SOCIETATEA ROMÂNA DE CARDIOLOGIE

Nr.26
iunie 2011
apariţie lunară

FOAIE DE INFORMARE MEDICALĂ

Publicaţie a Filialei Bucureşti a Societăţii Române de Cardiologie

Fondator Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea

Programul sesiunii de lucrări din 27 iunie 2011 a Filialei Bucureşti a S.R.C.

TEMA: Patologie congenitală la adult

$18^{\circ\circ}$-18^{20} Studiul reactivității vasculare la nivelul aortei ascendente post corecția coarctației de aortă
Ioana Ghiorghiu, Madalina Iancu, Marinela Serban, Carmen Ginghina, Institutul de Boli Cardio-vasculare de Urgență CC Iliescu

18^{20}-19^{20} Nici un defect septal atrial nu seamănă cu altul: prezentări de cazuri.

Mai prezintă interes un defect septal atrial?
Diana Botezatu, Ildiko Boanta, Magda Gurzun, Dan Deleanu, I.M. Coman, Carmen Ginghina, Institutul de Boli Cardio-vasculare de Urgență CC Iliescu

Defect septal atrial operat Asta e tot?
Ionela Carp, Ildiko Boanta, M. Postu, I.M. Coman, Carmen Ginghina, Institutul de Boli Cardio-vasculare de Urgență CC Iliescu

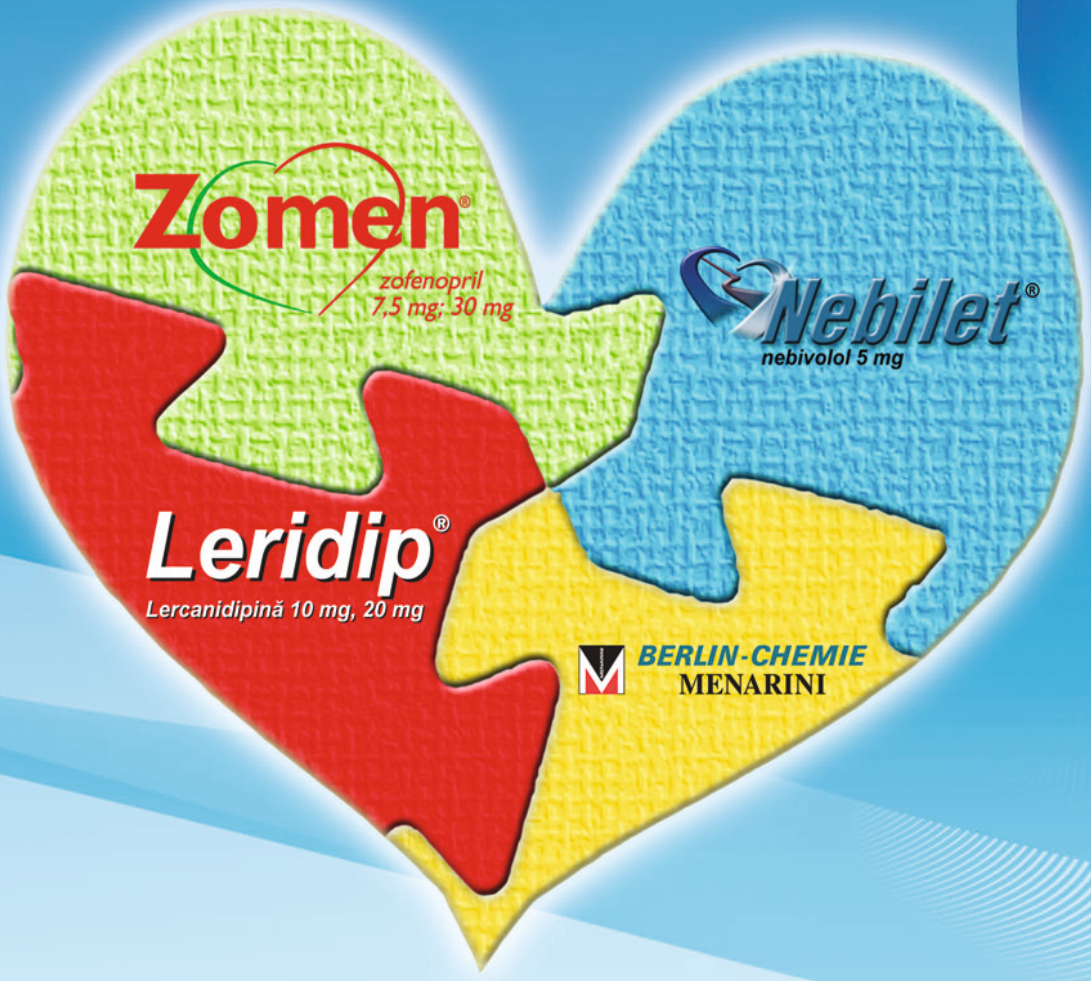
Defect septal atrial asociat cu drenaj venos pulmonar aberant supranumerar"
Florina Voinea, Ioana Ghiorghiu, M. Serban, I. Lupescu, Gina Voican, A. Iosifescu, Carmen Ginghina, Institutul de Boli Cardio-vasculare de Urgență CC Iliescu

19^{20}-19^{40} Reevaluarea criteriilor de diagnostic ale cardiomiopatiei artimogene de VD – ilustrarea utilității"
Irina Patranescu, A. Popa, I. Ghiorghiu, M. Serban, S. Lacau, R. Ciudin, Carmen Ginghina, Institutul de Boli Cardio-vasculare de Urgență CC Iliescu

19^{40} – 20^{00}: Discuții

gsk GlaxoSmithKline

EFICIENȚĂ
SIGURANȚĂ
INOVAȚIE



Fii sigur de inima ta!

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Reprezentanța Berlin-Chemie Menarini
Floreasca Business Park Corp A,
Calea Floreasca 169A, sector 1, București,
Tel./Fax: 021 2323432/ 021 2330826.
www.berlin-chemie.ro

Pentru informații suplimentare vă rugăm consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Nr.25
mai 2011
apariție lunară

Cuprinsul revistei numărul 26.

A. Conferinţele prezentate la şedinţa din 30 mai 2011
SINDROMUL HIPEREOZINOFILIC CARDIAC

1. Manifestări cardiace în hipereozinofilie, de la teorie la practică
   Prof. Dr. Alexandru Câmpeanu, Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea, Clinica Medicală „Prof. Dr. Th. Burghele”

2. Cardiomiopatia restrictivă hipereozinofilică determinată de Toxocara canis. Prezentare de Caz ***Prof. Dr. Alexandru Câmpeanu, Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea, Dr. Mihaela Bolohan, Dr. Dinu Dusceac***, Clinica Medicală „Prof. Dr. Th. Burghele”

3. Modificările imagistice evolutive în cardiomiopatia hipereozinofilică produsă de Toxocara Canis ***Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea, Prof. Dr. Alexandru Câmpeanu, Conf. Dr. Ioana Lupescu, Dr. Dan Spătaru, Dr. Ana Cristea*** Clinica Medicală „Prof. Dr. Th. Burghele”, Clinica de Imagistică Medicală Fundeni, Clinica Medicală Colțea

ACTUALITĂŢI ÎN CARDIOLOGIE: CONFERINŢELE GRUPURILOR DE LUCRU ALE SOCIETĂŢII ROMÂNE DE CARDIOLOGIE - mai 2011

Dr. Gabriela Silvia Gheorghe, Clinica Medicală „Prof. Dr. Th Burghele”

Fosinoprilul –indicații terapeutice în bolile cardio-vasculare

Prof. Dr. Minerva Muraru**,** Clinica Medicală Colțea

B. Întrebări, răspunsuri, comentarii

C. Interpretarea echocardiogramei din numărul precedent

D. Imagistică: electrocardiogramă - blitz

SINDROMUL HIPEREOZINOFILIC CARDIAC

Manifestări cardiace în hipereozinofilie, de la teorie la practică

Prof. Dr. Alexandru Câmpeanu, Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea, Clinica Medicală „Prof. Dr. Th. Burghele”

Sindromul hipereozinofilic reprezintă un grup heterogen de boli cu incidență rară, caracterizat prin prezența unei eozinofilii marcate în sângele periferic şi în țesuturi, asociată cu diferite manifestări clinice ale organelor țintă (1968-Hardy şi Andersen).

În 1936 Loeffler evidențiază asocierea dintre eozinofilie şi afectarea cardiacă, descriind endocardita Loeffler, iar ulterior s-au evidențiat miocardita eozinofilică, fibroza endomiocardică, tromboembolismul şi insuficiența cardiacă.

În prezent, conform criteriilor OMS, hipereozinofiliile se clasifică în (vezi tabel 1):

- **Reactive** sau secundare – dependente de interleukina 5, caracterizate prin prezența eozinofilelor nonclonale şi absența anomaliilor clonale în măduva hematogenă (apar în boli parazitare, alergice, neoplasme, disfuncții ale sistemului imun, boli dermatologice).
- **Clonale** – leucemiile mieloide acute şi cronice, leucemia acută şi cronică cu eozinofile, sd. mieloproliferativ, prezența genei de fuziune FIP1L1-PDGFRA, policitemia vera, trombocitemia esențială.
- **Sindromul hemolitic uremic idiopatic** – diagnosticul în acest caz se face prin excludere. Incidența acestei forme a scăzut considerabil prin dezvoltarea tehnicilor de diagnostic molecular şi genetic.

  În 1975 - Chusid stabileşte criteriile de diagnostic ale sindromului hipereozinofilic:
  - Eozinofilie sangvină > 1500 / mmc
  - Durata eozinofiliei > 6 luni sau prezența la 2 determinări diferite
  - Absența cauzelor de eozinofilie secundară
  - Dovezi de afectare clinică a organelor țintă: cord, SNC, plămâni, splină, rinichi, tegumente.

Tabelul 1. Cauzele hipereozinofiliilor

1. **Reactive** sau secundare

B. alergice (rinită, astm alergic)
B. infecțioase (helminți, ectoparaziți, protozoare, fungi)
Neoplasme (limfom, mastocitoză)
B. endocrine (b.Addison, hipoadrenalism)
B.imunologice (sarcoidoză, b. Churg-Strauss)
B. dermatologice (dermatită atopică, pemfigus bulos)
Alte boli: embolia cu colesterol, expunere la radiații, b. de rejet a transplantului

2. **Idiopatice**
3. **Boli clonale** ale măduvei hematogene

Leucemii acute, leucemii cronice cu eozinofile
Sindroame mieloproliferative

Mastocitoza sistemică
Policitemia vera
Trombocitemia esențială

4. **Infiltrare cu eozinofile a unui organ**, fără apariția eozinofiliei sanguine

Celulita eozinofilică
Pneumonia cu eozinofile (sindrom Loeffler)
Fasciita cu eozinofile (sindrom Shulman)
Pancreatita cu eozinofile
Esofagita eozinofilică
Sinovita eozinofilică
Angioedemul periodic cu eozinofile

Patogenia sindromului hipereozinofilic:

Eozinofilul este o celulă proinflamatorie cu efecte citotoxice implicate în patogenia unor boli, conținând 4 proteine citotoxice:

Proteina cationică, care induce eliberarea de histamină din mastocite şi bazofile, inhibă răspunsul limfocitelor T, modulează reacțiile imunologice imediate şi repararea leziunilor tisulare, reduce timpul de coagulare plasmatic şi astfel favorizează trombembolismul.

Proteina X cu capacitate citotoxică

Peroxidazele cu un puternic efect citotoxic oxidativ

Proteina bazică majoră, împreună cu peroxidazele produce degranularea mastocitelor.

Eozinofiliile apar prin 2 mecanisme:

1. Anomalii genetice care determină multiplicare necontrolată şi clonală a liniei mieloide – variantele mieloproliferative
2. Supraproducție a citokinelor eozinofilopoetice (IL-5)

Eozinofilele derivă din celulele stem hematopoetice medulare, dintr-un precursor comun al eozinofilelor şi bazofilelor, prin intervenția a 3 factori transcriptori şi a 3 citokine eozinofilopoetice: IL-5, IL-4, GM-CSF. IL-5 are rol crucial în diferențierea şi proliferarea eozinofilelor în măduvă, eliberarea lor, creşterea traficului tisular, activarea lor, limitarea apoptozei în țesuturi.

Proteinele din granulele eozinofilelor sunt un puternic producător de: specii libere de oxigen (O_2^- , H_2O_2), leucotriene, prostaglandine şi factori activatori plachetari.

Efectul citotoxic al eozinofilului ne apară împotriva unor microorganisme şi paraziți, dar poate leza propriile structuri şi organe.

Leziunile organice induse de hipereozinofilii sunt determinate de: infiltrarea cu eozinofile a țesuturilor sau eliberarea de mediatori din granulele eozinofilelor. Principalele manifestări întâlnite în hipereozinofilii sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2. Leziuni organice induse de hipereozinofilii:

Cardiace (58%): endocardita, miocardita eozinofilică, fibroza endomiocardică, tromboembolism şi IC acută.

- Tegumentare (56%): angioedem, urticarie, eritem, sd. Raynaud, ulcerații
- Manifestări neurologice (54%): confuzie, encefalopatii, stroke, neuropatii periferice.
- Pulmonare (49%): tuse, hiperreactivitate bronşică, infiltrate pulmonare

- Manifestări hematologice: anemie, trombocitopenie, tromboze arteriale şi venoase
- Sistem digestiv: dureri abdominale, diaree, ascită, colită, enterită, pancreatită, hepatosplenomegalie.

Manifestările cardiace sunt cele mai frecvente şi grave (58%). Se caracterizează prin necroză, fibroză miocardică, ulterior apare fibroza severă a endocardului, care interesează unul sau ambii ventriculi, rezultând cardiomiopatie restrictivă cu disfuncţie diastolică importantă, endocardita Loeffler şi endomiocardofibroza prezentă în ţările tropicale africane. Gradul afectării cardiace nu se corelează cu gradul eozinofiliei şi se poate accentua în pofida controlului hematologic, consecinţele fiind insuficienţa cardiacă, tromboembolismul multisistemic şi moartea. Mecanismul afectării cardiace nu este încă clar.

Afectarea cardică evoluează în 3 stadii:

1. **Stadiul acut necrotic,** apare după 5 săptamâni de eozinofilie persistentă. Endocardul este infiltrat cu eozinofile şi monocite şi prezintă necroză miocardică cu sau fără microabcese eozinofilice. Simptomatologia clinică este săracă şi diagnosticul se face prin biopsie endomiocardică a VD.
2. **Stadiul trombotic -** apare după o evoluţie a hipereozinofiliei de 8-10 luni, cu formare de trombi la nivelul endocardului şi valvelor. Modificările anatomice pot interesa ambii ventriculi (50% din cazuri) sau numai VS (40%) şi drept (10%). Atriile sunt dilatate progresiv, paralel cu dezvoltarea fibrozei.
3. **Stadiul fibrotic** – apare de obicei după 2 ani de evoluţie a bolii, cu fibroză importantă care obliterează apexul ventriculilor, muşchii papilari şi cordajele şi valvele atrioventriculare. Determină apariţia cardiomiopatiei restrictive, insuficienţei cardiace diastolice cu funcţie sistolică normală şi a valvulopatiilor (de obicei incompetenţe valvulare). Ţesutul fibros facilitează formarea unor trombi extensivi. Procesul nu interesează de obicei pericardul şi coronarele.

Astfel, manifestările clinice ale afectării cardiace depind de stadiul de evoluţie a bolii.

În **stadiul necrotic** (iniţial), dominantă este hipereozinofilia cu manifestări sistemice (20-30%): febră, transpiraţii, anorexie, scădere ponderală, durere toracică, limfadenopatie, splenomegalie, leziuni tegumentare şi retiniene. Cardiac apare cardita acută (20-50%) manifestată prin tuse, infiltrate pulmonare, regurgitări valvulare, insuficienţă cardiacă biventriculară.

În **stadiul trombotic**, apar embolii trombotice (10-20%) în diferite teritorii: cerebrale, splenice (hemoragie splenică poate fi foarte severă), renale, coronariene sau în circulaţia periferică.

În **stadiul fibrotic** (tardiv) se evidenţiază cardiomiopatia restrictivă (10%), regurgitări valvulare AV, tulburări de ritm şi de conducere, insuficienţa cardiacă dreaptă şi stângă.

Diagnosticul sindromului hipereozinofilic.

Diagnosticul sindromului hipereozinofilic cuprinde evidenţierea hipereozinofiliei şi a cauzelor acesteia şi determinarea afectării organelor ţintă (vezi figura 2). Evidenţierea hipereozinofiliei şi a cauzelor acesteia se face prin

- explorări hematologice: hemoleucogramă, puncţie medulară
- imunologice: Ac anti parazitari (Toxocara canis, cati, etc),
- imunoglobulinele serice (IgE, IgG, IgA, IgM), fosfataza alcalină leucocitară

- genetice: fenotiparea limfocitelor, FISH, RT-PCR pentru evidențierea genei FIP1L1-PDGFRA.

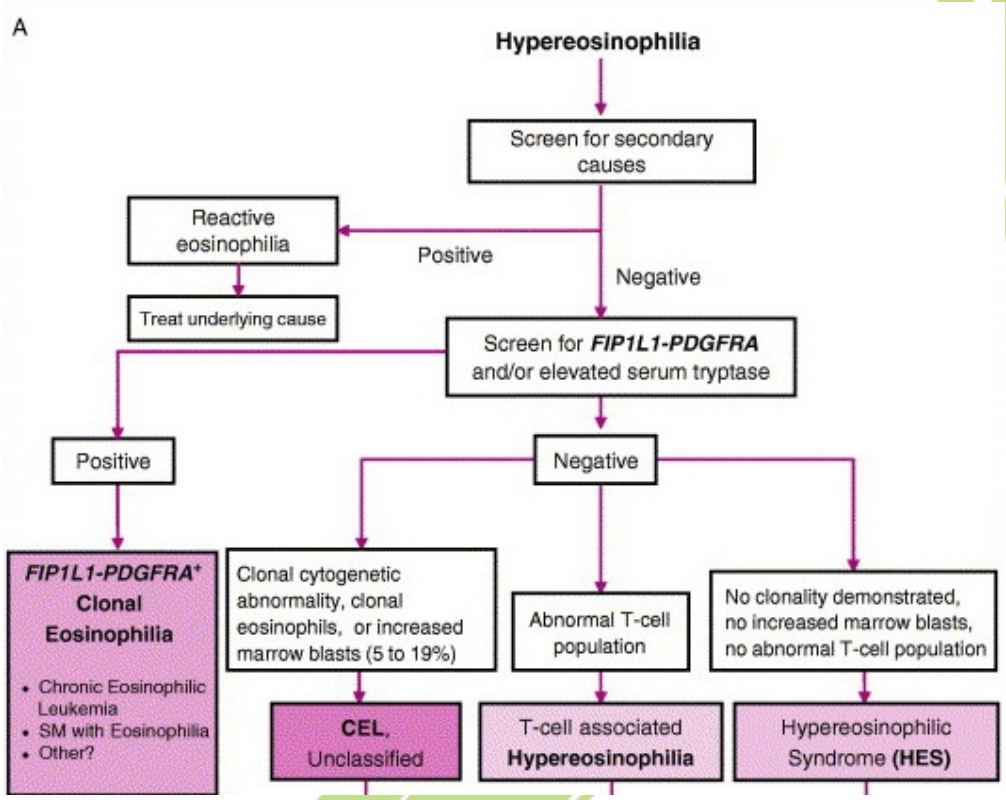


Figura 2. Algoritmul de diagnostic în hipereozinofilii

Diagnosticul paraclinic al afectării cardiace se face prin radiografie toracică, ECG, ecocardiografie, RMN cord, uneori fiind necesară chiar biopsie miocardică pentru diagnosticul cardiomiopatiei.

1. **Modificările EKG** sunt nespecifice: aritmii, modificări de fază terminală, falsă imagine de infarct, care se ameliorează după tratament (vezi figura 3).
2. **Ecografia cardiacă**. Marca **echocardiografică** pentru endocardita Loeffler este patternul restrictiv al umplerii cu prezervarea relativă a funcției sistolice a ventriculului stâng. Se pot identifica îngroşarea localizată a peretelui posterobazal al ventriculului stâng, cu restricția mişcării valvei mitrale, trombus apical al ventriculului stâng, regurgitație atrioventriculară (vezi figura 4).
3. **RMN cardiac** evidențiază fibroza endomiocardică cu disfuncție diastolică a ventriculului drept şi disfuncție sistolică uşoară şi o accentuare a contrastului subendocardului (vezi figura 5).
4. **Biopsia miocardică** relevă modificări ale țesutului de colagen localizate inițial subendocardic, extinse şi la miocard. Infiltrația cu eozinofile a țesuturilor şi arterelor este puțin obişnuită, deşi eozinofilia periferică este caracteristica bolii.

Evoluția modificărilor cardiace. Endomiocardofibroza este o boală lent progresivă cu mortalitate ridicată, durata de supraviețuire este 24-55% la 3 ani. Complicațiile cardiace sunt

cauza principală a mortalității: aritmii, blocuri AV, insuficiență cardiacă, emboliile arteriale sistemice, endocardita infecțioasă.

Figura 3. Aspecte ECG în afectarea cardiacă din hipereozinofilii.

