: hidroxyclochin, abciximab**

În concluzie,

- **SAFL este cauză de trombofilie cu afectare multiorganică**
 - **Tratamentul profilactic și curativ trebuie să fie precoce**
 - **Terapia anticoagulantă trebuie ajustată în funcție de riscul trombotic și formele clinice**
 - **Mecanismele patogenice prin care APLA induce tromboza și afectarea obstetricală (activarea endotelială, monocitară, interferența cu mecanismele anticoagulante naturale) constituie noi ținte terapeutice**

Sarcina

Prof. Dr. Dimitrie Nanu, Clinica de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic Caritas, Acad N
Cajal,

Sarcina reprezintă un factor de risc pentru boala trombo-embolică, prin hipercoagulabilitate, stază și modificări ale endoteliului.

Hipercoagulabilitatea în sarcină este un mecanism adaptativ, pregătitor pentru delivrență și postpartum.

▣ Coagularea se activează (Factorii II, V, VII, VIII, IX, X, XII, fibrinogen ↑, agregarea și adezivitatea trombocitară ↑, tromboplastina în caducă, trofoblast, lichidul amniotic (L.A) ↑)

▣ Fibrinoliza scade în sarcină și revine la normal la 15-60 min după delivrență.

Aceste fenomene sunt exagerate în travaliu. La 8-12 zile de la naștere apare o nouă creștere a fibrinogenului, adezivității plachetare, factorului VIII și o nouă accentuare a riscului trombotic. În plus, endoteliul este traumatizat la naștere.

Tratamentul anticoagulant trebuie să țină cont de riscul hemoragic al fătului și al mamei și de modificările specifice sarcinii.

Cumarinicele (AVK) sunt contraindicate între săptămânile 6-12 de sarcină (avort, efecte teratogene, hemoragie maternă și fetală, afecțiuni neurologice și moarte fetală) dar sunt permise în lactație, putând fi inițiate la 2-3 zile după naștere.

Aspirina, 75 mg/zi, are un bun profil de siguranță în sarcină, dar efecte mici de reducere a riscului de tromboză venoasă profundă. Studiile arată că reduce hipertensiunea de sarcină, avorturile, nașterea prematură.

Ca **metode mecanice** de prevenție a trombozelor venoase profunde, se recomandă ciorapi elastici, care trebuie purtați încă 6-12 săptămâni după naștere și filter pe vena cavă inferioară.

Heparinele cu greutate moleculară mică (LMWH) sunt anticoagulantele de elecție în sarcină, cu același efect ca al heparinei nefracționate, nu trec bariera feto-placentară și nu au efecte asupra nou-născutului la femeia care alăptează. De asemenea, efectele lor adverse (trombocitopenie, osteoporoză) sunt reduse.

Gravidele anticoagulate necesită reducerea dozelor terapeutice la doze profilactice la începutul travaliului și întreruperea anticoagularii în momentul apariției contracțiilor, sau dacă se decide inducerea travaliului medicamentoasă sau operația cezariană. Cu o zi înainte de cezariana electivă se înlocuiește doza terapeutică anticoagulantă cu cea profilactică iar în ziua operației nu se administrează anticoagulant.

Anestezia epidurală are risc hemoragic și este permisă la 24 ore de la administrarea ultimei doze terapeutice de anticoagulant și la 12 ore de la ultima doză profilactică. Anticoagulantul se reia la 3-4 ore post-partum (doza profilactică) și la 12 ore se reîncepe doza terapeutică. Dacă s-a efectuat anestezie epidurală, reluarea tratamentului anticoagulant se face la minimum 4 ore. Riscul hemoragic peripartum la gravidele anticoagulate este de 2 %. În cazul unui risc crescut hemoragic, se preferă heparina nefracționată, cu timp de înjumătățire mai mic.

Dacă parturienta a avut un **episod trombotic în timpul sarcinii**, anticoagularea se continuă 6 săptămâni, cu LMWH sau antivitamine K.

