



Revista **Rezidentului** nr. 14/2019

În spatele fiecărui medic de succes se află un rezident grozav

Prezentări de caz

Știați că?...

Punere la punct...



CUPRINS

Viața trăită la super-restrictiv	5
Arterita Takayasu asociată cu tiroidită autoimună Hashimoto la o pacientă cu diabet zaharat de tip 1	8
Managementul complex al tahicardiei ventriculare	13
Flutter atrial persistent cu conducere 1:1 la un pacient cu bicuspidie aortică	16
Particularități ale fibrilației atriale la pacientul cu diabet zaharat	18
Tratamentul dislipidemiilor. Combinația statină-ezetimib: mai este în actualitate?	21
Bolile cardiovasculare cauzate de consumul de droguri în rândul tinerilor	29
Știați că?...	31

COLECTIVUL DE REDACȚIE

Editor

Prof. Dr. Dana Pop

Colectiv de Redacție

Prof. Dr. Dumitru Zdrengea

Prof. Dr. Lucian Petrescu

Prof. Dr. Adrian Iancu

Prof. Dr. Antoniu Petriș

Prof. Dr. Mircea Popescu

Dr. Ruxandra Beyer

Șef Lucrări Dr. Lelia Strîmbu

Șef Lucrări Dr. Mirela Stoia

Șef Lucrări Dr. Radu Roșu

Șef Lucrări Dr. Cristian Stătescu

Asist. univ. Dr. Rodica Dan

Asist. univ. Dr. Carmen Pleșoianu

Asist. univ. Dr. Gabriel Gușetu

Asist. univ. Dr. Gabriel Cismaru

ISSN 2392 – 7453

ISSN-L 2392 – 7453

Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Viața trăită la super-restrictiv

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”,
 Institutul de Boli Cardiovasculare, Timișoara

Medic rezident: Dr. Oana Voinescu

Coordonator: Dr. Adina Ionac

Expunem cazul unui pacient de sex masculin în vârstă de 70 de ani, care s-a prezentat pentru prima dată la control cardiologic în anul 2013 acuzând dispnee și fatigabilitate la eforturi fizice mici și edeme la nivelul membrelor inferioare bilateral, simptomatologie debutată în urmă cu 6 luni și agravată progresiv în ultima lună. Din istoricul personal al pacientului am reținut faptul că, în urmă cu o lună, acesta a fost diagnosticat cu sindrom nefrotic și pleurezie bilaterală de etiologie neprecizată.

Examenul clinic a pus în evidență un pacient hiperstenic (IMC = 31 kg/mp), stabil hemodinamic, tensiunea arterială (TA) bilateral = 90/70 mmHg, frecvența cardiacă (FC) 78 bpm, pulmonar cu raluri subcrepitante bazal bilateral și murmur vezicular diminuat, ficat palpabil la 5 cm sub rebordul costal, edeme la nivelul membrelor inferioare bilateral cu godeu persistent. Biologic, s-a decelat o reducere a ratei de filtrare glomerulară (RFG = 65 ml/min/1,73 m²) și o proteinurie în valoare de 3,8 g/24 h.

Pe traseul electrocardiografic (ECG) efectuat la internare (Figura 1) s-a pus în evidență: ritm sinus, FC = 78 bpm, traseu microvoltat, bloc bifascicular (hemibloc antero-superior stâng, bloc atrio-ventricular gradul I).

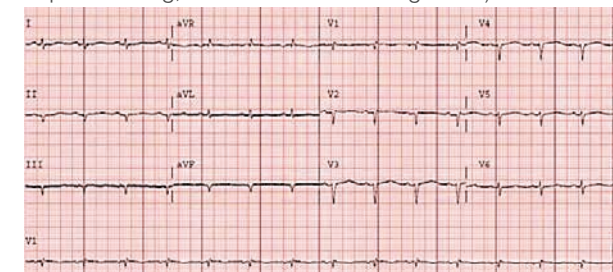


Fig. 1. ECG: Ritm sinus, FC = 78 bpm, PR = 240 msec, ax electric deviat la stânga, QRS = 0,08 sec, traseu microvoltat, bloc bifascicular (HBAS, bloc AV gradul I)

Ecocardiografia transtoracică (ETT – Figurile 2-4) și transesofagiană (ETE – Figura 5) au pus în evidență un ventricul stâng (VS) de dimensiuni normale cu hipertrofie concentrică, cu aspect ecografic strălucitor, disfuncție diastolică de tip restrictiv, funcție sistolică globală păstrată (FE = 55%) însă cu disfuncție sistolică longitudinală (GLS = -10), îngroșarea valvelor mitrale și aortice, regurgitare mitrală ușoară degenerativă, îngroșarea septului interatrial; ventricul drept (VD) cu hipertrofie, nedilatată și cu funcție sistolică păstrată.

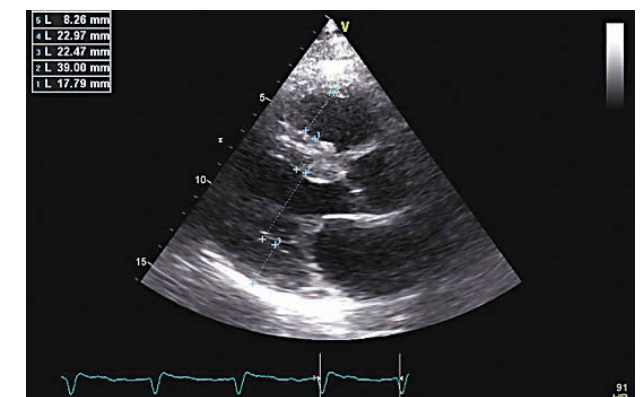


Fig. 2. ETT în secțiune PSAL: VS de dimensiuni normale cu hipertrofie ventriculară stângă concentrică; HVD

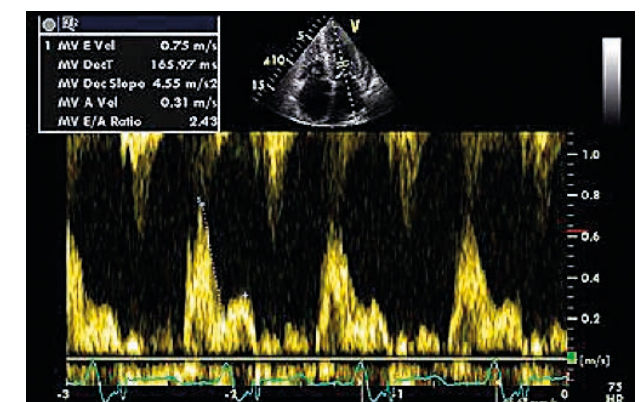


Fig. 3. Doppler pulsat la nivelul valvei mitrale: E/A = 2,4

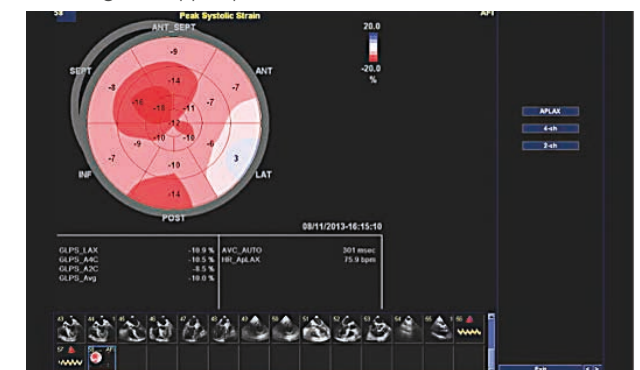


Fig. 4. Speckle tracking: GLS = -10; hipocontractilitate longitudinală în segmentele medio-bazale ale VS, cu aspect de “apical sparing”

Arterita Takayasu asociată cu tiroidită autoimună Hashimoto la o pacientă cu diabet zaharat de tip 1

Institutul de Boli Cardiovasculare, Timișoara, România
Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara

Medic rezident: Dr. Diana Aurora Bordejevic
Coordonator: Prof. Dr. Lucian Petrescu

Istoricul bolii

Prezintă cazul unei paciente în vârstă de 36 de ani, din mediu rural, care se internează acuzând fatigabilitate, cefalee, tulburări vizuale și durere de tip claudicație intermitentă la nivelul membrelor superioare și inferioare.

Pacienta este cunoscută cu hipertensiune arterială secundară severă și o asociere de boli autoimune: diabet zaharat de tip 1, tiroidită autoimună și vasculită autoimună, pentru care urmează tratament hipotensor, antidiabetic și imunosupresor.

Prima afecțiune autoimună depistată a fost diabetul zaharat de tip 1, diagnosticat la vârsta de 11 ani cu ocazia unei internări în precomă diabetică, cu o valoare a glicemiei de 500 mg/dl, pentru care s-a instituit tratament cu insulină în regim bazal-bolus.

A doua afecțiune autoimună depistată a fost arterita Takayasu, diagnosticată la vârsta de 15 ani de către medicul pediatru, iar tiroidita Hashimoto a fost diagnosticată la vârsta de 33 de ani.

Dintre antecedentele heredo-colaterale reținem că ambii părinți prezintă hipertensiune arterială (HTA) esențială și diabet zaharat de tip 2, iar fratele este hipertensiv.

Pe lângă patologia auto-imună menționată, pacienta a prezentat repetate amigdalite acute pultacee, cu amigdalectomie la 19 ani; multiple focare infecțioase dentare, tratate cu antibiotice și extracții dentare; frecvente stafilococii și furunculoze cutanate; mai multe episoade de pielonefrită acută; o apendicectomie și o sarcină extrauterină.

La vârsta de 18 ani, HTA a devenit severă (200/110 mmHg) și rezistentă la tratament, necesitând o asociere de 5 medicamente hipotensoare: metoprolol, enalapril, felodipină, hidroclorotiazidă și clonidină. Se constată de asemenea scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) la 65 ml/min/1,73 m², ceea ce indică boală cronică de rinichi (BCR) stadiul 2 KDIGO.

La vârsta de 20 de ani s-a internat în Clinica de Chirurgie Cardio-Vasculară din Budapesta, unde angiografia a evidențiat stenoze și ocluzii multiple la nivelul ramurilor crosei aortice,

prin îngroșarea intimei, și o stenoză severă pe o lungime de 3 cm la nivelul aortei abdominale, imediat deasupra emergenței trunchiului celiac. La acest nivel s-a efectuat angioplastie percutanată transluminală, urmată de scăderea gradientului presional de la 80 la 30 mmHg și de apariția temporară a pulsurilor la arterele membrelor inferioare.

La vârsta de 21 de ani a dezvoltat un accident vascular cerebral ischemic silvian stâng profund, cu hemiplegie dreaptă. Angio-RMN-ul cerebral efectuat a evidențiat stop brusc al substanței de contrast după primul centimetru al arterei cerebrale medii stângi. Nu s-au vizualizat dilatații anevrismale. Cu ocazia acestei internări s-a oprit tratamentul cu metotrexat datorită afectării renale și s-a inițiat corticoterapie orală cu prednison.

La vârsta de 22 de ani, se efectuează angiografie renală la Institutul de Boli Cardiovasculare (IBCV) din Timișoara. Se evidențiază o stenoză de peste 90% a arterei renale stângi și tromb recanalizat la nivelul arterei renale drepte. Se efectuează angioplastie cu balon și implantare de stent la nivelul arterei renale stângi. La o lună după procedură, pacienta prezintă stenoză intrastent și necesită reintervenție.

Pacienta are un nivel redus de școlarizare (studii gimnaziale), este necăsătorită, locuiește cu părinții și beneficiază de ajutor social. Nu fumează, nu consumă alcool, este compliantă la tratament.

Examenul obiectiv la internare evidențiază o pacientă cu stare generală bună, atitudine activă, afebrilă, cu obezitate facio-tronculară (IMC = 35 kg/m², circumferința abdominală = 114 cm). Tegumentele și mucoasele sunt palide, cu vergeturi albe și roșii violacee la nivelul sânilor, membrelor superioare, abdomenului și regiunii lombare (Fig. 1). Sistemul muscular este nedureros la palpare, prezintă hipotrofie și scăderea forței musculare la nivelul membrului superior și inferior drept. Se decelează suflu sistolic intens la nivelul ambelor artere carotide și periombilical. Zgomotele cardiace sunt ritmice, cu o frecvență de 70 bătăi/min; zgomotul IV este prezent. Tensiunea arterială este de 150/100 mmHg la artera brahială dreaptă, nedecelabilă la artera brahială stângă.



Fig. 1. Examen obiectiv. Obezitate de tip Cushingoid, vergeturi violacee

Pulsul este filiform la artera radială dreaptă, nepalpabil la arterele carotide, arterele membrului superior stâng și arterele membrelor inferioare. Examenul sistemului nervos central evidențiază spasticitate a membrului superior drept în flexie și adducție, a membrului inferior drept în extensie, cu reflexe osteotendinoase mai vii și reflex cutanat plantar Babinski pozitiv în dreapta. Mersul este „cosit”.

Electrocardiograma evidențiază ritm sinusal regulat, ax electric intermediar, frecvență cardiacă: 70 bătăi/minut (Fig. 2).

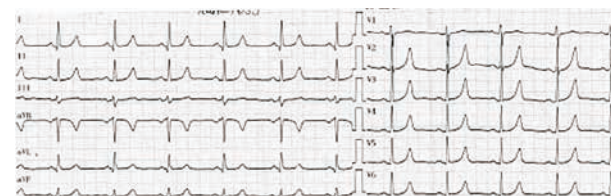


Fig. 2. Electrocardiograma – ritm sinusal regulat, 70 bătăi/minut; ax electric intermediar

Radiografia toracică: cord de dimensiuni normale, buton aortic calcificat, fără modificări pleuro-pulmonare acute (Fig. 3).



Fig. 3. Radiografie toracică. Cord, plămân în limite normale. Buton aortic calcificat

Probele biologice evidențiază sindrom inflamator (VSH: 35 mm/h, proteina C-reactivă: 15 mg/l), ușoară anemie hipocromă, microcitară (Hb: 12,8 g/dl), retenție azotată (creatinină serică: 1,9 mg/dl, uree serică: 94 mg/dl, rata filtrării glomerulare (eRFG): 30 ml/min/1,73 m²), hiperuricemie (acid uric seric: 8,2 mg/dl), glicemie à

jeun crescută (128 mg/dl), hemoglobina glicată (HbA1c) crescută (8,4%), colesterol total 170 mg/dl, HDL-colesterol scăzut (37 mg/dl), trigliceride crescute (250 mg/dl), TSH crescut (6,2 mU/l), auto-anticorpii anti-TPO crescuți (50 UI/ml), intact PTH crescut (145,7 pg/ml), densitate urinară scăzută (1002).

Ecocardiografia: ventricul stâng (VS) de dimensiuni normale, cu hipertrofie concentrică (sept interventricular și perete posterior al VS de 14 mm); disfuncție diastolică VS de tip I (Fig. 4).

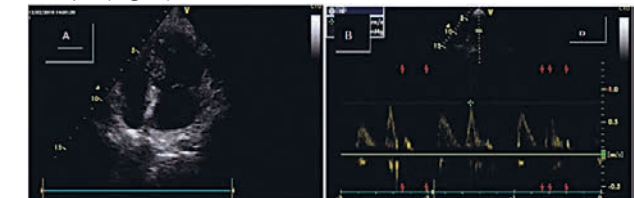


Fig. 4. Ecografie transtoracică. A. Incidența apicală 4C: VS, AS de dimensiuni normale; SIV: 14 mm. FE = 65%; B. Doppler pulsat la nivelul valvei mitrale: raport E/A = 0,8

Ecografia abdominală (Fig. 5): Ficat cu ecostructură omogenă, de dimensiuni normale. Vena portă: 10 mm. Calea biliară principală: 5 mm. Colecist cu pereți subțiri, nelocuit. Rinichi stâng: 11,6/3,9 cm, cu IP = 9 mm. Rinichi drept: 9,64/4,86 cm, cu IP redus (5 mm) și zona sinusală hiperecogenă (Fig. 6). Splina: 10,9 cm. Fără lichid de ascită în spațiul Douglas.

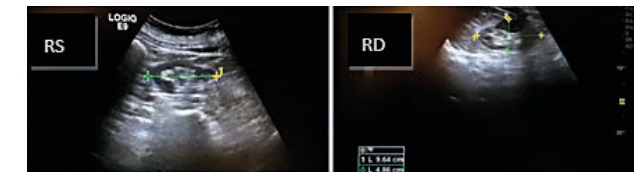


Fig. 5. Rinichi stâng (RS) de 11,6/3,9 cm, cu IP = 9 mm. Rinichi drept (RD) de 9,64/4,86 cm, cu IP redus (5 mm) și zona sinusală hiperecogenă.

Ecografia tiroidiană evidențiază aspectul marcat hipoecogen și neomogen al acesteia, sugestiv pentru tiroidită auto-imună Hashimoto.

Ecografia Doppler carotidiană (Fig. 6) evidențiază îngroșarea pereților arteriali, ocluzie pe artera subclaviculară stângă și pe artera carotidă internă (ACI) stângă, stenoze severe, cu viteze de flux de aproximativ 200 cm/sec, pe artera subclaviculară dreaptă, pe ambele artere carotide comune și pe ACI dreaptă. Flux normal pe arterele vertebrale și pe arterele carotide externe.



Fig. 6. A: Doppler color la nivelul arterei carotide comune drepte; B: Doppler pulsat la nivelul arterei carotide comune drepte; viteză maximă flux: 203 cm/sec

Examen de fund de ochi: Angiopatie hipertensivă de std. II. Retinopatie diabetică neproliferantă formă ușoară. Papila nervului optic normal colorată.

Coronarografia: Sistem coronarian dominant stâng. Artere coronare fără leziuni semnificative angiografic. Punte musculară pe porțiunea medie a arterei descendente anterioare, nesemnificativ stenoizantă.

Angiografia efectuată la IBCV Timișoara în anul 2015 (Fig. 7) evidențiază ectazie de aortă ascendentă, cu diametrul maxim de 38 mm; o stenoză neregulată în segmentul mijlociu pe aorta toracică descendentă cu diametrul minim de 10 mm și gradient presional de 100 mmHg; aorta abdominală hipoplazică, cu 3 zone de stenoză – 2 situate deasupra emergențelor arterelor renale, iar a treia sub emergența arterei renale drepte. Axul iliac bilateral este permeabil, dar hipoplazic. Artera renală dreaptă este hipoplazică, cu o stenoză semnificativă la emergență, iar la nivelul arterei renale stângi se vizualizează stentul permeabil (Fig. 8).

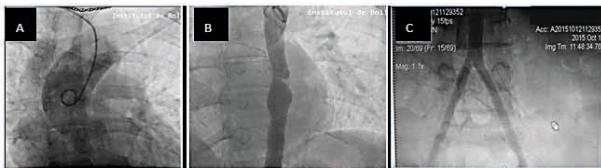


Fig. 7. Angiografie: A. Ectazie de aortă ascendentă, cu diametrul maxim de 38 mm; B. Stenoză neregulată de aortă toracică descendentă în segmentul mijlociu, cu diametrul minim de 10 mm; C. Aorta abdominală hipoplazică. Ax iliac bilateral permeabil, hipoplazic

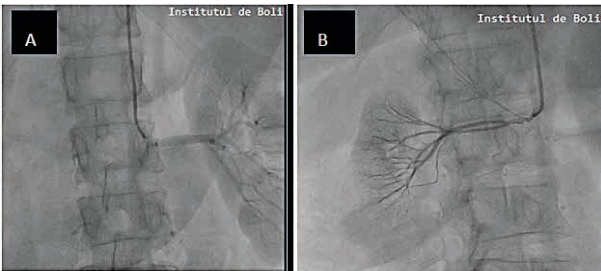


Fig. 8. Angiografie renală: A. Stent permeabil pe artera renală stângă; B. Artera renală dreaptă hipoplazică, cu o stenoză semnificativă la emergență

Angiografia carotidiană (Fig. 9) și angio-RMN (Fig. 10) evidențiază crosa aortică de calibru normal, dar cu stenoze și ocluzii de ramuri, și anume: stenoză severă (80%) de arteră carotidă comună (ACC) dreaptă și de artera subclavie dreaptă în porțiunea medie, ocluzie de arteră carotidă externă (ACE) stângă și de arteră subclavie stângă, stenoză severă (peste 90%) de ACC stângă; arterele carotide interne și arterele vertebrale sunt permeabile.