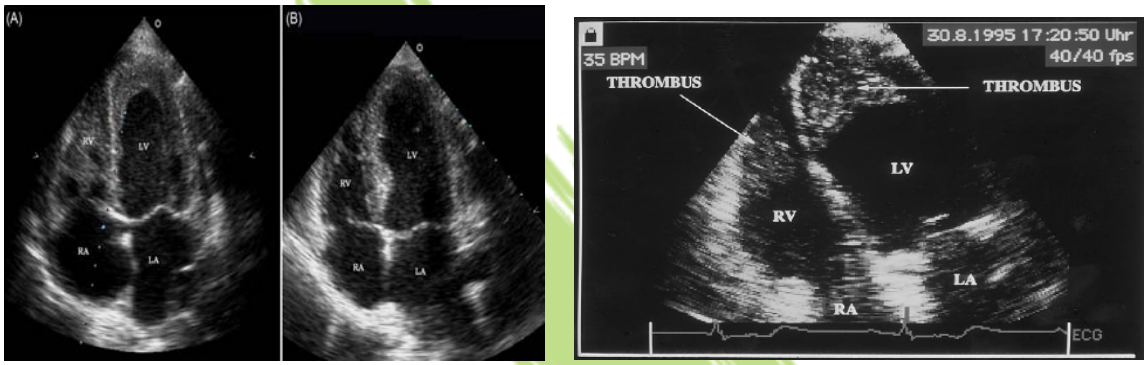


Figura 4. Ecografia cardiacă în afectarea cardiacă din hipereozinofilii

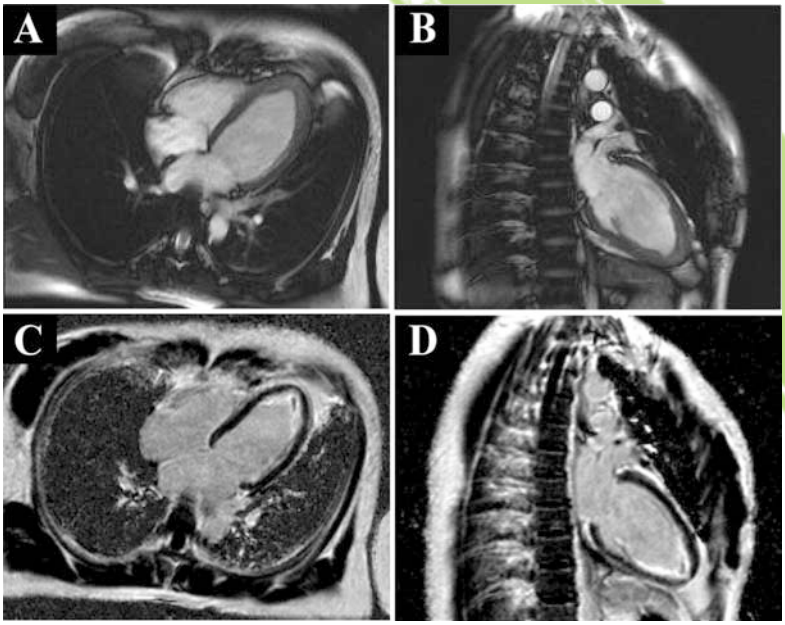


Figura 5. RMN cardiac în afectarea cardiacă din hipereozinofilii.

Tratamentul se adresează sindromului hipereozinofilic şi complicaţiilor cardiace. Tratamentul sindromului hipereozinofilic cuprinde medicaţie imunosupresoare: corticoterapia (1mg/kg corp), hidroxiuree, interferon alfa, imatinib (inhibitor de tirozin kinază) 100mg/zi 7 zile , apoi 100mg/săptămână, cu efect asupra fibrozelor tisulare sau mepolizumab (blocant al IL-5) 20-60mg/zi (vezi figura 6).

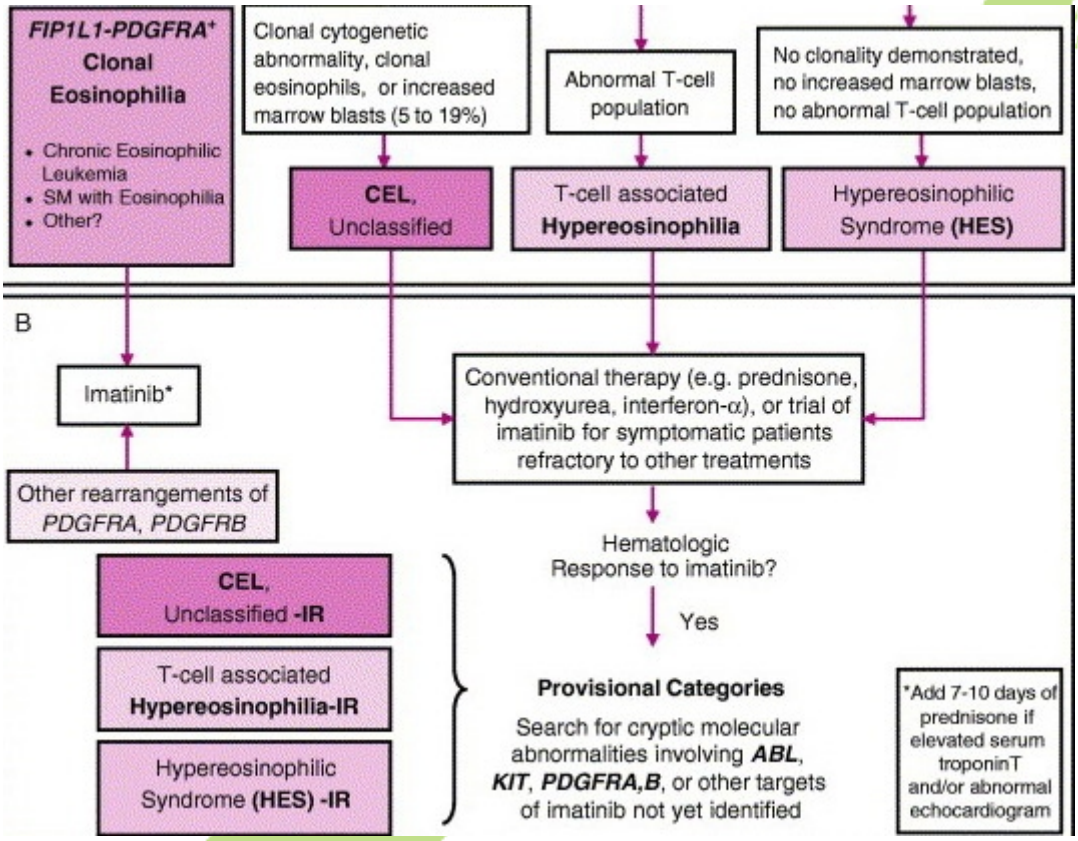


Figura 6. Tratamentul în hipereozinofilii

Tratamentul complicaţiilor cardiace constă din anticoagulante, tratamentul insuficienţei cardiace, antiaritmice, stimulare cardiacă permanentă, endocardiectomie şi protezare valvulară.

Bibliografie selectivă

1.Despommier, Dickson: Toxocariasis: Clinical Aspects, Epidemiology, Medical Ecology, and Molecular Aspects. Clinical Microbiology Reviews, April 2003, p. 265-272, Vol. 16, No. 2.

2.Prunier, F.[a] , Delépine, S.[a] , Victor, J.[a] , De Gentile, L.[b] , Moreau, C.[c] , Laporte, J.[a] , Dupuis, J.-M.[a] , Geslin, Ph Löffler's Fibroblastic Endocarditis: A Report of a Case Complicating Toxocarosis. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux Volume 94, Issue 3, March 2001

50%
compensare
în ambulator

arixtra®
fondaparinux

Arixtra indicatii actuale

Preventia TEV la pacientii supusi unei interventii chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrului inferior (fractura sold, chirurgia majora de genunchi sau protezarea chirurgicala a soldului). (Arixtra 2.5 mg -1/zi, de la 14 zile pana la 30 zile)

Preventia TEV la pacientii supusi unei interventii chirurgicale abdominale considerati a avea un risc crescut de complicatii tromboembolice, cum sunt pacientii cu interventii chirurgicale pentru cancer abdominal. (Arixtra 2.5 mg -1/zi, de la 14 zile pana la 30 zile)

Preventia TEV la pacientii cu afectiuni medicale considerati a avea risc crescut si care sunt imobilizati datorita unor boli acute cum sunt insuficienta cardiaca si/sau tulburari respiratorii acute si/sau boli infectioase sau inflamatorii acute. (Arixtra 2.5 mg -1/zi, de la 14 zile pana la 30 zile)

Tratamentul TVP acute si tratamentul EP cu exceptia pacientilor instabili hemodinamic sau a pacientilor care necesita tromboliza sau embolectomie pulmonara.
(pacienti<50 kg - Arixtra 5 mg, pacienti 50 -100 kg - Arixtra 7,5 mg,
pacienti > 100 kg - Arixtra 10 mg)

Tratamentul sindromului coronian acut. (Arixtra 2.5 mg- 5-8 zile , 1 / zi)

Single-Dose, Prefilled Syringes Available in Individual, Bar-Coded Packets	
	Blue **2.5 mg Arixtra** **in 0.5 ml**
	Magenta **7.5 mg Arixtra** **in 0.6 ml**

Cardiomiopatia restrictivă hipereozinofilică determinată de Toxocara canis. Prezentare de caz

Prof. Dr. Alexandru Câmpeanu, Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea, Dr. Mihaela Bolohan, Dr. Dinu Dusceac, Clinica Medicală „Prof. Dr. Th. Burghele”

Manifestările cardiace din sindroamele hipereozinofilice au fost descrise de Loeffler încă din 1936, dar etiologia lor nu este încă bine cunoscută. În ultima perioadă s-a observat implicarea frecventă a hipereozinofiliilor produse de infestările parazitare, dar afectările cardiace sunt rare.

Prezentarea cazului: pacienta M.C., în vârstă de 19 ani, de sex feminin, s-a internat în Clinica de Cardiologie şi Medicină Internă a Spitalului Caritas, cu fenomene de insuficienţă cardiacă acută, acuzând dispnee progresivă de 2 săptămâni însoţită de ortopnee, dureri toracice difuze, lipotimie şi astenie.

Pacienta a fost suspectată de TBC pulmonar în urmă cu 1 an, la vârsta de 18 ani, (manifestată clinic cu tuse neproductivă), cu examen de spută negativ pentru BK, pentru care a primit tratament antituberculos timp de 9 luni. Examenele radiologice pulmonare înainte sau după tratamentul antiTBC nu au putut fi recuperate.

Este elevă, necăsătorită, fumătoare 20 ţigări/zi de aproximativ 3-4 ani, locuieşte în mediu rural şi a avut o sarcină cu o naştere normală cu copil sănătos în urmă cu 2 ani.

Examenul clinic efectuat la internare a relevat o pacientă afebrilă, palidă, cu cianoză periferică, fără edeme, polipneică, ortopneică (26 respiraţii/min), cu respiraţii superficiale, pulmonar cu submatitate bazal bilateral. Examenul aparatului cardiovascular a arătat TA=95/65 mmHg, ritm sinusal tahicardic 140/min, galop dublu apical şi suflu sistolic apexian gr.2/6. Examenul aparatului digestiv evidenţiază ficat şi splină în limite normale.

Electrocardiograma la internare a arătat RS, 140/min, ax QRS +60 grd, leziune subendocardică infero-laterală (vezi fig.1). Radiografia cardio-pulmonară a arătat opacităţi neomogene în jumătatea inferioară dreaptă şi treimea inferioară pulmonară stângă, îngroşare scizurală orizontală dreaptă, reacţie pleurală în sinusurile costo-diafragmatice bilateral, mai accentuată în partea stângă, iar cordul cu arie de proiecţie uşor crescută, cu bombarea accentuată a arcului mijlociu stâng (vezi fig.2).

Diagnosticul clinic iniţial a fost insuficienţa cardiacă acută, miocardită acută şi pneumopatie acută şi s-a administrat tratament la internare Metoprolol 100 mg/zi şi Furosemid 40mg/zi.

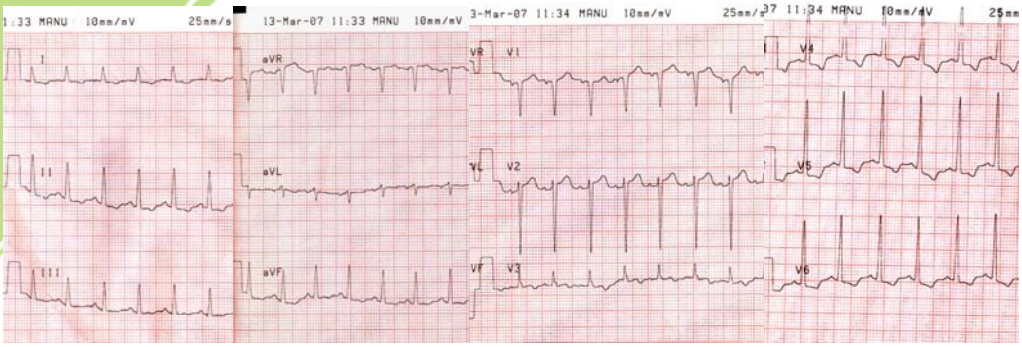


Figura 1. ECG la internare la pacienta M.C.

Figura 2. Radiografia cardiopulmonară şi ecografia cardiacă la internare.

Analizele de laborator la internare au arătat anemie moderată (Hb=9g/dl, Ht=26%), reticulocite=2%, corectate 0.8%, leucocitoză (L=13200/mmc), cu formula leucocitară cu hipereozinofilie (Neu40 Eo26 Ly22 Ba3 Mono3) şi Tr =300000/mmc. Pacienta avea sindrom inflamator cu VSH=40mm/1h, Fibrinogen=433 mg/dl şi CRP pozitivă. Sideremia a fost scăzută (sideremie =25 µg/dl), iar CK MB=0.

Ecocardiografia efectuată a doua zi a arătat prezența la nivelul VS a unor formațiuni hiperecogene neomogene, cu diametrul de 40 mm, în jumătatea inferioară şi la nivelul apexului VS, ocupând 2/3 din VS, cu hipokinezie SIV, apical şi anterolateral, dimensiuni cavități normale, insuficiență mitrală gr.2 şi VD şi vv pulmonare normale. FE VS=55% şi flux transmitral restrictiv (E=0.64, A=0.43, TDE=100 msec) (fig. 2).

Diagnosticul în acel moment a fost de:

1. Insuficiență cardiacă cls III NYHA.
2. Suspiciune de cardiomiopatie sau miocardită.
3. Formațiune intraventriculară stângă de etiologie neprecizată.
4. Anemie feriprivă moderată.

Tabloul clinic de insuficiență cardiacă progresivă şi afectare pulmonară bilaterală infiltrativă, fără un sindrom infecțios evident şi valoarea extrem de mare a eozinofilelor sanguine a ridicat problema unui sindrom hipereozinofilic sanguin (idiopatic, mieloproliferativ, clonal sau secundar) cu manifestări cardiace şi pulmonare.

Evaluarea hipereozinofiiilor sanguine se face conform schemei (vezi fig.3).

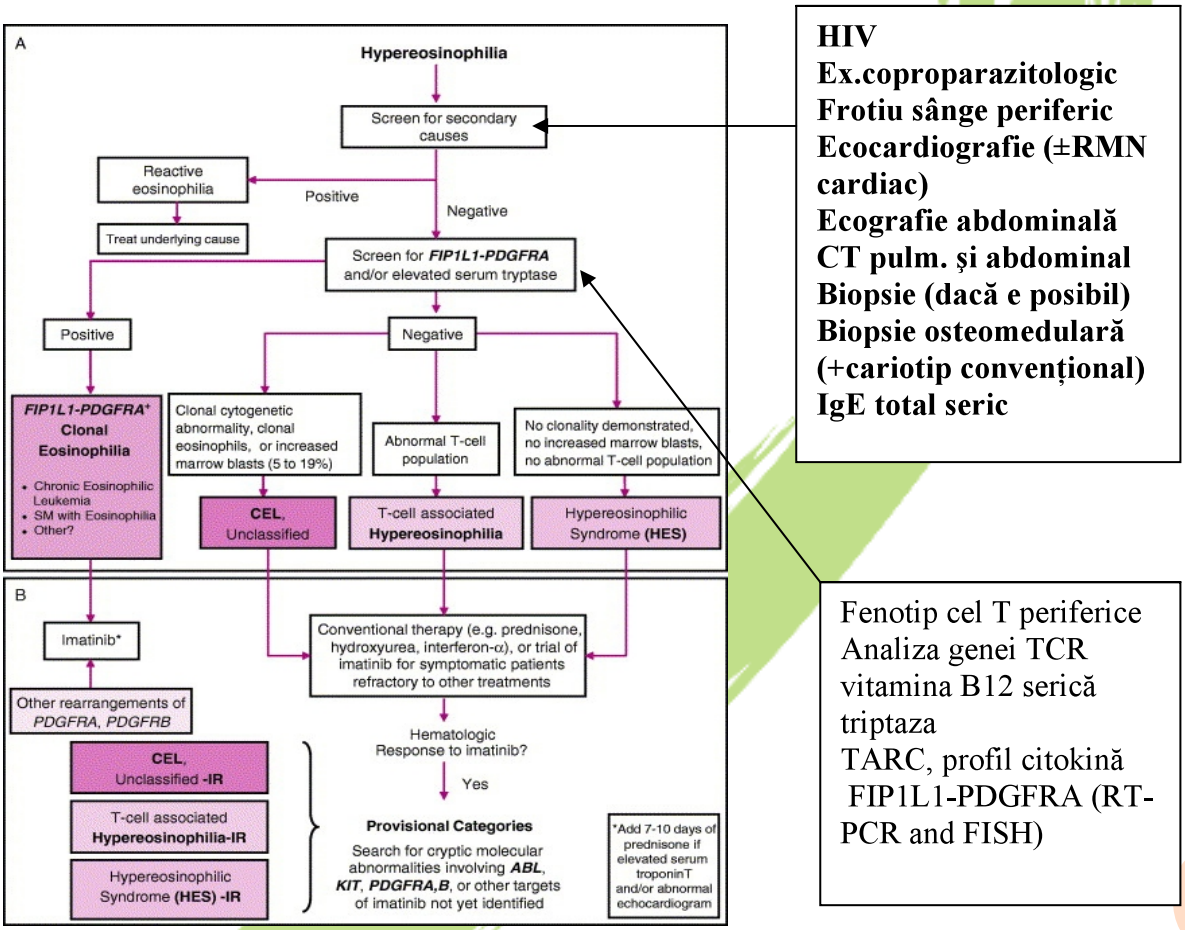


Figura 3. Evaluarea generală în sindroamele hipereozinofilice

Pentru stabilirea etiologiei s-au efectuat: HIV (negativ), examen coproparazitologic (negativ), bronhoscopie (BK negativ, culturi negative), hemoculturi negative, examen ginecologic (normal).

Markerii serologici pentru infecţia cu Toxocara canis au fost pozitivi (Ac anti Toxocara canis (ELISA) - IgM negativ (DO 0.071), IgG pozitiv (DO 0.440).

Imunograma serică a evidenţiat valori crescute ale IgE (206.6 UI/mL (VN=0-100 UI/mL), celelalte fracţii fiind normale (IgA= 271 mg/dL (VN=70-400 mg/dL), IgG=1137 mg/dL (VN=700-1600 mg/dL), IgM=222.1 mg/dL (VN=40-230 mg/dL).

Examenul frotiului periferic a arătat hipocromie accentuată cu microcitoză, poikilocitoză moderată, (rare schizocite, microcite relativ frecvente), foarte frecvente eozinofile, frecvente bazofile, uşoară anizocitoză trombocitară.

Biopsia osteomedulară efectuată a arătat infiltrat medular cu eozinofile 65%, fără elemente de proliferare monoclonală, nemaifiind necesară analiza citogenetică.

Tomografia computerizată pulmonară a confirmat afectarea pulmonară, evidenţiind infiltrate pulmonare multiple bilateral (figura 4).

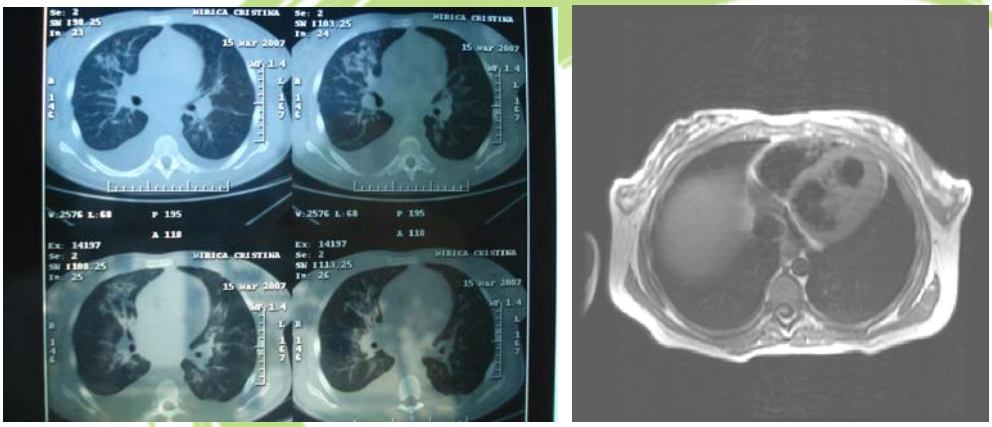


Figura 4. CT pulmonar şi RMN cardiac la pacienta M.C.