Dacă **gravida are boală tromboembolică cu trombofilie cunoscută**, se administrează LMWH pe toată durata sarcinii, în doză terapeutică (deficit de antitrombină III, factor V Leiden asociat cu mutația 20210 A) și doză profilactică (deficit de proteină C, factor V Leiden, mutația 20210A, deficit de proteină S).

În **sindromul antifosfolipidic cu avorturi recurente** se administrează de la începutul sarcinii minidoze de heparină nefracționată sau doze profilactice de LMWH, împreună cu aspirina 75 mg/zi. și se continuă post-partum, 2-5 zile doze profilactice de LMWH sau 6 săptămâni, dacă a avut un episod trombo-embolic.

Gravidele cu **proteze valvulare** reprezintă o provocare. Bioprotezele suferă un proces de degradare accelerată în sarcină. Antivitaminele K sunt contraindicate între săptămânile 6-12 de sarcină (risc de avort, embriopatie și prematuritate, în funcție de doză, 5-67% din cazuri, în medie 4-10%).

LMWH sau heparina nefracționată (HNF) sunt premise în sarcină, dar se pare ca efectul lor protectiv este inferior antivitaminelor K. Pe de altă parte, gravidele cu proteze mecanice, anticoagulate corect, tolerează bine sarcina din punct de vedere hemodinamic.

În **trimestrul I de sarcină** LMWH sunt mai avantajoase decât HNF deoarece produc mai rar trombocitopenie, produc mai rar osteoporoză, produc mai rar complicații hemoragice, au $T_{1/2}$ mai lung, au un răspuns doză-dependent mai predictibil, sunt mai ușor de administrat, posibil și o singură doză pe zi, nu necesită monitorizare de laborator, nu traversează placenta, probabil sunt sigure pentru făt.

În **trimestrele al 2-lea și al 3-lea** de sarcină LMWH pot fi recomandate, dar siguranța și eficacitatea nu au fost demonstrate. AVK sunt permise în trimestrul II și III sau până la 2-3 săptămâni înaintea nașterii planificate. Se recomandă, de asemenea, 75-100 mg/zi acid acetilsalicilic ca antiagregant plachetar, adițional anticoagulării cu Warfarina, HNF sau LMWH.

Antagoniștii de vitamină K trebuie opriți înaintea nașterii

Din săptămâna 36 de sarcină sau cu 2-3 săptămâni înaintea nașterii planificate se poate opta pentru anticoagulare cu HNF în perfuzie continuă sau s.c, evitându-se astfel riscul hemoragiei intracraniene la nou-născut în timpul nașterii pe cale vaginală.

În concluzie:

▣ În mod tradițional se preferă heparina nefracționată pentru tratamentul evenimentelor trombotice acute din timpul sarcinii, datorită $T_{1/2}$ mai mic și reversibilității la protamină. Studii mai noi arată că și LMWH pot fi folosite cu succes în astfel de cazuri.

▣ În cazurile de tromboză recentă, nașterea trebuie planificată, iar durata stopării peripartum a terapiei anticoagulante trebuie redusă la minimum posibil.

- ▣ Aspirina în doze mici poate reduce riscul recurenței preeclamsiei cu 15%.
- ▣ Dozele profilactice de LMWH pot fi folosite pentru a reduce riscul evenimentelor tromboembolice recurente în sarcină.
- ▣ Gravidele cu valve cardiace mecanice au risc înalt și necesită anticoagulare terapeutică pe tot parcursul sarcinii.
- ▣ Dozele terapeutice de heparină fracționată contraindică folosirea anesteziei regionale.

Tromboembolismul venos

Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea, Clinica Medicală Caritas, Acad N. Cajal,

Tromboembolismul venos (TEV) poate fi **definit** ca tromboza venoasă profundă, însoțită sau nu de embolie pulmonară (PE). Este o boală multifactorială, produsă prin interacțiunea a variați factori de risc genetici sau/și dobândiți.

În ultimii ani s-au făcut progrese importante legate de diagnosticul și tratamentul profilactic și curativ al TEV.