În urma anamnezei, examenului obiectiv și explorărilor paraclinice, am formulat următorul **diagnostic pozitiv**:

1. Boala Takayasu tip V, stadiul 3, sub tratament cu corticosteroizi, cu proceduri terapeutice invazive
2. Hipertensiune arterială secundară reno-vasculară formă severă, cu risc cardio-vascular foarte crescut
3. Hemipareză dreaptă sechelară după accident vascular cerebral ischemic sylvian stâng
4. Diabet zaharat de tip 1, complicat cu microangiopatie diabetică, asociat cu boală cronică de rinichi stadiul G3bA1 (RFG = 30 ml/min/1,73 m², raport albumină/creatinină urinară = 13,2 mg/g) și retinopatie mixtă (hipertensivă std. II și diabetică neproliferantă formă ușoară)

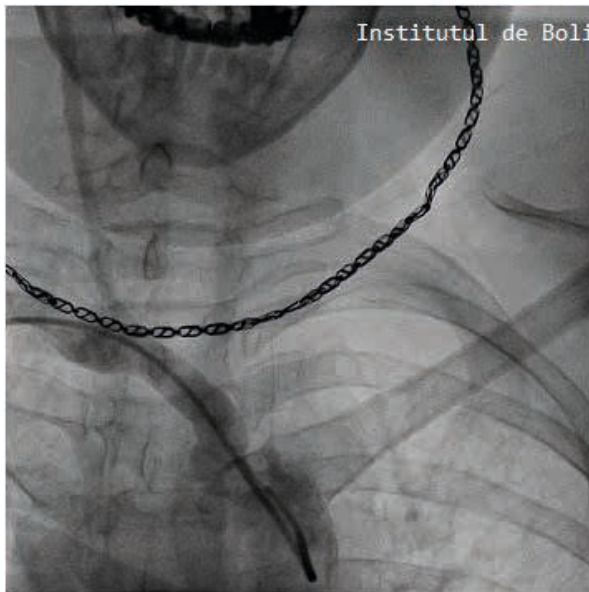


Fig. 9. Angiografie carotidiană. Stenoze severe pe ambele carotide comune și pe subclavia dreaptă. Ocluzie de subclavie stângă

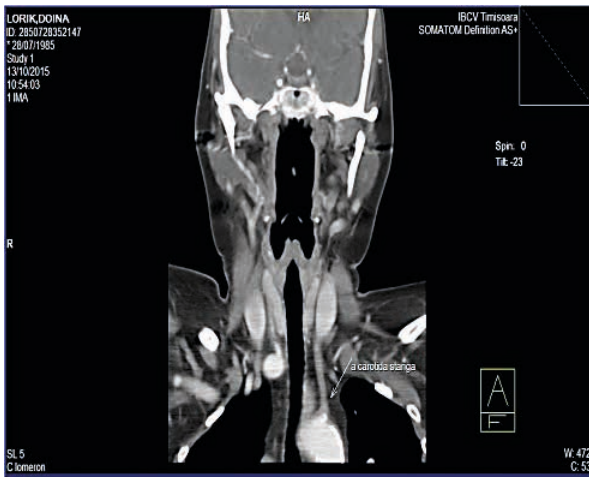


Fig. 10. Angio-RMN carotidian. Ocluzie de carotidă externă stângă

5. Tiroidită autoimună Hashimoto cu hipotiroidie subclinică, sub observație
6. Sindrom metabolic, stadiul D
7. Sindrom Cushing iatrogen (secundar corticoterapie)

Discuții

Arterita Takayasu este o afecțiune rară, cu o incidență de 2,6/milion/an la nivel mondial. Este mai frecventă în țările asiatice, cum ar fi Japonia și India. În Europa, incidența este de 0,5-1,5/milion/an, cu o prevalență care variază între 5 și 33 persoane/milion. Dintre pacienții nou diagnosticați, 90% au vârste sub 30 de ani, iar aproximativ 80% dintre bolnavi sunt femei [1].

Etiologia arteritei Takayasu nu este cunoscută. Procesul inflamator autoimun poate fi declanșat de diverși factori, cum ar fi infecțiile streptococice, cu Mycobacterium tuberculosis sau cu spirochete, pe fondul unei predispoziții genetice [2]. Prezența antigenului leucocitar HLA-B*52 se asociază cu o boală mai severă, cu debut mai precoce și cu o incidență mai mare a insuficienței cardiace și a

regurgitării aortice [3], iar antigenul HLA-B*39 se asociază cu stenoza de arteră renală [4]. Procesul inflamator autoimun este de tip granulomatos, afectând arterele mari și mijlocii. Inflamația debutează la nivel de vasa vasorum și infiltrază apoi întreg peretele vascular. Fibroproliferația intimală duce la stenoze segmentare, ocluzii și dilatări anevrismale [1]. Depistarea anticorpilor anti-aortici și anti-endoteliali, precum și a antigenului HLA-B52 cresc probabilitatea diagnosticului pozitiv, dar nu îl confirmă. De obicei, biopsia vaselor afectate nu este posibilă, astfel încât, până în prezent, standardul de aur pentru boala Takayasu rămâne studiul angiografic, invaziv sau neinvaziv [1].

Conform criteriilor Ishikawa pentru diagnosticul arteritei Takayasu (tabelul I), diagnosticul în cazul pacientei noastre este cert, fiind îndeplinite criteriul obligatoriu (vârsta de debut sub 40 de ani și caracterul persistent al simptomelor și semnelor), ambele criterii majore (leziuni în porțiunea medie a celor două artere subclaviculare) și 5 din cele 9 criterii minore [5].

Tabelul I. Criteriile Ishikawa pentru diagnosticul arteritei Takayasu [5]

Criteriu obligatoriu	Vârsta de debut ≤ 40 și persistența ≥ 1 lună a simptomelor și semnelor caracteristice
Criterii majore: 2 din 2	1. Afectarea porțiunii medii a arterei subclaviculare stângi 2. Afectarea porțiunii medii a arterei subclaviculare drepte
Criterii minore: 4 din 9	1. VSH crescut 2. Carotidinie 3. Hipertensiune arterială 4. Insuficiență aortică sau ectazie anulo-aortică 5. Leziuni pe artera pulmonară 6. Leziuni pe porțiunea distală a trunchiului brahiocefalic 7. Leziuni pe artera carotidă comună stângă – porțiunea medie 8. Leziuni pe aorta toracică descendentă 9. Leziuni pe aorta abdominală
Diagnosticul de certitudine presupune îndeplinirea criteriului obligatoriu, a ambelor criterii majore și a cel puțin 4 criterii minore.	

La pacienta prezentată, arterita Takayasu este de tip V, fiind afectate aorta toracică ascendentă, ramurile crosei aortice, aorta toracică descendentă, aorta abdominală și arterele renale (tabelul II) [6]. În prezent, arterita Takayasu se află în stadiul 3, de inactivitate (o perioadă de remisiune temporară), deoarece simptomele și semnele sunt staționare, iar VSH-ul este sub 50 mm/h (tabelele III, IV) [7].

Tabelul II. Clasificarea angiografică a arteritei Takayasu [6]

Tip I	ramurile crosei aortei
Tip IIa	aorta ascendentă, crosa aortei și ramurile acesteia
Tip IIb	aorta ascendentă, crosa aortei și ramurile acesteia, aorta toracică descendentă
Tip III	aorta toracică descendentă, aorta abdominală și/sau arterele renale
Tip IV	aorta abdominală și/sau arterele renale

Se impune **diagnosticul diferențial** al arteritei Takayasu cu alte afecțiuni ale arterelor mari și medii.

Tabelul III. Stadializarea vasculitei Takayasu [7]

Std. 1 (prevasculitic)	debutul
Std. 2 (vasculitic)	perioada de inflamație vasculară; apar stenoze, ocluzii și anevrisme vasculare
Std. 3 (fibroză vasculară)	perioadă de remisiune temporară

Tabelul IV. Criterii de activitate ale vasculitei Takayasu [7]

Vasculita Takayasu se consideră activă în cazul apariției sau agravării a minimum 2 din următoarele simptome/semne:	
Sistemic	- febră, artralgii (fără cauză identificabilă)
Ischemie sau inflamație vasculară	- claudicație intermitentă - pulsuri arteriale diminuate sau absente - carotidinie - diferențe între tensiunea arterială măsurată la membrele superioare și/sau inferioare
Probe biologice	VSH, proteina C-reactivă
Leziuni angiografice tipice	- leziuni de tip stenoze, ocluzii sau dilatări anevrismale ale aortei, ramurilor primare ale acesteia, arterelor mari ale membrilor superioare și inferioare, cu caracter focal sau segmentar

Dintre afecțiunile arterelor mari, trebuie menționate ateroscleroza și arterita giganto-celulară Horton. Ateroscleroza este mai frecventă la bărbați, după vârsta de 40 ani, se asociază cu factori de risc cardiovascular, iar leziunile angiografice apar brusc și sunt situate de obicei la originea vasului sau la bifurcația carotidelor. Arterita giganto-celulară Horton debutează de obicei după vârsta de 70 de ani, poate determina mialgii proximale ale membrilor, determină frecvent claudicația intermitentă a maseterilor, iar leziunile angiografice sunt frecvente la arterele craniene și mult mai rare la arterele membrilor inferioare [8]. Diagnosticul afecțiunilor inflamatorii ale arterelor medii, cum ar fi poliarterita nodoasă, trombangita obliterantă Buerger, sarcoidoza – se bazează pe examenul histologic sau pe teste imunologice specifice. Dintre afecțiunile neinflamatorii ale arterelor medii, intră în discuție diagnosticul diferențial cu displazia fibromusculară, care afectează îndeosebi arterele carotide și renale, determinând diminuarea pulsurilor arteriale și hipertensiune arterială; arteriografia evidențiază în mod caracteristic aspectul în „șirag de mărgelă” al arterelor afectate, pe când aorta rămâne de obicei indemnă [9].

Asocierea arteritei Takayasu cu diabetul zaharat de tip I și cu tiroidita Hashimoto permite încadrarea pacientei în diagnosticul de poliendocrinopatie autoimună de tip II, o afecțiune cu transmitere poligenică [10].

Tratamentul are ca obiective generale ameliorarea simptomelor și prevenirea complicațiilor.

Țintele terapeutice sunt:

- controlul metabolic sunt glicemia à jeun < 110 mg% și HbA1c între 6,5-7%, LDL-c < 70 mg%, TGL < 150 mg%, acid uric < 8 mg%

- controlul tensiunii arteriale (< 130/80 mmHg)
- controlul greutății corporale
- menținerea std. 3, de remisiune, al arteritei Takayasu
- prevenirea agravării bolii cronice de rinichi, utilizând medicație nefroprotectoare
- menținerea sub observație a tiroiditei Hashimoto, cu controale clinico-biologice la 6 luni

Pacienta se află în prezent sub tratament hipotensor cu betaxolol 20 mg/zi, felodipină 2 x 10 mg/zi, clonidină 0,15 mg 3 x 2 tb/zi, furosemid 40 mg 2 tb/zi și irbesartan 300 mg/zi; antiagregant plachetar cu aspirină 75 mg/zi și clopidogrel 75 mg/zi; hipocolesterolemiant cu atorvastatin 20 mg/zi; anti-inflamator cu prednison 5 mg/zi; antidiabetic cu insulină cu acțiune rapidă 9-9-10 UI și cu acțiune lentă 15 UI/zi. Ca tratament intervențional, arterita Takayasu beneficiază de procedee invazive pentru controlul ischemiei arteriale. În perioadele de remisiune, se pot repeta procedurile de angioplastie transluminală cu balon, cu sau fără montare de stent, dar acestea au risc de restenoză după 1-2 ani. Intervențiile de by-pass au rezultate mai bune pe termen lung. Post-intervențional este necesară monitorizarea imagistică a leziunilor vasculare – la intervale de 3 luni și apoi anual, preferabil prin angio-RMN.

Prognosticul pacientei este rezervat, datorită asocierii unor afecțiuni grave, fiecare având un risc individual foarte crescut de morbiditate și mortalitate. Afecțiunea care dictează prognosticul este însă arterita Takayasu, datorită evoluției sale imprevizibile și amenințătoare pentru viață. Rata de supraviețuire la 10 ani este de aproximativ 90% și scade în prezența complicațiilor. Pacienta noastră prezintă deja multiple complicații ale vasculitei Takayasu, și anume: stenoze și ocluzii vasculare, hipertensiune reno-vasculară, ectazie de aortă ascendentă, accident vascular cerebral ischemic, afectare renală. Conform datelor din literatură, în prezența a două sau mai multe complicații, rata de supraviețuire la 5 ani este de 70%, iar la 10 ani este de 35% [1]. Cele mai frecvente cauze de deces sunt complicațiile cardiovasculare și insuficiența cardiacă refractară.

Particularitatea cazului.

Am considerat cazul interesant, fiind vorba de o pacientă tânără, cu o patologie multidisciplinară (diabetologie, cardiologie, reumatologie, neurologie, nefrologie, endocrinologie), având ca factor comun boala auto-imună.

Deși prognosticul este rezervat, atât diabetul zaharat de tip 1 cât și boala Takayasu au fost menținute sub control, de aproximativ 25 de ani, ceea ce constituie un succes terapeutic.

Bibliografie

1. Tombetti E, Mason JC. Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new horizons. Rheumatology (Oxford). 2019; 58(2): 206-219
2. Espinoza JL, Ai S, Matsumura I. New Insights on the Pathogenesis of Takayasu Arteritis: Revisiting the Microbial Theory. Pathogens. 2018; 7(3): 73
3. Renauer P, Sawalha AH. The genetics of Takayasu arteritis. Presse Med. 2017; 46(7-8 Pt 2): e179-e187

4. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, Keser G, Coit P, Aydin SZ, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. Am J Hum Genet. 2013; 93(2): 298-305
5. Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. J Am Coll Cardiol. 1988; 12(4): 964-972
6. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. Int J Cardiol. 1996; 54 Suppl: S155-163
7. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. Heart. 2018; 104(7): 558-565
8. Katz-Agranov N, Tanay A, Bachar DJ, Zandman-Goddard G. What to do when the Diagnosis of Giant Cell Arteritis and Takayasu's Arteritis Overlap. Isr Med Assoc J. 2015; 17(2): 123-125
9. Numano F, Okawara M, Inomata H, Kobayashi Y. Takayasu's arteritis. Lancet. 2000; 356(9234): 1023-1025
10. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. N Engl J Med. 2018; 378(12): 1132-1141

Managementul complex al tahicardiei ventriculare

Spitalul Clinic de Recuperare Cluj-Napoca,
UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Medic rezident: Dr. Paul-Mihai Boarescu
Co-autor: Dr. Gelu Simu
Coordonator: Dr. Mihai Puiu

Introducere

Tahicardia ventriculară, frecvent întâlnită la pacienții cu afectare organică a cordului, poate fi asociată cu un risc crescut de moarte subită [1]. Cea mai frecventă cauză de tahicardie ventriculară este ischemia miocardică, întrucât o cicatrice miocardică post-infarct poate determina declanșarea unei tahicardii ventriculare monomorfe [2]. Tratamentul tahicardiei ventriculare presupune managementul episoadelor acute și prevenirea recurențelor atât cu terapie medicamentoasă, tratament intervențional prin ablație, cât și prin implantarea de defibrilator cardiac [3].

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 69 de ani care a fost adus de ambulanță la Spitalul Clinic de Recuperare Cluj-Napoca, secția de Cardiologie pentru un episod sincopal survenit cu aproximativ 2 ore anterior internării.

Din **antecedentele personale patologice** reținem că pacientul este cunoscut cu infarct miocardic vechi inferior (2002), boală coronariană ischemică prin afectare bivasculară (IVA, D1; 2010), antecedente de revascularizare percutanată și implantare de 3 stenturi active farmacologic (IVA 2010, IVA și D1 2013), cardiomiopatie dilatativă ischemică (2013), sincopă prin tahicardie ventriculară monomorfă (2013), fibrilație atrială persistentă convertită electric la RS (2013), insuficiență aortică grad II, insuficiență mitrală grad II, hipertensiune arterială esențială stadiul II risc adițional foarte înalt, adenocarcinom prostatic (2014) și hipertiroidism indus de amiodaronă (2016).

Din **condițiile de viață și de muncă** reiese că este pensionar și neagă consumul de alcool, tutun sau alte toxice. Tratamentul la domiciliu administrat înaintea internării a constat în: Betaloc Zok 50 mg 1-0-1 tb/zi, Aspenter 75 mg 0-1-0 tb/zi, Zomen 30 mg 1-0-0 tb/zi, Sortis 40 mg 0-1-0 tb/zi, Furosemid 40 mg 1/2-0-0 tb/zi, Spironolactonă 25 mg 1-0-0 tb/zi și Thyrozol 10 mg 1-1-1 tb/zi.

Istoricul bolii relevă faptul că boala actuală a debutat în anul 2002, când pacientul a prezentat infarct miocardic inferior fără supradenivelare ST tratat conservativ. În anul 2010, în urma efectuării unei coronarografii, s-a stabilit diagnosticul de boală coronariană ischemică prin afectare bivasculară (IVA, D1) și s-a practicat angioplastie cu

implantarea unui stent farmacologic activ la nivelul IVA. În anul 2013, pacientul a prezentat un episod sincopal precedat de durere retrosternală și palpitații cu ritm rapid, iar pe ECG s-a surprins tahicardie cu complexe largi, care a necesitat aplicarea unui SEE, cu conversie la FIA cu AV medie. Ecografia cardiacă efectuată la momentul respectiv a vizualizat un cord cu VS dilatat, iar coronarografia a pus în evidență o stenoză 70% la nivelul IVA și subocluzie D1, motiv pentru care s-a practicat angioplastie cu 2 DES la nivelul IVA și D1. Ulterior, pacientul a fost transferat la Spitalul Clinic de Recuperare Cluj-Napoca, secția Cardiologie pentru continuarea investigațiilor. S-a efectuat studiu electrofiziologic și s-a indus o tahicardie ventriculară monomorfă susținută, instabilă hemodinamic, care a necesitat conversie electrică. S-a inițiat tratament antiaritmie cu amiodaronă. I s-a propus pacientului implantarea unui defibrilator cardiac, însă pacientul a decis temporizarea procedurii. Tot în anul 2013 s-a efectuat conversia electrică la RS și întrucât scorul CHADS₂Vasc₂ calculat a fost 3 s-a inițiat tratament anticoagulant. În anul 2014 pacientul a fost diagnosticat cu adenocarcinom prostatic pentru care a urmat radioterapie și tratament hormonal. În anul 2015, ca urmare a unei hemoragii digestive inferioare pentru care a necesitat internare într-un serviciu de gastroenterologie, s-a sistat administrarea de anticoagulant. În februarie, după un consult endocrinologic, s-a stabilit diagnosticul de hipertiroidism indus de amiodaronă, fiind necesară sistarea administrării de amiodaronă și inițierea tratamentului cu thyrozol. În martie 2016, a prezentat un nou episod sincopal și a fost dus de ambulanță la SCR Cluj-Napoca, secția Cardiologie.

Examenul obiectiv la momentul internării: stare generală bună, supraponderie, TA: 101/48 mmHg, frecvență cardiacă 70 b/min, zgomote cardiace aritmice, suflu sistolic grad 2/6 în focarul mitral cu iradiere în axilă, suflu diastolic grad 2/6 în focarul aortic, pulsuri prezente până în distalitate, fără edeme pretibiale, torace normal conformat, murmur vezicular înăspriț bilateral fără raluri supraadăugate.

Electrocardiograma la internare a vizualizat fibrilație atrială, AV = 80/min, ax QRS -15, ischemie subepicardică în teritoriul lateral (Figura 1).

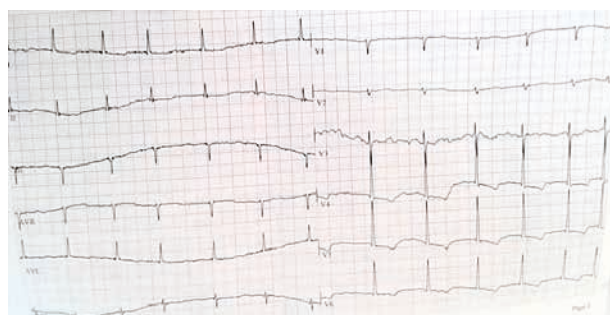


Fig. 1. Fibrilație atrială, AV = 80/min, ax QRS -15, T neg DI, aVL, V4-V6

Parametrii biologici evaluați au fost în limitele de referință. Menționăm că au fost evaluați inclusiv hormonii tiroidieni, aceștia fiind în limite normale.

Investigațiile au fost continuate prin efectuarea unei **ecografii transtoracice** (Figura 2), care a vizualizat ectazie de aortă ascendentă (Ao asc 47 mm), AS dilatat (50 mm), VS dilatat (67/45 mm), insuficiență aortică grad II, valvă mitrală cu calcifieri la nivelul inelului mitral posterior, cu mișcare restricționată VM posterioară, insuficiență mitrală grad II mixtă (ischemică și degenerativă), akinezie perete infero-lateral bazal și mediu, hipokinezie perete lateral, FE depreciată (44%), VD nedilatat eficient, VCI nedilatată cu colaps inspirator prezent, fără colecție pericardică.