Pentru evaluarea altor afectări tisulare s-au efectuat ecografie abdominală (ficat LS 102/72, LD 148, structura omogenă, strălucitoare, fără formaţiuni intrahepatice, pancreas, colecist, CBP normale, VP=12 mm, splina, diametru 113 omogenă, VS în hil 5 mm, RD, RS normale, uter 62/33, cavitate închisă, lichid în Douglas, lamă fină de lichid perihepatic şi perisplenic.

Evaluarea imagistică a afectării cardiace s-a făcut cu ecocardiografia transtoracică (figura 2) şi transesofagiană şi RMN toracic care a evidenţiat formaţiunea intraventriculară stângă cu aspect vegetant, aparent nevascularizată, cu caractere de proces trombotic, modificări morfologice şi cinetice ale VS, cu caracter segmentar multiplu, mic anevrism apexian VS, mică regurgitare mitrală, fără leziuni miocardice VS cu caracter franc miocarditic decelabile (figura 4).

Diagnosticul final a fost de:

1. Hipereozinofilie sanguină cu manifestări cardiace şi pulmonare (sindrom Loeffler) determinate de infestare cu Toxocara canis
2. Cardiomiopatie restrictiv-obliterativă
3. Insuficienţă cardiacă diastolică cu FE normală
4. Pneumopatie interstiţială acută
5. Anemie feriprivă moderată.

Evidenţierea ecocardiografică a maselor intraventriculare stângi au pus problema unor procese neoplazice cardiace sau noncardiace cu tromboză extensivă, infarct miocardic asociat cu tromboză, miocardită acută sau endomiocardofibroză cu tromboză, diagnosticul fiind facilitat de imaginea RMN şi ecocardiografică (prezentate în lucrarea următoare).

Pacienta a fost tratată iniţial cu corticoterapie (Prednison 1mg/kgc/zi), Metoprolol 300 mg/zi, Furosemid 40 mg/zi şi Spironolactonă 100 mg/zi. Anemia a fost tratată cu transfuzii cu masă eritrocitară 3 flacoane şi terapie marţială cronică cu fier 80mg/zi po. După stabilirea etiologiei parazitare s-a administrat Albendazol 400 mg/zi p.o în 2 prize, timp 3 săptămâni, Prednison 60 mg/zi p.o.(cu reducerea lentă a dozelor, timp de aproximativ 1.5 ani), Metoprolol 300 mg/zi p.o, asociat cu Ivabradin 7.5 mg/zi p.o pentru controlul frecvenţei cardiace, Acenocumarol 2 mg/zi p.o (control INR între 2-3).

gsk GlaxoSmithKline

Evoluția clinică a fost favorabilă, la o lună de la internare pacienta era fără dispnee şi imaginile radiologice s-au redus considerabil (fig. 6). Ecocardiografic, s-a constatat micşorarea dimensiunilor trombilor intraventriculari cu remodelare VS, FE rămânând normală (fig. 5).

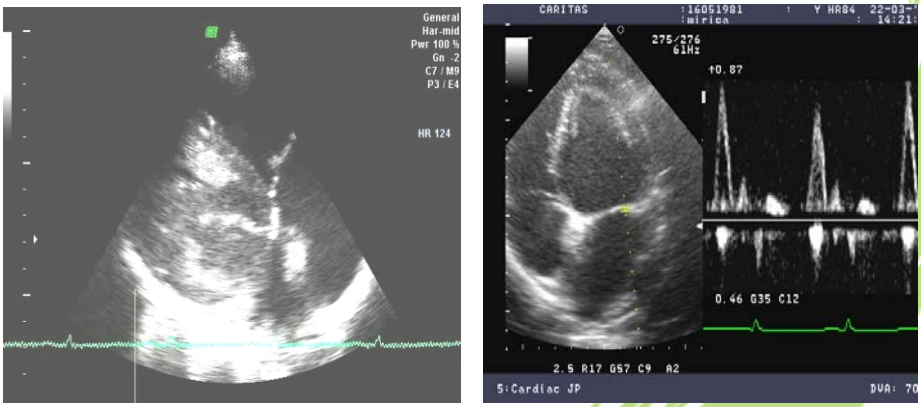


Figura 5.Aspectul ecocardiografic la internare şi după o lună de tratament al pacientei M.C.

Figura 6. Aspectul radiologic la internare şi după o lună de tratament al pacientei M.C.

În evoluție, pacienta a prezentat episoade repetate de eozinofilie interpretate ca reinfestări cu Toxocara canis care au necesitat tratament repetat cu Albendazol care a produs o hepatopatie toxică (cu creşteri marcate ale enzimelor de citoliză hepatică TGO,TGP până la valori de 800 U/L), necesitând intreruperea tratamentului antihelmintic, cu normalizarea ulterioară a probelor hepatice.

La un an de la diagnosticul bolii, bolnava a prezentat embolie ilio-femurală dreaptă tratată tardiv cu trombendarterectomie, ulterior dezvoltând nevrită ischemică secundară, osteomielită haluce drept şi septicemie cu stafiloc auriu meticilino sensibil, pentru care a urmat tratament antibiotic cu Oxacilina 12g/zi i.v.14 zile şi Linezolid 600 mgx2/zi, i.v. 7 zile.

Evoluția cardiacă s-a caracterizat prin dezvoltarea unei cardiomiopatii restrictive cu endomiocardofibroză şi tromboză apicală, remodelarea ventriculară stângă, cu restricția 1/3 inferioare VS şi dilatația bazei VS şi AS, cu accentuare progresivă a fenomenelor clinice de insuficiență cardiacă diastolică şi reducerea progresivă a FE a VS. Prognosticul este rezervat şi condiționat de riscurile reinfestărilor, progresiei remodelării restrictive, a insuficienței cardiace şi a trombozei.

Cazul prezentat este extrem de rar întâlnit în practica medicală, fiind primul publicat în literatura română şi unul din puţinele cazuri prezentate în Europa şi America.

Toxocarioza este infecţia gazdei umane cu Toxocara canis sau cu Toxocara cati şi a fost descrisă prima data în 1950. Gazda primară a toxocarei este câinele, pisica sau alte feline(1). Ciclul de viaţă al toxocarei este prezentat în figura 7 (2). Toxocara (un ascarid nematod) infestează gazda definitivă (câinele sau pisica), prin ingestia de ouă din sol, ajung în intestinul subţire unde se dezvoltă până la stadiul de adult, produc ouă care se elimină pe cale fecală, ajungând din nou la nivelul solului. De aici gazda umană ingerează accidental ouăle, acestea ajung la nivelul intestinului subţire, unde se dezvoltă incomplet până la stadiul de larvă de gradul II sau III, traversează peretele intestinal şi pătrund în fluxul sanguin unde circulă timp îndelungat (luni-câţiva ani) până se opresc în diferite organe (larva migrans viscerală) sau la nivelul ochiului (larva migrans oculară).

Larvele sunt dormante perioade îndelungate în diverse ţesuturi şi organe şi declanşează reacţii de hipersensibilitate imediată şi tardivă, cu inflamaţie şi formarea de granuloame eozinofile.

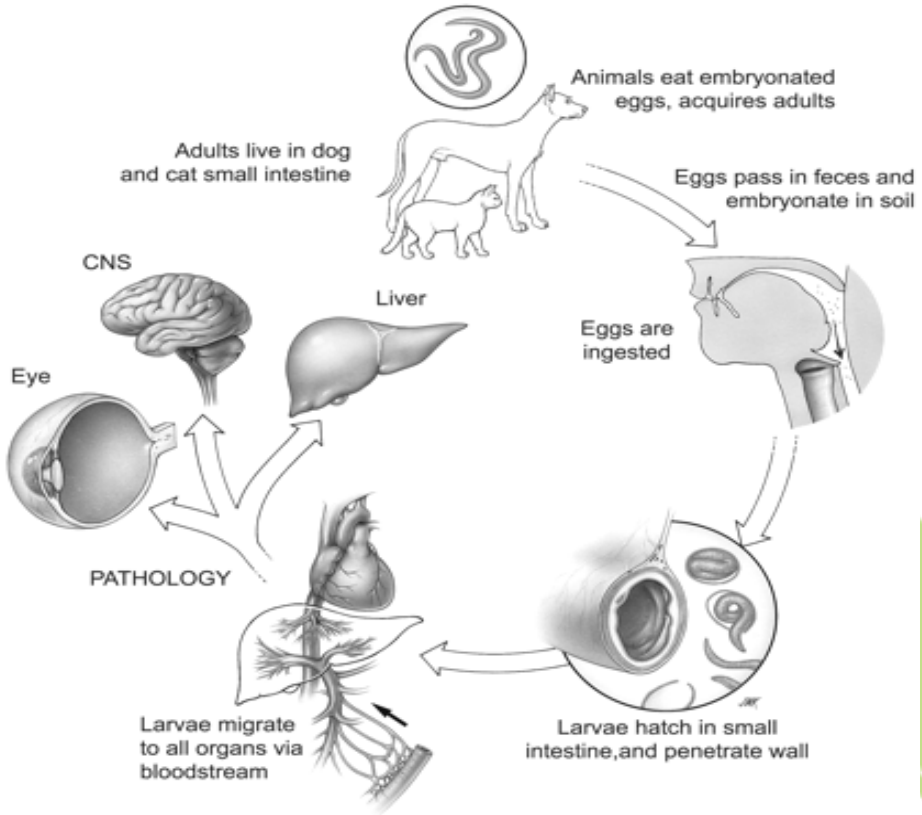


Figura 7. Ciclul de viaţa al Toxocarei canis sau T. cati

Toxocarioza oculară (Larva migrans oculară) este cea mai frecventă cauză de pierdere unilaterală a vederii la copil, producând un granulom retinian unilateral situat periferic sau la nivelul polului posterior şi endoftalmită difuză, papilită sau corioretinită.

Forma viscerala de boală (Larva migrans visceralã**)** este determinată de afectarea unor organe (cel mai frecvent ficat, splină, pulmon, cord, rinichi, SNC), manifestându-se ca o boală acută cu febră, hepato-splenomegalie, manifestări respiratorii bronhospastice, miocardită, nefrită, afectare neurologică sau pulmonară.

Paraclinic se caracterizează prin sindrom inflamator, hiperimunoglobulinemie (IgM, IgG, IgE), şi apariţia de complexe imune circulante (CIC).

În ultimii ani s-a descris o nouă formă de toxocariază "ascunsă"("covert") în care s-au identificat forme de boală cu afectare ţintă a unui organ.

Diagnosticul se face pe baza tabloului clinic sugestiv şi prin identificarea anticorpilor antiToxocara canis/cati faţă de antigene secretate de larvă în stadiul II de evoluţie. Diagnosticul de laborator utilizeaza metodele ELISA si Western Blot.

Tratamentul de elecţie este Albendazol în doza de 10mg/kgc/zi (400mg/zi) în 2 prize, 5 zile. În formele grave se recomandă administrarea de corticoizi.

În ultimii ani s-au mai încercat şi alte terapii cu DEC (dietilcarbamazină), Ivermectină (lactonă macrociclică) şi inhibitori de tirozin kinază (Imatinib).

Bibliografie selectivă

1. Creţu, Carmen Michaela: Toxocara spp şi toxocaroza umana., Editura Universitară "Carol Davila" Bucureşti, 2002.
2. Despommier, Dickson: Toxocariasis: Clinical Aspects, Epidemiology, Medical Ecology, and Molecular Aspects. Clinical Microbiology Reviews, April 2003, p. 265-272, Vol. 16, No. 2.
3. Prunier, F.[a] , Delépine, S.[a] , Victor, J.[a] , De Gentile, L.[b] , Moreau, C.[c] , Laporte, J.[a] , Dupuis, J.-M.[a] , Geslin, Ph Löffler's Fibroblastic Endocarditis: A Report of a Case Complicating Toxocarosis. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux Volume 94, Issue 3, March 2001, Pages 226-230

Modificările imagistice evolutive în cardiomiopatia hipereozinofilică produsă de Toxocara canis

Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea, Prof. Dr. Alexandru Câmpeanu, Conf. Dr. Ioana Lupescu, Dr. Dan Spătaru, Dr. Ana Cristea Clinica Medicală „Prof. Dr. Th Burghele", Clinica de Imagistică Medicală Fundeni, Clinica Medicală Colţea

Modificările dinamice histopatologice din cardiomiopatia hipereozinofilică produsă de Toxocara canis (inflamaţie, tromboză, obliterarea cavităţii ventriculare, resorbţia materialului trombotic, fibroza endomiocardică, retromboza, localizarea procesului, remodelarea ventriculară) au expresia ecocardiografică şi pot fi evidenţiate în diferite momente ale evoluţiei bolii.

Inflamaţia şi tromboza (fig 1, a şi b) au dus la apariţia unui material hiperecogen, neomogen, aderent de pereţii ventriculului stâng, cu mobilitate limitată. Se observă un halou hipoecogen între formaţiunile hiperecogene şi pereţii ventriculari, care reprezintă, probabil, infiltratul inflamator.

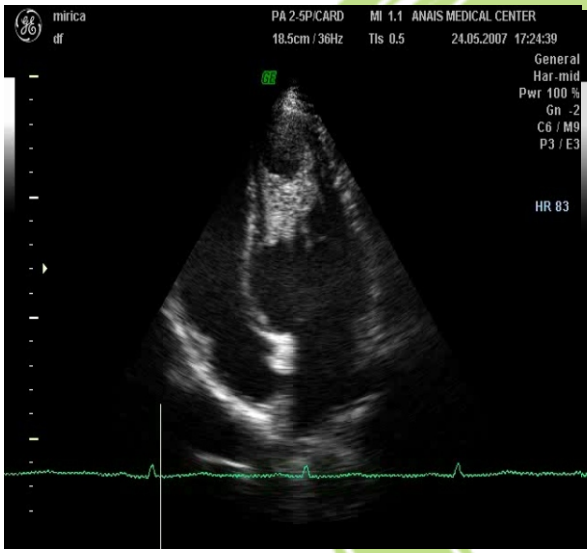


Fig.1a. Fereastra apical 4 camere. Se observă o formaţiune hiperecogenă ataşată de SIV şi apexul VS, separată de acesta printr-o zonă hipoecogenă.

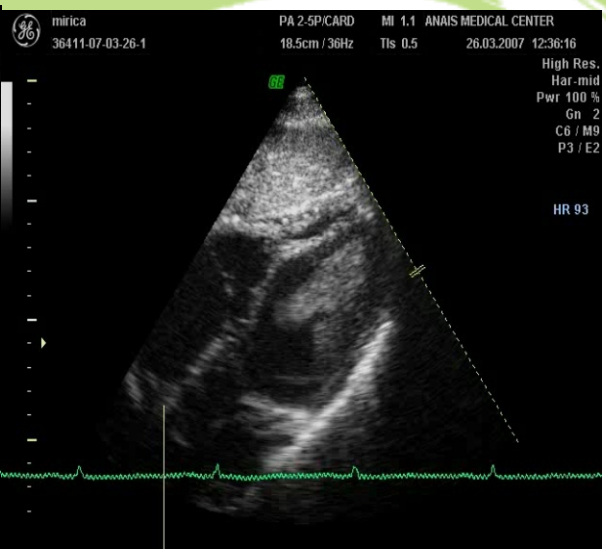


Fig. 1b. Fereastra subcostală. Se observă formaţiunea hiperecogenă atât în VS

În examinarea TDI se remarcă faptul că SIV este subţire şi că există un asinergism între pereţii VS şi formaţiunile ataşate de pereţi (fig. 2, a şi b).

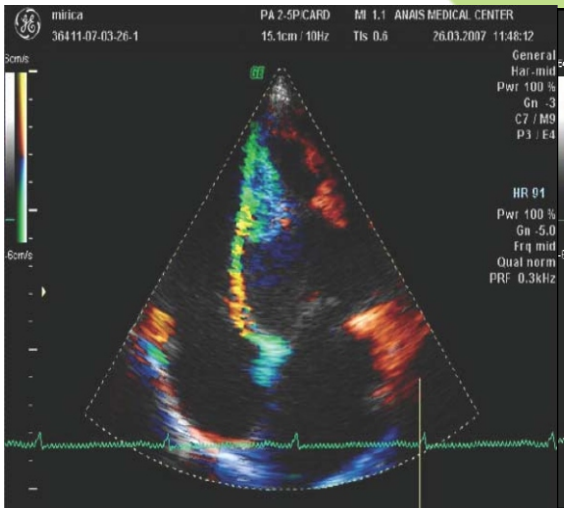


Fig. 2 a. Fereastră apical 4 camere. SIV subţire

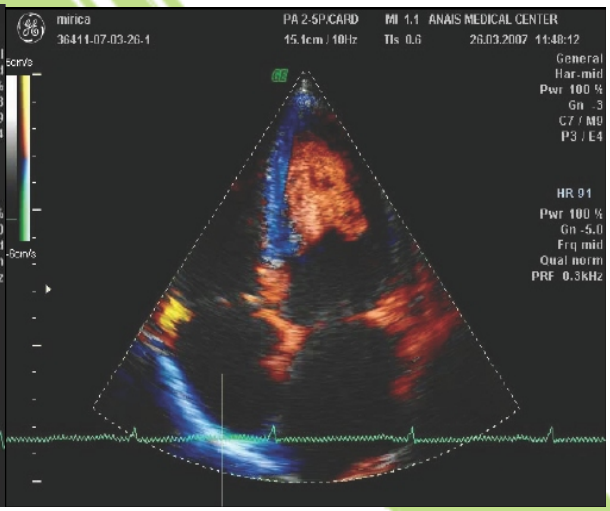


Fig. 2 b Fereastră apical 4 camere. Asincronism de contracţie Între pereţii VS şi formaţiunea hiperecogenă ataşată

Obliterarea cavităţii ventriculare se observă în sistolă, când cavitatea ventriculară aproape dispare în regiunea medie şi se creează un gradient, exprimat ca o turbulenţă de curgere, medio-ventricular (fig. 3a). Apare, de asemenea, insuficienţă mitrală (fig. 3b).

gsk GlaxoSmithKline

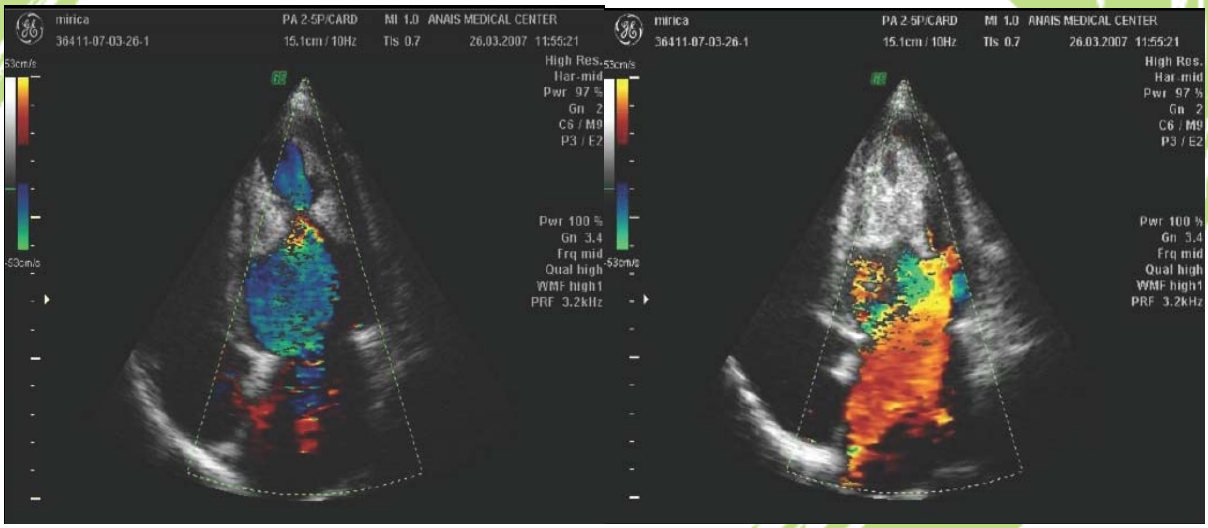


Fig 3a. Apical 4 camere. Obstrucția medio-ventriculară, Turbulențe medio-ventriculare

Fig. 3b Apical 4 camere. Insuficiență mitrală, turbulență şi obstrucție medio-ventriculară

Resorbția parțială a trombusului şi a inflamației este urmată, ecocardiografic, de apariția unui aspect neomogen şi accentuarea haloului hipoecogen între formațiune şi peretele ventricular (fig.4).

Fig. 4 Parasternal ax scurt. Resorbția parțială a procesului inflamator şi trombotic

Resorbția continuă şi este însoțită de fibroză, ceea ce se manifestă ecocardiografic prin accentuarea aspectului hiperecogen paralel cu reducerea dimensiunilor formațiunilor (fig. 5).