Datele de epidemiologie arată (1):

- **Incidența primului episod: 100 cazuri la 100 000/an**
- **Creșterea exponențială a incidenței o dată cu vârsta:**
 - **25-35 ani: 30 cazuri la 100 000/an**
 - **70-79 ani: 300-500 cazuri la 100 000/an**
- **Recurența frecventă:**
 - **7% la 6 luni la pacienții tratați (mai mare la pacienții cu cancer)**
- **Mortalitatea:**
 - **6% la 30 zile după un episod de PE tratat**
 - **12-17,5% la 30 zile după un episod de PE netratat**

TEV apare frecvent în relație cu boli medicale sau chirurgicale care necesită spitalizarea, dar riscul există și în ambulator sau după externare. **74% TEV s-au identificat la pacienții în ambulator, dintre care 42% suferiseră o intervenție chirurgicală recentă sau fuseseră spitalizați pentru alte afecțiuni; numai 40% dintre aceștia primiseră profilaxie pentru TEV (1).** Riscul de TEV este mai mare la bolnavii post intervenții chirurgicale (mai ales ortopedice), imobilizați îndelungat la pat, cu neoplazii, obezi.

S-au propus scoruri de risc pentru TEV și PE (fig. 1 și 2).

Probability of Deep Vein Thrombosis

A Model of the Clinical Pretest Probability of Deep Vein Thrombosis*

Score

1	Active cancer (treatment ongoing or within previous 6 months or palliative)
1	Paralysis, paresis or recent plaster immobilization of lower extremity
1	Recently bedridden for more than three days or major surgery within four weeks
1	Localized tenderness along the distribution of the deep venous system
1	Entire leg swollen
1	Calf swollen by more than 3 cm when compared to asymptomatic leg (measured 10 cm below tibial tuberosity)
1	Pitting edema (greater in the symptomatic leg)
1	Collateral superficial veins (non-varicose)
-2	Alternative diagnosis as likely or greater than that of deep vein thrombosis

If both legs are symptomatic, score the more severe side.

High risk = scored 3 or more

Moderate risk = 1 or 2

Low risk = 0 or less

If both legs are symptomatic, score the more severe side.

High risk = scored 3 or more

Moderate risk = 1 or 2

Low risk = 0 or less

Fig.1 Scorul de risc de TEV

Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment
Ninth Edition/February 20

Appendix B – Model for Predicting Clinical Pretest Probability for Pulmonary Embolism

Clinical signs and symptoms of DVT (minimum of leg swelling and pain with palpation of the deep veins)	3 points
An alternative diagnosis is less likely than PE	3 points
Heart rate greater than 100	1.5 points
Immobilization or surgery in previous four weeks	1.5 points
Previous DVT/PE	1.5 points
Hemoptysis	1 point
Malignancy (on treatment, treated in last six months or palliative)	1 point
Score	
PE Less Likely: ≤ 4	
PE Likely: > 4	
Score of 6+ – Start heparin with continuing clinical and diagnostic evaluation	

Reproduced with permission of Schattner and Wells PS.

Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the Simplified D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-20.

Fig.2 Scorul de risc de PE

Studiul Endorse, care a cuprins 68148 pacienți, a realizat o stratificare a riscului de TEV la bolnavii spitalizați (fig.3) (3)