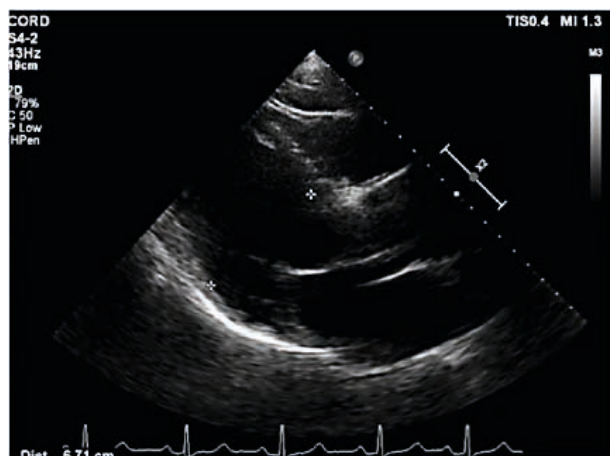


Fig. 2A. Ecocardiografie transtoracică:
a) secțiune parasternal ax lung – VS dilatat



Fig. 2B. Ecocardiografie transtoracică:
b) secțiune apicală 4 – FE depreciată (44%)

În urma investigațiilor clinice și paraclinice s-au conturat următoarele **diagnostice**:

- Cardiomiopatie dilatativă ischemică
- Boală coronariană prin afectare bivasculară (IVA, D1)
- Sincopă prin tahicardie ventriculară monomorfă recurentă
- Infarct miocardic vechi inferior
- Stare angioplastie percutanată și implantare de 3 stenturi active farmacologic (IVA 2010, IVA și D1 2013)
- Fibrilație atrială persistentă recurentă
- Insuficiență aortică grad II
- Insuficiență mitrală grad II
- HTAE stadiul II risc adițional foarte înalt
- Insuficiență cardiacă NYHA II
- Adenocarcinom prostatic
- Hipertiroidism indus de amiodaronă

La 24 de ore de la internare, a prezentat un nou episod de tahicardie ventriculară monomorfă, cu aspect ECG (Figura 3) sugestiv pentru o TV cu origine la nivelul peretelui posterior, care a remis după administrarea de antiaritmice intravenos (amiodaronă + xilină).



Fig. 3. Tahicardie ventriculară monomorfă cu aspect de BRD, AV 150/min, ax QRS deviat la stânga, complexe QRS negative în teritoriul inferior, pozitive în DI și aVL

Pentru prevenția morții subite cardiace, s-a decis implantarea unui defibrilator cardiac unicameral, iar radiografia pulmonară de control a vizualizat electrodul fixat la nivelul apexului VD (Figura 4).

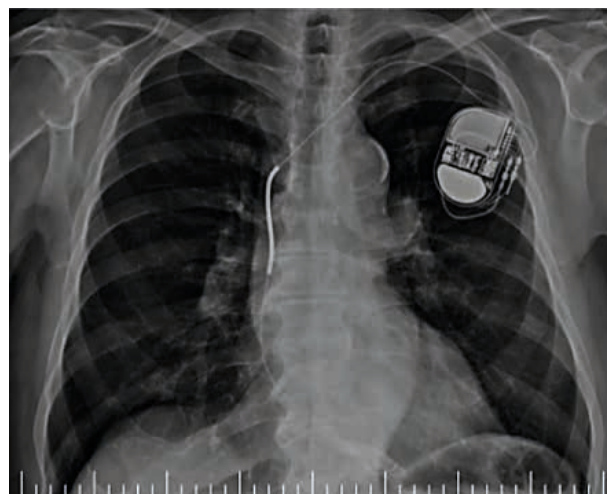


Fig. 4. Radiografie toracică în incidență postero-anterioară: defibrilator cardiac unicameral cu electrodul fixat la nivelul apexului VD

Pentru tratament cronic antiaritmie s-a recomandat administrarea de sotalol.

Investigațiile au continuat prin efectuarea unui studiu electrofiziologic în vederea ablației tahicardiei ventriculare. Inițial s-a realizat harta de voltaj a VS, cu ajutorul sistemului CARTO 3D, care a identificat o zonă cicatricială la nivelul peretelui inferior, regiunea bazală. Harta de activare a pus în evidență o tahicardie ventriculară prin mecanism de reintrare, care a localizat istmul tahicardiei la nivelul cicatricei evidențiate anterior prin harta de voltaj. S-au realizat aplicații de radiofrecvență la nivelul zonei cicatriceale, având ca obiectiv întreruperea conducerii prin istmul tahicardiei. Aplicarea tirurilor de radiofrecvență a dus la întreruperea circuitului aritmie și la noninductibilitatea tahicardiei.

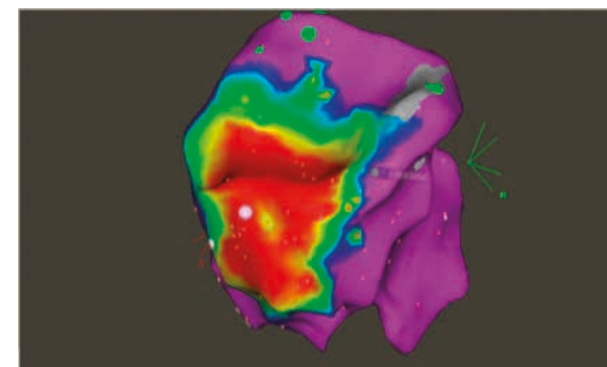


Fig. 5A. Harta de voltaj a ventriculului stâng – zonele de miocard cicatriceal (roșu), borderline (verde) și normal (mov)

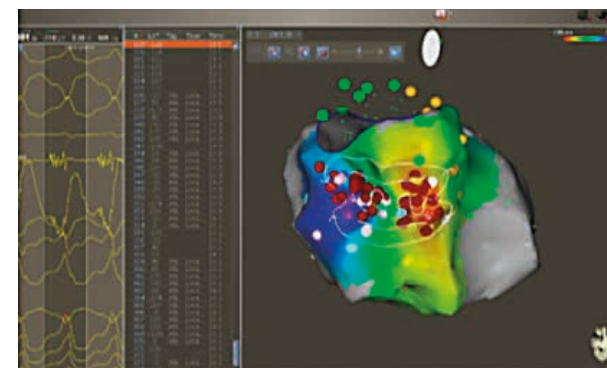


Fig. 5B. Harta de activare – punctele vișinii reprezintă punctele în care s-a efectuat ablația cu radiofrecvență, cu alb este reprezentat istmul de conducere încetinită

Pe durata monitorizării, evoluția a fost favorabilă, fără recurența TV, și s-a externat cu următoarele recomandări de tratament medicamentos: Sotalol 80 mg 1-0-1 tb/zi, Eliquis 5 mg 1-0-1 tb/zi, Zomen 30 mg 1-0-0 tb/zi, Sortis 40 mg 0-1-0 tb/zi, Furosemid 40 mg 1/2-0-0 tb/zi, Spironolactonă 25 mg 1-0-0 tb/zi și Thyrozol 10 mg 1-1-1 tb/zi. La **reevaluarea** de la o lună respectiv 6 luni, pacientul s-a menținut fără tulburări de ritm ventriculare, motiv pentru care a continuat tratamentul cronic cu sotalol.

Discuții

Ghidul ESC pentru Aritmii ventriculare și profilaxia morții subite cardiace recomandă faptul că implantarea unui defibrilator cardiac trebuie luată în considerare la pacienții cu TV recurentă, care urmează tratament cronic optim și care au o speranță de viață de peste 1 an de zile [3]. În acest context,

întrucât pacientul era diagnosticat cu adenocarcinom prostatic Gleason (3 + 4) hormonotratat și radiotratat paleativ, anterior implantării defibrilatorului cardiac s-a efectuat un consult oncologic, în urma căruia s-a stabilit că speranța de viață a pacientului este peste 1 an, fapt ce a permis implantarea dispozitivului.

În ceea ce privește tratamentul antiaritmie medicamentos, amiodaronă a fost utilizată în managementul acut al tahicardiei ventriculare, însă, deoarece pacientul prezintă hipertiroidism indus de amiodaronă, administrarea cronică a acestui medicament este contraindicată [4]. O opțiune pentru tratamentul antiaritmie cronic o reprezintă sotalolul [5], care reduce recurența tahicardiilor ventriculare susținute, însă la pacienții cu istoric de infarct miocardic poate avea efect proaritmie [3]. Din acest motiv, în cazul pacienților cu tahicardie ventriculară și istoric de infarct miocardic, administrarea de sotalol se indică după implantarea unui defibrilator cardiac [3].

S-a observat că la pacienții cu cardiopatie ischemică, ablația transcater a TV reduce semnificativ recurența tahiaritmiilor în comparație cu tratamentul medicamentos [6]. La pacienții cu cardiomiopatie dilatativă de etiologie ischemică și defibrilator cardiac care prezintă episoade de TV sub tratament medicamentos, după ablație s-a observat o incidență scăzută a furtunilor electrice, a șocurilor interne inadecvate sau a decesului [7].

Concluzie: Tratamentul de primă linie în tahicardia ventriculară cu substrat ischemic este reprezentat de implantarea de defibrilator cardiac și terapie medicamentoasă cu antiaritmice, însă un rol tot mai important îl prezintă ablația cu radiofrecvență.

Particularitățile cazului: Hipertiroidismul contraindică administrarea de amiodaronă, lăsând puține alternative medicamentoase la un pacient cu FIA și TV. Este posibil ca amiodaronă, prin inducerea hipertiroidismului, să fi fost un factor precipitant al TV.

Bibliografie

1. Wellens HJ. Ventricular tachycardia: diagnosis of broad QRS complex tachycardia. Heart. 2001; 86(5): 579-585
2. Ajjola OA, Tung R, Shivkumar K. Ventricular tachycardia in ischemic heart disease substrates. Indian Heart J. 2014; 66: S24-S34
3. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Europace. 2015; 17(11): 1601-1687
4. Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. Can J Cardiol. 2009; 25(7): 421-424
5. Patel D, Hasselblad V, Jackson KP, Pokorney SD, Daubert JP, Al-Khatib SM. Catheter ablation for ventricular tachycardia (VT) in patients with ischemic heart disease: a systematic review and a meta-analysis of randomized controlled trials. J Interv Card Electrophysiol. 2016; 45(2): 111-117
6. Koletis TM. Coronary artery disease and ventricular tachyarrhythmia: pathophysiology and treatment. Curr Opin Pharmacol. 2013; 13(2): 210-217
7. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. N Engl J Med. 2016; 375(2):111-121

Flutter atrial persistent cu conducere 1:1 la un pacient cu bicuspidie aortică

Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. George I.M. Georgescu” Iași

Medic Rezident: Dr. Mihaela Handaric

Coordonatori: Dr. Mihaela Grecu, Dr. Laurențiu Lucaci, Șef Lucr. Dr. Cristian Stătescu

Vă prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 46 de ani, preluat prin transfer de la Spitalul Județean, unde s-a prezentat pentru un episod de palpitații însoțite de amețeli și transpirații profuze, când a fost documentată o tahicardie cu complexe QRS largi (Figura 1), considerată drept tahicardie ventriculară.

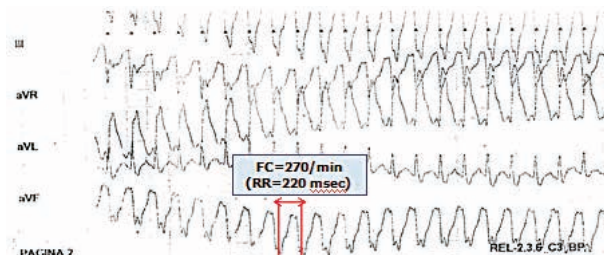


Fig. 1. Tahicardie regulată cu complexe QRS largi

Pacientul nu prezintă antecedente hereditare importante, însă declară episoade de palpitații din 2016, dar nedocumentate electrocardiografic, este nefumător, neconsumator de etanol și fără medicație la domiciliu, până la admisia la Spitalul Județean.

Astfel, suntem în fața unui pacient cu istoric de palpitații de aproximativ 3 ani, cu durată de 30 min - 1 oră și frecvență de 4 episoade/an, dar fără documentare electrocardiografică în criză. Un nou episod de palpitații a motivat adresarea la spitalul teritorial, unde a fost documentată o tahicardie de complexe QRS largi, etichetată drept tahicardie ventriculară la debutul unui sindrom coronarian acut, datorită creșterii izolate a enzimelor de citoliză miocardică. S-a instituit suport inotrop pozitiv cu dobutamină, în ciuda valorilor tensionale normale, dar și tratament antiaritmice cu amiodaronă, sub care s-a obținut controlul frecvenței ventriculare, cu pasaj în flutter atrial 2:1 (Figura 2) după 5 zile, când pacientul a fost transferat la Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. George I.M. Georgescu” Iași.

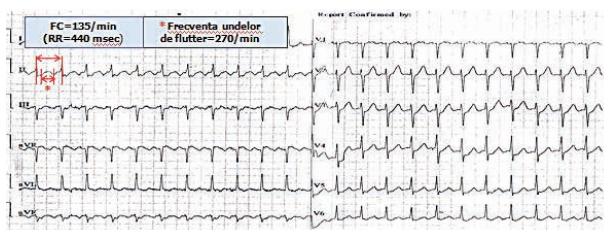


Fig. 2. Flutter atrial 2:1

La internare, pacientul este stabil hemodinamic, TA = 120/80 mmHg, FC = 76/min, cu zgomote cardiace ritmice și fără sufluri cardiace sau cervicale anterioare, iar arterele periferice sunt pulsatile. Nu prezintă raluri pulmonare, iar abdomenul este mobil cu respirația.

Electrocardiograma la internare arată ritm sinusal 75/min, cu hemibloc stâng anterior și complex QRS fin.

În analizele de laborator, se menționează absența inflamației, enzimele de citoliză miocardică și hormonii tiroidieni sunt în limite normale, dar este prezentă hiperuricemia și dislipidemia (colesterol = 289 mg%, LDL-col = 197 mg%, acid uric = 7,68 mg%).

Ecografic, ventriculul stâng are dimensiuni normale, dar cu aorta ascendentă dilatată (46 mm). Nu sunt prezente tulburări de cinetică segmentară, funcția sistolică a ventriculului stâng este normală (FE = 60%), atrul stâng este nedilatată, cu volumul de 70 ml, iar indexat la suprafața corporală 29 ml/m², această valoare fiind în intervalul de referință. De asemenea, atât evaluarea fluxului transmital, cât și Dopplerul tisular arată o funcție diastolică normală. O surpriză a ecografiei cardiace a fost bicuspidia aortică, reprezentată de o cuspidă dreaptă și una stângă, cu dilatarea aortei ascendente (46 mm), însă valva este normofuncțională, nu prezintă regurgitare sau stenoză.

În urma bilanțului inițial, se instituie tratament anticoagulant parenteral cu enoxaparină, statină și hipouricemiant.

În evoluție, în absența oricărui tratament antiaritmice, în a doua zi de spitalizare, pacientul dezvoltă inițial episoade repetate de fibrilație atrială paroxistică (Figura 3), care au fost reduse la ritm sinusal după administrarea intravenoasă de metoprolol.

Iar în continuare, în ziua a treia de spitalizare, pacientul prezintă recurența tahicardiei cu complexe QRS largi (Figura 4), iar degradarea hemodinamică, cu TA = 70/40 mmHg a necesitat administrarea imediată a unui șoc electric extern sincron de 50 J, cu restabilirea ritmului sinusal.

Se observă că activarea ventriculară are loc foarte rapid, la fel de rapid ca în ritmul sinusal, nu se vizualizează disociație atrio-ventriculară, iar pentru că rețeaua Hiss-Purkinje nu poate conduce impulsuri cu frecvența peste 200/min, apare aberanța de conducere, care cel mai frecvent este de tip bloc de ramură dreaptă (BRD) [1]. Toate aceste elemente indică originea supraventriculară

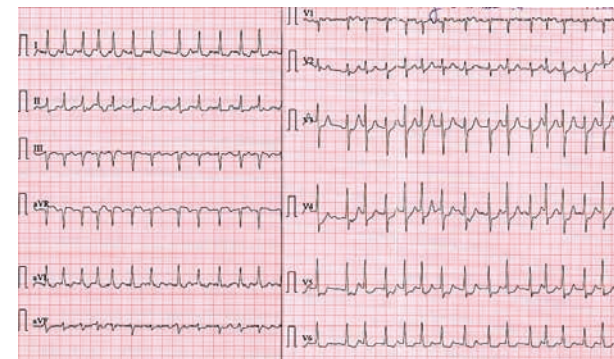


Fig. 3. Fibrilație atrială paroxistică

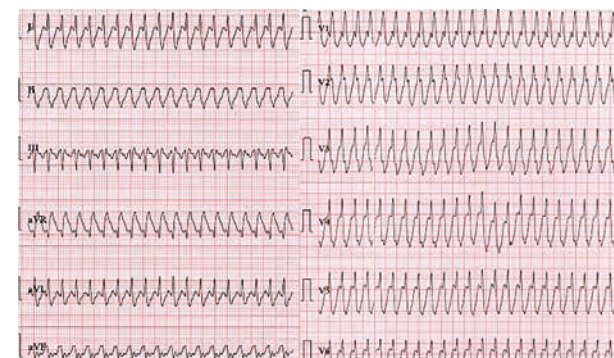


Fig. 4. Flutter atrial 1:1

a aritmiei și, în concluzie, această tahicardie cu complexe QRS largi este un flutter atrial 1:1, condus cu aberanță de conducere cu morfologie de BRD. De asemenea, ipoteza inițială de tahicardie ventriculară nu este îndreptățită, cu atât mai mult cu cât a fost documentat recent flutterul 2:1 tipic anterior, cu unde negative în derivațiile inferioare și pozitive în derivația V1 (Figura 2).

Conform indicației de ghid [2], s-a realizat studiu electrofiziologic și ablația prin radiofrecvență a istmului cavo-tricuspidian, cu obținerea blocului bidirecțional la finalul procedurii. De asemenea, la studiul electrofiziologic a fost exclusă prezența unei căi accesorii și s-a pus în evidență nod atrio-ventricular hiperconductor (AH 40 ms, HV 44 ms). Evoluția nu a fost marcată de complicații post-procedurale.

Pacientul s-a externat în ritm sinusal, cu recomandarea referitoare la profilaxia endocarditei infecțioase, dar și aceea de a efectua anual o ecocardiografie, pentru evaluarea valvei aortice bicuspe, dar și cu scopul obiectivării posibilei progresii a dilatării aortei ascendente spre dilatarea nevismală.

La 3 luni post-procedural, pacientul menține ritmul sinusal, fără tratament antiaritmice și fără anticoagulant.

Discuții

Flutterul atrial a fost aritmia primordială documentată a acestui pacient, care a fost tratată cu succes, conform indicației de ghid.

De obicei, flutterul 1:1 apare în situația tratamentului cu antiaritmice [3]. Conducerea 1:1 în absența tratamentului antiaritmice este rară, dar posibilă. Aceasta este și situația cazului prezentat, când la un pacient tânăr, cu un nod atrioventricular hiperconductor, flutterul atrial cu o frecvență mai redusă a undelor de flutter, respectiv de 270/minut, a fost condus 1:1. De cele mai multe ori, frecvența undelor de flutter este cuprinsă între 300 și 350/minut [1].

După ablația flutterului, fibrilația atrială poate să apară într-o proporție cuprinsă între 8 și 82% din cazuri, în funcție de perioada

de urmărire, cu riscul cel mai crescut la femei și la pacienții tratați cu antiaritmice [4]. De asemenea, recurența fibrilației atriale se corelează cu prezența factorilor de risc: vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, boala cardiacă ischemică, valvulopatiile, fracția de ejeție sever diminuată, dilatarea atrului stâng [4], dar și alte condiții non-cardiace, precum obezitatea, diabetul zaharat, boala pulmonară obstructivă, sindromul de apnee în somn, boala cronică de rinichi, fumatul sau consumul de etanol [5], însă niciuna din aceste condiții nu este prezentă la pacientul nostru. Astfel, la acest pacient tânăr, fără factori de risc și cu atrul stâng nedilatată, episoadele de fibrilație paroxistică au fost considerate drept o consecință a degradării flutterului documentat primordial. Prin urmare, din moment ce flutterul a fost tratat, pacientul nu a primit antiaritmice la externare.

Pe de altă parte, este de remarcat asocierea dintre flutterul atrial și bicuspidia aortică. Nu există o corelație clară între bicuspidie și flutter, există doar prezentări de caz publicate [6], iar nu studii care să ateste o legătură între aceste două entități. Este posibil ca această asociere să fie întâmplătoare, mai ales la pacientul tânăr, situație în care valva aortică, deși bicuspidă, este normofuncțională, cu alte cuvinte, nu există impact hemodinamic al bicuspidiei.

Nu în ultimul rând, deși scorul CHA2DS2-VASC al pacientului este zero, având în vedere că procedura de ablație este recentă, cu necesitatea cel puțin a unui antiagregant plachetar, dar și datorită posibilității repetării episoadelor de fibrilație atrială paroxistică, la externare s-a instituit tratament anticoagulant oral, care a fost menținut până la primul control.

Concluzii

În concluzie, cazul prezentat ilustrează situația particulară a coexistenței flutterului atrial cu conducere 1:1 și a bicuspidiei aortice, la un pacient tânăr, fără medicație antiaritmice anterioară și cu nod atrioventricular hiperconductor.