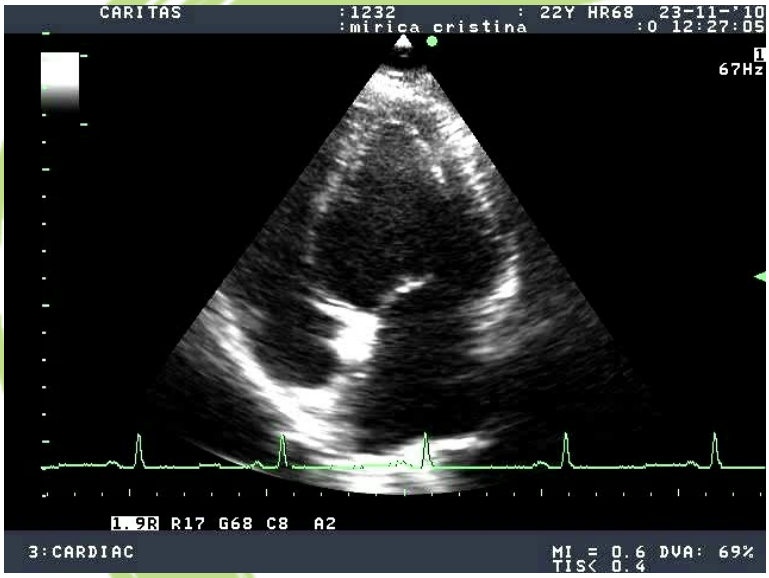


Fig. 5 Apical 4 camere. Reducerea dimensiunilor formațiunii intra ventriculare; SIV subțire; accentuarea aspectului hiperecogen al formațiunii

La 4 ani de la diagnostic pacienta a prezentat o nouă fibrotromboză intraventriculară. Ecocardiografic s-a constatat apariția unei formațiuni hiperecogene în raport cu fibroza existentă, ataşată de SIV (fig.6)

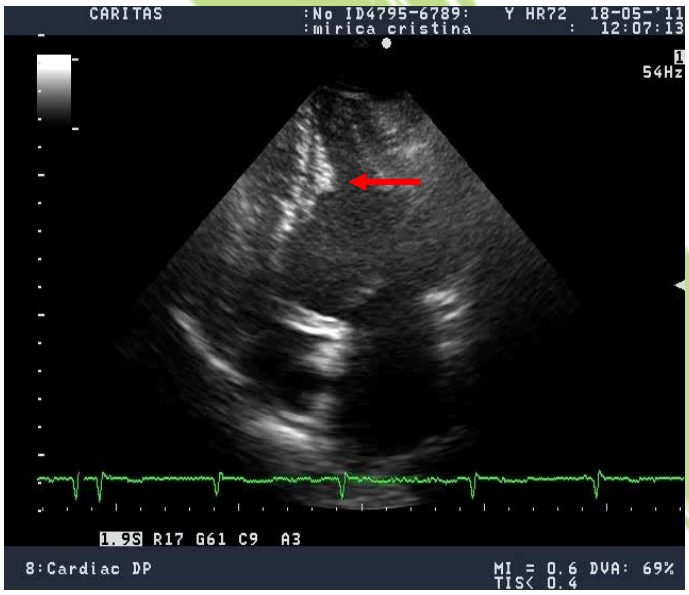


Fig. 6 Apical 4 camere. Apariția retrombozei în VS (săgeată) si dilatarea bazei VS

Modificările ecocardiografice au fost confirmate la RMN cardiac (fig. 7, fig. 8)

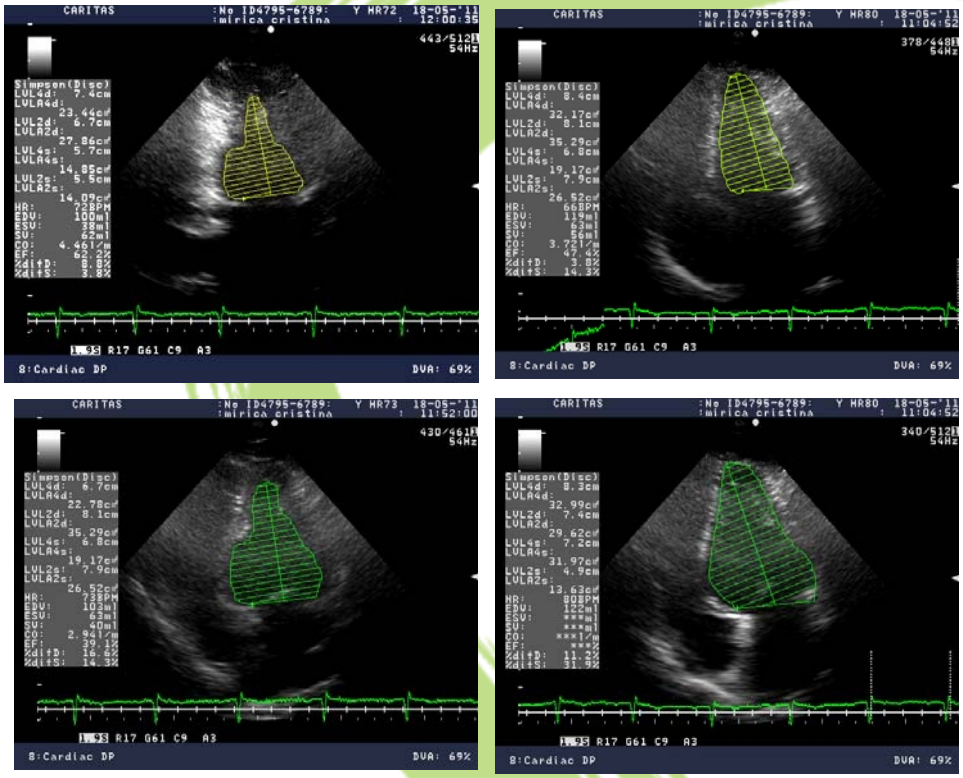
GlaxoSmithKline

Fig. 7 RMN cardiac . Formaţiunea tapetează pereţii VS

Fig. 8 RMN cardiac. Obliterarea apexului VS în cadrul sindromului hipereeozinofilic cardiac indus de Toxocara canis

Modificările funcţionale au constat în diminuare funcţiei contractile, alterarea funcţiei diastolice, cardiomiopatie restrictivă (+/- dilatativă).

Calculul volumelor ventriculare (incluzând şi excluzând masele ventriculare) a arătat că masele ventriculare ocupau 10% din cavitatea ventriculară (fig. 9).



Obliterarea VS

10%

Dilatarea particulara a VS

Fig. 9 Obliterarea cavității VS prin masele aderente de pereți ce protruzează intracavitar, ocupând 10% din Cavitate

Ecografia Doppler spectral atestă pattern restrictiv al umplerii ventriculare (fig. 10 a).

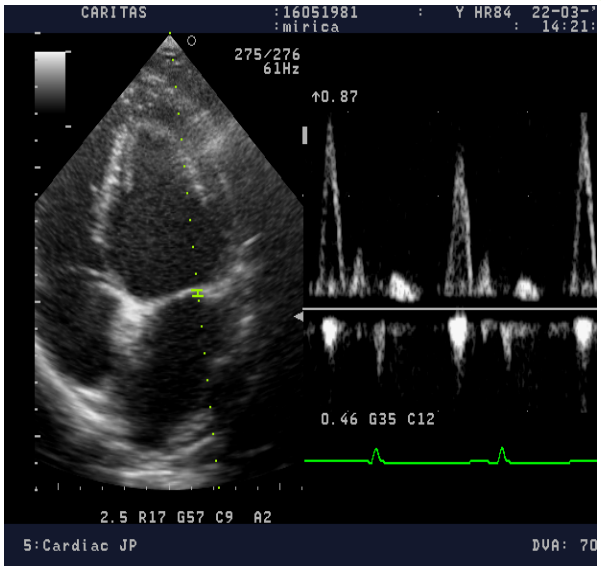


Fig. 10 a: Ecografie Doppler spectral apical 4 camere; E/A>2

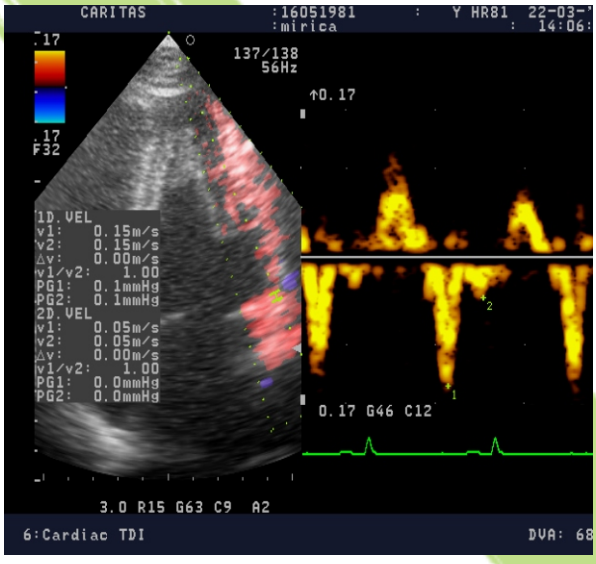


Fig 10 b: Ecografie Doppler tisular inel mitral lateral

GlaxoSmithKline

În concluzie, ecocardiografia evidenţiază prezenţa procesului fibrotrombotic endomiocardic, dezvoltarea cardiomiopatiei restrictive, gradul obstrucţiei VS, dilatarea particulară a bazei ventriculului stâng şi retromboza. Leziunile au fost, în acest caz, limitate la ventriculul stâng iar insuficienţa mitrală s-a redus, o dată cu ameliorarea clinică.

Bibliografia selectivă
1. Otto Textbook of Clinical Echocardiography, fourth edition, Saunders Elsevier, 2009

Actualităţi în cardiologie: conferinţele Grupurilor de Lucru ale Societăţii Române de Cardiologie-mai 2011

Dr. Gabriela Silvia Gheorghe, Clinica Medicală „Prof. Dr. Th Burghele"

A devenit o tradiţie ca în fiecare primăvară Societatea Română de Cardiologie să organizeze în pitorescul oraş Braşov Consfătuirea Grupurilor de Lucru, eveniment de mare ţinută ştiinţifică prin temele abordate, în acelaşi timp clasice şi moderne.

Dintre cele 10 grupuri de lucru ale SRC, la actuala sesiune au prezentat lucrări grupurile de lucru de aritmii, hipertensiune arterială, insuficienţă cardiacă, ecocardiografie, cardiologie pediatrică. Lucrările, extrem de interesante, nu pot fi cuprinse într-o singură prezentare, obligându-mă să optez pentru o paletă redusă din temele prezentate.

A fost abordată problema tratamentului **fibrilaţiei atriale,** în contextul apariţiei recente a unei reviziuri a ghidului de fibrilaţie atrială (1).

Încă din 1999 studiul AFFIRM, care a inclus 2027 pacienţi, a arătat că nu există diferenţe semnificative în evoluţia şi apariţia evenimentelor cardio-vasculare majore între bolnavii cu fibrilaţie atrială la care se realizează controlul ritmului (conversia în ritm sinusal) şi bolnavii care rămân în fibrilaţie, cu controlul ratei ventriculare.

Studiul AF-CHF, care a cuprins 1376 pacienţi, a arătat că opţiunea de menţinere a bolnavilor în fibrilaţie atrială controlând frecvenţa ventriculară este sigură şi la bolnavii cu insuficienţă cardiacă NYHA II şi III sau FEVS <25%.

Cât de strict trebuie să fie controlul frecvenţei ventriculare în fibrilaţia atrială? Ghidul de fibrilaţie atrială din 2006 recomandă obţinerea unei frecvenţe ventriculare între 60-80 bătăi/min în repaus şi 90-115/ min la efort. Această indicaţie nu se mai menţine în revizuirea actuală a ghidului (fig. 1), care recomandă menţinerea unei frecvenţe ventriculare sub 110/min în repaus la pacienţii cu funcţie ventriculară stabilă (FEVS > 40%) şi fără simptome legate de frecvenţa înaltă.

Table 2 Recommendation for rate control during atrial fibrillation

2011 Focused update recommendation	Comments
Class III–No benefit	
1. Treatment to achieve strict rate control of heart rate (<80 bpm at rest or <110 bpm during a 6-minute walk) is not beneficial compared to achieving a resting heart rate <110 bpm in patients with persistent AF who have stable ventricular function (left ventricular ejection fraction >0.40) and no or acceptable symptoms related to the arrhythmia, though uncontrolled tachycardia may over time be associated with a reversible decline in ventricular performance.[3] *(Level of Evidence: B)*	New recommendation

Fig. 1 Controlul lax versus strict al frecvenței ventriculare în fibrilația atrială persistentă/permanentă (ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline)

Această schimbare de indicație are ca suport teoretic **studiul RACE** (2), care a comparat rata evenimentelor cardio-vasculare la pacienții în fibrilație atrială la care s-a realizat un control strict versus lax al frecvenței ventriculare. Atingerea frecvenței țintă s-a realizat într-o proporție mai mare şi cu mai puține spitalizări în grupul de pacienți cu control lax decât în cel cu control strict al frecvenței (tabel 1).

Studiul RACE	**Control lax**	**Control strict**
	repaus <110	**< 80**
	n= 311	**n=303**
Atingerea frecvenței țintă	**98%**	**67%***
În repaus	**98%**	**75%**
La efort	**-**	**73%**
Nr de vizite necesare pt atingerea țintei	**75**	**684***

*** P<0.001**

Tabel 1 Studiul RACE. Rata atingerii frecvenței țintă este mai mare în grupul cu "lax" versus grupul "strict" , cu necesar mai mic de spitalizări (Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; DOI:10.1056/NEJMoa1001337. Available at: http://www.nejm.org.)

Apariția end-pointurilor primare, (mortalitatea cardio-vasculară, AVC-ul, sângerările, efectele adverse ale medicației, necesitatea de pace-maker şi de ICD, sincopa) a fost mai redusă în brațul lax față de brațul strict (fig. 2). De remarcat diferențele privitoare la apariția AVC-ului (1,6 % în grupul " lax" versus 3,9% în grupul "strict") şi necesitatea implantării de pace-maker (0,8% în grupul " lax" versus 1,4% grupul "strict").

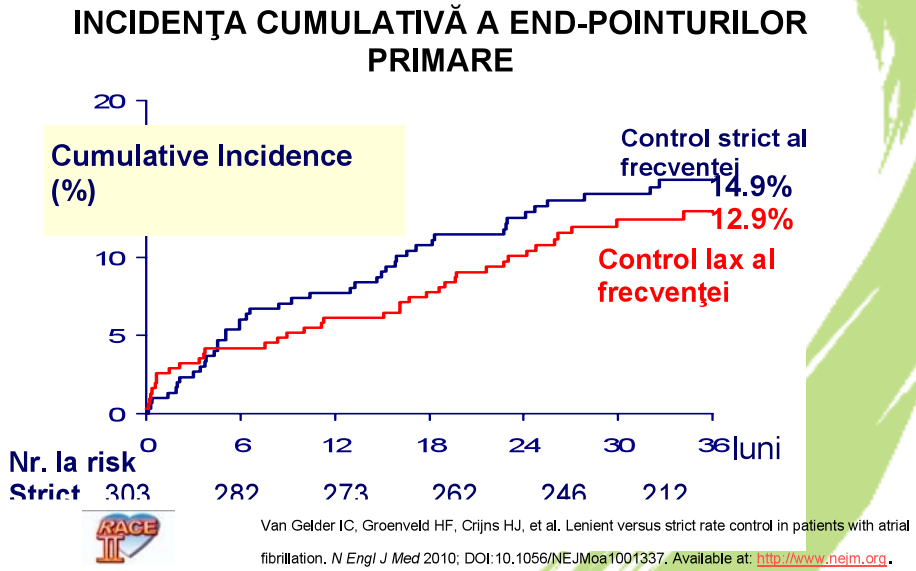


Fig. 2 Incidența cumulativă a end-pointurilor primare în studiul RACE (Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; DOI:10.1056/NEJMoa1001337. Available at: http://www.nejm.org.)

Diferențele se mențin şi chiar se accentuează la pacienții cu scor CHADS2 peste 2 (fig. 3)

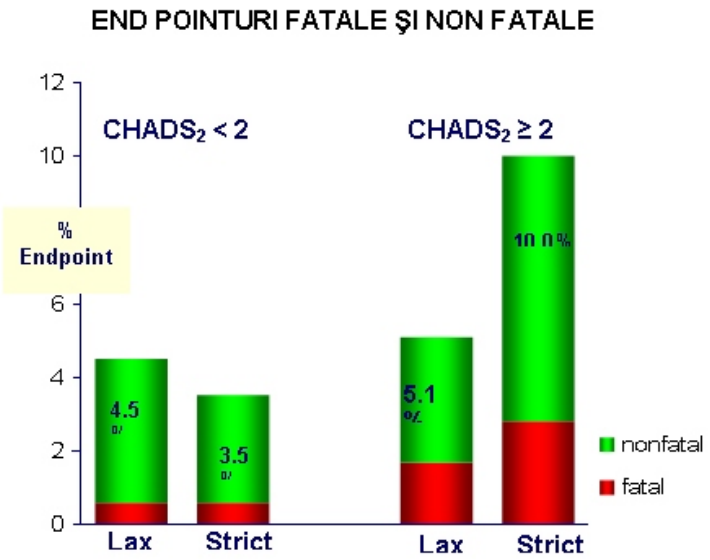


Fig. 3 End pointurile primare în studiul RACE în funcție de scorul CHADS2
(Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; DOI:10.1056/NEJMoa1001337. Available at: http://www.nejm.org.)

Studiul RACE a avut limite:

- Vârsta medie a fost de 68 ani, majoritatea pacienților au fost bărbați; comparativ cu practica, pacienții au fost mai puțin simptomatici şi cu patologie cardio-vasculară mai puțin exprimată; FEVS a fost în medie 52 +/-11 %
- Nu s-a studiat efectul de lungă durată al frecvenței ventriculare înalte asupra funcției ventriculare. Este necesară supravegherea funcției ventriculare

gsk GlaxoSmithKline

- S-au produs 81 evenimente în perioada de 36 luni, număr prea mic pentru a evalua existența diferențelor clinic semnificative

Reevaluarea recentă a ghidului de fibrilația atrială aduce noutăți şi în privința **tratamentului anticoagulant în fibrilația atrială.**

Este menționată ca indicație de **clasă IIb, asocierea clopidogrelului cu aspirina la pacienții în fibrilație atrială cu contraindicații la antivitaminele K** (fig. 4).

Table 3 Recommendation for combining anticoagulant with antiplatelet therapy

2011 Focused update recommendation	Comments
Class IIb	
1. The addition of clopidogrel to aspirin (ASA) to reduce the risk of major vascular events, including stroke, might be considered in patients with AF in whom oral anticoagulation with warfarin is considered unsuitable due to patient preference or the physician's assessment of the patient's ability to safely sustain anticoagulation.[10] *(Level of Evidence: B)*	New recommendation

Fig. 4 Asocierea clopidogrelului cu aspirina la pacienții în fibrilație atrială cu contraindicații la antivitaminele K (2011ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline).

Aspirina reduce AVC-ul cu 22 % în fibrilația atrială iar antivitaminele K reduc AVC-ul cu 38%, în comparație cu Aspirina. Totuşi, numai 40-50% dintre pacienții care au indicație primesc antivitamine K, întrucât INR-ul este greu de controlat, există riscul sângerărilor, pacienții sunt considerați neeligibili pentru antivitamine K sau preferă să nu îşi administreze această medicație.

Studiile **ACTIVE A şi ACTIVE W**, care au durat 3,6 ani, au urmărit apariția evenimentelor cardio-vasculare şi a sângerărilor la pacienții cu fibrilație atrială tratați cu aspirină 75 -100 mg/zi + clopidogrel 75 mg/zi versus aspirină, în aceeați doză (ACTIVE A) şi versus antivitamine K (ACTIVE W). Ele au fost studii de noninferioritate care au inclus pacienți cu fibrilație atrială documentată şi ≥ 1 dintre factorii de risc următori pentru AVC: vârsta ≥ 75 ani, absența factorilor majori de sângerare, HTA, AVC/AIT în antecedente, FEVS < 45%, boală arterială periferică, vârsta între 55-74 ani, dacă există boală coronariană sau diabet zaharat. End pointuri primare au fost prima apariție a AVC-ului, emboliei sistemice (în afara SNC), infarctului miocardic; decesul vascular. End pointuri secundare au fost AVC, hemoragiile majore. Pacienții considerați neeligibili pentru antivitamine K (imposibilitatea monitorizării INR, predispoziția la a cădea şi la traumatisme craniene, TA persistent >160/100 mmHg, sângerări anterioare serioase la AVK, abuz de alcool sever , boală ulceroasă, trombocitopenie, administrarea cronică de NSAID) au fost incluşi în ACTIVE A.

Asocierea Clopidogrel cu Aspirină s-a dovedit superioară aspirinei în prevenția end-pointurilor primare, mai ales a AVC-ului (table 2), dar cu prețul creşterii numărului de hemoragii severe intra şi extra craniene (3) (tabel 3).

gsk GlaxoSmithKline

Eveniment	Clopidogrel + Aspirin		Aspirin		Clopidogrel + Aspirin versus Aspirin		
	#	rata/an	#	rata/ an	RR	95% CI	P
Primar	832	6.8	924	7.6	0.89	0.81-0.98	0.014
AVC	296	2.4	408	3.3	0.72	0.62-0.83	<0.001
Infarct miocardic	90	0.7	115	0.9	0.78	0.59-1.03	0.08
Deces vascular	600	4.7	599	4.7	1.0	0.89-1.12	0.97
Embolie sistemica non SNC	54	0.4	56	0.4	0.96	0.66-1.40	0.84

Tabel 2. Reducerea semnificativă a end-pointurilor primare la bolnavii în fibrilaţie atrială trataţi cu clopidogrel şi aspirină, versus cei trataţi numai cu aspirină (ACTIVE A) (Hart RC et al. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular AF . Ann Intern Med 2007: 146: 857-67)

Eveniment	Clopidogrel + Aspirin		Aspirin		Clopidogrel + Aspirin versus Aspirin		
	#	rata/ an	#	rata/ an	RR	95% CI	P
Major	251	2.0	162	1.3	1.57	1.29-1.92	<0.001
Severe	190	1.5	122	1.0	1.57	1.25-1.98	<0.001
Fatal	42	0.3	27	0.2	1.56	0.96-2.53	0.07
Intra-cranial	54	0.4	29	0.2	1.87	1.19-1.94	0.006
Extra-cranial	200	1.6	134	1.1	1.51	1.21-1.88	<0.001

Tabel 3. Creşterea numărului de hemoragii la grupul de pacienţi în fibrilaţie atrială trataţi cu asocierea aspirină + clopidogrel (ACTIVE A) (Hart RC et al. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular AF . Ann Intern Med 2007: 146: 857-67)

Asocierea clopidogrel cu aspirină a fost inferioară Warfarinei în prevenţia end-pointurilor primare la bolnavii cu fibrilaţie atrială. Numărul de evenimente vasculare a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu Aspirină + Clopidogrel, faţă de grupul tratat cu Warfarină. Rezultatele au fost bune mai ales la pacienţii care erau pe Warfarină la intrarea în studiu şi la care INR-ul a putut fi controlat (3) (fig. 5).