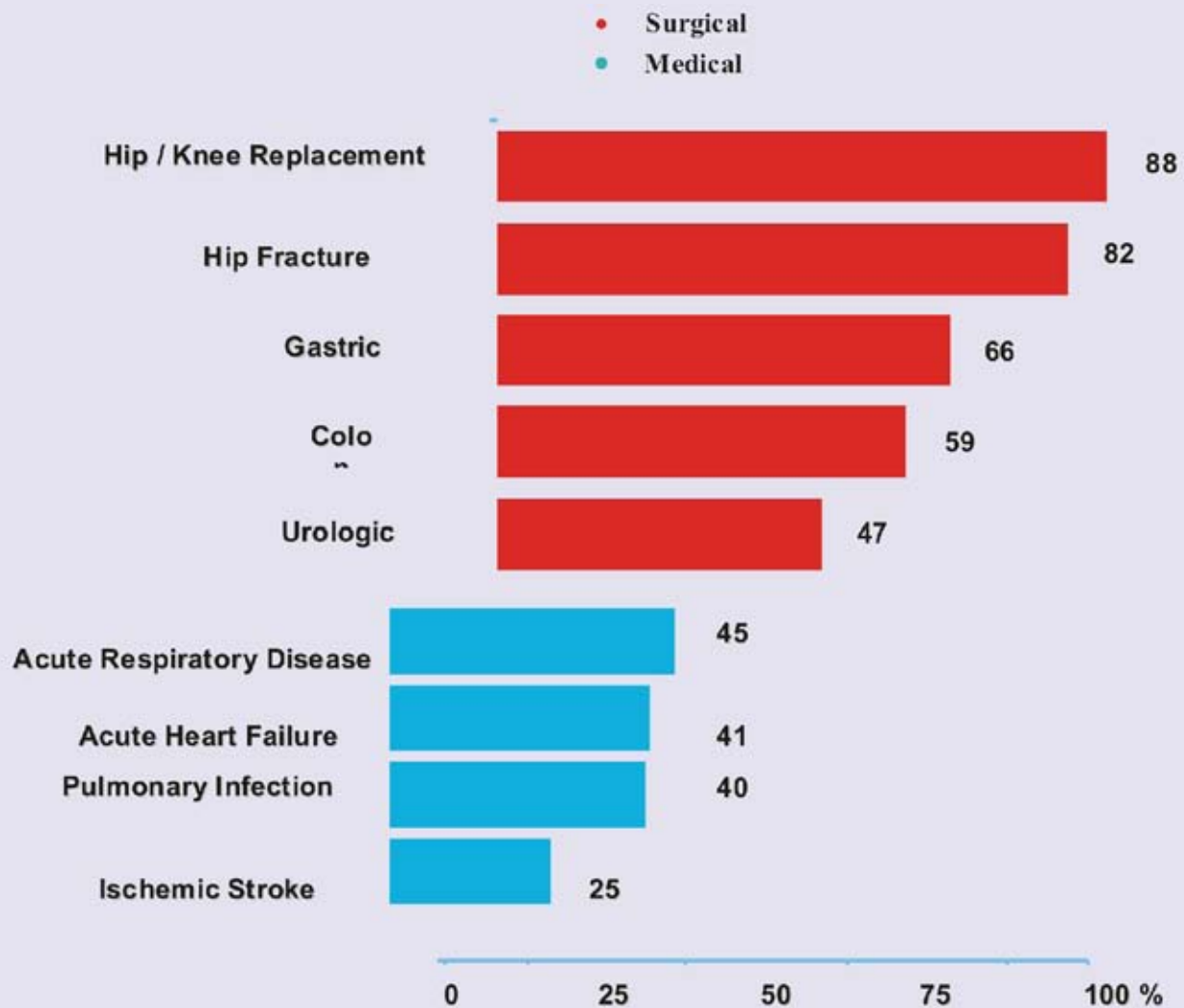


Fig. 3. Riscul de TEV la bolnavii spitalizați

Tratamentul TEV și al PE implică atât profilaxia, în situațiile de risc intermediar-înalt, cât și tratamentul curativ. Placa turnantă a tratamentului profilactic și curativ este medicația anticoagulantă, care interferează cu diverselor etape ale procesului de coagulare (fig. 4).

Clasele de medicamente anticoagulante folosite în practică sunt:

- **Heparinele**, care, împreună cu antitrombina III, împiedică transformarea protrombinei în trombină și au și acțiune anti factor X activat (mai ales heparinele cu greutate moleculară mică)
- **Inhibitorii direcți de trombină** (bivalirudina)
- **Inhibitorii factorului X activat** (fondaparinux, rivaroxaban)
- **Antagoniștii de vitamină K**, ce împiedică activarea hepatică a factorilor II, VII, IX și X, dar și a proteinelor C și S