Bibliografie

1. Sorokivsky MS, Chernyha-Royko UP. Interpretation of uncommon ECG findings in patients with atrial flutter. Heart, Vessels and Transplantation. 2017; 1: 20-24. doi: 10.24969/2017.6
2. Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, Hindricks G, Jais P, Josephson ME, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). Europace 2017; 19(3): 465-511
3. Cosio FG. Atrial Flutter, Typical and Atypical: A Review. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2017; 6(2): 55-62
4. Vasudevan A, Hundae A, Borodje D, McCullough PA, Wells PJ. Frequency of atrial arrhythmias after atrial flutter ablation and the effect of presenting rhythm on the day of ablation. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2018; 31(3): 280-283
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016; 37: 2893-2962
6. Murthy AT, Jain A, Tan H. A not so benign atrial flutter: spontaneous 1:1 conduction of atrial flutter. BMJ Case Rep 2013. doi: 10.1136/bcr-2013-009295

Particularități ale fibrilației atriale la pacientul cu diabet zaharat

Spitalul Clinic de Recuperare Cluj-Napoca, secția Cardiologie.
UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Medic Rezident: Dr. Ioan-Alexandru Minciună
Coordonatori: Dr. Mihai Puiu, Prof. Dr. Dana Pop

Introducere

Conform ghidurilor de Prevenție a Bolilor Cardiovasculare și de Management al Fibrilației atriale ale Societății Europene de Cardiologie publicate în 2016, pacienții cu diabet zaharat (DZ) prezintă un risc dublu de dezvoltare a bolilor cardiovasculare, comparativ cu populația generală [1, 2]. Mai mult de atât, pacienții cu DZ și fibrilație atrială (FIA) prezintă un risc crescut pentru evenimente tromboembolice, acesta fiind direct proporțional cu durata DZ, risc subliniat prin includerea DZ în scorul CHA2DS2-VASc [2]. În patogeniza relației DZ – FIA sunt implicați factori multipli, dintre care menționăm hiperglicemia, rezistența la insulină, hiperlipidemia și sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Aceștia conduc la modificări degenerative cardiace – pro-fibrotice, pro-hipertrofice și pro-inflamatorii, definind astfel cardiomiopatia diabetică [3, 4]. Privind managementul fibrilației atriale la această subpopulație, atât din punct de vedere al tratamentului antitrombotic, cât și din punct de vedere al terapiei de control a ritmului sau frecvenței cardiace, recomandările sunt similare cu cele din populația generală [2, 5]. Totuși, în ultimii ani au apărut multiple studii care susțin scăderea evenimentelor cardiovasculare și a incidenței FIA la pacienții cu DZ tratați cu metformin, tiazolidindione sau gliflozine, dar și efectele protectoare cardiace în această subpopulație a terapiei cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron [2, 7-9].

Caz clinic

Vă supunem atenției cazul unei paciente în vârstă de 55 ani, care se prezintă în serviciul nostru pentru palpații cu ritm rapid, neregulat, cu debut de aproximativ 3 luni, refractare la tratament antiaritmie maximal. Pacienta este cunoscută ca diabetică, hipertensivă, cu FIA paroxistică recurentă care a necesitat multiple cardioversii farmacologice și electrice în serviciul de urgență pe parcursul acestor luni. La prezentare, aceasta se afla sub tratament cu flecainidă 400 mg/zi, bisoprolol 10 mg/zi, antivitaminice K și cu sartan, statină și insulină atât lentă cât și rapidă. Din examenul obiectiv la internare reținem zgomote cardiace complet aritmice, valori TA ușor elevate, fără alte modificări patologice.

ECG-ul la internare evidențiază FIA cu alură ventriculară 135/min, fără modificări ischemice (Fig. 1). Ecocardiografic, prezintă ventricul stâng nedilat, eficient, atriul stâng ușor dilatat, fără valvulopatii semnificative hemodinamice. Biomorf, se decelează anticoagulare ușor subterapeutică (INR 1.9) și hipercolesterolemie.

Având în vedere că în cazul nostru fibrilația atrială a fost refractară la tratamentul antiaritmie maximal, în conformitate cu ghidul

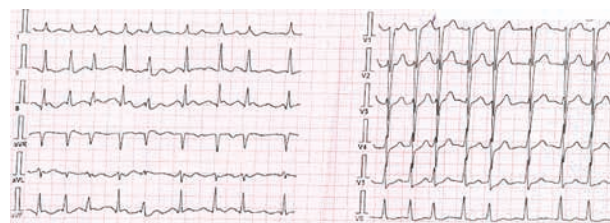


Fig. 1. ECG la internare: ritm sinus, 135/min, extrasistolă ventriculară izolată

European de Management al Fibrilației Atriale din 2016 se decide, de comun acord cu pacienta, efectuarea ablației cu cateter în sistem 3D a fibrilației atriale (Fig. 2).

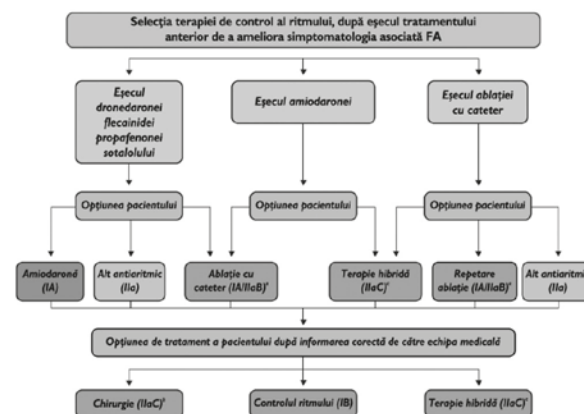


Fig. 2. Recomandările ghidului European de Management al Fibrilației Atriale din 2016 privind terapia de control al ritmului după eșuarea tratamentului farmacologic (după [2] modificat)

Luând în considerare riscul tromboembolic crescut la acești pacienți și valorile INR-ului ușor scăzute, considerăm oportună efectuarea unei ecocardiografii transesofagiene înainte efectuării procedurii de ablație, aceasta relevând lipsa trombilor, a contrastului spontan și a vitezelor maxime crescute în atriul stâng și urechiușul atriului stâng (Fig. 3). Pentru completarea bilanțului pre-procedural se efectuează angio-CT de atriul stâng și vene pulmonare, care evidențiază 4 vene pulmonare distincte.

La începutul procedurii de ablație pacienta se afla în fibrilație atrială cu alură ventriculară 130/min (Fig. 4A). Prin abord femoral drept se canulează vena femorală superficială

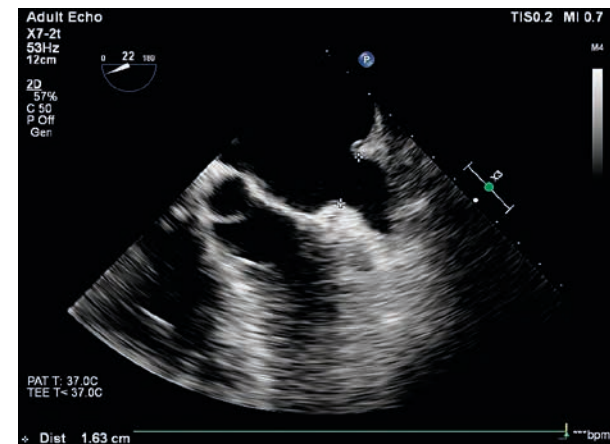


Fig. 3. Ecocardiografia transesofagiană arătând urechiușul atrial stâng liber, fără tromb sau contrast spontan

dreaptă, se avansează cu cateterul până în atriul drept, de unde sub ghidaj radiosopic și ecografic intracardiac se efectuează puncție transseptală (Fig. 5), obținându-se astfel abordul atrial stâng. Sub anticoagulare intravenoasă cu heparină nefracționată se efectuează harta anatomică 3D a atriului stâng și a venelor pulmonare, care, pentru o acuratețe mai mare, se suprapune imaginilor de angio-CT (Fig. 4C), se identifică potențialele de vene pulmonare (Fig. 4B) și se începe aplicarea tirurilor de radiofrecvență. Pe parcursul aplicării tirurilor de radiofrecvență pacienta se convertește la ritm sinus. Se obțin criteriile de izolare a venelor pulmonare (lipsa potențialelor de vene pulmonare) (Fig. 4D), acestea menținându-se la etapa de verificare.

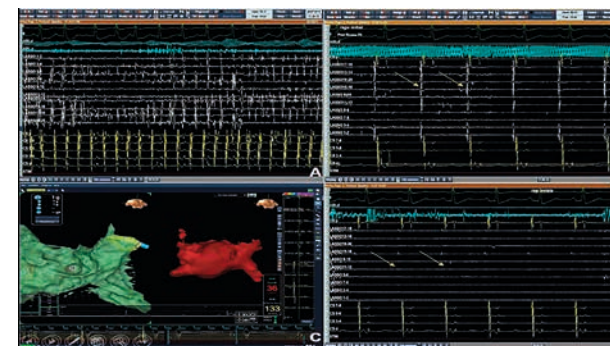


Fig. 4. Ablația fibrilației atriale – electrogramele intracardiace și harta anatomică: 4A: Derivațiile ECG de suprafață și intracardiace arătând fibrilație atrială, 130/min; 4B: Pe electrogramele de pe cateterul LASSO putem observa potențialele ascuțite de vene pulmonare (săgețile galbene), care vom vedea că dispar după efectuarea ablației (Fig. 4D); 4C: În stânga, cu verde, observăm harta anatomică a atriului stâng și a venelor pulmonare, iar în dreapta, cu roșu, imaginea angioCT, la începutul procedurii; 4D: Se observă pe electrogramele de pe cateterul LASSO dispariția potențialelor ascuțite de vene pulmonare (săgețile galbene)

Post-procedural, pacienta a fost externată la 3 zile de la procedura de ablație, fără a prezenta complicații legate de procedură și fără recurența fibrilației atriale atât subiectiv, cât și la monitorizarea Holter ECG/24 h. Se externează cu tratament la domiciliu cu flecainidă 200 mg/zi, bisoprolol 10 mg/zi, tratament antitrombotic cu apixaban 2 x 5 mg/zi, tratamentul antidiabetic cu insulină de la internare, la care se adaugă dapagliflozin și tratamentul patologiilor asociate.

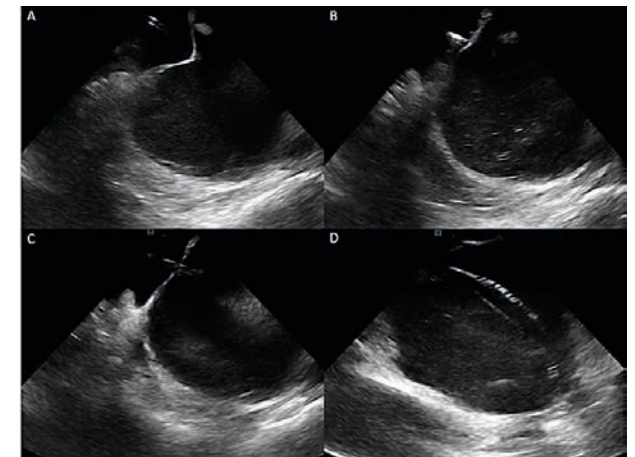


Fig. 5. Stadiile efectuării puncției transseptale pentru obținerea abordului atrial stâng – observăm în prima imagine teaca de puncție transseptală sprijinită pe sept, iar treptat, până în ultima imagine, acul și teaca trecând în atriul stâng

La controalele de la 6 săptămâni și 3 luni pacienta relatează lipsa simptomatologiei, pe ECG identificându-se ritm sinus, 65/min. Se decide oprirea tratamentului cu flecainidă și reducerea dozei de bisoprolol la 5 mg/zi, cu continuarea tratamentului antitrombotic conform scorului CHA2DS2-VASc și a tratamentelor antidiabetic, antihipertensiv și hipolipemiant.

Discuții

Pacienții cu DZ și FIA prezintă un risc crescut tromboembolic comparativ cu pacienții cu FIA izolată, acest lucru fiind subliniat prin includerea DZ în scorul de risc CHA2DS2-VASc [2]. Având în vedere că la această pacientă scorul CHA2DS2-VASc a fost 3, se recomandă continuarea tratamentului antitrombotic pe termen indefinit. Ținând cont de anticoagularea subterapeutică la internare sub tratament cu antivitaminice K, se decide înlocuirea acestuia cu un anticoagulant oral direct – apixaban.

Luând în considerare refractaritatea FIA la tratamentul antiaritmie maximal, ghidul European de Management al Fibrilației Atriale din 2016 recomandă cu o clasă de indicație IA ablația cu cateter la pacienții cu FIA paroxistică [2]. La pacienții diabetici, ablația cu cateter a FIA este sigură și are eficacitate similară ca la populația generală, reducând astfel și necesarul tratamentului antiaritmie și efectele secundare ale acestuia [10, 11]. S-a observat că post-ablație de FIA recurența aritmiei în primele 3 luni nu se corelează cu recurența pe termen lung, această perioadă fiind denumită perioadă de “blanking”, în care este recomandată continuarea tratamentului antiaritmie [12]. În cazul nostru, ținând cont că a fost asimptomatic timp de 3 luni și că pe înregistrările ECG și Holter ECG nu au mai fost identificate episoade de FIA, se decide oprirea tratamentului antiaritmie.

Multiple tratamente antidiabetice orale s-au dovedit a avea efecte în scăderea evenimentelor cardiovasculare, inclusiv la pacienții cu FIA. Dintre acestea, cele mai importante sunt gliflozinele și tiazolidindionele, primele prin inhibarea receptorilor SGLT2, și astfel a reabsorbției sodiului împreună cu glucoza la nivelul tubului contort

proximal, iar cele din urmă prin inhibarea receptorilor PPAR γ și creșterea concomitentă a metabolismului celular glucidic la nivel cardiac. Prin urmare, acestea inhibă procesele celulare care duc la modificări profibrotice, pro-hipertrofice și pro-inflamatorii, scăzând astfel progresia cardiomiopatiei diabetice [6-8]. Mai mult de atât, același ghid al Societății Europene de Cardiologie pentru managementul FiA subliniază scăderea riscului pe termen lung de a dezvolta FiA la pacienții diabetici tratați cu metformin [2]. De asemenea, tratamentul cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, prin inhibarea modificărilor pro-fibrotice cardiace, a dovedit efecte semnificative în prevenția FiA [9], dar pentru moment fără rezultate asupra recurenței FiA post-ablație [13]. În cazul nostru, împreună cu medicul diabetolog s-a decis introducerea de dapagliflozin în schema de tratament la externare. Totodată, s-a menținut tratamentul cu sartan și statină.

Nu în ultimul rând, modificările cardiace fiziopatologice din cadrul DZ au fost studiate încă din anii '70 și reunite sub entitatea de cardiomiopatie diabetică. Aceasta a fost definită inițial ca prezența disfuncției ventriculare stângi în absența hipertensiunii arteriale, a bolii coronariene sau a bolilor cardiace congenitale sau valvulare [14]. Mai recent s-a arătat că aceste modificări care apar precoce în evoluția DZ pot fi evaluate încă din etapa subclinică prin tehnici moderne de ecocardiografie, precum ecocardiografia speckle-tracking [14, 15]. Măsurarea strain-ului global longitudinal prin speckle-tracking permite cuantificarea disfuncției sistolice subclinice, aceasta fiind asociată cu incidența FiA [15]. Așadar, este foarte importantă abordarea complexă a pacientului diabetic care se prezintă în cabinetul de cardiologie pentru o bună prevenție a modificărilor cardiace din DZ încă din faza subclinică.

Concluzii

În concluzie, relația dintre DZ și FiA este una complexă care necesită abordare multidisciplinară în vederea îmbunătățirii calității vieții și a scăderii complicațiilor cardiovasculare. Prezența concomitentă a DZ și FiA crește de 2 ori riscul de evenimente tromboembolice comparativ cu pacienții cu FiA izolată, riscul crescând direct proporțional cu durata DZ. Tratamentul antitrombotic va fi continuat pe termen indefinit la majoritatea acestor pacienți, DZ fiind inclus în scorul de risc CHA2DS2-VASc. Ablația cu cateter reprezintă o metodă sigură și eficientă de control al ritmului cardiac la pacienții cu FiA și DZ, oferind avantajul posibilității întreruperii tratamentului antiaritmie oral după perioada de blanking și astfel scăderea complicațiilor acestuia. Atât glicofizinele cât și tiazolidindionele s-au dovedit eficiente în scăderea complicațiilor cardiovasculare din cadrul DZ și astfel reducerea incidenței FiA la acești pacienți.

Bibliografie

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016; 37:2315-2381.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of

atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016; 37:2893-2962.
3. Tadic M, Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. Arch Cardiovasc Dis. 2015; 108:269-76.
4. Sun Y, Hu D. The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? J Cardiovasc Dis Res. 2010; 1:10-11.
5. Fumagalli S, Said SA, Laroche C, Gabbai D, Boni S, Marchionni N et al. Management and prognosis of atrial fibrillation in diabetic patients: an EORP-AF General Pilot Registry report. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2018; 4:172-179.
6. Chao TF, Leu HB, Huang CC, Chen JW, Chan WL, Lin SJ, Chen SA. Thiazolidinediones can prevent new onset atrial fibrillation in patients with non-insulin dependent diabetes. Int J Cardiol. 2012; 156:199-202.
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015; 26:2117-2128.
8. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019; 380:347-357.
9. Zhang Y, Zhang P, Mu Y, Gao M, Wang JR, Wang Y et al. The role of renin-angiotensin system blockade therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Pharmacol Ther. 2010; 88:521-531.
10. Anselmino M, Matta M, D'ascenzo F, Pappone C, Santinelli V, Bunch TJ et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Europace. 2015; 17:1518-1525.
11. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Pnigada S, De Sanctis V et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2009; 20:22-28.
12. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. J Interv Card Electrophysiol. 2012; 33(2):171-257.
13. Savellieva I, Camm AJ. Upstream therapies after pulmonary vein ablation: five negative studies – what's next? Europace. 2010; 12:1509-1513.
14. Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, Cortés M, Egidio J, et al. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. Cardiovasc Diabetol. 2017; 16:28.
15. Bonapace S, Valbusa F, Bertolini L, Zenari L, Canali G, Molon G et al. Early impairment in left ventricular longitudinal systolic function is associated with an increased risk of incident atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2017; 31:413-418.

Tratamentul dislipidemiilor. Combinația statină-ezetimib: mai este în actualitate?

Medici rezidenți: Dr. Livia Ciurea, Dr. Simona Cozma, Dr. Ioana Mureșan, Dr. Monica Oltean
UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Bolile cardiovasculare, în special cele care au la bază procesul aterosclerotic, reprezintă o problemă de sănătate publică, fiind principala cauză de mortalitate, atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare.

Ateroscleroza reprezintă un proces complex, continuu, eterogen în timp, descoperit la începutul secolului XX, cauza decelată fiind depunerea colesterolului la nivelul peretelui arterial. Termenul de „dislipidemie” se referă la o perturbare a metabolismului lipidelor și a proteinelor de transport ale acestora, care poate fi dobândită sau datorată unor rare cauze genetice. Consecințele acesteia pot fi cronice, îngustarea sau paradoxal ectazia progresivă a lumenului vascular, dar și acute, cu un impact considerabil asupra calității vieții: infarct miocardic, angină instabilă, accident vascular cerebral. Dislipidemiile reprezintă în aceste condiții un factor de risc esențial al bolilor cardiace și vasculare [1].

Asocierea importantă, demonstrată în studii epidemiologice, între procesul aterosclerotic și bolile cardiovasculare, face ca dislipidemiile să reprezinte o țintă a măsurilor de prevenție. În acest sens, pacientul cu dislipidemie este o provocare, fiind necesară o abordare care implică atât stilul de viață, cât și măsuri farmacologice, care și-au dovedit eficiența în prevenția și tratamentul dislipidemiilor [2]. Stratificarea riscului cardiovascular este sintetizată în tabelul 1.

Opțiuni de tratament

În ceea ce privește opțiunile de tratament, deosebim 2 mari strategii terapeutice: modificarea stilului de viață și tratamentul medicamentos.

Medicația hipolipemiantă trebuie să fie însoțită de o dietă bogată în fructe, legume, cereale integrale, produse lactate cu un conținut scăzut de grăsimi, pui, pește, fructe de mare, nuci și consumul redus de dulciuri, carne roșie [4]. La pacienții obezi, fiecare scădere în greutate cu 10 kg se asociază cu o scădere modestă a LDL-C cu 8 mg/dl. Totodată, se recomandă activitatea fizică regulată de cel puțin 30 minute pe zi, în fiecare zi [5].

Statinele reprezintă piatra de temelie când facem referire la medicația hipolipemiantă, determinând o reducere a LDL-C între 20-60%. Sunt singura clasă hipolipemiantă cu beneficii pe reducerea mortalității, atât în prevenția primară cât și secundară [6].

Alte medicamente care scad LDL-C includ inhibitorii absorbției de colesterol (ezetimibul), rășinile sechestratoare de acizi biliari și inhibitorii de PCSK9 [4]. Clasele de medicamente disponibile în tratamentul hipertrigliceridemiilor sunt statinele, fibratii, acidul nicotinic și acizii grași polinesaturați de tip omega 3 [6].