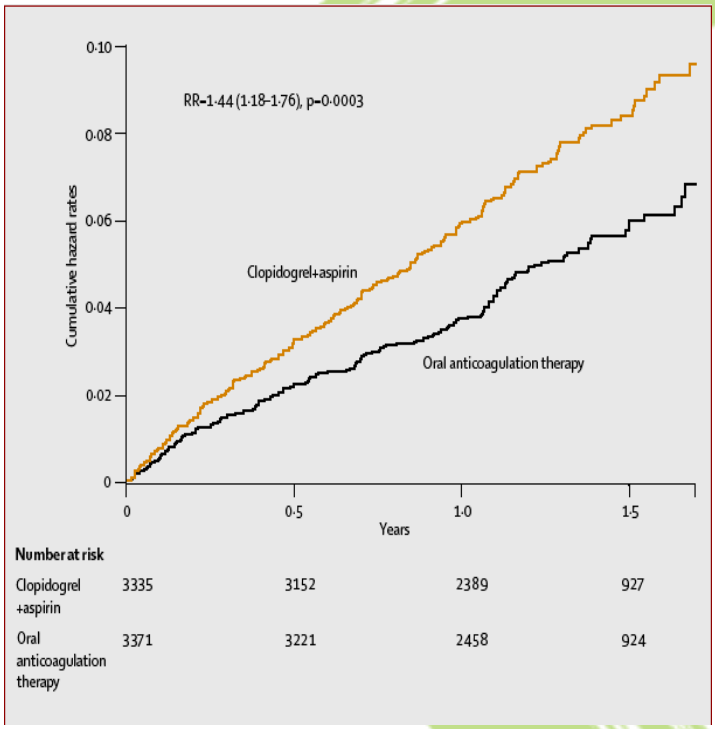


Fig. 5. Prevenţia evenimentelor cardio-vasculare la bolnavii în fibrilaţie atrială este superioară cu warfarină comparativ cu asocierea aspirină+clopidogrel (ACTIVE W) (Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial, Lancet 2006; 367: 1903-12)

Hemoragiile majore, inclusiv intracerebrale, au fost mai frecvente în grupul Warfarină. Hemoragiile minore au fost mai frecvente în grupul clopidogrel + aspirină.

Studiul a fost întrerupt precoce, datorită rezultatelor net favorabile warfarinei.

Studiile ACTIVE A şi W au arătat că:

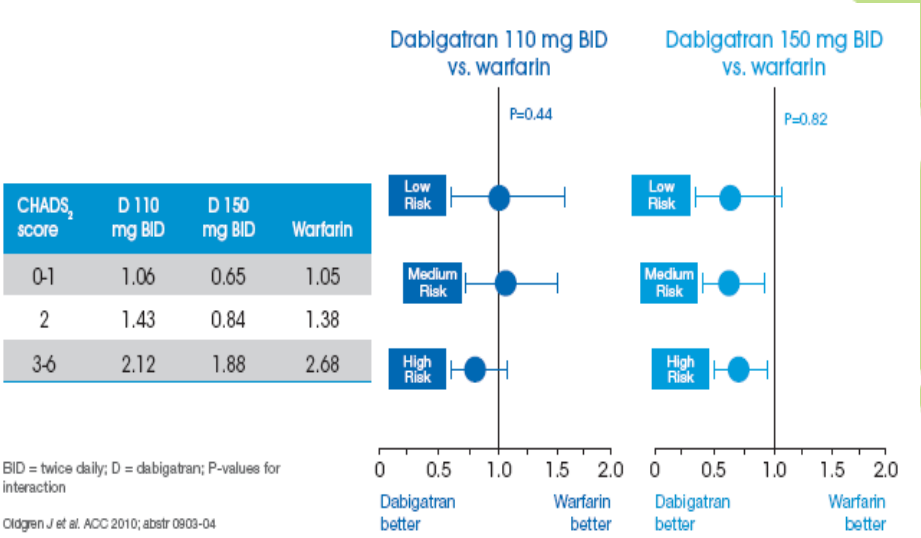
adăugarea Clopidogrelului la Aspirină la pacienţii cu fibrilaţie atrială şi risc înalt trombo-embolic, neeligibili pentru tratament cu AVK:

– reduce evenimentele majore vasculare, mai ales prin reducerea AVC, dar cu riscul creşterii riscului de hemoragii majore;
– trebuie individualizată, prin evaluarea raportului risc-beneficiu

Warfarina este superioară asocierii de Clopidogrel şi Aspirină în prevenţia evenimentelor vasculare la pacienţii în fibrilaţie atrială, mai ales dacă se reuşeşte controlul corect al INR

Asocierea triplă Aspirină + Clopidogrel + Warfarină la pacienţii în fibrilaţie atrială şi o altă condiţie ce necesită antiagragare nu a fost studiată prospectiv; ea creşte riscul de sângerare.

Noile medicamente anticoagulante, cum este **Dabigatran** (inhibitor direct de trombină independent de citocromul P450) pot fi utile, dar nu au aprobarea FDA. Studiul RE-LY a arătat că Dabigatran 150 mg de 2 ori /zi are eficienţă superioară Warfarinei şi risc hemoragic asemănător Warfarienei; Dabigatran 110 mg de 2 ori/zi are eficienţă noninferioară Warfarinei şi risc hemoragic inferior Warfarinei (fig. 6)



$CHADS_2$ score	D 110 mg BID	D 150 mg BID	Warfarin
0-1	1.06	0.65	1.05
2	1.43	0.84	1.38
3-6	2.12	1.88	2.68

Fig. 6 Rezultatele studiului RE-LY, la cele doua doze de Dabigatran (Oldgen J et al ACC 2010 abstract 0903-04)

Dispozitivul **WATCHMAN** de ocluzionare a urechiuşei stângi (fig. 7), studiat în **PROTECT FA TRIAL**, nu a primit aprobarea FDA pentru profilaxia sau tratamentul emboliilor din fibrilația atrială.

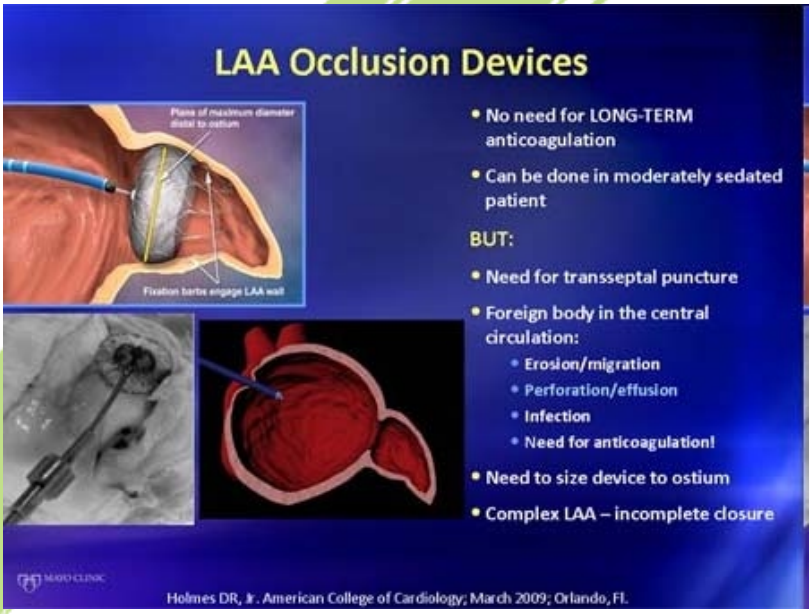


Fig. 7 Dispozitivul WATCHMAN de ocluzionare a urechiuşii stângi (Holmers DR ACC, march 2009; Orlando)

În privința tratamentului antiaritmic, recomandările recente introduc DRONEDARONA ca alternativă la AMIODARON pentru menținerea ritmului sinusal (fig. 8) în anumite situații şi acordă un rol mai mare tratamentului intervențional, prin ablație.

Table 4 Recommendations for use of Dronedarone in atrial fibrillation

2011 Focused update recommendations	Comments
Class IIa	
1. Dronedarone is reasonable to decrease the need for hospitalization for cardiovascular events in patients with paroxysmal AF or after conversion of persistent AF. Dronedarone can be initiated during outpatient therapy.[29] *(Level of Evidence: B)*	New recommendation
Class III–Harm	
1. Dronedarone should not be administered to patients with class IV heart failure or patients who have had an episode of decompensated heart failure in the past 4 weeks, especially if they have depressed left ventricular function (left ventricular ejection fraction ≤35%).[30] *(Level of Evidence: B)*	New recommendation

Fig. 8 Indicațiile Dronedaron în tratamentul fibrilației atriale (2011ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline)

Există mai multe studii referitoare la Dronedaron în fibrilația atrială, versus placebo sau versus Amiodaron.

Studiul **DAPHNE** a inclus bolnavi cu vârsta între: 21-85 ani, fibrilație atrială persistentă (72h-12 luni), la care s-a practicat cardioversia şi tratament antiaritmic. Au fost excluşi bolnavii cu: >2 cardioversii în ultimile 6 luni, cauză acută reversibilă, flutter atrial la prezentare, angină instabilă, IMA, interval QT >500 ms, istoric de torsada vârfurilor, bradicardie severă, bloc atrio-ventricular avansat, NYHA III-IV, FEVS <35%, WPW, ICD. End point primar a fost timpul până la prima recurență de FA documentată. Studiul s-a desfăşurat versus placebo şi a cuprins 474 pacienți. Dacă după 5-7 zile de tratament nu s-a obținut RS, s-a practicat conversie electrică. Au fost supravegheați până la 180 zile. S-au folosit 3 doze de Dronedaron: 800 mg/zi, 1200 mg/zi şi 1600 mg/zi.

Rata cardioversiei electrice nu este influențată de 800mg Dronedarone versus placebo: 5,2% la 800mg/zi; 8,2% la 1200mg/zi; 14,8% la 1600mg/zi; 3,1% pentru placebo. Rata cardioversiei este mai mare la dozele mai mari de Dronedaron, dar cu efecte adverse mai importante.

Timpul mediu până la prima recurență a fibrilației atriale a fost de 5,3 zile în grupul placebo şi de 60 zile în grupul care a primit 800 mg Dronedaron/zi (fig. 9).

Persistența RS la 6 luni este de 35% în grupul cu Dronedaron 800 mg/zi şi 10 % la placebo.

Efecte adverse, corelate cu doza, au făcut ca 0,8% pacienți să întrerupă studiul. S-au notat în primul rând efecte gastrointestinale. Nu au apărut efecte proaritmice.

Studiul a dovedit eficiența superioară a Dronedaron versus placebo în menținerea ritmului sinusal, la doze de 800 mg/zi. (8).

gsk GlaxoSmithKline

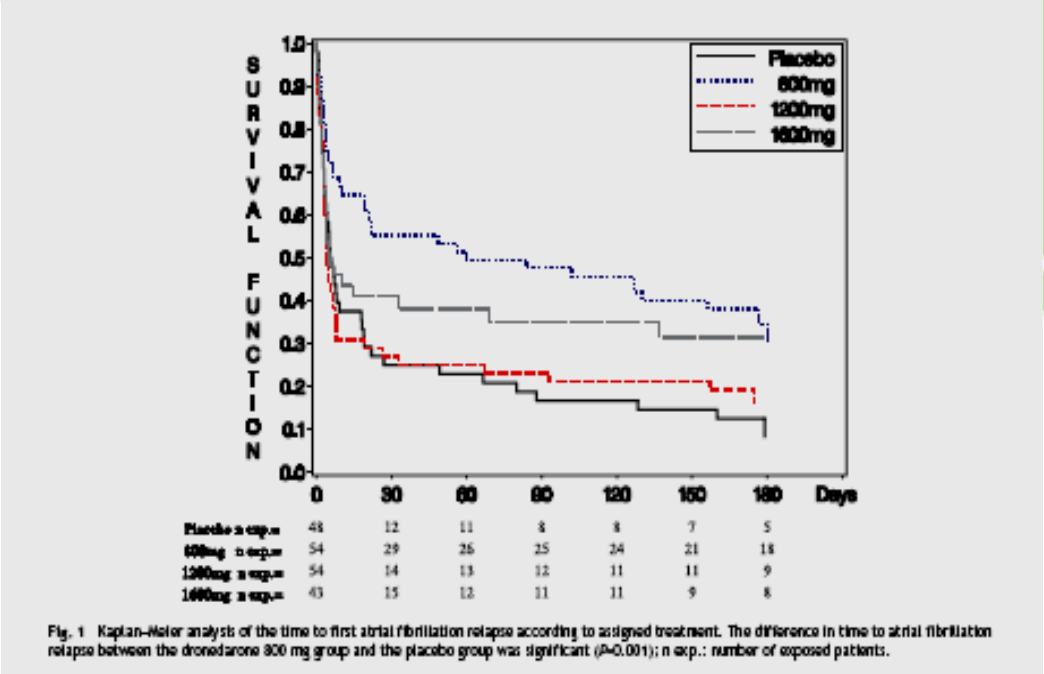


Fig. 1 Kaplan-Meier analysis of the time to first atrial fibrillation relapse according to assigned treatment. The difference in time to atrial fibrillation relapse between the dronedarone 800 mg group and the placebo group was significant (P=0.001); n exp.: number of exposed patients.

Fig. 9 Timpul scurs până la prima recurență a fibrilației atriale în studiul DAPHNE (Paul Touboul, Joseph Brugada, Alessandro Capucci et al Dronedarone for prevention of atrial fibrillation-a dose ranging study European Heart J (2003), 24: 1431-1437).

Studiile **EURIDIS şi ADONIS** au arătat că **Dronedaron 400 mg de 2 ori pe zi este eficientă în prevenirea recurențelor de fibrilație atrială şi flutter atrial în comparație cu placebo, având un profil de siguranță asemănător** (11).

Studiul ATHENA a inclus 4628 pacienți cu fibrilație atrială paroxistică sau persistentă (FA)/flutter atrial (FlA), ce asociază cel puțin unul dintre următorii factori:

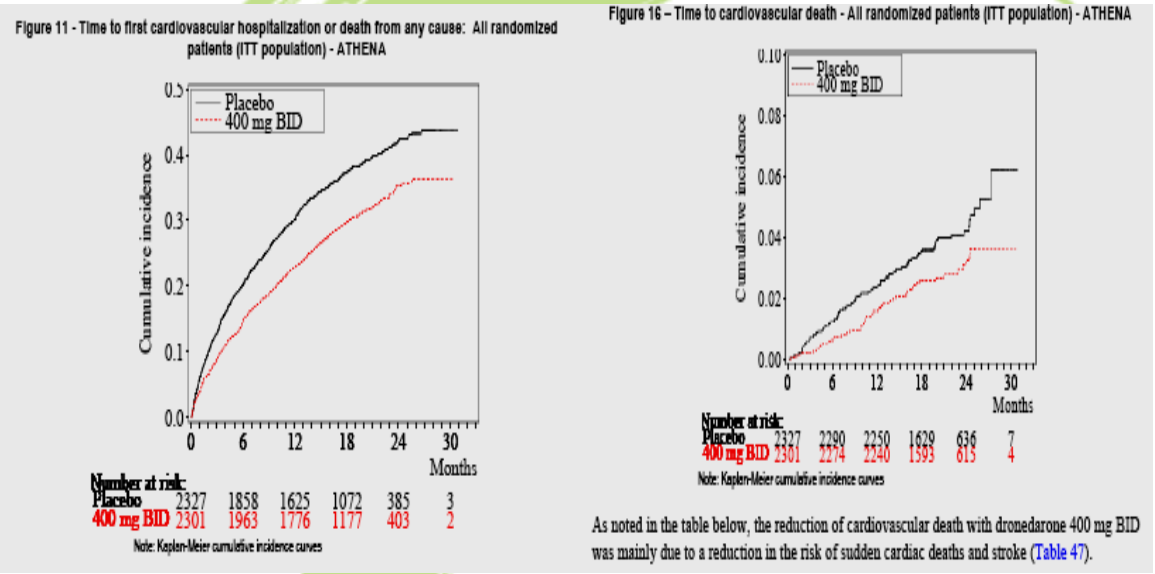
- vârsta peste 70 ani; HTA, DZ, AVC sau AIT în antecedente, embolism sistemic, diametrul AS peste 50 mm, FEVS sub 40%,

Au fost excluşi bolnavii cu:

- FA pemanentă, instabilitate hemodinamică (ICC decompensată în ultimile 4 săptămâni), NYHA IV, chirurgie cardiacă planificată, miocadită acută, bradicardie sub 50/min, interval PR peste 0,28 mm sau antecedente de boală de nod sinusal relevantă clinic, boli non-cardiace severe cu limitarea speranței de viață, sarcină, lactație, clearance creatinină sub 10 mL/min, K sub 3,5 mE/L, necorectat, necesitatea de medicație concomitentă contraindicată în asociere cu amiodarona şi dronedarone.

Ei au fost randomizați pentru a primi Dronedrone 400 mg de 2 ori pe zi, versus placebo, urmărindu-se ca **end point-uri primare** decesul sau prima spitalizare prin evenimente cardio-vasculare şi ca **end point-uri secundare** decesul de orice cauză, decesul de cauză cardio-vasculară, spitalizarea prin evenimente cardio-vasculare.

Rezultatele au arătat scăderea riscului de deces cardio-vascular, prin reducerea riscului de AVC şi de moarte subită în grupul care a primit Dronedaron versus placebo (fig. 10, a şi b) Reducerea riscului de deces cardio-vascular se realizează prin reducerea riscului de AVC şi moarte subită.



a

Fig. 10a. Timpul scurs până la prima spitalizare şi deces de orice cauză

b

Fig. 10 b. Timpul scurs până la decesul cardio-vascular

(Multaq (Dronedarone) Briefing Document, Advisory Committee Meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs Divisionof the US Food and Drug Administration, March 18, 2009)

Efectele adverse, care au apărut mai frecvent la dronedarone decât la placebo, au fost bradicardie, alungirea QT, diaree, greață, rash, creşterea creatininei serice (12)

Studiul ANDROMEDA a inclus 627 pacienți în fibrilație atrială, cu vârsta de peste 18 ani şi ICC NYHA III şi IV, cu cel puțin o lună înainte de includerea în studiu. Au fost excluşi pacienții cu IMA în ultimile 7 zile, AV sub 50/min, PR peste 0,28 sec, bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular grad II sau III, netratate cu pace-maker, istoric de torsada vârfurilor, QTc peste 500 ms, K seric sub 3,5 mE/L, antiaritmice clasa I şi III, medicamente inhibitoare CYP3A4, miocardită, pericardită constrictivă, boli cronice invalidante, chirurgie cardiacă sau angioplastie planificată sau recentă (în ultima lună), EPA, sarcina şi lactația. End point primar a fost decesul de orice cauză sau spitalizarea pentru insuficiență cardiacă. Pacienții au primit Dronedarone sau placebo.

Studiul a fost **oprit precoce** din cauza creşterii precoce a mortalității în brațul Dronedarone: insuficiență cardiacă, aritmii (fig. 11)

GlaxoSmithKline

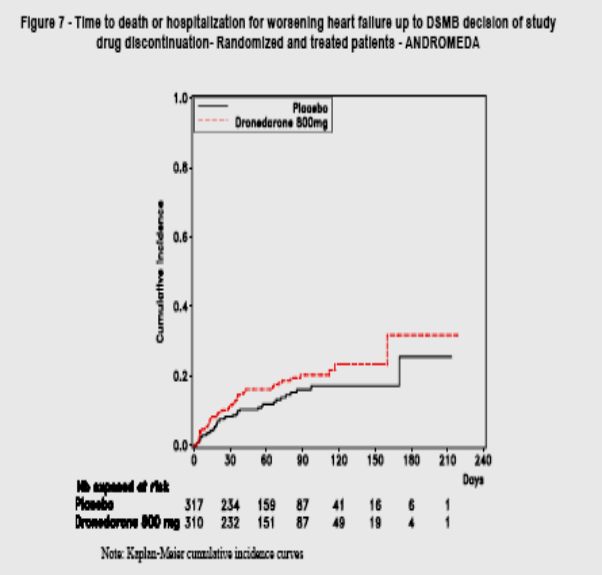


Fig. 11 Timpul scurs până la spitalizarea pentru insuficiență cardiacă sau deces cardio-vascular în brațul Dronedaron şi în cel placebo, studiul ANDROMEDA (Multaq (Dronedarone) Briefing Document, Advisory Committee Meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs Divisionof the US Food and Drug Administration, March 18, 2009)

Studiul DIONYSOS a comparat Dronedaron, 400 mg de 2 ori/zi, cu Amiodaron 600 mg/zi 28 zile, apoi 200 mg/zi, la 504 pacienți cu vârsta mai mare de 21 ani, FA peste 72 ore, indicație de cardioversie şi tratament antiaritmic, sub anticoagulante. Au fost excluşi bolnavii cu tratament anterior cronic cu amiodaron, hipotiroidism sau hipertiroidism sau alte contraindicații la amiodaron, QTc>500 ms, FA paroxistică, FlA, NYHA III şi IV, bradicaride severă, bloc atrioventricular de grad înalt.