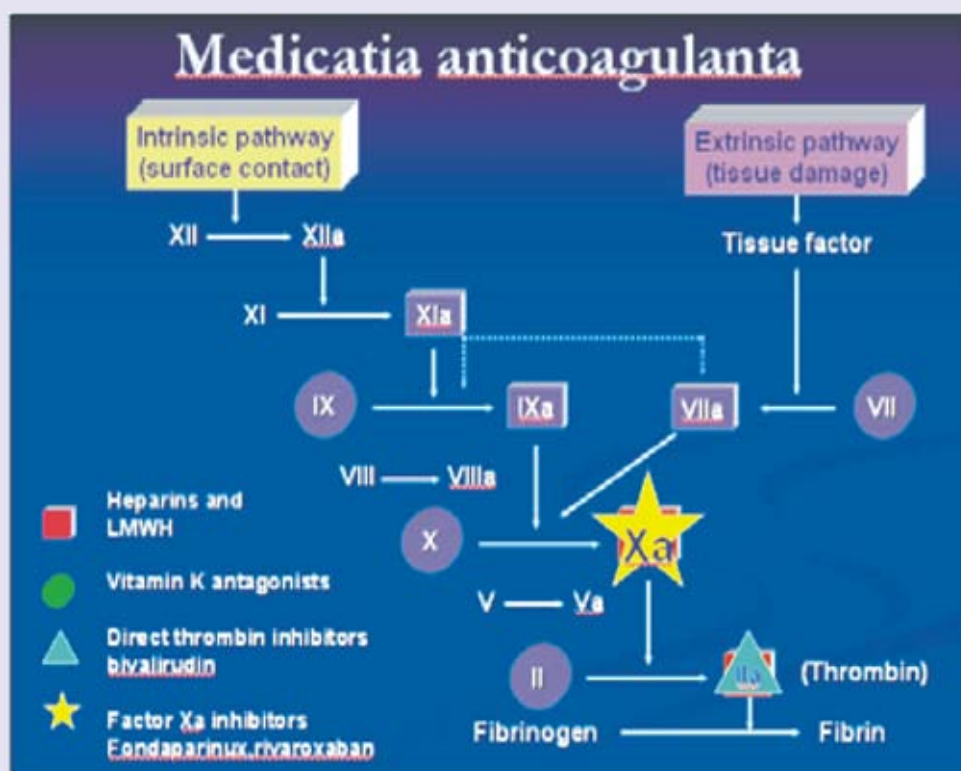


Fig 4. Etapele coagulării asupra cărora acționează medicamentele anticoagulante

Conform ghidului (1), **LMWH și fondaparinux reprezintă opțiunea inițială în TEV iar heparina nefracționată (UNH), LMWH sau fondaparinux, opțiunea inițială în PE stabil hemodinamic.** Acestea trebuie administrate cel puțin 4 zile, concomitent cu antivitaminile K, până când INR-ul este între 2-3 timp de 2 zile consecutiv (2).

Durata tratamentului anticoagulant după un episod de TEV variază în funcție de condițiile de apariție (fig 5)