Tabelul 1. Stratificarea riscului cardiovascular (după [3] modificat)

Risc foarte înalt	● BCV clinică include infarct miocardic acut, sindrom coronarian acut, revascularizare coronariană sau a altor artere, accident vascular cerebral ischemic, AIT, anevrism de aortă și BAP BCV neechivocă documentată ● Imagistic include placa semnificativă (adică stenoză ≥ 50%) la angiografie sau ecografic; nu include creșterea grosimii intimă-medie carotidiană ● Diabet zaharat cu afectare de organ țintă, ex. proteinurie sau asocierea cu un factor de risc major precum hipertensiune arterială grad 3 sau hipercolesterolemie ● Afectare renală severă (RFG < 30 ml/min/1,73 m²) ● Riscul SCORE ≥ 10% ● Hipercolesterolemie familială asociată cu boală cardiovasculară sau cu un alt factor de risc major
Risc înalt	● Creștere semnificativă a unui singur factor de risc, în particular colesterol > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), ex. hipercolesterolemie familială sau hipertensiune arterială grad III (TA ≥ 180/110 mmHg) ● Pacienți cu hipercolesterolemie familială fără alți factori de risc majori ● Majoritatea pacienților cu diabet zaharat (cu excepția persoanelor tinere cu diabet zaharat tip 1 și fără alți factori majori de risc, care s-ar putea încadra la risc moderat). ● Afectare renală moderată (RFG = 30-59 ml/min/1,73 m²). ● Hipertrofie ventriculară stângă datorată hipertensiunii arteriale ● Riscul SCORE = 5-10%
Risc moderat	● Hipertensiune arterială grad 2 ● Riscul SCORE = 1-5% (multe persoane de vârstă medie aparțin acestei categorii)
Risc scăzut	● Riscul SCORE < 1-5%

AIT = accident ischemic tranzitor; RFG = rată de filtrare glomerulară; TA = tensiune arterială; DZ = diabet zaharat

Dacă statinele în monoterapie nu sunt eficiente pentru obținerea valorilor țintă ale LDL-C indicate de ghiduri, se poate opta pentru terapii suplimentare de tratament. Studiile actuale susțin folosirea ezetimibului ca a doua linie terapeutică în asociere cu statinele, la pacienții la care țintele terapeutice nu sunt obținute cu doza maximă tolerată de statină [5]. Adăugarea de ezetimib la terapia standard cu statină reduce nivelul LDL-C cu 15-20% [6]. La pacienții cu risc foarte înalt, cu persistența LDL-C crescut în ciuda unui tratament cu statină în doză maximală asociată cu ezetimib, se poate utiliza un inhibitor PCSK9. Studiile au arătat că adăugarea unui inhibitor PCSK9 la tratamentul cu statină a redus nivelurile LDL-C cu 43% până la 64% [4].

În cele ce urmează vom face câteva referiri la ceea ce înseamnă combinația statine-ezetimib.

Farmacocinetica

Statinele inhibă HMG-CoA reductaza, enzimă implicată în biosinteza colesterolului, cu expresie preponderent în ficat și mărește numărul receptorilor LDL prin membrana celulară a hepatocitului. Atorvastatina, administrată o dată pe zi, timp de 6 săptămâni, reduce LDL-colesterolul într-un mod dependent de doză. Rosuvastatina reduce cu 8,2% mai mult nivelul de LDL-C la doze echivalente [7]. Efectul asupra scăderii trigliceridelor plasmatice pare similar între cele două preparate, dar creșterea HDL-colesterolului a fost mai importantă la pacienții ce au primit rosuvastatină sau simvastatină [7, 8].

Ezetimibul a fost inițial dezvoltat ca un inhibitor al ACAT (acil-coenzima A colesterol aciltransferaza), dar s-a descoperit că inhibă absorbția colesterolului din intestinul subțire prin legare de un transportor identificat ca transportorul Niemann Pick C1 Like 1 (NPC1L1) [9, 10]. Acest transportor este exprimat și în ficat, unde ezetimibul și metabolitul său activ acționează prin reducerea reabsorbției colesterolului din bilă. De asemenea, s-a observat că ezetimibul determină și scăderea ușoară a nivelurilor plasmatice ale trigliceridelor și creșterea ușoară a HDL-colesterolului. Se pare că efectul asupra LDL-colesterolului se realizează mai degrabă prin creșterea catabolismului acestuia, decât prin scăderea producției sale [11].

Farmacodinamica

Statinele sunt metabolizate extensiv, în principal prin intermediul citocromului P450, CYP3A4, CYP3A5. Concentrația plasmatică maximă se atinge la 2-4 h de la administrare, iar timpul de înjumătățire este de 14-20 h, rezultând o eficiență similară indiferent de momentul zilei în care sunt administrate. Interacțiunile medicamentoase pot apărea prin intermediul citocromului CYP 3A4 [12].

Ezetimibul este supus în proporție de peste 80% glucuronidării în intestin și ficat. Metabolitul are afinitate mai mare față de transportorul NPC1L1. Atât ezetimibul cât și metabolitul său se leagă de proteinele plasmatice și sunt recirculate în proporție mare în circuitul entero-hepatic. Din această cauză, timpul de înjumătățire este de 22 h. Ezetimibul are puține efecte asupra enzimelor CYP și puține interacțiuni medicamentoase. La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei [13].

S-a demonstrat că administrarea de ezetimib și atorvastatină într-un singur comprimat este bioechivalentă cu administrarea lor individual, sugerând că nu există interacțiuni medicamentoase între cele două clase [14].

De la studii la practica clinică

Cu toate că ezetimibul și efectele acestuia erau cunoscute încă de la începutul anilor 2000, studiul IMPROVE-IT (investigând efectele combinației ezetimib/simvastatină la

pacienții cu sindrom coronarian acut) a fost primul mare trial care a demonstrat scăderea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu sindroame coronariene acute prin scăderea mai agresivă a nivelului LDL-C, ca urmare a asocierii de ezetimib la doze mari de statine [15]. Mai mult, analize subsidiare ale IMPROVE-IT au relevat că adăugarea ezetimibului la tratamentul cu statină oferă o creștere a beneficiului cardiovascular, în mod deosebit la pacienții cu diabet zaharat preexistent, by-pass coronarian și afectare multivasculară, precum și o scădere a ratei accidentelor cerebrale ischemice [12]. O altă analiză secundară a studiului IMPROVE-IT, concentrată pe efectele combinației ezetimib/simvastatină la pacienții cu vârste > 75 ani, a relevat o reducere mai importantă a riscului absolut de mortalitate CV în urma scăderii agresive a LDL-C la această categorie de pacienți, comparativ cu pacienții mai tineri. În același timp, combinația ezetimib/statină a dovedit o eficacitate terapeutică asemănătoare, indiferent de vârstă, precum și o foarte bună toleranță clinică și paraclinică, inclusiv în grupul pacienților mai vârstnici, fără efecte adverse notabile [16].

Folosit în monoterapie, ezetimibul în doză de 10 mg/zi reduce absorbția intestinală a colesterolului cu până la 58% și scade nivelul LDL-C cu 18% [12]. În terapia asociată statină/ezetimib, există multe studii în care s-au înregistrat scăderi importante ale LDL-C, variind între 13-24% (studiul IMPROVE-IT cu un procent de 24%, trialul EASE cu 23,1%) [12]. O metaanaliză care a inclus studii legate de combinația ezetimib și simvastatină, respectiv, atorvastatină și rosuvastatină la pacienți cu risc cardiovascular înalt, a arătat că asocierea de ezetimib la o anumită doză de statină contribuie la scăderea suplimentară a LDL-C, mai mult decât dublarea dozei inițiale de statină [17].

În ceea ce privește alegerea statinei din combinația fixă statină/ezetimib, se poate observa o „preferință” a studiilor pentru utilizarea simvastatinei, atorvastatinei și rosuvastatinei, fiind binecunoscută eficiența crescută a acestora comparativ cu alte statine și, cu precădere, rolul important al rosuvastatinei în scăderea LDL-C și creșterea HDL-C [12]. Totodată, studiile axate pe efectele benefice ale statinelor asupra ateromatozei carotidiene și coronariene au relevat superioritatea atorvastatinei față de simvastatină și pravastatină, precum și eficiența mai crescută a rosuvastatinei față de atorvastatină [12]. Cu toate acestea, în practică, folosirea dozelor maxime ale statinelor cu eficiență îndelung dovedită (e.g. rosuvastatina, atorvastatina) poate fi problematică în ceea ce privește toleranța clinică, aderența la tratament putând fi afectată de apariția efectelor secundare, cele mai frecvente fiind mialgiile. Astfel, pentru evitarea apariției non-compliancei la tratament, se poate recurge la scăderea dozelor de statină și introducerea inhibitorului de absorbție al colesterolului în vederea atingerii țintei terapeutice a LDL-C [12]. Pentru susținerea acestei teorii, în ceea ce privește scăderea nivelului de lipide serice, de exemplu, o metaanaliză recentă a arătat o eficiență superioară a combinației ezetimib/simvastatin în doză 10/20 mg comparativ cu rosuvastatina 10 mg în monoterapie [18]. În schimb, utilizarea combinației ezetimib/simvastatină în doza 10/40 mg a dus la scăderi similare a fracțiunilor lipidice cu rosuvastatina în doză de 40 mg [18].

Însă nu toate combinațiile statină/ezetimib par să prezinte rezultate de succes incontestabil. Studiul HIJ-PROPER (Heart Institute of Japan-PROper level of lipid lOwering with Pitavastatin and Ezetimibe in acute coRONary syndrome) nu a dovedit îmbunătățirea supraviețuirii sau scăderea semnificativă statistic a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu sindrom coronarian acut și tratament cu pitavastatină/ezetimib [19]. Cu toate acestea, în subgrupul pacienților cu niveluri înalte

de absorbție de sitosterol s-a evidențiat un beneficiu notabil în urma utilizării acestei combinații [19], rezultatele coincidând cu raționamentul din spatele utilizării de ezetimib în tratamentul sitosterolemiei familiale [12] (patologie rară autozomal recesivă definită prin creșterea absorbției intestinale a sterolilor alimentari și scăderea excreției biliare a acestora, mecanism care duce la hipercolesterolemie severă; la acești pacienți, absorbția sterolilor poate merge până la 60%, comparativ cu 5% la indivizii fără mutație) [20]. Mai mult, o analiză ulterioară a cohortei HIJ-PROPER, folosind ca parametru raportul AEP/AA (acidul eicosapentanoic/acidul arahidonic) plasmatic, a relevat o scădere a riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții cu sindroame coronariene acute, raport AEP/AA scăzut și tratament cu pitavastatină/ezetimib, sugerând posibilitatea unei recomandări de dozare a AEP și AA la pacienții cu această patologie și adăugarea combinației statină-ezetimib la cei cu un raport mai mic de 0,34 [21].

Suplimentar față de efectele impresionante pe care ezetimibul le-a demonstrat în ceea ce privește scăderea nivelului LDL-C, o altă sursă importantă a protecției cardiovasculare oferită de această substanță provine din asocierea ei cu scăderea statusului inflamator. Unul dintre studiile recente, care au analizat activitatea inflamatorie reziduală la pacienții cu boală cardiacă stabilă și niveluri LDL-C < 70 mg/dl, a decelat că o treime dintre aceștia prezentau încă valori crescute ale proteinei C-reactive (≥ 2 mg/l) [22]. În aceste condiții, tratamentul cu combinația statină în doză mare și ezetimib ar putea fi asociat cu scăderea nivelului de proteină C-reactivă [22], superioară față de simpla dublare a dozei de statină [19].

Există autori care recomandă terapia combinată cu ezetimib și acid bempedoic, un inhibitor ACL (adenozin trifosfat-citrat liaza) cu efect de supresie a sintezei de colesterol, care acționează pe cale comună cu cea a statinelor, însă fără a cauza efecte adverse musculo-scheletale, ca urmare a activării selective hepatice și mai puțin musculare [23]. Deși insuficient investigată, studiile existente sugerează o eficacitate crescută a combinației acid bempedoic/ezetimib în scăderea LDL-C (de până la 36%, comparativ cu placebo) și a nivelurilor proteinei C-reactive (diminuare cu 35% la grupul cu acid bempedoic/ezetimib față de 8% în grupul cu ezetimib în monoterapie). Aceste rezultate ar putea oferi, în viitor, o posibilă soluție și alternativă de tratament în cazurile de intoleranță la statine sau contraindicații ale tratamentului cu aceste substanțe [23].

În final, dorim să amintim faptul că ultimul ghid european de dislipidemii recomandă combinația dintre ezetimib și statină tuturor pacienților la care ținta de LDL-colesterol nu se poate obține utilizând doza maximă de statină tolerată (recomandare IB) [3].

Bibliografie

- Genest J, Libby P. Lipoprotein Disorders and Cardiovascular Disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, editors. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th edition. Elsevier; 2018: pp. 960-978
- Ginghina C, Beladan C, Calin A, et al. Mic tratat de cardiologie. 2010; 8: 189-205
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2019. doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the

Management of Blood Cholesterol. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(24): e285-350

5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC / EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016; 37(39): 2999-3058

6. Ginghina C, Compendiu de terapie a bolilor cardiovasculare, 2016, Editura Medicala Bucuresti, 109-121, 245-255

7. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER database. J Lipid Res. 2010; 51: 1546-1553

8. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Chik G, Crook MA. High-density lipoprotein cholesterol and triglyceride response with simvastatin versus atorvastatin in familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2000; 86: 547-549

9. Clader JW. The discovery of Ezetimibe: a view from outside the receptor. J Med Chem. 2004; 47: 1-9

10. Davis HR, Veltri EP. Zetia: inhibition of Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) to reduce intestinal cholesterol absorption and treat hyperlipidemia. J Atheroscler Thromb. 2007; 14: 99-108

11. Couture P, Lamarche B. Ezetimibe and bile acid sequestrants: impact on lipoprotein metabolism and beyond. Curr Opin Lipidol. 2013; 24: 227-232

12. Ma YB, Chan P, Zhang Y, Tomlinson B, Liu Z. Evaluating the efficacy and safety of atorvastatin + ezetimibe in a fixed dose combination for the treatment of hypercholesterolemia. Expert Opin Pharmacother. 2019; 20(8): 917-928

13. de Waart DR, Vlamming ML, Kunne C, Schinkel AH, Oude Elferink RP. Complex pharmacokinetic behavior of ezetimibe depends on abcc2, abcc3, and abcg2. Drug Metab Dispos. 2009; 37: 1698-1702

14. Patiño-Rodríguez O, Torres-Roque I, Martínez-Delgado M, Escobedo-Moratilla A, Pérez-Urizar J. Pharmacokinetic non-interaction analysis in a fixed-dose formulation in combination of atorvastatin and ezetimibe. Front Pharmacol. 2014; 5: 261

15. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015; 372: 2387-2397

16. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Bohula EA, et al. Effect of Simvastatin-Ezetimibe compared with Simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2019. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2306

17. Lorenzi M, Ambegaonkar B, Baxter CA, Jansen J, Zoratti MJ, Davies G. Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: a systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy. Clin Res Cardiol. 2019; 108(5): 487-509

18. Yongming Liu, Nan Xia, Wanying Hu, Wei Zhao. Lipid-altering efficacy of Ezetimibe/Simvastatin compared with Rosuvastatin in hypercholesterolaemic patients: a meta-analysis. Int J Pharmacol. 2019; 15: 200-208

19. Sakuma M, Toyoda S, Hashimoto R, Yazawa H, Masuyama T, Hirose S, et al. Add-on ezetimibe treatment to low-dose statins vs medium-intensity statin monotherapy in coronary artery disease patients with poorly controlled dyslipidemia. Hypertens Res. 2019. doi: 10.1038/s41440-019-0308-5

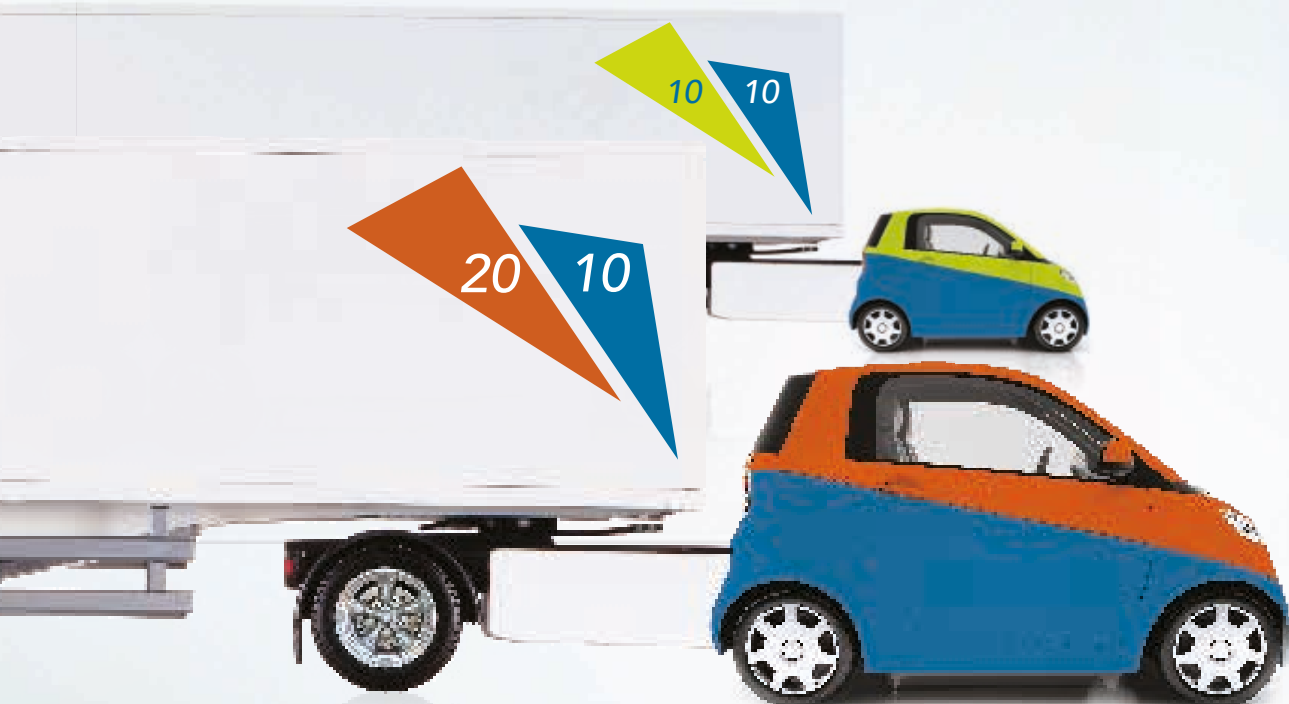
20. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. Science. 2000; 290: 1771-1775

21. Arashi H, Yamaguchi J, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, Sekiguchi H, Mori F, et al. Polyunsaturated fatty acid impact on clinical outcomes in acute coronary syndrome patients with dyslipidemia: subanalysis of HIJ-PROPER. J Am Heart Assoc. 2019; 8(16): e012953. doi: 10.1161/JAHA.119.012953

22. Peikert A, Kaier K, Merz J, Manhart L, Schäfer I, Hilgendorf I, et al. Residual inflammatory risk in coronary heart disease: incidence of elevated high-sensitive CRP in a real-world cohort. Clin Res Cardiol. 2019. doi: 10.1007/s00392-019-01511-0

23. Ballantyne C M, Laufs U, Ray K K, Leiter L A, Bays HE, Goldberg AC, et al. (2019). Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. Eur J Prev Cardiol. 2019; 29: 2047487319864671. doi: 10.1177/2047487319864671

surprinzător DE PUTERNIC



TWICOR® combină mecanismele complementare de acțiune a **două molecule cu efecte cardioprotectoare dovedite:** rosuvastatină și ezetimib^{*1,2}

^{*}Ezetimib este indicat în prevenirea evenimentelor CV în asociere cu statină

-  **TWICOR®** - majoritatea pacienților pot atinge ținta de LDL-C³
-  **TWICOR®** - creșterea aderenței la tratament prin terapie combinată în doze fixe¹
-  **TWICOR®** - accesibil: co-plată pacient cu 40% mai mică față de alte combinații în doze fixe de rosuvastatină+ezetimib disponibile⁴

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal (2019) 00, 1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehz455;
2. Ezetrol 10 mg – Rezumatul caracteristicilor produsului; 3. Ballantyne CM. et al. Atherosclerosis 232 (2014) 86e93;
4. Lista CNAS_01.09.2019

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Informațiile de prescriere a Twicor® sunt atașate acestui material.

Pentru informații complete de prescriere consultați Rezumatul caracteristicilor produsului.