End point-urile primare au fost: recurența FA, oprirea prematură a tratamentului prin efecte adverse majore (MSE)

Recurența FA:	Dronedaron: 75,1%	Amiodaron	**58,8%**
Recurența FA după cardioversia electrică:	Dronedaron 26,5%	Amiodaron	**24,3%**
Oprirea prematura ă a studiului	Dronedaron 38,6%	Amiodaron	**27,1%**
MSE la 12 luni (tiroida, dermatologicice, neurologice, oculare)	Dronedaron **39,3%**	Amiodaron	44,5%

Jean-Yves Le Heuzey, M.D.; Gaetano M. De Ferrari, M.D.; David Radzik, M.D.; Massimo Santini, M.D.; Junren Zhu, M.D.; Jean-Marc Davy, M.D. A Short-term, Randomized, Double-Blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dronedarone versus Amiodarone in Patients with Persistent Atrial Fibrillation: The DIONYSOS Study Posted: 08/12/2010; J Cardiovasc Electrophysiol. 2010;21(6):606-607. © 2010 Blackwell Publishing

Eficiența Amiodaron a fost superioară Dronedaron, dar efectele adverse au fost mai frecvente, mai ales tiroidiene. Oprirea prematură a tratamentului în brațul Dronedaron s-a datorat ineficienței, nu efectelor adverse.(10)

Dronedaron este mai puțin eficient ca Amiodaron în reducerea recurențelor de FA, dar are profil de siguranță superior.

Reluarea recentă a ghidului de fibrilație atrială aduce precizări şi în privința strategiei de menținere a ritmului sinusal, acordând un loc important **ablației** (fig. 12)

Recommendations for Maintenance of Sinus Rhythm

- **Class I**
- **Catheter ablation performed in experienced centers* is useful in maintaining sinus rhythm in selected patients with significantly symptomatic, paroxysmal AF who have failed treatment with an antiarrhythmic drug and have normal or mildly dilated left atria, normal or mildly reduced LV function, and no severe pulmonary disease.** ***(Level of Evidence: A)***
  - *** An experienced center is defined as one performing more than 50 AF catheter ablation cases per year**
- **Class IIa**
- **In patients with AF without structural or coronary heart disease, initiation of propafenone or flecainide can be beneficial on an outpatient basis in patients with paroxysmal AF who are in sinus rhythm at the time of drug initiation.** ***(Level of Evidence: B)***
- **Catheter ablation is reasonable to treat symptomatic persistent AF.** ***(Level of Evidence: A)***
- **Class IIb**
- **Catheter ablation may be reasonable to treat symptomatic paroxysmal AF in patients with significant left atrial dilatation or with significant LV dysfunction.** ***(Level of Evidence: A)***

Fig. 12 Strategia de menținere a ritmului sinusal la bolnavii la care s-a realizat conversia FA (2011ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline)

Studiul **ThermoCool** a inclus 167 pacienți cu FA paroxistică simptomatică, fără răspuns timp de cel puțin un an la cel puțin un antiaritmic. Au fost excluși pacienți cu FA de peste 30 zile, FEVS sub 40%, diametrul AS peste 5 cm, infarct miocardic recent, chirurgie de by-pass, chirurgie valvulară, tromboembolism, boli pulmonare severe, tratament cu amiodaron în ultimile 6 luni, o altă ablație pentru FA în antecedente. Vârsta medie a fost 55,7 ani, iar perioada de supraveghere a fost de 9 luni. S-a practicat **ablația cu radiofrecvență cu izolarea venelor pulmonare,** cu următoarele rezultate:

Rezultate:	**ablație**	**antiaritmice**
Recurența simptomatică a FA	**34%**	**84%**
Repetarea ablației	**12,6%**	

Probabilitatea succesului de durată a ablației a fost de 62.7% la 9 luni de evaluare, față de grupul tratat medicamentos, cu antiaritmice (17,2%, $p<0.0001$), fără efecte adverse notabile, fără stenoză semnificativă clinic de vene pulmonare.

Incidența efectelor adverse majore la 90 zile în grupul cu ablație a fost aproximativ jumătate față de aceea a grupului tratat cu antiaritmice (18,4% vs 35.1% $p = 0.0221$).

În fig. 13 prezentăm sinteza modificărilor aduse ghidului de fibrilație atrială din 2006 prin revizuirea din 2011.

ACCF/AHA/HRS FOCUSED UPDATE

2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline)

Table 5 Recommendations for maintenance of Sinus Rhythm

2006 Recommendations	2011 Focused update recommendations	Comments
Class I		
Before initiating antiarrhythmic drug therapy, treatment of precipitating or reversible causes of AF is recommended. *(Level of Evidence: C)*	1. Before initiating antiarrhythmic drug therapy, treatment of precipitating or reversible causes of AF is recommended. *(Level of Evidence: C)*	2006 recommendation remains current.
	2. Catheter ablation performed in experienced centers* is useful in maintaining sinus rhythm in selected patients with significantly symptomatic, paroxysmal AF who have failed treatment with an antiarrhythmic drug and have normal or mildly dilated left atria, normal or mildly reduced LV function, and no severe pulmonary disease.[38–51] *(Level of Evidence: A)*	Modified recommendation (class of recommendation changed from IIa to I, wording revised, and level of evidence changed from C to A).
Class IIa		
Pharmacological therapy can be useful in patients with AF to maintain sinus rhythm and prevent tachycardia-induced cardiomyopathy. *(Level of Evidence: C)*	1. Pharmacological therapy can be useful in patients with AF to maintain sinus rhythm and prevent tachycardia-induced cardiomyopathy. *(Level of Evidence: C)*	2006 recommendation remains current.
Infrequent, well-tolerated recurrence of AF is reasonable as a successful outcome of antiarrhythmic drug therapy. *(Level of Evidence: C)*	2. Infrequent, well-tolerated recurrence of AF is reasonable as a successful outcome of antiarrhythmic drug therapy. *(Level of Evidence: C)*	2006 recommendation remains current.
Outpatient initiation of antiarrhythmic drug therapy is reasonable in patients with AF who have no associated heart disease when the agent is well tolerated. *(Level of Evidence: C)*	3. Outpatient initiation of antiarrhythmic drug therapy is reasonable in patients with AF who have no associated heart disease when the agent is well tolerated. *(Level of Evidence: C)*	2006 recommendation remains current.
In patients with lone AF without structural heart disease, initiation of propafenone or flecainide can be beneficial on an outpatient basis in patients with paroxysmal AF who are in sinus rhythm at the time of drug initiation. *(Level of Evidence: B)*	4. In patients with AF without structural or coronary heart disease, initiation of propafenone or flecainide can be beneficial on an outpatient basis in patients with paroxysmal AF who are in sinus rhythm at the time of drug initiation.[52–54] *(Level of Evidence: B)*	Modified recommendation (wording clarified).
Sotalol can be beneficial in outpatients in sinus rhythm with little or no heart disease, prone to paroxysmal AF, if the baseline uncorrected QT interval is less than 460 ms, serum electrolytes are normal, and risk factors associated with Class III drug–related proarrhythmia are not present. *(Level of Evidence: C)*	5. Sotalol can be beneficial in outpatients in sinus rhythm with little or no heart disease, prone to paroxysmal AF, if the baseline uncorrected QT interval is less than 460 ms, serum electrolytes are normal, and risk factors associated with Class III drug–related proarrhythmia are not present. *(Level of Evidence: C)*	2006 recommendation remains current.
	6. Catheter ablation is reasonable to treat symptomatic persistent AF.[38,48,55–64] *(Level of Evidence: A)*	New recommendation
Catheter ablation is a reasonable alternative to pharmacological therapy to prevent recurrent AF in symptomatic patients with little or no left atrium enlargement. *(Level of Evidence: C)*		Modified recommendation (class of recommendation changed from IIa to I, wording revised and level of evidence changed from C to A).
Class IIb	1. Catheter ablation may be reasonable to treat symptomatic paroxysmal AF in patients with significant left atrial dilatation or with significant LV dysfunction.[38,48,55–64] *(Level of Evidence: A)*	New recommendation
Class III–Harm		
Antiarrhythmic therapy with a particular drug is not recommended for maintenance of sinus rhythm in patients with AF who have well-defined risk factors for proarrhythmia with that agent. *(Level of Evidence: A)*	1. Antiarrhythmic therapy with a particular drug is not recommended for maintenance of sinus rhythm in patients with AF who have well-defined risk factors for proarrhythmia with that agent.[65,66] *(Level of Evidence: A)*	2006 recommendation remains current.
Pharmacological therapy is not recommended for maintenance of sinus rhythm in patients with advanced sinus node disease or AV node dysfunction unless they have a functioning electronic cardiac pacemaker. *(Level of Evidence: C)*	2. Pharmacological therapy is not recommended for maintenance of sinus rhythm in patients with advanced sinus node disease or AV node dysfunction unless they have a functioning electronic cardiac pacemaker. *(Level of Evidence: C)*	2006 recommendation remains current.

*Refers to pulmonary vein isolation with catheter ablation. An experienced center is defined as one performing more than 50 AF catheter ablation cases per year.[67] Evidence-based technical guidelines including operator training and experience necessary to maximize rates of successful catheter ablation are not available; each center should maintain a database detailing procedures; success and complications, engage strategies for continuous quality improvement, and participate in registries and other efforts pooling data in order to develop optimal care algorithms.[68]

Fig. 13. Modificările aduse ghidului de FA din 2006 în up-date-ul din 2011

Un alt subiect abordat la Conferința grupurilor de lucru a SRC a fost acela al profilaxiei primare a morții subite în aritmiile cu determinare monogenică.

Dintre bolile monogenice ce predispun la moarte subită, cele mai cunoscute sunt sindromul QT lung, sindromul QT scurt, sindromul Brugada, cardiomiopatii hipertrofice, displazia aritmogenă a ventriculului drept, tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică, cardiomiopatia dilatativă idiopatică.

Problema determinismului genetic al aritmiilor şi a expresiei fenotipice este foarte complexă. Există sute de mutații ale subunităților canalelor ionice şi ale proteinelor reglatoare (fig. 14) dar, de exemplu, 9 gene sunt cunoscute să producă fenotipul LQRS congenital şi explică 60-75% din cazurile clinice, 2 gene sunt asociate cu tahicardia polimorfa catecholaminică, răspunzătoare de 50% dintre cazurile cu acet fenotip, 2 gene sunt implicate în sindromul Brugada, dar posibil, există şi alte gene în acest sindrom, întrucât numai 20% dintre cazurile diagnosticate clinic sunt pozitive la testarea genetică (9).

Profilaxia primară a morții subite în aritmiile cu determinism monogenic se adresează purtătorilor sănătoşi ai anomaliilor genetice, problema identificării lor şi a evaluării riscului aritmic fiind însă una deosebit de complicată. De exemplu, 32% dintre purtătorii genelor LQTS au QTc normal, 20% dintre aceştia vor deveni simptomatici iar probabilitatea de a transmite genele urmaşilor este de 50% (9)

Încercarea de a prezice expresia fenotipică a unei mutații genetice nu este uşoară, riscul cardiac al membrilor unei familii în care există o aceeaşi mutație nu poate fi anticipat. Astfel, chiar şi când transmiterea autozomal dominantă este evidentă, majoritatea aritmiilor monogenice se asociază cu variabilitate fenotipică, ce nu urmează legile mendeliene ci se comportă ca un fenotip complex. Genele au penetranță incompletă şi variabilitate de expresie.

Fenomenul de heterogenitate genetică face ca acelaşi fenotip să se asocieze cu multiple defecte genetice.

În principiu prevenția morții subite se realizează prin implantarea unui defibrilator (ICD), la persoanele cu risc (fig. 14).

În **cardiomiopatia hipertrofică obstructivă** factorii de risc de moarte subită sunt tahicardia ventriculară susținută, hipertrofia ventriculară importantă (>30 mm), sincopa recurentă, la efort, hipotensiunea la efort (scăderea TAs cu peste 25 mmHg), tahicardia ventriculară nesusținută asociată cu genotip specific malign, antecedente personale de moarte subită resuscitată, antecedente familiale (o rudă de gradul I cu moarte subită sub 40 ani, rude multiple din generații diferite cu morți subite sub 40 ani).

În **displazia aritmogenă a ventriculului drept (ARVC)** riscul de moarte subită este crescut când modificările ventriculului drept sunt extensive şi există concomitent modificări de ventricul stâng. Implantarea ICD poate fi grefată de accidente legate de anatomia ventriculului drept.

Table 1
Human genes associated with inherited forms of cardiac arrhythmias

Gene symbol	Chromosomal locus	Protein	Physiological function	Inherited disorder, mode of inheritance
KCNQ1	11p15.5	Potassium channel gene, α-subunit (K_vLQT1)	Myocellular repolarization (I_{Ks} current)	LQTS (autosomal dominant or recessive ± inner ear deafness, sporadic, acquired) [62–64] SQTS (sporadic) [65] AFib (autosomal dominant) [66] SIDS (sporadic) [67]
KCNH2 (HERG)	7q35–q36	Potassium channel gene, α-subunit	Myocellular repolarization (I_{Kr} current)	LQTS (autosomal dominant or recessive, sporadic, acquired) [68–70] SQTS (autosomal dominant, + AFib) [71]
SCN5A	3p24–p21	Sodium channel gene, α-subunit (hH1)	Myocellular depolarization (I_{Na} current)	LQTS (autosomal dominant or recessive, sporadic, acquired) [72,73] BrS (autosomal dominant) [74] (P)CCD (autosomal dominant) [75] AVB (sporadic) [76] AStSt (autosomal dominant) [77]
KCNE1	21q22	Potassium channel gene, β-subunit (minK)	Myocellular repolarization (I_{Ks} current)	LQTS (autosomal dominant or recessive ± inner ear deafness) [78,79]
KCNE2	21q22	Potassium channel gene, β-subunit (MirP)	Myocellular repolarization (I_{Kr} current)	LQTS (autosomal dominant or sporadic) [12,80]
KCNJ2	17q23	Potassium channel gene	Maintenance of resting potential, terminal repolarization (I_{Kir} current)	LQTS (autosomal dominant or sporadic) [81,82]
AnkB	4q25–q27	Anchoring protein linking integral membrane proteins to spectrin–actin cytoskeleton	Disruption or cellular organization; reduced protein levels of NCX, Na/K-ATPase, and $InsP_3$; altered Ca^{2+} signaling	LQTS (autosomal dominant, + AFib) [83]
Ryr2	1q42.1–q43	Cardiac ryanodine receptor	Ca^{2+} release channel of endoplasmic reticulum (electro-mechanical coupling)	CPVT (autosomal dominant, sporadic) [84,85] IVF (sporadic)
CASQ2	1p13–p11	Calsequestrin	Ca^{2+} storage protein of endoplasmic reticulum (electro-mechanical coupling)	CPVT (autosomal recessive) [86,87]
HCN4	15q24–q25	Cation channel gene	Spontaneous diastolic depolarization (I_f current)	SBr (sporadic) [88]
PRKAG2	7q36	cAMP-activated protein kinase	Exact function unknown, involved in glycogen metabolism	WPW (autosomal dominant, + HCM) [89,90]
CSX	5q34	Homeo-box containing transcription factor	Heart chamber formation and growth	AVB (autosomal dominant, sporadic, + ASD and other types of congenital heart disease) [91]
TNNT2	1q32	Troponin T	Sarcomere contractile protein	IVF (autosomal dominant, + mild HCM) [92]

Abbreviations: LQTS, long-QT syndrome; BrS, Brugada syndrome; SQTS, short-QT syndrome; AFib, atrial fibrillation; SIDS, sudden infant death syndrome; (P)CCD, (progressive) cardiac conduction disease; AVB, atrioventricular block; AStSt, atrial standstill; CPVT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia; IVF, idiopathic ventricular fibrillation; SBr, sinus bradycardia; WPW, Wolff–Parkinson–White syndrome; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; ASD, atrial septum defect; $InsP_3R$, ionositol-1,4,5-phosphate-receptor.

Fig. 14 Gene umane asociate cu aritmii determinate monogenic (8)

gsk GlaxoSmithKline

PROFILAXIA PRIMARĂ A MORŢII SUBITE ÎN ARITMIILE CU DETERMINISM MONOGENIC

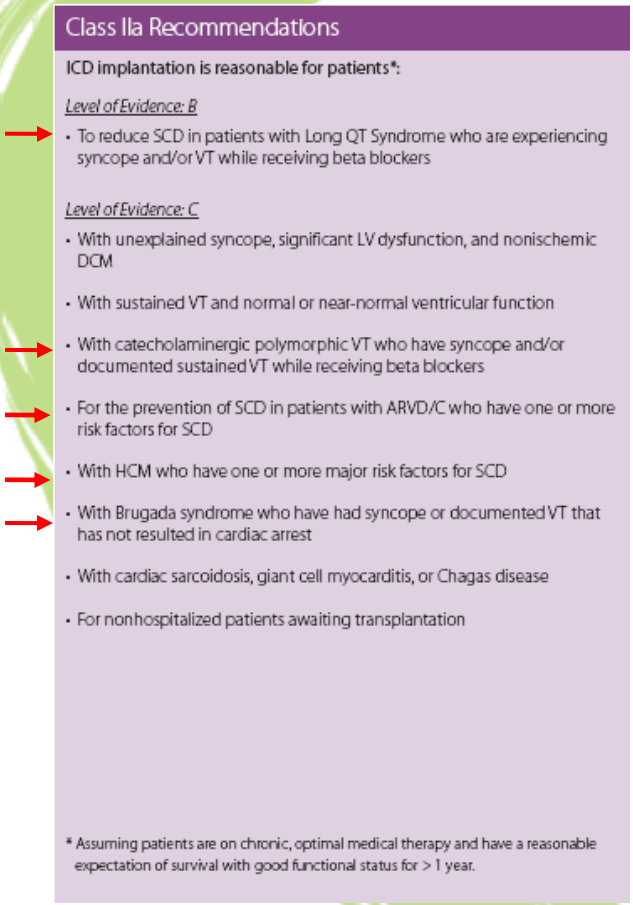


Fig. 15 Indicațiile de ICD ca prevenție a morții subite la pacienți cu aritmii determinate monogenic

În **sindromul QT lung** profilaxia morții subite se face prin administrarea de beta blocante iar ICD este indicat atunci când persoana respectivă prezintă sincopă sau tahicardie ventriculară sub beta blocante. Şocurile electrice cresc activitatea simpatică şi pot induce ele însele aritmii.

La pacienții cu **sindrom Brugada tip I,** simptomatici (sincopă, tahicardie ventriculară) se indică implantarea profilactică de ICD. La pacienții asimptomatici cu studii electrofiziologice pozitive indicația de ICD este controversată (clasa IIb). Există studii recente care arată efectele pozitive ale chinidinei în profilaxia tulburărilor ventriculare de ritm la aceşti pacienți.

În **tahicardia ventriculară cathecolaminergică** profilaxia morții subite se realizează cu beta blocante iar indicația de ICD este restrânsă la cazurile cu tahicardie ventriculară instabilă hemodinamic sau fibrilație ventriculară.

În sesiunea comună a grupurilor de lucru de aritmologie şi de ecocardiografie s-a discutat aportul **ecografiei intracardiace în aritmologia intervențională.** Ecografia intracardiacă 2D este modalitatea cea mai utilizată de monitorizare în laboratoarele de electrofiziologie întrucât ea furnizează informații anatomice în timp real, vizualizează direct venele pulmonare, localizează joncțiunea lor cu atriul stâng şi confirmă localizarea cateterului în antrumul venos.

GlaxoSmithKline

Permite monitorizarea continua a energiei eliberate în timpul radioablației, evaluarea performanței hemodinamice a miocardului, evaluarea pericardului, vizualizarea fossei ovalis pentru puncția transseptală. Sondele sint mecanice sau electronice (7). În fig 16 prezentăm câteva imagini de ecografie intracardiacă.