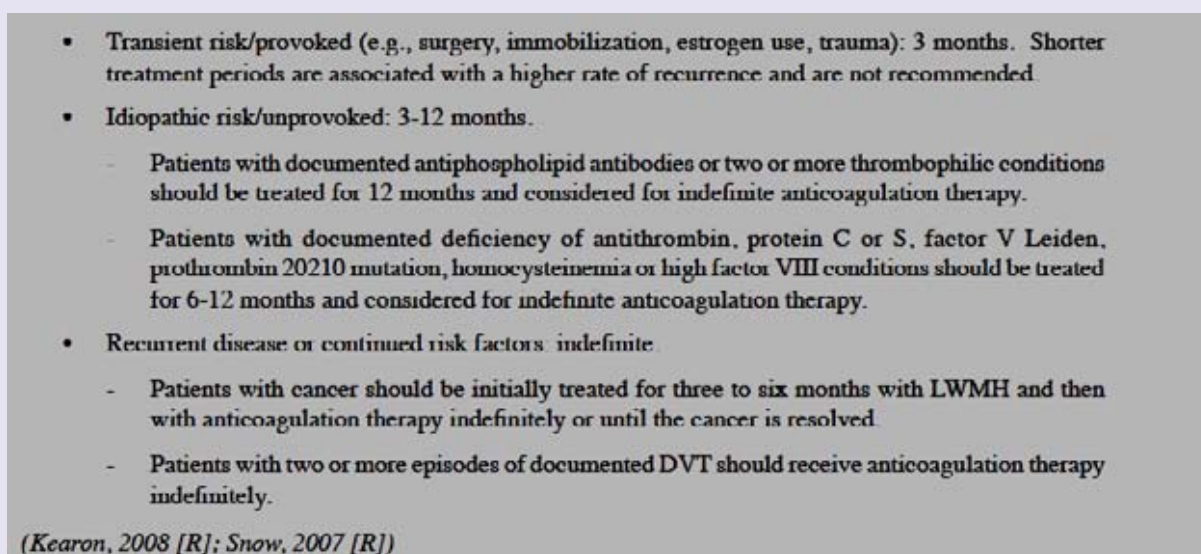


Fig. 5. Durata tratamentului anticoagulant după TEV sau PE

Eficiența fondaparinei, intrată mai recent în arsenalul terapeutic, este atestată de numeroase studii.

○ Studiul Matisse (4,5) a urmărit eficiența la 90 zile și siguranța fondaparinux în tratamentul PE +/-TEV (versus HNF) și al TEV izolat (versus enoxaparină). Fondaparinux a fost non-inferior UNH și enoxaparinei în prevenția PE fatal și superioară UNH în prevenția PE non- fatal și a TEV.

○ Studiile în chirurgia șoldului și a genunchiului (Efesus, Penthatlon 2000, Penthifra, Pentamaks) au arătat superioritatea fondaparinux versus enoxaparina în prevenția TEV și a PE (3)

Profilaxia TEV și PE se face ținând cont de categoria de risc a bolnavului (7):

- Risc redus (chirurgie minoră, pacienți medicali mobili)- nu se face profilaxie
 - Risc intermediar (chirurgie generală, ginecologică, urologică, pacienți medicali imobili)- LMWH (doze mici), UNH, fondaparinux
 - Risc crescut (**artroplastie genunchi, șold, fracturi șold, traumatisme majore, inclusiv coloană**): **Fondaparinux**
 - Risc moderat-crescut, risc de sângerare: **profilaxie mecanică**

Eficiența profilaxiei TEV și PE a fost analizată într-o meta-analiză ce a cuprins 9 studii. Această meta-analiză a arătat reducerea recurenței PE fatal cu 62% și a celui fatal și non-fatal cu 57% ,reducerea TEV cu 53 % (6)

Riscul de sângerare la tratamentul anticoagulant este influențat de dozele mari de anticoagulant, vârsta înaintată, sexul feminin, insuficiența renală, diabetul zaharat, istoricul de sângerare, insuficiența cardiacă, cașexia, (fig. 6) (2).

Table 1. Risk Factors for Recurrent VTE in Patients with Unprovoked DVT

Risk Factor	Relative Risk
Calf versus proximal DVT	0.5
One or more prior VTE	1.5
Negative D-dimer post-anticoagulation	0.4
Antiphospholipid antibody	2.0
Hereditary thrombophilia	1.5
Male versus female	1.6
Asian ethnicity	0.8
Residual thrombosis	1.5

Fig. 6. Riscul relativ de recurență a TEV

Studiul Oasis 5 (8) a arătat superioritatea fondaparinux față de enoxaparină, ca profil de siguranță (fig 7)