Pentru raportarea evenimentelor adverse vă rugăm să vă adresați la Tel: 0372 579 004; Fax: 0371 600 328;

email: pv.romania@mylan.com

Floreasca Business Park, Calea Floreasca 169 A, Corp B, Parter, cod poștal 014459, Sector 1, București;
Telefon: 0372 579 000; Fax: 0371 600 326;
E-mail: office.ro@mylan.com
001_12_09-19_O-TWIC-RO

TWICOR 10 mg/10 mg comprimate filmate, TWICOR 20 mg/10 mg comprimate filmate. Compoziție: TWICOR 10 mg/10 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 10 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și ezetimib 10 mg. TWICOR 20 mg/10 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 20 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și ezetimib 10 mg. **Forma farmaceutică:** Comprimat filmat. **Indicații terapeutice:** Hipercolesterolemie: TWICOR este indicat ca adjuvant la regimul alimentar în tratamentul hipercolesterolemiei primare, în calitate de terapie de substituție la pacienții adulți controlați în mod adecvat cu substanțele active individuale administrate concomitent în doze similare cu cele utilizate în combinația în doză fixă, însă ca medicamente separate. **Doze și mod de administrare:** **Doze:** TWICOR poate fi administrat în doze care variază de la 10/10 mg la 20/10 mg. TWICOR nu este adecvat pentru administrarea ca terapie inițială. Inițierea tratamentului trebuie efectuată numai cu substanțele mono-componente, iar după stabilirea dozelor corespunzătoare se poate realiza trecerea la combinația în doză fixă de concentrație adecvată. În cazurile în care este necesar, poate fi efectuată o ajustare a dozei după 4 săptămâni. TWICOR trebuie administrat fie cu ≥ 2 ore înainte, fie la ≥ 4 ore după administrarea unui chelator de acizi biliari. Siguranța și eficacitatea TWICOR la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. La pacienții cu vârsta >70 ani se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg rosuvastatină. Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru administrarea ca terapie inițială. **Doze la pacienți cu insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară. Doza inițială recomandată de rosuvastatină este 5 mg la pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance-ul de creatinină <60 ml/min). Utilizarea rosuvastatinei la pacienți cu insuficiență renală severă este contraindicată pentru toate dozele. **Doze la pacienți cu insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child Pugh 5-6). TWICOR nu este recomandat la pacienții cu disfuncție hepatică moderată sau severă. TWICOR este contraindicat la pacienți cu hepatopatie activă. **Rasă:** La pacienți de origine asiatică, doza inițială recomandată este de 5 mg rosuvastatină. **Doze la pacienți cu factori predispozanți pentru miopatie:** doza inițială recomandată este 5 mg rosuvastatină. **Terapie concomitentă:** Riscul de miopatie (inclusiv rabdomioliză) este crescut în cazul în care TWICOR este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot determina creșterea concentrației plasmatice a rosuvastatinei ca urmare a interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu ciclosporina și anumiți inhibitori de protează, inclusiv ritonavir în combinație cu atazanavir, lopinavir și/sau tipranavir). Trebuie avută în vedere administrarea unor medicamente alternative și, dacă este necesar, întreruperea temporară a tratamentului cu TWICOR. Când administrarea concomitentă a acestor medicamente cu TWICOR este inevitabilă, se evaluează beneficiile și riscurile tratamentului concomitent și ajustarea dozei de rosuvastatină. **Mod de administrare:** Pentru administrare orală. TWICOR trebuie administrat zilnic, o dată pe zi, cu sau fără alimente. Comprimatul filmat trebuie înghițit întreg. **Contraindicații:** la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active (rosuvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienți; la pacienții cu hepatopatie activă, inclusiv la cei cu creșteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatice ale transaminazelor hepatice și în cazul oricărei creșteri a valorilor plasmatice ale transaminazelor, de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN); în timpul sarcinii și alăptării, precum și la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate; la pacienții cu insuficiență renală severă; la pacienții cu miopatie; la pacienți tratați concomitent cu ciclosporină. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** **Efecte la nivelul mușchilor scheletici:** În cazul în care miopia este suspectată pe baza simptomelor musculare sau este confirmată prin valorile creatinkinazei, trebuie întrerupt tratamentul concomitent cu ezetimib, cu orice statină și cu oricare dintre aceste medicamente despre care se cunoaște că prezintă un risc crescut de rabdomioliză. Pacienții la care se inițiază tratamentul vor fi sfătuiți să anunțe imediat apariția oricărei dureri musculare inexplicabile, a sensibilității sau asteniei musculare. **Efecte hepatice:** Se recomandă efectuarea testelor funcționale hepatice la 3 luni de la inițierea tratamentului cu rosuvastatină. Administrarea rosuvastatinei trebuie întreruptă sau doza trebuie redusă dacă valorile transaminazelor serice depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale. **Hepatopatie și consum de alcool etilic:** TWICOR trebuie utilizat cu precauție la pacienții care consumă cantități excesive de alcool etilic și/sau prezintă hepatopatie în antecedente. **Efecte renale:** La pacienții tratați cu doze mai mari de rosuvastatină, în special cele de 40 mg, a fost observată apariția proteinuriei. **Evaluarea creatinkinazei:** Dacă valorile plasmatice ale CK sunt semnificativ crescute la momentul inițial (de >5 x LSVN) este necesară efectuarea unui test de confirmare în interval de 5-7 zile. Tratamentul nu trebuie inițiat dacă testul repetat confirmă o valoare inițială a CK >5 x LSVN. **Înainte de inițierea tratamentului:** TWICOR trebuie recomandat cu precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză, precum: insuficiență renală, hipotiroidism, antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare, antecedente de toxicitate musculară după administrarea unui alt inhibitor de HMG-CoA reductază sau fibrat, consum de alcool etilic în exces, vârsta >70 ani, situații în care poate surveni creșterea volemiei; administrare concomitentă de fibrati. Dacă valorile plasmatice ale CK sunt semnificativ crescute la momentul inițial (de >5 x LSVN), tratamentul nu trebuie inițiat. **În timpul tratamentului:** Se raportează imediat durerile musculare inexplicabile, astenia musculară sau crampe musculare, în special dacă aceste manifestări sunt asociate cu indispoziție sau febră. Terapia trebuie întreruptă dacă valorile CK sunt semnificativ crescute (de >5 x LSVN) sau dacă simptomele musculare sunt severe și determină disconfort zilnic (chiar dacă valorile CK sunt <5 x LSVN). Au fost raportate foarte rar cazuri de miopatii necrotice mediate imunologic (IMNM) pe parcursul sau după tratamentul cu statine, inclusiv rosuvastatină. A fost observată o creștere a incidenței miozitei și miopatiei la pacienții cărora li s-a administrat alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei concomitent cu derivați ai acidului fibric, incluzând gemfibrozil, ciclosporină, acid nicotinic, antifungice azolice, inhibitori de protează și antibiotice macrolide. Gemfibrozil crește riscul de miopatie dacă este administrat concomitent cu unii inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Nu se recomandă administrarea TWICOR în combinație cu gemfibrozil. TWICOR nu trebuie administrat niciunui pacient cu afecțiuni acute, grave sugestive pentru miopatie sau predispozante pentru dezvoltarea insuficienței renale secundare rabdomiolizei (de exemplu septicemie, hipotensiune arterială, intervenții chirurgicale majore, traumatisme, tulburări metabolice, endocrine și electrolitice severe sau convulsii necontrolate). **Acid fusidic:** TWICOR nu trebuie administrat concomitent cu formulări farmaceutice sistemice ale acidului fusidic sau în interval de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții în cazul cărora utilizarea acidului fusidic cu administrare sistemică este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. **Inhibitori de protează:** La subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină concomitent cu diverși inhibitori de protează în asociere cu ritonavir s-a observat o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină. Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu anumiți inhibitori de protează decât în condițiile ajustării dozei. **Fibrati:** Siguranța și eficacitatea ezetimibului administrat concomitent cu fibrati nu au fost stabilite. La pacient aflat în tratament cu TWICOR și fenofibrat, în cazul căruia există suspiciunea de colelitiază, este indicată efectuarea unor investigații care vizează vezicula biliară, iar această terapie trebuie întreruptă. **Anticoagulante:** Dacă TWICOR este asociat cu warfarină, un alt anticoagulant cumarinic sau cu fluindionă, valorile indicelui INR (International Normalised Ratio, raportul normalizat internațional) trebuie monitorizate în mod adecvat. **Pneumopatie interstițială:** În cazul suspiciunii

pneumopatiei interstițiale, tratamentul cu statine trebuie întrerupt. **Diabet zaharat:** Se sugerează că statinele, ca și clasă farmacoterapeutică, determină creșterea valorilor glicemiei și că, în cazul unor pacienți cu risc crescut de diabet zaharat în viitor, este posibil să determine apariția unor valori ale hiperglicemiei pentru care este adecvată aplicarea măsurilor standard de îngrijire a diabetului. Acest risc este surclasat de reducerea riscului vascular prin administrarea statinelor și, prin urmare, nu ar trebui să fie un motiv pentru oprirea tratamentului cu statine. **Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea TWICOR la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite, utilizarea nu este recomandată la această grupă de vârstă. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** Administrarea concomitentă a TWICOR cu *ciclosporină* este contraindicată. **Administrări concomitente nerecomandate:** *Inhibitori de protează:* Administrarea concomitentă a rosuvastatinei cu unele combinații de inhibitori de protează poate fi avută în vedere după o analiză atentă a ajustărilor dozei de rosuvastatină. *Inhibitori de proteine transportoare:* Este posibil ca administrarea concomitentă de TWICOR cu medicamente inhibitoare ale acestor proteine transportoare să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de rosuvastatină, precum și creșterea riscului de miopatie. *Gemfibrozil și alte medicamente antihiperlipemice:* Administrarea concomitentă de gemfibrozil cu rosuvastatină sau ezetimib a determinat o creștere de două ori a valorilor C_{max} și ASC pentru rosuvastatină și o creștere modestă a concentrațiilor totale de ezetimibe. Nu se preconizează nicio interacțiune farmacocinetică relevantă între rosuvastatină și fenofibrat. Administrarea concomitentă de fenofibrat a determinat creșterea modestă a concentrațiilor totale de ezetimib (de aproximativ 1,5 ori). În cazul pacienților cărora li se administrează fenofibrat și ezetimib, este un risc posibil de colelitază și afecțiuni ale colecistului. *Acid fusidic:* Dacă este necesar tratamentul cu acid fusidic administrat sistemic, tratamentul cu rosuvastatină trebuie întrerupt pe toată durata administrării acidului fusidic. **Alte interacțiuni:** *Antiacide:* Administrarea concomitentă a rosuvastatinei cu antiacide care conțin hidroxid de aluminiu și magneziu a determinat o scădere a concentrației plasmatice a rosuvastatinei cu aproximativ 50%, efect atenuat în cazul administrării medicamentului antiacid la 2 ore după rosuvastatină. *Eritromicină:* Administrarea concomitentă a rosuvastatinei cu eritromicină a determinat o scădere cu 20% a ASC_{0-t} și o scădere cu 30% a C_{max} pentru rosuvastatină. *Enzime ale citocromului P450:* Nu au fost observate interacțiuni clinic relevante între rosuvastatină și fluconazol (un inhibitor al CYP2C9 și CYP3A4) sau ketoconazol (un inhibitor al CYP2A6 și CYP3A4). Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic între ezetimib și medicamente cunoscute a fi metabolizate de către citocromii P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 și 3A4 sau N-acetiltransferază. *Antagoniști ai vitaminei K:* Dacă se asociază TWICOR la warfarină, un alt anticoagulant cumarinic sau fluidionă, indicele INR trebuie monitorizat în mod corespunzător. *Contraceptive orale/terapie de substituție hormonală (TSH):* Administrarea concomitentă a rosuvastatinei cu un contraceptiv oral a determinat o creștere a valorilor ASC pentru etinilestradiol și norgestrel cu 26% și respectiv 34%. Cu toate acestea, combinația a fost utilizată pe scară largă la femei în cadrul studiilor clinice și a fost bine tolerată. *Colestiramină:* Administrarea concomitentă a colestiraminei a determinat scăderea cu aproximativ 55% a valorilor ASC pentru ezetimib total (ezetimib + ezetimib glucuronid). *Statine:* Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice clinic semnificative în cazul administrării concomitente a ezetimib cu atorvastatină, simvastatină, pravastatină, lovastatină, fluvastatină sau rosuvastatină. *Alte medicamente:* Nu se preconizează apariția niciunei interacțiuni clinic relevante între rosuvastatină și digoxină. Ezetimibul nu a exercitat niciun efect asupra farmacocineticii dapsoniei, dextrometorfanului, digoxinei, glipizidei, tolbutamidei sau midazolamului, pe parcursul administrării concomitente. Cimetidina, administrată concomitent cu ezetimib, nu a exercitat niciun efect asupra biodisponibilității ezetimibului. **Interacțiuni medicamentoase care necesită ajustarea dozei de rosuvastatină:** Administrarea se inițiază cu o doză de rosuvastatină de 5 mg o dată pe zi, în cazul în care creșterea preconizată a expunerii (ASC) este de aproximativ 2 ori mai mare sau peste. Doza zilnică maximă trebuie ajustată astfel încât expunerea preconizată la rosuvastatină să nu depășească ipotetic expunerea la o doză zilnică de 40 mg rosuvastatină administrată fără medicamente cu care să interacționeze, de exemplu o doză de 20 mg rosuvastatină cu gemfibrozil (creștere de 1,9 ori) și o doză de 10 mg rosuvastatină cu combinația atazanavir/ritonavir (creștere de 3,1 ori). **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** TWICOR este contraindicat în sarcină și alăptare. Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul utilizării TWICOR, tratamentul trebuie întrerupt imediat. Nu sunt disponibile date din studii clinice privind efectele ezetimib asupra fertilității la om. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** TWICOR nu are sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. **Reacții adverse:** frecvente: diabet zaharat, cefalee, amețeli, constipație, greață, dureri abdominale, diaree, flatulență, mialgie, astenie, fatigabilitate, valori crescute ale ALT și/sau AST; mai puțin frecvente: apetit alimentar scăzut, parestezie, acces de hiperemie **însoțit** de valori de căldură, hipertensiune arterială, tuse, dispepsie, boală de reflux gastro-esofagian, greață, xerostomie, gastrită, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, artralgie, spasme musculare, cervicalgia, dorsalgie, astenie musculară, dureri la nivelul extremităților, durere toracică localizată anterior, durere, astenie, edem periferic, valori crescute ale ALT și/sau AST, valori crescute ale CPK sanguine, valori crescute ale gama-glutamyl-transferazei, teste funcționale hepatice cu valori anormale; rare: trombocitopenie, reacții de hipersensibilitate, inclusiv angioedem, pancreatită, valori crescute ale transaminazelor hepatice, miopatie - inclusiv miozită, rabdomioliză; foarte rare: polineuropatie, amnezie, icter, hepatită, artralgie, hematurie, ginecomastie; cu frecvență necunoscută: trombocitopenie, hipersensibilitate - inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie, anafilaxie și angioedem, depresie, neuropatie periferică, tulburări de somn - inclusiv insomnie și coșmaruri, amețeli, parestezie, tuse, dispnee, diaree, pancreatită, constipație, hepatită, colelitiază, colecistită, sindrom Stevens-Johnson, eritem multiform, miopatie necrozantă mediata imunologic, tulburări la nivelul tendoanelor, complicate uneori prin rupturi, artralgie, mialgie, miopatie/rabdomioliză, edem, astenie. Incidența reacțiilor adverse are tendința de a fi dependentă de doza administrată. **Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea TWICOR la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. **Supradozaj:** În caz de supradozaj, trebuie luate măsuri simptomatice și de susținere. Trebuie monitorizate funcția hepatică și valorile CK. Hemodializa este puțin probabil să fie benefică. **Perioadă de valabilitate:** 3 ani pentru TWICOR 10 mg/10 mg, 2 ani pentru TWICOR 20 mg/10 mg. **Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate. **Deținătorul autorizației de punere pe piață:** MYLAN HEALTHCARE GmbH, Freundallee 9A, 30173 Hannover, Germania. **Data primei autorizări sau a reînnoirii autorizației:** Data primei autorizări - Decembrie 2018. **Data revizuirii textului:** Decembrie 2018. Medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală P6L. Pentru informații complete consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului, disponibil la cerere.

Acest material este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Pentru raportarea evenimentelor adverse vă rugăm să utilizați următoarele date de contact: Tel: 037 257 9004 Fax: 037 160 0328 Email: pv.romania@mylan.com BGP Products SRL
Adresa: Floreasca Business Park, Calea Floreasca 169A, Corp B, parter, cod poștal 014459, sector 1, București Tel: 037 257 9000 Fax: 037 160 0326



Physiotens®
MOXONIDINĂ
0,2 mg / 0,4 mg

**Eficiență și control susținut
în tratamentul
hipertensiunii arteriale^{1,2,3}**



**Identificați
pacienții
dumneavoastră
în aceste
imagini?**

**10 motive pentru a alege *Physiotens®*
în tratamentul hipertensiunii arteriale**

Anti	P	otrivit pentru asocierea cu alte anti HTA ³
“Ph	H	ipertensiv eficient ¹
Crește	Y	siologic responses” ^{4,*}
Reduce	S	ensibilitatea tisulară la insulină ^{5,**}
	I	nsulinorezistența ^{6,**}
D	O	ză unică/zi ⁷
	T	olerabilitate bună ³
	E	ficient la orice vârstă (>18 ani) ³
	N	eutru asupra profilului lipidic ⁸
Modulator al	S	istemului nervos simpatic ⁹

*moxonidina evocă răspunsuri fiziologice mediate prin receptori imidazolinici I,
**la pacienți hipertensivi, obezi, cu rezistență la insulină

Referințe: 1. Sharma AM et al. Journal of Human Hypertension 2004; 18: 669–675; 2. Schwarz W, Kandziora J. Fortschr Med 1990;32:S616–S620; 3. Waters J et al. Journal of Clinical and Basic Cardiology 1999; 2 (2): 219–224; 4. Edwards LP et al. Cardiovascular Therapeutics 2012; 30: 199–208; 5. Haenni A, Lithell H. J Hypertens 1999; 17(suppl 3): S29–S35; 6. Sanjuliani AF et al. J Clin Basic Cardiol 2004; 7. Physiotens – Rezumatul caracteristicilor produsului; 8. Elisaf MS et al. Journal of Human Hypertension 1999; 13: 781–785; 9. Van Zwieten PA. Journal of Hypertension 1997; 15:117–125.