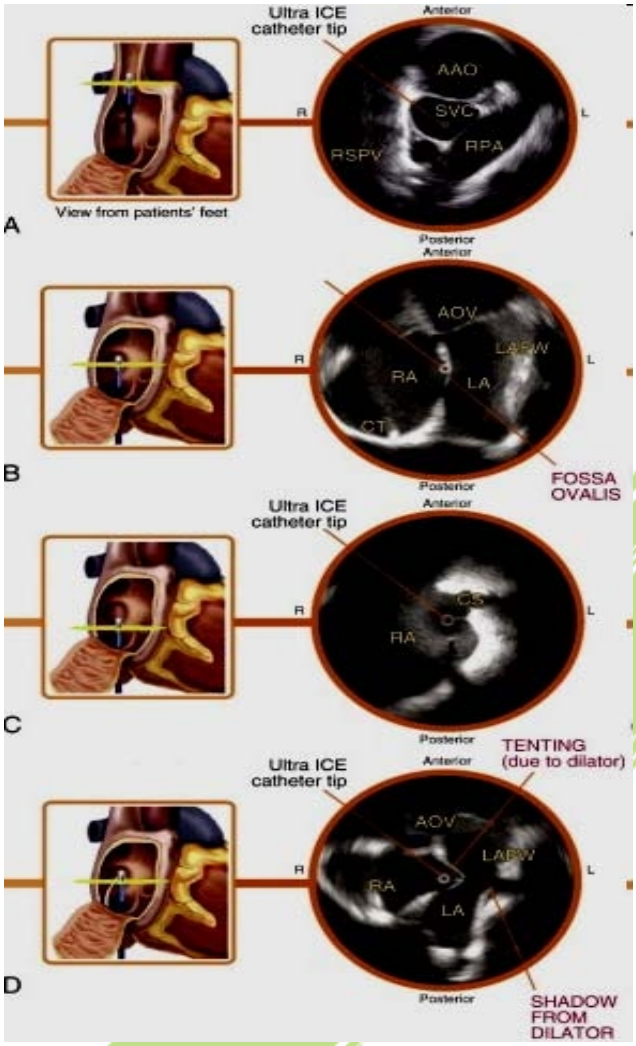
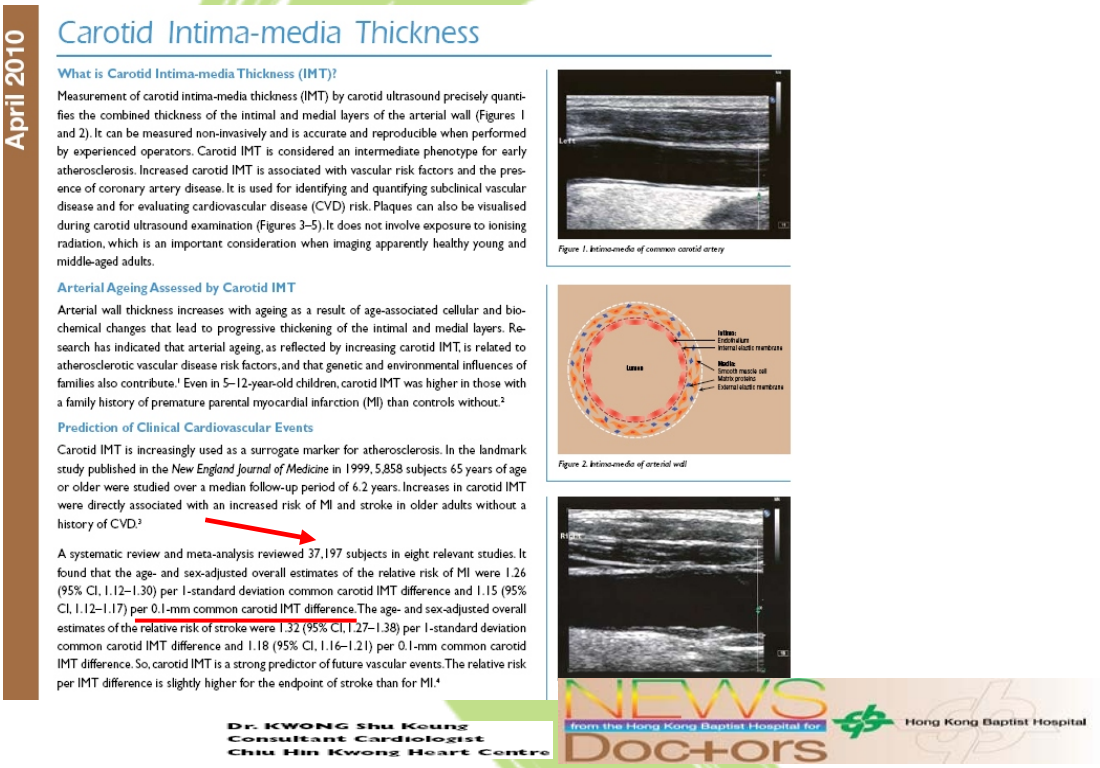


Fig. 16. Imagini ICE la diverse niveluri din AD (RA) şi vena cavă superioară (SVC)-sondă mecanică. **A,** Cu vârful transductorului în SVC, se vizualizează aorta ascendentă (AAO), artera pulmonară dreaptă (RPA), vena pulmonară superioară dreaptă (RSPV). **B,** Cateterul ICE în porţiunea medie a RA vizualizează fossa ovalis, atriul stâng (LA), peretele liber al LA (LAFW), valva aortică (AOV), crista terminalis (CT). **C,** Cateterul ICE pe podeaua RA vizualizează sinusul coronar (CS), vena cavă inferioară (IVC). **D,** În timpul puncţiei transseptale se observă împingerea fossei (Boston Scientific, San Jose, Calif.) Issa, Miller, Zipes Clinical Arrhythmology and Electrophysiology A compagnon to Braunwald Heart Dissease, Saunders Elsevier, 2009

Grupul de lucru de **hipertensiune arterială** a dezvoltat teme actuale legate de **dileme terapeutice** (TA diastolică-o ţintă terapeutică?; beta-blocantele:terapie controversată în HTA?; anticalcicele:medicaţie de primă intenţie?; inhibitorii Enzimei de Conversie : încă în prima linie de tratament al HTA? cum abordăm pacientul cu hipotensiune ortostatică?) şi de **evaluarea subclinică de organ în HTA** (hipertrofia ventriculară stângă-semnificaţia disfuncţiei diastolice; rigiditatea arterială-velocitatea carotido-femurală; îngroşarea peretelui carotidian; indicele gleznă-braţ; semnificaţia identificării microalbuminuriei).

O metaanaliză a peste 37000 cazuri a dovedit că creşterea **indicelui intimă-medie** cu 0,1 mm creşte semnificativ riscul relativ de infarct miocardic (fig. 17)

INDICELE INTIMĂ-MEDIE CAROTIDIAN



April 2010

Carotid Intima-media Thickness

What is Carotid Intima-media Thickness (IMT)?

Measurement of carotid intima-media thickness (IMT) by carotid ultrasound precisely quantifies the combined thickness of the intimal and medial layers of the arterial wall (Figures 1 and 2). It can be measured non-invasively and is accurate and reproducible when performed by experienced operators. Carotid IMT is considered an intermediate phenotype for early atherosclerosis. Increased carotid IMT is associated with vascular risk factors and the presence of coronary artery disease. It is used for identifying and quantifying subclinical vascular disease and for evaluating cardiovascular disease (CVD) risk. Plaques can also be visualised during carotid ultrasound examination (Figures 3–5). It does not involve exposure to ionising radiation, which is an important consideration when imaging apparently healthy young and middle-aged adults.

Figure 1. Intima-media of common carotid artery

Arterial Ageing Assessed by Carotid IMT

Arterial wall thickness increases with ageing as a result of age-associated cellular and biochemical changes that lead to progressive thickening of the intimal and medial layers. Research has indicated that arterial ageing, as reflected by increasing carotid IMT, is related to atherosclerotic vascular disease risk factors, and that genetic and environmental influences of families also contribute.[1] Even in 5–12-year-old children, carotid IMT was higher in those with a family history of premature parental myocardial infarction (MI) than controls without.[2]

Figure 2. Intima-media of arterial wall

Prediction of Clinical Cardiovascular Events

Carotid IMT is increasingly used as a surrogate marker for atherosclerosis. In the landmark study published in the *New England Journal of Medicine* in 1999, 5,858 subjects 65 years of age or older were studied over a median follow-up period of 6.2 years. Increases in carotid IMT were directly associated with an increased risk of MI and stroke in older adults without a history of CVD.[3]

A systematic review and meta-analysis reviewed 37,197 subjects in eight relevant studies. It found that the age- and sex-adjusted overall estimates of the relative risk of MI were 1.26 (95% CI, 1.12–1.30) per 1-standard deviation common carotid IMT difference and 1.15 (95% CI, 1.12–1.17) per 0.1-mm common carotid IMT difference. The age- and sex-adjusted overall estimates of the relative risk of stroke were 1.32 (95% CI, 1.27–1.38) per 1-standard deviation common carotid IMT difference and 1.18 (95% CI, 1.16–1.21) per 0.1-mm common carotid IMT difference. So, carotid IMT is a strong predictor of future vascular events. The relative risk per IMT difference is slightly higher for the endpoint of stroke than for MI.[4]

Dr. KWONG Shu Keung
Consultant Cardiologist
Chiu Hin Kwong Heart Centre

NEWS from the Hong Kong Baptist Hospital for Doctors
Hong Kong Baptist Hospital

Fig. 17 Indicele intimă-medie ca factor de risc pentru apariţia infarctului miocardic acut (Kwon Shu Koung, NewsDoctors, Hong Kong Baptist Hospital)

La pacienţii hipertensivi şi diabetici mortalitatea cardio-vasculară se corelează cu nivelul **microalbuminuriei** (5) (tabel 4).

	Normoalbuminuria (n=460)	Microalbuminuria (n=208)	Proteinuria (n=172)
Nr decese cardio-vasculare	146 (31,7%)	113(54,3%)	105 (61.04%)
Rata mortalităţii cardio-vasculare /1000 person-an*	36.9	85.5	123.0

Mortalitatea globală cardio-vasculară/1000pers-an: 59,3

Tabel 4. Microalbuminuria ca factor de risc cardio-vascular (Fran Lowry Microalbuminuria: An increasingly recognized risk factor for CVD, Focus on, 30 oct 2006)

Participarea României la registrul EuroAspire III a adus date epidemiologice importante legate de factorii de risc cardio-vasculari.

- 78% pacienti sunt hipertensivi,

gsk GlaxoSmithKline

- 60% pacienți prezintă dislipidemie
- 18,4% pts au diabet zaharat,
- 37,9% pts au asociat doi factori de risc
- 6,15% pts au trei dintre factorii de risc enumerați anterior.
- 27,1% dintre pacienți au indicele de masă corporală peste 30 kg/m2,
- 51,2% dintre femei, respectiv 21% dintre barbati prezintă obezitate de tip central.
- Prevalența sindromului metabolic, conform criteriilor Federației Internaționale de Diabet (IDF), este de 42%, ceea ce conferă acestor pacienți un risc cardiometabolic crescut.
- 50% dintre pts cu DZ controlează corect boala (HbA1c <6,5%).
- Proteina C reactivă peste 5mg/l la 20% dintre pacienti.

Grupul de lucru de **insuficiență cardiacă** a prezentat lucrări legate de **rezerva contractilă** în insuficiența cardiacă (definiția şi evaluarea rezervei contractile; evaluarea rezervei contractile înainte de revascularizația miocardică; evaluarea rezervei contractile la pacienții cu indicație de CRT; importanța rezervei miocardice la pacientul cu disfuncție sistolică de VS şi indicaație de protezare valvulară), **considerații anatomo-clinice în insuficiența cardiacă** (atriul stâng/atriul drept, ventriculul stâng/ventriculul drept), **insuficiența cardiacă acută post IMA** (caracteristici clinice şi de pronostic la pacienții cu ICA după IMA; revascularizarea intervențională la pacientul cu ICA şi IMA; evaluarea hemodinamică şi asistarea mecanică la pacientul cu IMA; indicațiile chirurgiei cardiace la pacientul cu ICA după IMA) şi a inclus o sesiune de prezentări de cazuri de cardiochirurgie.

Existența rezervei contractile poate fi, alaturi de criteriile clasice de asincronism, un criteriu de ameliorare hemodinamică după terapia de resincronizare (4) (fig. 18).

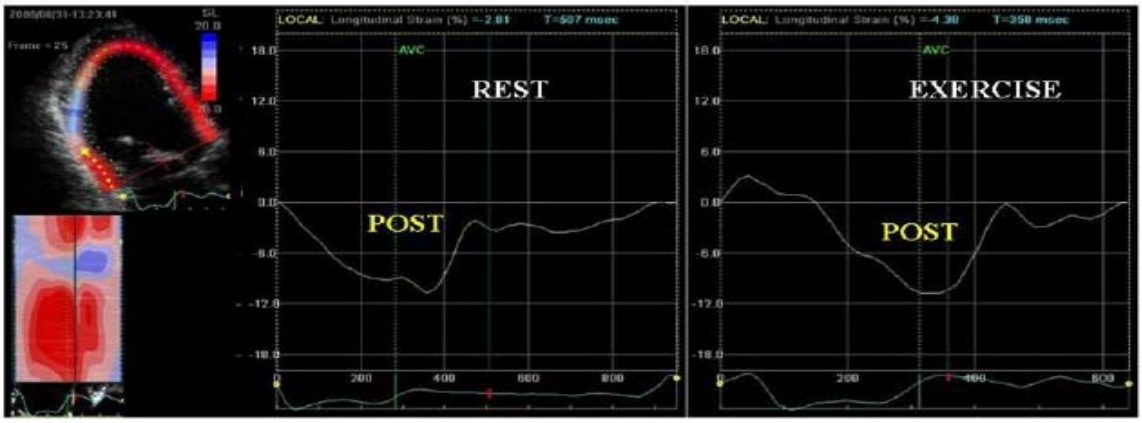


Figure 4
Example of a patient without contractile reserve in the region of the lead pacing. There is no increase in 2D speckle tracking strain at exercise in the posterolateral wall (POST).

Fig. 18. Absența rezervei contractile afectează răspunsul la terapia de resincronizare (Marie Moonen şi al Impact of contractile reserve on acute response to cardiac resynchronization therapy, Cardiovascular Ultrasound, 2008, 6: 65, doi 10.1186/1476-7120-6-65)

Grupul de lucru de ecocardiografie a avut ca invitați de onoare personalități ştiințifice de prestigiu: Prof Baldano, Prof Maurer. Au fost abordate teme deosebit de interesante

Join session EAE-Romanian WGE

- Subclinical myocardial dysfunction:a new target for diagnosis, prfevention and treatment
- The patient with an intermediate coronary artery lesion: what to do?
- Heart failure with preserved ejection fraction:what is the role of echo?
- Myocardial viability: new insights

- Sesiune de prezentări de cazuri (echo-blitz; valvulopatii)
- Atelier de lucru de ecocardiografie transesofagiană
  - Evaluarea surselor de embolie
  - Evaluarea preoperatorie a valvei mitrale
  - Evaluarea transesofagiană în endocardita infecțioasă
  - Evaluarea transesofagiană în sindroamele aortice acute
  - Evaluarea pacienților cu boli cardiace congenitale

Spațiul nu permite, din păcate, detalierea tuturor temelor abordate la Conferințele Grupurilor de Lucru ale SRC de anul acesta.

Această prezentare poate fi considerată o introducere în atmosfera ştiințifică a conferințelor şi o invitație de a participa în viitor.

Bibliografie selectivă

1. Fuster V şi al 2011ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline) Circulation 2011; 123: e269-e365
2. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; DOI:10.1056/NEJMoa1001337.
3. Hart RC et al. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular AF . Ann Intern Med 2007: 146: 857-67)
4. Marie Moonen şi al Impact of contractile reserve on acute response to cardiac resynchronization therapy, Cardiovascular Ultrasound, 2008, 6: 65, doi 10.1186/1476-7120-6-65)
5. Fran Lowry Microalbuminuria: An increasingly recognized risk factor for CVD, Focus on, 30 oct 2006
6. Issa, Miller, Zipes Clinical Arrhythmology and Electrophysiology A compagnon to Braunwald`s Heart Disease, Saunders Elsevier, 2009
7. Intracardiac Echocardiography 101: The Beginner's Guide to ICE Imaging and Cardiac Structure Recognition J. Mark Burnett, RCP; Michelle Meyer, RN; Dana Bourn, RT(R); James D. Maloney, MD).
8. Paul Touboul, Joseph Brugada, Alessandro Capucci et al Dronedarone for prevention of atrial fibrillation-a dose ranging study European Heart J (2003), 24: 1431-1437
9. Stefan Kääb, Eric Schultze-Bahr Susceptibility genes and modifiers for cardiac arrhythmias, Cardiovascular Research 67(2005) 397-413
10. Jean-Yves Le Heuzey, M.D.; Gaetano M. De Ferrari, M.D.; David Radzik, M.D.; Massimo Santini, M.D.; Junren Zhu, M.D.; Jean-Marc Davy, M.D. A Short-term, Randomized, Double-Blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dronedarone versus Amiodarone in Patients with Persistent Atrial Fibrillation: The DIONYSOS Study Posted: 08/12/2010; J Cardiovasc Electrophysiol. 2010;21(6):606-607. © 2010 Blackwell Publishing
11. Linda Brookes, MSc Dronedarone on Trial: EURIDIS and ADONIS. MedScape, Posted: 09/14/2004; Updated: 09/24/2004
12. Multaq (Dronedarone) Briefing Document, Advisory Committee Meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs Divisionof the US Food and Drug Administration, March 18, 2009

Întrebări, răspunsuri, comentarii

Prof. Dr. T. Nanea: Cazul este deosebit ca evoluție şi ca posibilitate de a urmări din punct de vedere imagistic. Considerați că afectarea pulmonară şi cardiacă este dată de susceptibilitatea acestei paciente, având în vedere că în literatură implicarea pare predominant pulmonară în hipereozinofilia secundară Toxocarei şi că în acest caz cordul este cel mai afectat, leziunile pulmonare practice vindecându-se?

Dr. Mihaela Bolohan: În literatură nu apar date legate de susceptibilitate, dar ținând cont că pacienții au fie forma viscerală fie forma oculară, pot exista diferențe în reacția organismului la infestarea cu Toxocara. În plus, la pacienții cu hiperimunoglobulinemie datele din literatură arată că afectarea de organ este mai severă.

Prof. Dr. A. Câmpeanu: În literatură sunt date despre afectarea cardiacă şi a celorlalte sisteme în infestarea cu Toxocara, în peste 50% din cazuri apărând implicarea a peste două organe, în 49% din cazuri pulmonară şi în 58% din cazuri oculară. În acest caz au fost afectate trei organe: cord, plămân şi linia roşie, cu anemie.

Prof. Dr. T. Nanea: Este obligatorie în progresia acestei boli numai reinfestarea cu Toxocara sau există un mecanism imunologic care se autoîntreține?

Prof. Dr. A. Câmpeanu: Problema cea mai importantă este evitarea reinfestării. Toxocara supraviețuieşte în organism dar nu este activă, fiind izolată într-o capsulă. În cazul unei reinfestări fenomenele se repetă. La această pacientă ne-am confruntat cu trei momente de reinfestare, cu reluarea terapiei şi rezultate favorabile.

Dr. Gabriela Gheorghe: Pacienta a avut septicemie cu Stafilococ auriu şi osteomielită. A fost din cauza corticoterapiei?

Prof. Dr. A. Câmpeanu: În mod sigur toate au plecat de la o infecție a unui deget de la picior, cu osteomielită şi sepsis. A avut şi o formă de endocardită infecțioasă lentă după un chiuretaj fără protecție. A rămas şi cu o durere cronică de membru inferior, cu radiografie de coloană lombară normală, care s-a dovedit a fi datorată prezenței unor trombi în artera femurală, care s-au tot refăcut. Imunodepresia este o componentă importantă cum este şi tromboza.

Conf. Dr. Diana Nistorescu: În cazul acestei paciente este vorba despre o reinfestare sau despre o reactivare?

Dr. Mihaela Bolohan: Manifestările clinice de organ apar în momentul în care moare larva. Nu se ştie exact dacă recăderile sunt legate de reactivarea sistemului imun. Cert este că sunt date în literatură de reinfestare şi de recădere. Tratamentul este tot antihelmintic.

Prof. Dr. T. Nanea: Având în vedere evoluția nefavorabilă credeți că ar fi fost util tratamentul imunosupresor noncortizonic?

Prof. Dr. A. Câmpeanu: Terapia inițială cuprinde corticoterapie şi tratament antihelmintic deoarece altfel există posibilitatea apariției unor leziuni organice foarte severe. Chiar se recomandă ca tratamentul cu corticosteroizi să fie mai susținut ca celelalte tratamente. În ceea ce priveşte problematica reinfestare-reactivare, Toxocara nu determină reacutizări ci numai reinfestări. Evoluția procesului inflamator sistemic nu ține de prezența larvei ci se autoîntreține.

Prof. Dr. T. Nanea: Boala continuă prin susținere imunologică. Este interesant faptul că implicarea pulmonară de la debutul bolii s-a vindecat. Practic chiar dacă au existat recidive, plămânul nu a mai fost implicat.

Ne-ați prezentat la un moment dat un tratament paliativ care se referea la rezecția endocardului. Credeți că ar fi o soluție la această pacientă? De fapt evoluția ei cardiacă nu este atât de severă ci complicațiile pe care le face prin trombembolism.

Prof. Dr. A. Câmpeanu: S-ar putea efectua transplant de cord, însă cordul se poate infesta uşor. Sunt discuții în acest sens şi dacă modificările biologice şi imunologice sunt ținute sub control se poate tenta măcar rezecția endocardului.

Conf.Dr. Adriana Ilieşiu: Când a făcut embolia pacienta era sub tratament anticoagulant eficient? Ulterior, sub tratament anticoagulant şi al bolii s-au redus trombii?

Prof. Dr. A. Câmpeanu: Pacienta era sub tratament anticoagulant cu INR în jurul valorii de 3. Emboliile îşi au originea în ventriculul stâng care, în timp, poate să nu mai fie aşa trombogen.

Conf.Dr. Adriana Ilieşiu: Frecvența cardiacă nu s-a controlat decât la adăugarea ivabradinei tratamentului betablocant.