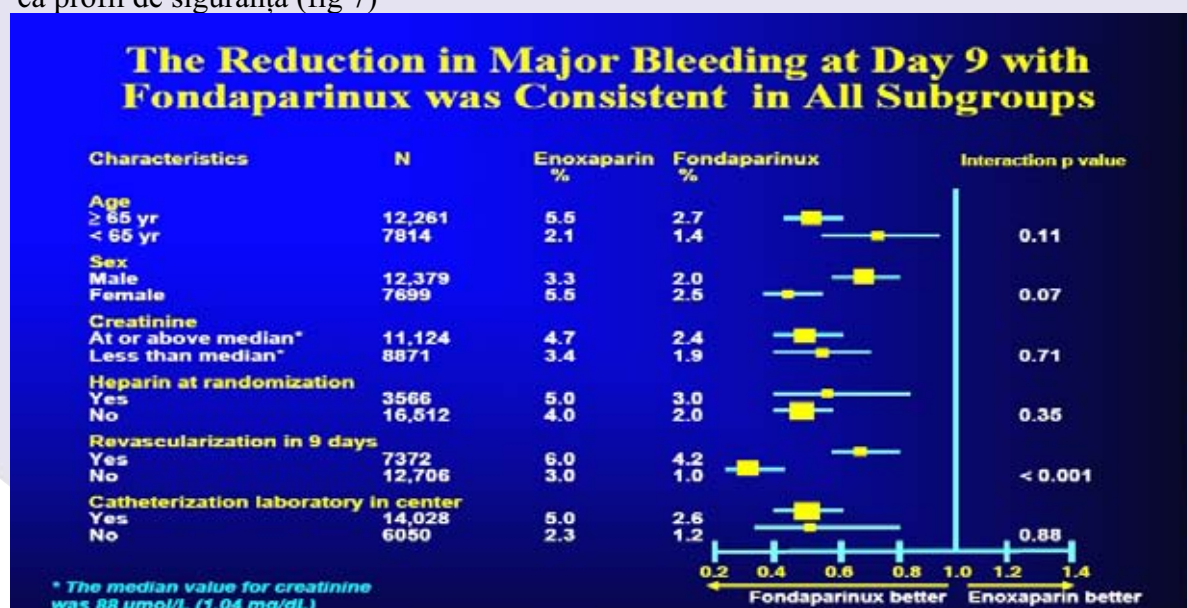


Fig. 6 Reducerea sângerărilor majore cu fondaparinux

În concluzie,

- **LMWH și Fondaparinux s-au impus în tratamentul și profilaxia TEV prin: eficiența, siguranța, simplitatea administrării (inclusiv la domiciliu) și lipsa necesității monitorizării coagulării**
- **Stratificarea riscului este esențială pentru profilaxia și tratamentul TEV**
- **Tromboprofilaxia (subutilizată) și-a lărgit domeniile de indicație (bolnavi medicali, chirurgicali, cu trombofilii câștigate sau congenitale, femeia gravidă)**
- **Tratamentul prelungit dincolo de perioada spitalizării este o necesitate pentru profilaxia TEV**

Bibliografie selectivă

1. Spencer FA, et al. Arch Intern Med 2007; 167:
2. Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment (Guideline) 03/2009
3. Cohen AT, et al. Lancet 2008;371
4. The Matisse Investigators. *N Engl J Med*, 2003.
5. The Matisse Investigators. *Ann Intern Med*, 2004

Interpretarea ECG din numărul precedent

Traseul nr 1



Traseul nr 1. Complexe QRS largi, 0,16 sec, monofazice, cu aspect de bloc de ramură dreaptă și cu unde S largi în V5-V6, frecvența 160/min, axa QRS -90°. Undele P nu se disting.