Physiotens 0,2 mg. Fiecare comprimat filmat conține moxonidină 0,2 mg. **Physiotens 0,4 mg.** Fiecare comprimat filmat conține moxonidină 0,4 mg. **Indicații terapeutice:** Tratamentul hipertensiunii arteriale. **Doze și mod de administrare:** Doza uzuală inițială de moxonidină este de 0,2 mg moxonidină pe zi, iar doza maximă este de 0,6 mg moxonidină pe zi, administrată divizată în două prize. Doza maximă care poate fi administrată în priză unică este de 0,4 mg. Ajustările dozei zilnice trebuie individualizate în funcție de răspunsul clinic al pacientului. Moxonidina poate fi administrată independent de orarul meselor. La pacienții cu insuficiență renală moderată, doza inițială este de 0,2 mg pe zi. Dacă este necesar și este bine tolerată, doza poate fi crescută la 0,4 mg pe zi, la pacienții cu insuficiență renală moderată și 0,3 mg pe zi, la pacienții cu insuficiență renală severă. La pacienții hemodializați, doza inițială este de 0,2 mg pe zi. Dacă este necesar și este bine tolerată, doza poate fi crescută la 0,4 mg pe zi. Moxonidina nu este recomandată pentru administrare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea. **Contraindicații:** Moxonidina este contraindicată la pacienții cu: hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți; sindromul sinusului bolnav; bradicardie (frecvența cardiacă în repaus < 50 bătăi/minut); bloc atrio-ventricular grad II și III; insuficiență cardiacă. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** După punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate cazuri de bloc atrio-ventricular de diverse grade, la pacienții care urmau tratament cu moxonidină. Pe baza acestor rapoarte, nu poate fi exclus rolul cauzal al moxonidinei în întârzierea conducerii atrio-ventriculare. Prin urmare, se recomandă prudență la pacienții cu posibilă predispoziție de a dezvolta bloc atrio-ventricular. Se recomandă precauție în administrarea moxonidinei la pacienții cu bloc atrio-ventricular grad I, pentru evitarea bradicardiei. Se recomandă precauție în administrarea moxonidinei la pacienții cu boală arterială coronariană severă sau angină pectorală instabilă, deoarece nu sunt suficiente date privind acest grup de pacienți. Se recomandă precauție în administrarea moxonidinei la pacienții cu insuficiență renală, deoarece moxonidina se excretă în principal renal. La acești pacienți, se recomandă creșterea treptată a dozei, în special la inițierea tratamentului. Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 0,2 mg pe zi și poate fi crescută la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG > 30 ml/min până la maxim 0,4 mg pe zi și la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min) și până la maxim 0,3 mg pe zi, dacă este indicat din punct de vedere clinic și doza este bine tolerată. Dacă moxonidina este administrată în asociere cu un beta-blocant și ambele tratamente trebuie întrerupte, se va întrerupe mai întâi tratamentul cu beta-blocant și după câteva zile tratamentul cu moxonidină. Până în prezent, după întreruperea tratamentului cu moxonidină nu au fost observate semne ale efectului de rebound asupra tensiunii arteriale. Cu toate acestea, nu se recomandă întreruperea bruscă a tratamentului cu moxonidină; doza trebuie redusă treptat, pe parcursul unei perioade de 2 săptămâni. Se recomandă precauție la administrarea de moxonidină la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată deoarece nu sunt date suficiente privind siguranța administrării la această grupă de pacienți. Tratamentul cu moxonidină nu trebuie întrerupt brusc. Se recomandă scăderea treptată a dozei pe parcursul unei perioade de două săptămâni. Pacienții în vârstă pot fi mai susceptibili la efectele cardiovasculare ale medicamentelor antihipertensive. Prin urmare, tratamentul trebuie inițiat cu doza minimă eficientă, iar creșterea dozelor trebuie făcută cu precauție pentru a preveni reacțiile adverse

Pentru raportarea evenimentelor adverse vă rugăm să utilizați următoarele date de contact:
Telefon: 0372.579.004; Fax: 0371.600.328; email: pv.romania@mylan.com

BGP Products SRL
Floreasca Business Park, Calea Floreasca 169A,
Corp B, Parter, cod poștal 014459, sector 1, București
Telefon: 0372.579.000; Fax: 0371.600.326
www.mylan.ro

cu consecințe grave. Physiotens conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză – galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** Administrarea moxonidinei în asociere cu alte medicamente antihipertensive poate determina efect antihipertensiv aditiv. Deoarece antidepresivele triciclice pot reduce eficacitatea medicamentelor antihipertensive cu acțiune centrală, nu se recomandă administrarea moxonidinei în asociere cu antidepresive triciclice. Moxonidina poate potența efectul sedativ al antidepresivelor triciclice (nu se recomandă administrarea în asociere), tranchilizantelor, alcoolului, sedativelor și hipnoticelor. La pacienții cărora li s-a administrat lorazepam, moxonidina a potențat moderat desfășurarea funcțiilor cognitive alterate. Moxonidina poate amplifica efectul sedativ al benzodiazepinelor dacă este administrată concomitent cu acestea. Moxonidina se excretă prin secreție tubulară. Nu poate fi exclusă interacțiunea cu alte medicamente se elimină prin secreție tubulară. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea: Sarcina** - Nu sunt date adecvate privind administrarea moxonidinei la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte embriotoxice. Riscul potențial la om nu este cunoscut. Moxonidina nu trebuie administrată în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. **Alăptarea:** La om, moxonidina se excretă în lapte. De aceea, nu trebuie administrată în timpul alăptării. Dacă tratamentul cu moxonidină este considerat absolut necesar, alăptarea trebuie întreruptă. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** Nu au fost efectuate studii privind efectul moxonidinei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Au fost raportate somnolență și amețeli. Acestea trebuie luate în considerare atunci când se intenționează efectuarea acestor activități. **Reacții adverse:** Cele mai frecvente reacții adverse raportate includ simptome cum sunt: xerostomie, amețeli, astenie și somnolență. Cel mai adesea, aceste simptome scad în intensitate după primele săptămâni de tratament. **Mai puțin frecvente (1/1000, <1/100):** Bradicardie, Tinitus, Sincopă*, Hipotensiune arterială* (inclusiv hipotensiune arterială ortostatică), Angioedem, Edem, Durere la nivelul cefei, Nervozitate. **Frecvente (≥1/100 și <1/10):** Cefalee*, Amețeli, Vertij, Somnolență, Diaree, grețuri/vărsături/dispepsie, Erupecii cutanate tranzitorii, Prurit, Astenie, Durere dorsală, Insomnie. **Foarte frecvente (≥ 1/10):** Xerostomie. (* nu a existat o creștere a frecvenței comparativ cu placebo). **Supradozaj:** Simptomele supradozajului: Au fost raportate puține cazuri de supradozaj, în cazul ingestiei acute a unor doze de până la 19,6 mg, care nu au condus la deces. Simptomele și semnele raportate includ: cefalee, sedare, somnolență, hipotensiune arterială, amețeli, astenie, bradicardie, xerostomie, vărsături, oboseală și dureri în etajul abdominal superior. **În cazul unui supradozaj sever, se recomandă monitorizare atentă, în special a tulburărilor de cunoștință și a deprinderii respiratorii.** În plus, pe baza studiilor cu privire la administrarea de doze mari de moxonidină la animale, pot să apară, de asemenea, hipertensiune arterială tranzitorie, tahicardie și hiperglicemie. **Tratamentul supradozajului:** Nu se cunoaște un antidot specific. În cazul apariției hipotensiunii arteriale, se pot administra pentru susținerea funcției circulatorii, fluide și dopamină. Bradicardia poate fi tratată cu atropină. Antagoniști de alfa-receptori pot diminua sau anula efectele hipertensiunii arteriale paradoxale induse de supradozajul cu moxonidină. **DETINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** MYLAN HEALTHCARE GmbH, Lütticher Straße 5, 53842 Troisdorf, Germania. **NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** 5991/2013/01-03; 5992/2013/01-03. **DATA REVIZUIRII textului:** Aprilie 2019. **Aceste medicamente se eliberează pe bază de prescripție medicală P6L.** Pentru informații complete consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului, disponibil la cerere.

Acest material este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

005_28_08-19_O-PHYS-R0

Bolile cardiovasculare cauzate de consumul de droguri în rândul tinerilor

Studenti: Sorin Nicolae Blaga, Crina Carpiuc, Florina Crețiu, Emil Dudău, Mara Oaida, Andreea Spoială
Coordonator științific: Medic rezident Dr. Raluca Tomoaia

Drogurile sunt substanțe naturale sau sintetice care au ca principală țintă de acțiune sistemul nervos. Efectele acestora constau în modificarea senzațiilor și a percepțiilor, putând stimula sau, din contră, seda activitatea mintală. Ele alterează funcțiile cognitive tulburând comportamentul consumatorilor și imaginea asupra realității înconjurătoare, însă nu trebuie neglijat efectul nociv asupra tuturor celorlalte sisteme. Numărul în creștere al consumatorilor din ultimii ani a impus studiul efectelor pe termen lung a acestora și a clasat aceste substanțe în categoria factorilor de risc pentru diferite patologii.

Psihoanalepticele sunt o categorie a acestora care au ca efect stimularea sistemului nervos central. Dintre acestea, cocaina și amfetaminele sunt reprezentanții cel mai frecvent utilizați. Studii anterioare au raportat consumul de cocaină ca fiind asociat cu un risc crescut pentru complicații cardiovasculare prin mecanisme diverse. Blocarea recaptării norepinefrinei induce tahicardia și hipertensiunea, care cresc cererea miocardului pentru oxigen și reduc alimentarea miocardului cu oxigen prin vasoconstricție. Cocaina stimulează efectele inotrope și cronotrope cardiace, induce hipertensiune acută din cauza vasoconstricției puternice realizate de concentrația crescută de endotelină-1 și scăzută de oxid nitric. În plus, leziunile acute ale vaselor induc agregarea plachetară prin creșterea concentrației de fibrinogen și a factorului von Willebrand, conducând la afectări cardiace acute din cauza debitului sangvin scăzut. Astfel, cocaina induce hipertensiune acută și spasm coronarian ce pot provoca infarct miocardic acut.

Studiile anterioare au demonstrat că utilizarea cocainei blochează canalele de sodiu și potasiu, conducând la apariția tulburărilor de ritm cardiac. Așadar, apariția potențialului de acțiune este întârziată prin blocarea canalelor de sodiu, care este modulată de frecvența cardiacă și aciditate. Efectele cocainei asupra canalelor de potasiu constă în prelungirea intervalului QT, postdepolarizare precoce și tahiaritmii ventriculare. Astfel, supradozele de cocaină induc aritmii și afectarea profilului electrocardiografic, care pot influența mortalitatea asociată consumului de cocaină.

Amfetaminele au efecte secundare majore asupra sistemului cardiovascular, fiind a doua cauză de deces în rândul consumatorilor acestui drog. Efectul cardiotoxic este determinat de creșterea exagerată a nivelului de catecolamine, a frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale. Spasmul vascular creat de amfetamine reduce perfuzia miocardică în paralel cu o creștere a frecvenței cardiace și a necesarului de oxigen, ceea ce duce la apariția ischemiei și a infarctului miocardic, în special într-o intoxicație acută. Consumul cronic crește riscul de apariție a complicațiilor datorate în principal aterosclerozei, fibrozei și necrozei miocardice. Au fost raportate și moartea cardiacă secundară aritmiilor sau disecției

de aortă. Aproximativ o treime dintre subiecții din mai multe studii prezintă electrocardiografic alungirea segmentului QT, cu un risc semnificativ de aritmii ventriculare, mai ales torsada vârfurilor. Există studii care menționează și hipertrofia ventriculară în rândul pacienților consumatori de amfetamină.

Pe de altă parte, psihoalepticele reprezintă o categorie de droguri ce induc inhibiția sistemului nervos. Prin stimularea parasimpatică și inhibare simpatică, opioidele determină bradicardie, al cărei nivel este dependent de doză, prin stimularea nucleului vagal de la nivelul ventriculului IV. Trendul ascendent în uzul heroinei (diacetil morfina) este cu atât mai alarmant cu cât opioidele în cauză se află în relație cu aritmiile și moartea subită, producând modificări histologice la nivelul nodului sinusal, prin înlocuirea țesutului normal cu țesut adipos sau fibros. În contrast, sevrul duce la o stare hiperadrenergică caracterizată prin tahicardie și hipertensiune. Acesta poate apărea de mai multe ori pe zi, opioidele având efect de scurtă durată. În cazuri severe, sevrul poate declanșa cardiomiopatia Takotsubo, apariția acesteia fiind precedată de stres puternic fizic sau psihologic, sau de suprastimulare simpatică obținută atât prin administrarea exogenă de simpatomimetice, cât și de sevrul produs de antagoniști simpatici. Sindromul se manifestă prin vasospasm coronarian intens, fiind o disfuncție tranzitorie ventriculară stângă cauzată de tulburări de cinetică în segmentele apicale și mijlocii în absența stenozelor coronariene.

Marijuana este unul dintre cele mai utilizate psihodisleptice care are drept consecință infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST la bolnavi cu artere coronare indemne. Mai multe studii au arătat asocierea dintre acest drog și boala arterială periferică la persoane fără factori de risc pentru ateroscleroză, care au consumat anterior substanța în scop medicinal. De asemenea, consumul acestui drog determină și așa-numita „arțită cannabis”, o boală rară similară bolii Buerger, ce se poate agrava până la amputarea membrului superior. Această patologie este datorată vasospasmului și creșterii agregării plachetare. Alte boli cardiovasculare asociate cu consumul de marijuana sunt cardiomiopatia hipertrofică, tulburări de ritm cardiac (fibrilație și flutter atrial, bloc atrioventricular de grad II, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară, asistolă), insuficiență cardiacă care poate merge până la șoc cardiogen, de asemenea raportându-se cazuri de moarte subită. Studiile făcute în ultimii ani au demonstrat asocierea dintre consumul de marijuana și miocardită.

Halucinogenele sunt psihodisleptice cu efecte grave asupra sistemului cardiovascular. Printre acestea, LSD (diethylamida acidului lisergic) și psilocibina sunt utilizate în mod recreațional de un număr foarte mare de oameni din țările dezvoltate. Cele două substanțe sunt înrudite structural și prezintă efecte fiziologice,

clinice și farmacologice similare. Mecanismele de acțiune sunt complexe și variază, aceste substanțe putând acționa ca agoniști, agoniști parțiali sau antagoniști ai receptorilor serotoninergici (LSD acționează pe receptorii 5HT1A și 5HT2A), dopaminergici sau adrenergici. Simptomele datorate stimulării sistemului nervos simpatic includ midriază, tahicardie, hipertensiune și hiperreflexie. Alterarea agregării plachetare mediate serotoninergic duce la coagulare anormală și retracție anormală a cheagului. Complicațiile cardiovasculare sunt rareori serioase, chiar dacă au fost raportate cazuri de infarct miocardic și tahicardii supraventriculare. La aceste complicații pot contribui alterarea agregării plachetare mediate serotoninergic și vasospasmul arterial mediat simpatic.

4,3-metilen-dioxi-metamfetamina (MDMA), cunoscută sub numele de Ecstasy, este un alt halucinogen utilizat pe scară largă. Efectele consumului cronic de MDMA au ca principală cauză creșterea concentrației de noradrenalină din organism. Se înregistrează o creștere marcată a tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace. În urma studiilor au fost înregistrate valori mărite cu 40 mmHg ale tensiunii arteriale sistolice, respectiv 30 bătăi/minut ale frecvenței cardiace peste valorile fiziologice de referință. Concentrațiile crescute, 0,5-10 mg/l sânge, determină frecvent diferite aritmii cardiace, precum tahicardie, fibrilație ventriculară, asistolă sau colaps cardiovascular. Mai mult, toxicitatea cerebrală asociată determină hipersudorație și, consecutiv, o pierdere crescută de sodiu prin aceasta. Ingestia ulterioară a unei cantități ridicate de apă și scăderea sintezei și secreției de hormon antidiuretic determinată de administrarea MDMA au ca rezultat acumularea unui exces de apă ce migrează spre țesuturi. Astfel, apar crize de tip epileptic, iar compresia trunchiului cerebral la nivelul foramen magnum poate avea ca rezultat întreruperea fatală a circulației și respirației. Hiperpiremia asociată majorității cazurilor este un factor determinant al coagulării intravasculare diseminate. Efectul acesteia este obstrucția vaselor sanguine de calibru redus și consecutiv o serie de microinfarcte. Alături de acestea, concentrația fibrinogenului, a trombocitelor și a factorilor de coagulare este scăzută, organismul experimentând o stare de hipocoagulabilitate și fiind mult mai expus hemoragiilor.

În concluzie, drogurile se împart în mai multe categorii, fiecare categorie acționând specific și provocând diverse boli cardiovasculare. Astfel, psihoanalepticele, precum cocaina și amfetaminele, stimulează sistemul nervos simpatic, crescând concentrația de catecolamine, conducând la patologii precum hipertensiunea arterială, formarea de trombi, aritmii atriale și ventriculare. În contrast, psiholepticele, ca de exemplu heroina și marijuana, sunt frecvent consumate de tineri și inhibă sistemul nervos simpatic, conducând la bradicardie, tulburări de ritm cardiac, cardiomiopatie hipertrofică, insuficiență cardiacă și moarte subită. În cele din urmă, psihodislepticele, precum LSD-ul și psilocibina, pot acționa ca agoniști, agoniști parțiali sau antagoniști ai receptorilor serotoninergici, dopaminergici sau adrenergici și pot provoca tahicardii și hipertensiune arterială. Toate aceste substanțe pot conduce la apariția infarctului miocardic acut, mai ales dacă sunt asociate consumului de alcool care le potențează efectele.

Bibliografie

1. Alghamdi M, Alqahtani B, Alhowti S. Cardiovascular complications among individuals with amphetamine-positive urine drug screening admitted to a tertiary care hospital in Riyadh. J Saudi Heart Assoc. 2016; 28(3): 129-135. doi.org/10.1016/j.jsha.2015.12.009
2. Sinha A, Lewis O, Kumar R, Yeruva SL, Curry BH. Amphetamine Abuse Related Acute Myocardial Infarction. Case

- Rep Cardiol. 2016; 2016:7967851. doi: 10.1155/2016/7967851
3. Bazmi E, Mousavi F, Giahchin L, Mokhtari T, Behnoush B. Cardiovascular Complications of Acute Amphetamine Abuse: Cross-sectional study. Sultan Qaboos Univ Med J. 2017; 17(1): e31-e37. doi:10.18295/squmj.2016.17.01.007
 4. Borowiak KS, Ciechanowski K, Waloszczyk P. Psilocybin mushroom (Psilocybe semilanceata) intoxication with myocardial infarction. J Toxicol Clin Toxicol. 1998; 36(1-2): 47-49
 5. Francis, R. & Ghuran A. (2015). Cardiovascular Toxicity as a Result of Recreational Drugs. Heart and Toxins, 459-491. doi:10.1016/b978-0-12-416595-3.00015-3
 6. Ghuran A, Nolan J. Recreational drug misuse: issues for the cardiologist Heart 2000; 83: 627-633
 7. Haning W, Goebert D. Electrocardiographic abnormalities in methamphetamine abusers. 2007; 102 Suppl 1: 70-75. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01776.x
 8. Kaye S, McKetin R. Cardiotoxicity associated with methamphetamine use and signs of cardiovascular pathology among methamphetamine users. NDARC Technical Report No. 238. ISBN: 0733423124
 9. Kim ST, Park T. Acute and Chronic Effects of Cocaine on Cardiovascular Health. Int J Mol Sci. 2019; 20(3). pii: E584. doi: 10.3390/ijms20030584
 10. Kumar S, Sanchez L, Srinivasamurthy R, Mathias PF. Cocaine-Induced Electrocardiographic Phenomenon. Tex Heart Inst J. 2018; 45(4): 273-274
 11. Lieberman AN, Bloom W, Kishore PS, Lin JP. Carotid artery occlusion following ingestion of LSD. Stroke 1974; 5(2): 213-215
 12. Lucena J, Blanco M, Jurado C, Rico A, Salguero M, Vazquez R, et al. Cocaine-related sudden death: a prospective investigation in south-west Spain. Eur Heart J. 2010; 31(3): 318-329
 13. Manglik A, Kruse AC, Kobilka TS, Thian FS, Mathiesen JM, Sunahara RK, et al. Crystal structure of the μ-opioid receptor bound to a morphinan antagonist. Nature. 2012; 485: 321-326
 14. Morentin B, Callado LF. Sudden cardiac death associated to substances of abuse and psychotropic drugs consumed by young people: A population study based on forensic autopsies. Drug Alcohol Depend. 2019; 201: 23-28.
 15. Mujtaba S, Romero J, Taub CC. Methadone, QTc prolongation and torsades de pointes: Current concepts, management and a hidden twist in the tale?. J Cardiovasc Dis Res. 2013; 4(4): 229-235
 16. Nerantzis CE, Koulouris SN, Marianou SK, Pastromas SC, Koutsaftis PN, Agapitos EB. Histologic findings of the sinus node and the perinodal area in street heroin addicts, victims of sudden unexpected death. J Forensic Sci. 2011; 56(3): 645-648
 17. Paratz ED, Cunningham NJ, MacIsaac AI. The Cardiac Complications of Methamphetamines. Heart Lung Circ. 2016; 25: 325-332. doi: 10.1016/j.hlc.2015.10.019
 18. Rangel I, Amorim M, Gonçalves A, Sousa C, Bettencourt P, Maciel MJ. Toxic Dilated Cardiomyopathy: Recognizing a Potentially Reversible Disease. Arq Bras Cardiol. 2014; 102(4): e37-e39
 19. Raval MV, Gaba RC, Brown K, Sato KT, Eskandari MK. Percutaneous Transluminal Angioplasty in the Treatment of Extensive LSD-induced Lower Extremity Vasospasm Refractory to Pharmacologic Therapy. Journal of Vascular and Interventional Radiology 2008; 19(8): 1227-1230. doi:10.1016/j.jvir.2008.05.008
 20. Spadotto V, Zorzi A, ElMaghawry M, Meggiolaro M, Pittoni GM. Heart failure due to 'stress cardiomyopathy': a severe manifestation of the opioid withdrawal syndrome. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2013; 2(1): 84-87
 21. Yu SL, Liu CP, Lo YK, Lin SL. Acute myocardial infarction after heroin injections. Jpn Heart J. 2004; 45(6): 1021-1028

Știați că?...