Prof. Dr. A. Câmpeanu: Tratamentul insuficienței cardiace a fost special. Frecvența cardiacă a fost 140/min timp de luni de zile cu 400 mg de metoprolol. Alura ventriculară a fost controlată apoi cu 200 mg metoprolol şi 7,5 mg x2 ivabradină.

Prof. Dr. T. Nanea: Evoluția nefavorabilă este prin trombembolism. Credeți că ar trebui crescut INR-ul pentru o protecție mai bună, aşa cum se face în cazul pacienților cu proteze valvulare sau credeți că riscul este mare?

Prof. Dr. A. Câmpeanu: Este foarte greu să creştem INR-ul la această persoană cu anemie şi sideremie sub 30 µg/dL.

Fosinoprilul – indicaţii terapeutice în bolile cardiovasculare

Prof. dr. Minerva Muraru **UMF "Carol Davila" Bucureşti**

Afecțiunile cardiovasculare reprezintă principala cauză a morbi-mortalității în întreaga lume.

Factorii de risc majori implicați în continuumul cardiovascular sunt hipertensiunea arterială (HTA) şi diabetul zaharat (DZ_2), iar tratamentul bolilor cardiovasculare înseamnă abordarea acestor factori de risc, înainte de apariția leziunii de organ şi a progresului către insuficiența acestora.

Tratamentul hipertensiunii arteriale a însemnat implicarea diferitelor clase medicamentose, cum ar fi: din 1950 diuretice, din 1970 β blocante, din 1980 IECA, din 1990 ARB_S,din 2006 inhibitori de renină.

Numeroase studii au arătat că IECA reprezintă medicația de indicație IA pentru afecțiunile cardiovasculare. Studii ca ALLHAT, CHARM, $STOP_2$ susțin administrarea IECA în HTA şi DZ_2 – cei mai importanți factori de risc pentru morbi-mortalitatea cardiovasculară. IECA s-au impus în protecția cardiovasculară primară şi secundară, având indicație de primă intenție în:

- Hipertensiunea arterială asociată cu diabet zaharat, suferință renală
- ICC/ VS cu disfuncție sistolică
- boală coronariană ischemică, post infarct
- nefropatia diabetică, chiar la normotensivi
- prevenția diabetului zaharat la hipertensivi.

Aceste indicaţii se bazează pe proprietăţile reprezentanţilor acestei clase de ameliorare a disfuncţiei endoteliale, mecanism antiproliferativ, antiagregant plachetar şi chiar antiaterogen direct.

Din punct de vedere structural, inibitorii enzimei de conversie sunt împărţiţi în trei grupe:
- cu grupare SH
- cu grupare COOH
- cu grupare fosinil.

Aceste particularităţi structurale determină farmacocinetica, concentraţia plasmatică şi tisulară, tolerabilitatea şi efectele secundare diferite.

Fosinoprilul, urmare a structurii particulare, se caracterizează printr-un efect prelungit şi importantă acţiune miocardică, inhibiţie mai degradă slabă a enzimei de conversie pulmonară . Fosforamidona din gruparea fosinil duce la inhibiţia endotelinei şi are efect benefic la pacienţii cu boală renală cronică.

Fosinoprilul se elimină în proporţie egală la nivel hepatic şi renal, ceea ce oferă posibilitatea administrării la pacienţii cu boală renală cronică, inclusiv la pacienţi dializaţi, fără ajustare de doză.

La aceşti pacienţi cu funcţie renală scăzută, creşte clearence-ul hepatic. La pacienţii cu afectare renală asociată sau nu cu insuficienţă cardiacă, fosinoprilul se acumulează mai puţin decât enalaprilul sau lisinoprilul.

De asemenea, hipotensiunea arterială apare mai rar în timpul tratamentului.

Toate aceste caracteristici impun Monoprilul (fosinopril) în clasa inhibitorilor enzimei de conversie.

Numeroase studii susţin aceste afirmaţii şi vă voi prezenta câteva dintre ele.

Studiul FACET – The Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial – a arătat eficienţa acestei terapii asociate la pacientii hipertensivi si diabetici, cu scaderea evenimentelor majore cardiovascolare.(1)

Studiul PHYLLIS – The plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study – reprezintă primul studiu în care factorii de risc cardiovascular sunt trataţi concomitent. Asocierea fosinoprilului cu pravastatin a fost superioară asocierii diuretic - pravastatin. Acest studiu, ca şi studiul ELSA, a arătat legatura dintre tensiunea arterială sistolică, presiunea pulsului şi modificările de diferite grade la nivelul arterei carotide, mai ales la nivelul bifurcaţiei.(2).

Claudio Borghi, în **studiul FAMIS**, subliniază eficienţa administrării precoce a fosinoprilului în infarctul miocardic acut.

Beneficiul fosinoprilului în ameliorarea insuficienţei cardiace a reieşit din **studiul FEST**.

Eliminarea dualã - hepatică şi renală- impune fosinoprilul ca indicaţie majoră pentru pacienţii cu boală renală cronică în stadiul final, cu beneficiu pe morbimortalitate la pacienţii hemodializaţi. Aceasta se referă la un număr din ce in ce mai mare de pacienţi. Impactul cardiovascular al bolii renale cronice în stadiu final este exprimat prin:

- evenimentele cardiovasculare ca primă cauză de mortalitate la pacienţii hemodializaţi
- 72% dintre pacienţii cu boală renală cronică suferă un infarct miocardic acut în următorii doi ani
- moartea coronariană este de 2-3 ori mai mare la pacienţii diabetici cu boală renală cronică în stadiul final.

Vârsta, tensiunea arterială, anemia, hiperparatiroidismul sunt implicați în modificările microcirculației ce, alături de disfuncția endotelială, contribuie la disfuncția ventriculului stâng. Beneficiul fosinoprilului se produce prin modularea neurohormonală (angiotensină, parathormon, aldosteron, catecolamine, endotelina).

Studiul FOSIDIAL(FOSinopril in DIALysis) oferă argumente ale efectului fosinoprilului la pacienții hemodializați.(4).

Albuminuria este un semn precoce al lezării endoteliale. **Studiul PREVEND IT** – Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial(5)– a dovedit că fosinoprilul reduce semnificativ albuminuria la pacienții cu boală renală cronică, stadiul final. Aceasta s-a asociat cu scăderea mortalității şi a spitalizărilor acestor pacienți.

Toate cele prezentate mai sus reprezintă argumente pentru folosirea fosinoprilului în practica de zi de zi.

Ca o concluzie, se poate spune că Monoprilul(fosinopril)

- oferă control bun al tensiunii arteriale timp de 24 ore, la o doză de10-40mg, o dată pe zi, doza obişnuită fiind de 10 mg pe zi,
- este eficient la hipertensivi ce asociază diabet zaharat, boală coronariană, boală renală cronică, inclusiv pacienți dializați, insuficiență cardiacă,
- este bine tolerat, asociază rar efectele secundare caracteristice clasei din care face parte.

Bibliografie selectivă

1. Patrizio Tatti et al. Outcome Results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in Patients with Hypertension and NIDDM Diabetes Care 1998;21:597-603
2. Zanchetti A.et al. Systolic and pulse blood pressures(but not diastolic blood pressare and serum cholesterol)are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercolesterolemic hypertensive patients of the Claque Hypertension Lipid Lowering Italian Study Journal of Hypert. 2001;19:79-88
3. Borghi C.et al. Short and long-term effects of early fosinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis: Results from the Fosinopril in Acute myocardial Infarction Study Am.Heart J.1998;136:213-225
4. Zannad F.et al. FOSIDIAL: a randomised placebo controlled trial on the effects of fosinopril on cardiovascular morbidity and mortalityin haemodyalisis patients. Study design and patients baseline sharacteristics Blackwell Science Fundamental&Clinical Pharmacology 2002;16:353-360
5. Folkert W şi al Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial Clin Cardiol, 2004; 21: 174 -175

Aşteptăm din partea dumneavoastră sugestii asupra temelor ştiinţifice medicale şi, în special, lucrări originale, pentru a fi prezentate la şedintele Filialei Bucureşti a SRC.

Monopril®

fosinopril sodic, comprimate de 10 mg și 20 mg

PRODUS ORIGINAL

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

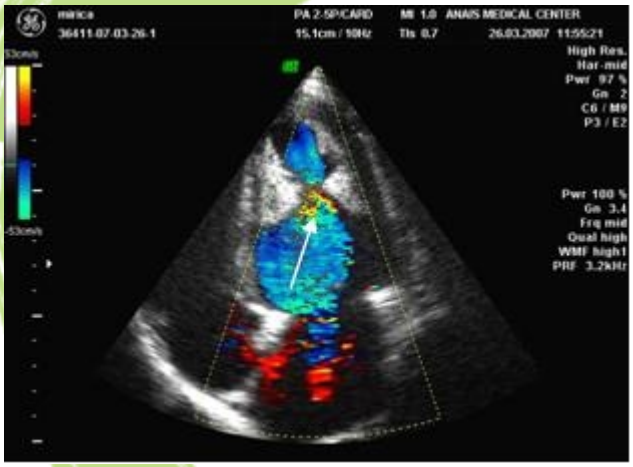
CALEA SIGURĂ CĂTRE INIMA TA

S.C. Pharmaswiss Medicines S.R.L.
Str. Gheorghe Țițeica Nr. 121 C, Et. 1
Tel: +40 374102600 | Fax: +40 374102601
București, Sector 2

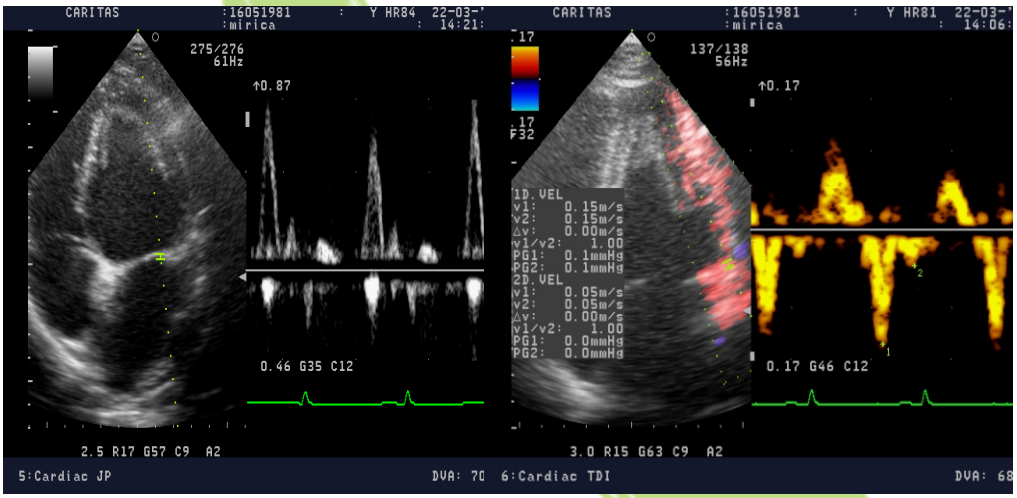
PharmaSwiss
Choose More Life

Interpretarea echocardiogramei din numărul precedent

Imaginea 1



Imag 2



Imag 3

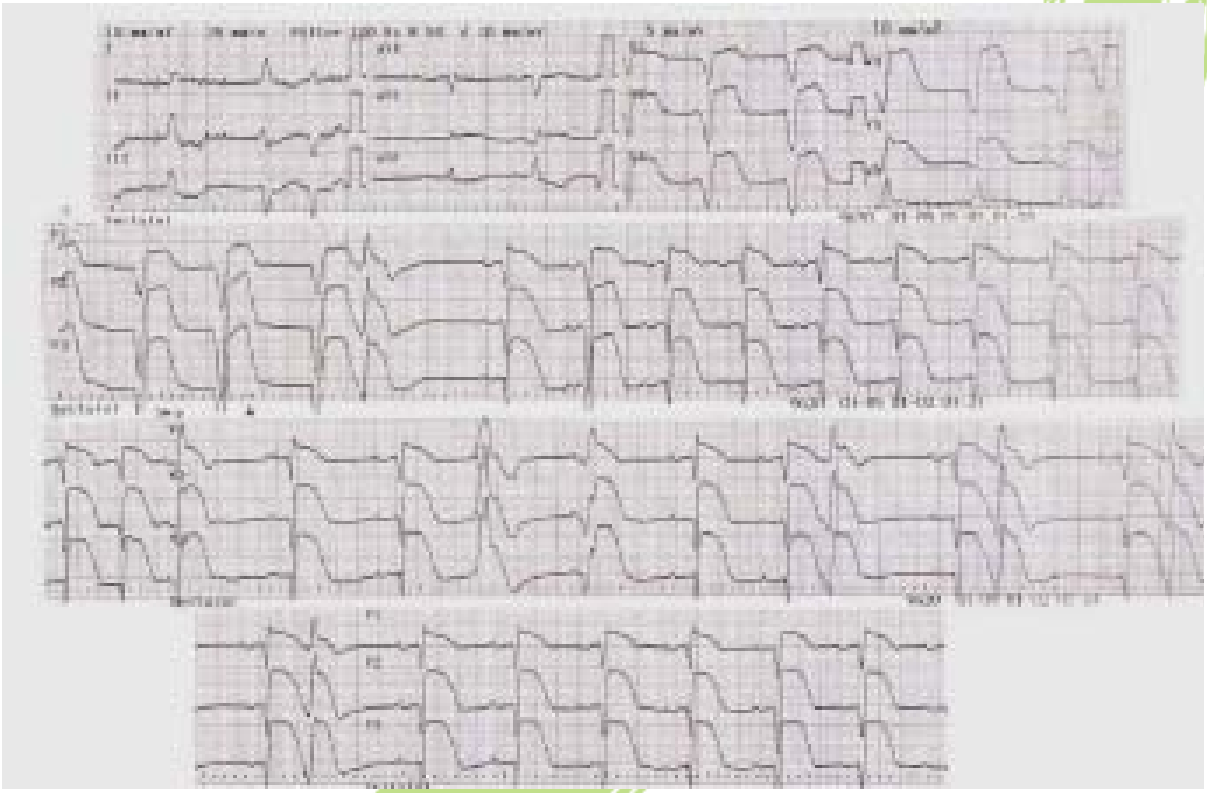
Pacientă în vârstă de 18 ani, cu hipereozinofilie marcată, dispnee şi hepatalgii de efort

Imaginea 1. Mase hiperecogene situate în treimea mijlocie a ventriculului stâng, care creează obstrucție la scurgerea sângelui (flux mozaicat-săgeată).
Imaginea 2. Flux transvalvular mitral tip restrictiv (E/A<2, E 0,82 m/sec; A 0,09m/sec,)
Imaginea 3. Doppler tisular la nivelul inelului mitral lateral. Unda e' 0,15 m/sec şi a' 0,05 m/sec.
Concluzii. Fibrotromboza care realizează obstrucție medio-ventriculară stângă (infiltrat hipereozinofilic), fără creşterea presiunii de umplere ventriculară (E/e' 5,4).
Existența obstrucției medio-ventriculare sugerează creşterea presiunii telediastolice a ventriculului stâng, dar, probabil, scurtarea, respectiv alungirea fibrelor longitudinale ale VS este exagerată ca mecanism compensator, raportul E/e' nefiind o metoda utilă în acest caz pentru evaluarea presiunii de umplere.

Comentariu Prof Dr Ioan Tiberiu Nanea

gsk GlaxoSmithKline

Imagistică electrocardiogramă – blitz



Pacient în vârstă de 75 ani, cu durere retrosternală cu durată de 60 min.
Colecția Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea
Răspunsurile se primesc până la data de 29 septembrie 2011 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
Ana Cristea
Andreea Hodorogea
Tehnoredactor: Andrei Cristian Dan Gheorghe
ISSN: 2066-6659 Editura ETNA, str Anton Pann, nr 18 A, sector 3, Bucuresti,
Tipărit la PRINT DESIGN Strada Aromei, nr 26-28, sector 2, Bucuresti; www.printdesign.ro
Editura ETNA este acreditată CNCSIS

Foaia de informare medicală –revistă acreditată CMR

Departamentul Profesional-StiințificEmail: profesional@cmr.roNr. 715/15/02/2010
Către Editura Etna
Urmare a solicitării Dvs., vă comunicăm că publicația **„Foaie de informare medicală**" a fost introdusă în Nomenclatorul Publicațiilor Medicale al CMR pentru anul **2010**, fiind inclusă astfel între publicațiile creditabile conform Deciziei Nr.02/2009 a CN al CMR publicată în Monitorul Oficial Nr. 199/30.03.2009.
Prin urmare, medicii abonați la această publicație sunt creditați cu 5 credite CMR/an.
Cu stima, Vicepresedinte
Prof. Univ. Dr. Vlad Tica, Coordonator al Dep. Profesional-Ştiințific

REVISTA " FOAIE DE INFORMARE MEDICALĂ" POATE FI ACCESATĂ PE SITE-UL SOCIETĂȚII ROMÂNE DE CARDIOLOGIE, cardioportal.ro ,

Lofradyk

comprimate filmate care conțin clopidogrel 75mg

menține în formă
curgerea sângelui tău

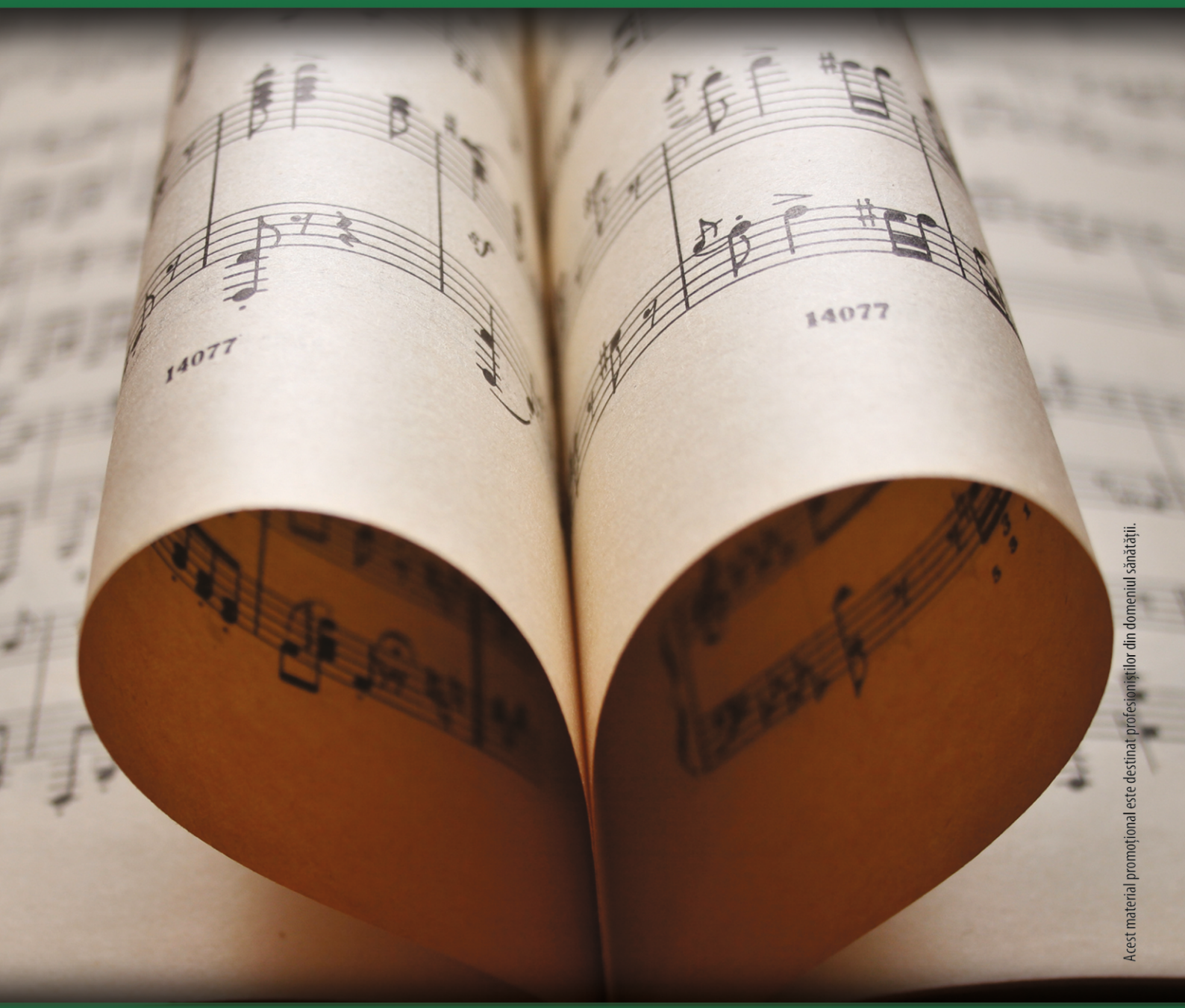
Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

S.C. Pharmaswiss Medicines S.R.L.
Str. Gheorghe Țițeica Nr. 121 C, Et. 1
Tel: +40 374102600 | Fax: +40 374102601
București, Sector 2

PharmaSwiss
Choose More Life

Propanorm 300mg

(Un comprimat filmat conține clorhidrat de propafenonă 300 mg)



Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Pentru ritmul inimii tale

S.C. Pharmaswiss Medicines S.R.L.
Str. Gheorghe Țițeica Nr. 121 C, Et. 1
Tel: +40 374102600 | Fax: +40 374102601
București, Sector 2

PharmaSwiss
Choose More Life