Traseul nr 2



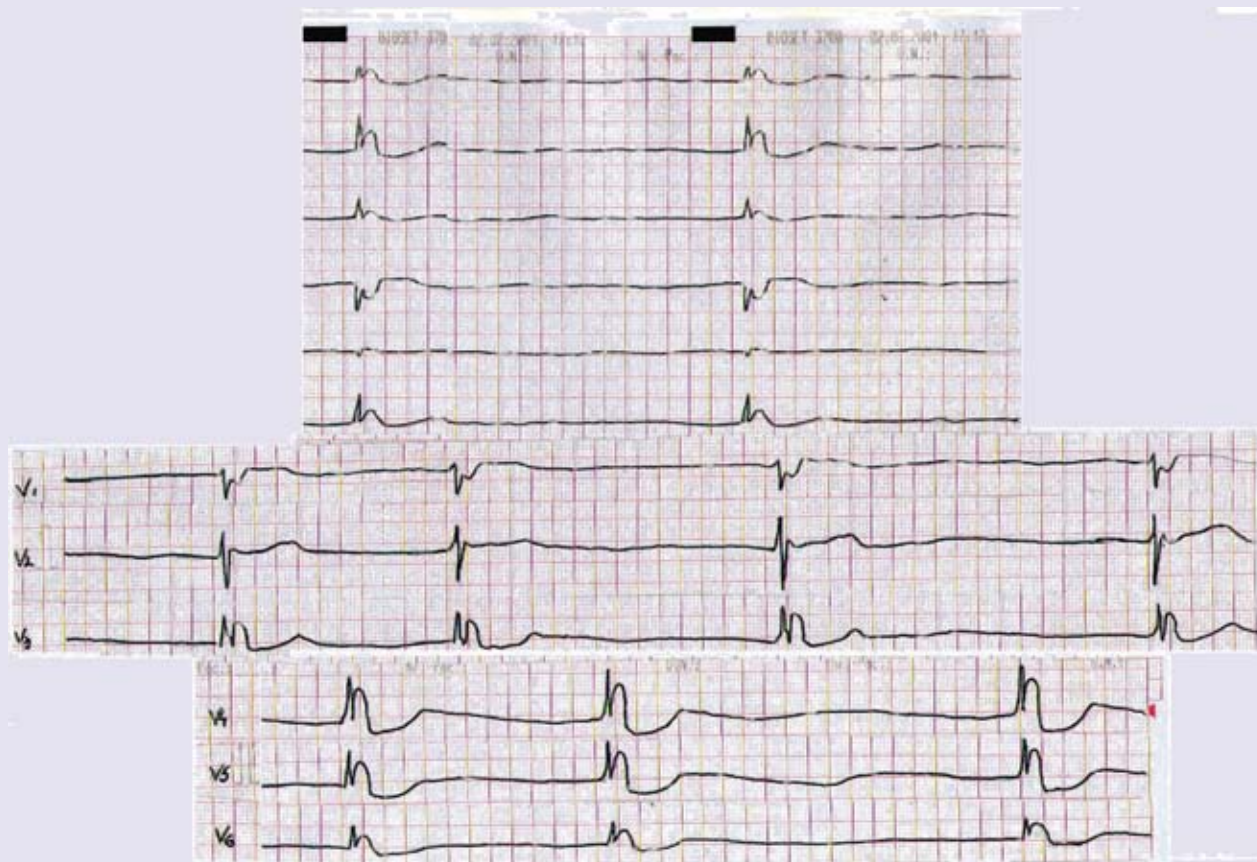
Traseul nr 2. Unde P pozitive în D2 și negative în aVR, complexe QRS (durată normală) cu frecvența 89/min, axa QRS nedeterminabilă, supradenivelare ST V1-V6, QS în V2-V5, undă r de mică amplitudine în V6.

Comentarii. Complexele QRS largi, monofazice în V1 și S larg în V5-V6, cu frecvența 160/min, sugerează diagnosticul de tahicardie ventriculară (diagnostic diferențial cu tahicardia paroxistică supraventriculară cu aspect de bloc de ramură dreaptă). Supradenivelarea de segment ST în V1-V6 indică un infarct miocardic acut, dar absența undelor R în V2-V6 ar sugera un infarct miocardic preexistent sau anevrism ventricular.

Concluzii. Tahicardie ventriculară monomorfă. Infarct miocardic anterior întins

Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea

ECG-blitz



Bărbat 29 ani, salvat după imersia în apă, ianuarie 1999

Colecția Conf. Dr. Corneliu Zeană

Răspunsurile se primesc până la data de 29 iunie 2009, pe adresa de e-mail filialabucsrc@yahoo.com. Vor fi premiați cei care vor trimite cele mai multe răspunsuri corecte (minimum 6).

Colectivul de redacție:

Redactor șef: Ioan Tiberiu Nanea

Redactori : Radu Ciudin
Gabriela Silvia Gheorghe
Adrian Mereuță

Tehnoredactor: Andrei Cristian Dan Gheorghe