Medici Rezidenți Cluj-Napoca: Simona Cozma, Balazs Deak, Patricia Cîmpan, Cristina Ciobanu, Anamaria Barta, Diana Mateaș, Cristian Petra, Bogdana Ulici, Daniela Telehuz, Monica Oltean, Florina Fringu, Gelu Simu, Diana Gurzău, Raluca Tomoaia, Francisca Szabo, Rafael Săbiescu, Ancuța Nemes, Delia Luțac, Robert Șchiopu, Teodora Miron, Livia Ciurea, Raluca Ianoș, Raluca Tomoaia

- Este posibilă măsurarea tensiunii arteriale cu ajutorul camerei foto a unui smartphone. Principiul metodei este asemănător cu cel folosit la pulsoximetrie. Luo și colab. au condus cel mai mare studiu pe această temă și au concluzionat că această metodă a putut estima tensiunea arterială sistolică cu o precizie acceptabilă, dar este nevoie de dezvoltare suplimentară a metodei. [Mukkamala R. Blood pressure with a click of a camera. Circ Cardiovascular Imaging. 2019; 12e009531. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009531]
- Propranololul a fost primul betablocant sintetizat la începutul anilor 1960 de către James Whyte Black. Acesta a reușit să producă un medicament suficient de asemănător cu adrenalina, încât să blocheze receptorii și, în același timp, suficient de diferit încât să nu reproducă efectele acesteia. Pentru aceste descoperiri a primit premiul Nobel în medicină în anul 1988. Descoperirea propranololului este considerată una dintre cele mai importante contribuții în medicina și farmacologia din secolul XX. [Ozkan J. Sir James Whyte Black: The Nobel Legacy in Cardiology for propranolol for the Nobel Prize in Physiology or Medicine. Eur Heart J. 2019; 40: 2471-2472. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz543]
- Prima coronarografie a fost făcută accidental în anii 1950 de către Dr Mason Sones în cursul încercării de a evidenția alte structuri cardiace. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3232562]
- Stenturile metalice se endoteliază în decursul a 28 de zile, iar cele cu înveliș farmacologic în decursul a cel puțin 180 de zile. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3698257]
- Inventatorul universal recunoscut al stetoscopului este Rene-Theophile-Hyacinthe Laennec, care, părându-i-se dificil să asculte bătăile inimii unui pacient prin plasarea urechii pe torace, a creat un cilindru dintr-o coală de hârtie, amplificând astfel sunetul. Laennec observase, așa cum făcuseră și alții ca Leonardo da Vinci înaintea lui, faptul că sunetul este perceput amplificat de urechea umană pe măsură ce trece prin lemn. În 1819, Laennec le-a oferit medicilor ceea ce el numea inițial un „baston”, un cilindru gol din lemn (nuc sau lemne ușoare precum bradul), cu o lungime de 15 centimetri. [https://www.encyclopedia.com/medicine/divisions-diagnostics-and-procedures/medicine/stethoscope]
- Boala coronariană ischemică a fost inițial considerată a fi o boală a oamenilor moderni, cauza fiind atribuită stilului de viață contemporan. Cu toate acestea, un articol din Lancet publicat în 2013, în care s-au efectuat examene CT unor mumii datând de peste 4000 de ani din patru regiuni geografice diferite (Egiptul antic, Peru, America Centrală și Insulele Aleutine), a arătat că ateroscleroza poate fi foarte veche. Anchetatorii au descoperit semne certe sau probabile de ateroscleroză la 34% din cele 137 de mumii studiate, concluzionând că aceasta a afectat specia noastră din cele mai vechi timpuri. [Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, Wann LS, Sutherland ML, Sutherland JD, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: The Horus study of four ancient populations. Lancet. 2013; 381:1211-1222]
- Aerosolii din țigările electronice, inclusiv cele fără nicotină, produc modificări vasculare, indicând în principiu disfuncție endotelială, încă de la prima „vapare”. [https://www.medscape.com/viewarticle/917031#vp_1]
- Sindromul Barth este o boală genetică rară cu transmitere X-linkată recesivă mitocondrială caracterizat genetic prin mutația TAZ (gena tafazinei) având ca rezultat scăderea nivelului de cardiolipină, iar fenotipic – cardiomiopatie dilatativă cu debut infantil cu aspect de non-compactare a ventriculului stâng cu sau fără fibroelastoză endocardică, aritmii, neutropenie, miopatie scheletală, deficit de creștere și dismorfism facial. [Finsterer J. Barth syndrome: mechanisms and management. Appl Clin Genet. 2019; 12:95-106. Published 2019 Jun 5. doi:10.2147/TACG.S171481]
- O banană conține aproximativ 30% din doza zilnică recomandată de vitamina B6, vitamină activ implicată în producerea serotoninii la nivel cerebral. [https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional/]
- Dacă vezi jumătatea plină a paharului, te va face să trăiești mai mult? Studiile au arătat o legătură invers proporțională între doza de optimism și apariția

neoplaziilor, infecțiilor și a AVC-urilor. Acest lucru se aplică în special bolilor cardiovasculare. Aceia care au cel mai înalt nivel de optimism, au un risc cu aproape 40% mai mic de a dezvolta boală cardiovasculară. [https://www.nytimes.com/2016/12/07/well/mind/stay-optimistic-live-longer.htm]

- O persoană produce atâta salivă, în medie, într-o viață, cât să umple doua bazine de înot. [https://health.howstuffworks.com/human-body/parts/16-unusual-facts-about-the-human-body.htm]
- Procedura de implantare percutanată de valvă aortică (TAVI) a fost aprobată de FDA la mijlocul lunii august 2019 și pentru pacienții cu stenoză aortică strânsă simptomatică și risc operator scăzut. Extinderea indicației de TAVI pentru toate categoriile de risc chirurgical marchează un punct de referință important și va permite pacienților diagnosticați cu stenoză aortică strânsă să decidă împreună cu echipa medicală tratamentul potrivit în funcție de caracteristicile anatomice, factorii de risc asociați și preferințele individuale versus scorul de risc chirurgical tradițional. [https://www.medscape.com/viewarticle/916939]
- Efectuarea toracocentezei ecoghidate la pacienții aflați sub tratament cu NOAC și/sau clopidogrel nu implică un risc hemoragic semnificativ, conform unei analize retrospective recente. În acest studiu unicentric au fost analizate 115 proceduri efectuate la 103 pacienți, care și-au luat medicația atât cu 24 ore preprocedural cât și în ziua următoare, nefiind înregistrată nicio complicație hemoragică. Deși numărul total de toracocenteze efectuate poate fi considerat insuficient pentru a demonstra o siguranță absolută, este suficient pentru a oferi o măsură de risc relativ atunci când este luată în considerare procedura la acești pacienți aflați sub tratament cu NOAC și/sau clopidogrel. [http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.046]
- În hiponatremia acută simptomatică, administrarea bolus de soluție salină hipertona corectează hiponatremia și ameliorează statusul neurologic mai rapid decât administrarea în perfuzie continuă. Antagoniștii receptorilor vasopresinei cresc eficient concentrația serică de sodiu la pacienții cu hiponatremie euvoletică sau hipervolemică, dar conferă risc de hipernatremie, chiar și la doze mici. [Hoorn EJ, Spasovski G. Recent developments in the management of acute and chronic hyponatremia. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019; 28:424-432]
- Aplicații mobile de care fiecare cardiolog trebuie să știe: ESC pocket guidelines, British National Formulary, Read by QXMD, MDCALC Medical Calculator, Echo Calc, Alivecor/Kardia, Euroscore II, Change 4 Life Food Scanner, Valve în valve aortic and mitral app. [Bennett J, Simpson, R. Apps every cardiologist should know about. Heart, 2019. pii: heartjnl-2019-314716. doi:10.1136/heartjnl-2019-314716]

- Consumul unui pahar de suc de cireșe scade tensiunea arterială în aproximativ două ore, prin scăderea endotelinei-1 (care este un puternic vasconstrictor) și prin creșterea expresiei endoteliale de NO-sintetază. [https://www.mdpi.com/2072-6643/10/3/368/htm]
- Cardiomiopatia Takotsubo-like indusă de catecolamine poate să apară ca formă de manifestare la 3 % dintre pacienții cu feocromocitom sau paragangliom, care sunt de fapt tumori ale glandei suprarenale. [https://journals.aace.com/doi/10.4158/EP171930.OR]
- Ablation Index (AI) este un algoritm creat de compania Biosense-Webster cu scopul de a îmbunătăți rata de succes a ablației de fibrilație atrială în sistem 3D. Acest algoritm se bazează pe o formulă care include forța aplicată (grame), puterea electrică (wați), timpul de aplicare (secunde) și stabilitatea cateterului (mm), ceea ce permite cuantificarea calității fiecărui punct de ablație. Cu ajutorul acestui algoritm, un studiu efectuat pe 133 de pacienți cu ablație de fibrilație atrială paroxistică a obținut o rată de succes de 92.3% la 1 an de la efectuarea procedurii. Un alt studiu efectuat pe pacienți cu fibrilație atrială persistentă a obținut o rata de menținere a ritmului sinusal de 80% la un an. Rezultatele obținute cu ajutorul AI sunt promițătoare, ratele de succes ale ablației de fibrilație atrială de menținere a ritmului sinusal pe termen lung fiind superioare celor obținute fără acest algoritm. [Taghji, P, El Haddad M, Philips T, et al. Evaluation of a strategy aiming to enclose the pulmonary veins with contiguous and optimized radiofrequency lesions in paroxysmal atrial fibrillation. JACC Clin Electrophysiol. 2018; 4: 99-108; Hussein A, Riva S, Morgan M, et al. Use of Ablation Index-Guided Ablation Results in High Rates of Durable Pulmonary Vein Isolation and Freedom From Arrhythmia in Persistent Atrial Fibrillation Patients. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018; 11:1-11. doi:10.1161/circep.118.006576]
- Ticagrelorul, care este un antiagregant plachetar, antagonist al receptorului P2Y12, aprobat pentru tratamentul bolilor cardiovasculare aterosclerotice, are proprietăți antimicrobiene. S-a demonstrat activitatea bactericidă a ticagrelorului și a metabeliților săi majori împotriva tulpinilor bacteriilor gram pozitive rezistente la antibiotice într-un studiu pe șoareci. Totodată, s-a constatat că ticagrelorul crește activitatea bactericidă a unor antibiotice, precum vancomicina, rifampicina și ciprofloxacina. Deși concentrațiile bactericide nu sunt atinse sistemic la pacienții care primesc dozele uzuale de ticagrelor în tratamentul bolilor cardiovasculare, activitatea antibacteriană la nivelul situsurilor infecțioase ar putea fi realizată prin acumularea locală a medicamentului, posibil determinată de trombocite. [Lancellotti P, Musumeci L, Jacques N, et al. Antibacterial Activity of Ticagrelor in Conventional Antiplatelet Dosages Against Antibiotic-Resistant Gram-Positive Bacteria. JAMA Cardiol. 2019; 4(6):596-599. doi:10.1001/jamacardio.2019.1189]
- Primul transplant cardiac a fost efectuat în 1967 de către un chirurg din Africa de Sud. Acesta a transplatat cu

succes cordul victimei unui accident rutier la un pacient în vârstă de 54 ani, care a murit însă după 18 zile din cauza unei pneumonii severe. [The operation that took medicine into the media age, BBC, Dr Ayesha Nathoo (Centre for Medical History, University of Exeter), 3 December 2017]

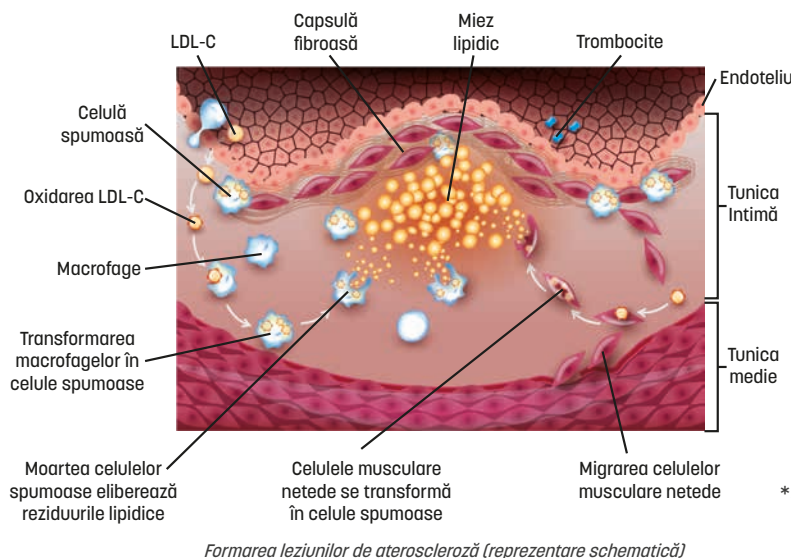
- După cum raportează MIT Technology Review, Pentagonul a dezvoltat un laser care poate identifica oamenii – de la distanță – prin bătăile inimii lor. Tehnologia, cunoscută sub numele de Jetson, folosește vibrometria laser pentru a identifica mișcarea suprafeței pielii cauzată de bătăile inimii și funcționează de la 200 de metri distanță. [https://www.technologyreview.com/s/613891/the-pentagon-has-a-laser-that-can-identify-people-from-a-distance-by-their-heartbeat/]
- Noncompactarea miocardică reprezintă o cardiomiopatie primară cu transmitere genetică ce afectează ventriculul stâng sau ambii ventriculi. Se caracterizează prin persistența structurii spongiforme de tip fetal, cu miocard intens trabeculat, cu recesuri intertrabeculare adânci, care comunică liber cu cavitatea ventriculului stâng, dar nu și cu circulația coronariană. Mecanismul patogenic de apariție a acestei patologii constă în stoparea procesului de compactare a cardiomiocitelor în timpul vieții intrauterine. [Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. Circulation 1990; 82:507-513; Ritter M, Oechslin E, Sutsch G. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. Mayo Clin Proc 1997; 72:26-31]
- Disecția coronariană spontană este cea mai frecventă cauză de infarct miocardic la femeile însărcinate și postpartum. Disecția interesează mai frecvent trunchiul arterei coronare stângi și artera interventriculară anterioară. [Hayes S, Kim E, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy K, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2018; 137(19): e523-e557].
- În contextul reacțiilor alergice, mediatorii vasoactivi eliberați pot determina spasm la nivelul arterelor coronare, ce poate evolua spre infarct miocardic, așa-numitul infarct miocardic alergic. [Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. Clin Chem Lab Med. 2016; 54(10):1545-1559]
- Scurtarea telomerilor poate fi un predictor al recurenței FiA. Conform unui studiu recent, scurtarea telomerilor duce la apoptoză, fiind astfel un mediator al remodelării atriale care favorizează apariția FiA. [http://www.medscape.com/viewpublication/1104" J Cardiovasc Electrophysiol. 2019; 30(7):1125-1126].
- Infecția HIV ar putea fi considerată factor major de risc cardiovascular alături de factorii de risc clasici (DZ, HTA, dislipidemia, obezitatea, fumatul). Pe de o

parte, ateroscleroza asociată infecției HIV cu anumite particularități (plăci ATS necalcificate, dar cu progresie mai rapidă), dar și activitatea imună, inflamația cronică, terapia antivirală sunt factori care se întrepătrund și influențează reciproc evoluția celor două entități patologice. [Hsue PY, Waters DD. Time to recognize HIV infection as a major cardiovascular risk factor. Circulation. 2018; 138(13):1113-1115]

- Boala inflamatorie intestinală este însoțită de manifestări extraintestinale variate, inclusiv inflamație sistemică și hipercoagulabilitate, care pot crește riscul de apariție a aterosclerozei și cardiopatiei ischemice. Riscul de infarct miocardic este mai mare în cazul pacienților cu boala Crohn, fiind mai exprimat la femei sub vârsta de 40 ani [Choi YJ, Lee DH, Shin DW, et al. Patients with inflammatory bowel disease have an increased risk of myocardial infarction: a nationwide study. Aliment Pharmacol Ther. 2019; 00:1-11. https://doi.org/10.1111/apt.15446]
- În anul 1969, Dr. Denton Cooley de la "Texas Heart Institute" a devenit primul chirurg cardiovascular care a implantat o inimă artificială la un subiect uman. Pacientul a trăit cu inima artificială timp de 64 de ore, însă a decedat la 32 de ore după efectuarea transplantului. [https://syncardia.com/artificial-heart-timeline]
- Un grup de cercetători chinezi a efectuat un studiu pe modele porcine care a testat un stimulator cardiac fără baterie, denumit 'stimulator cardiac simbiotic', a cărui energie este furnizată de către bătăile inimii, obținând rezultate foarte încurajatoare, deschizând calea către dezvoltarea unor cardiostimulatoare care ar putea să funcționeze pe durata întregii vieți. [https://www.nature.com/articles/s41467-019-09851-1]
- Un studiu recent pe șoareci a descoperit că expunerea la condiții luminoase intense (10 000 lumeni, întregul spectru, cu filtru UV) poate avea efect cardioprotector, prin reducerea dimensiunii infarctului miocardic și scăderea nivelurilor circulante de troponina-I. Mai mult, extinderea analizelor la subiecți umani voluntari a evidențiat că 30 de minute de expunere la lumină puternică, timp de 5 zile consecutiv, a dus la scăderea nivelului trigliceridelor serice, creșterea sensibilității la insulină și augmentarea metabolismului glucozei. [Oyama Y, Bartman CM, Bonney S, Lee JS, Walker LA, Han J, Eckle T. Intense Light-Mediated Circadian Cardioprotection via Transcriptional Reprogramming of the Endothelium. Cell Reports. 2019; 28(6), 1471-1484. e11]

Salvează vieți! Este dovedit.¹

Date recente indică faptul că un nivel seric scăzut de acizi grași polinesaturați omega-3 (PUFA ω 3) este asociat cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare*^{3,4}

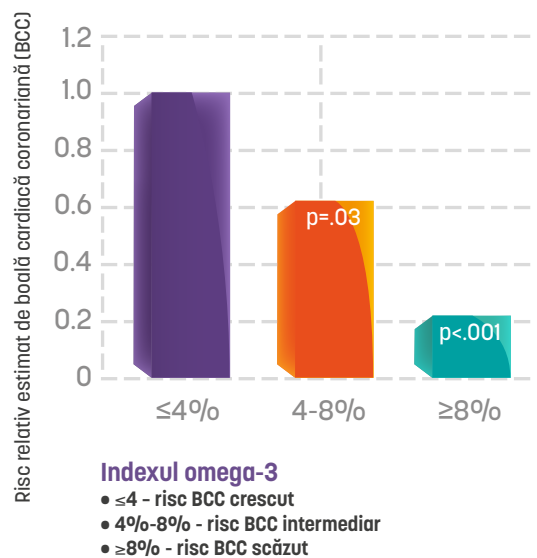


Prin efectele pleiotrope PUFA ω 3 intervin în prevenirea evenimentelor CV prin atenuarea componentelor procesului aterosclerotic precum:³

- disfuncție endotelială;
- acumulare de lipide;
- inflamație vasculară și recrutare de macrofage;
- dezvoltarea plăcii prin proliferarea și migrarea celulelor musculare netede;
- vulnerabilitatea plăcii care duce la ruperea plăcii.

*scăderea ratei de supraviețuire la pacienți post IM fără insuficiență cardiacă

Indexul omega-3^s este un nou parametru de evaluare a riscului bolii cardiovasculare, care este foarte modificabil prin creșterea aportului de EPA-DHA⁵



Care este aportul de EPA/DHA necesar pentru creșterea indexului omega -3 de la o valoare ≤ 4% la o valoare ≥ 8%?⁶

O schimbare de o asemenea amploare ar putea fi determinată de un consum de 1,5 g/zi de EPA/DHA, echivalentă cu:⁶



100 g somon de crescătorie



5 capsule standard de ulei de pește



2 capsule din produsele concentrate

§-Indexul omega-3 = proporția EPA+DHA din totalul acizilor grași în membrana celulară (apreciată în membrana eritocitară)

Informații de prescriere:

OMACOR 1000 mg capsule moi Fiecare capsulă conține 1000 mg esteri etilici 90 ai acidului omega-3 (840 mg ester etilic al acidului eicosapentenoic (460 mg) și ester etilic al acidului docosahexenoic (380 mg)). **Indicații terapeutice** Post infarct miocardic Ca tratament adjuvant după infarct miocardic pentru profilaxia secundară a accidentelor coronariene, în asociere cu terapia standard (de exemplu statine, antiagregante plachetare, beta-blocante, inhibitori ai ECA). **Hipertrigliceridemie** Hipertrigliceridemie endogenă ca supliment nutrițional atunci când măsurile dietetice singure sunt insuficiente, pentru a produce un răspuns adecvat; hipertrigliceridemie tip IV, în monoterapie, hipertrigliceridemie tip IIb/III în asociere cu statine, când controlul valorilor trigliceridelor este insuficient. **Doze și mod de administrare** Post infarct miocardic Doza recomandată este de o capsulă moale Omacor pe zi. **Hipertrigliceridemie** Doza recomandată în tratamentul inițial este de 2 capsule moi Omacor pe zi. Dacă nu se obține răspunsul adecvat, doza poate fi crescută la 4 capsule moi Omacor pe zi. Sunt disponibile date clinice limitate cu privire la utilizarea Omacor la pacienți cu vârsta de peste 70 de ani și pacienți cu insuficiență renală. Nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea Omacor la copii și adolescenți sau la pacienți cu insuficiență hepatică. Mod de administrare Capsulele pot fi administrate cu alimente, pentru a se evita tulburările gastro-intestinale. **Contraindicații** Hipersensibilitate la substanța activă, soia sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare** Pentru că Omacor produce creșterea moderată a timpului de sângerare (la doza cea mai mare, de exemplu, 4 capsule moi Omacor), pacienții cu afecțiuni hemoragice sau care urmează terapie anticoagulantă trebuie monitorizați cu atenție și, dacă este necesar, se va ajusta doza de anticoagulant. Utilizarea acestui medicament nu elimină necesitatea supravegherii recomandată în mod normal la acești pacienți. Trebuie luată în considerare creșterea timpului de sângerare la pacienții cu risc crescut de hemoragii (datorită unor traumatisme severe, intervenții chirurgicale). Deoarece nu sunt disponibile date privind eficacitatea și siguranța, nu se recomandă utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți. Pe durata tratamentului cu Omacor, a fost observată o scădere a producției de tromboxan A2. Nu a fost observat niciun alt efect asupra altui factor de coagulare. Unele studii efectuate pe acizi omega-3 au evidențiat o prelungire a timpului de sângerare, dar timpul de sângerare raportat în aceste studii nu a depășit limitele normale și nu a fost înregistrat un eveniment hemoragic important din punct de vedere clinic. Datele clinice privind utilizarea Omacor la pacienții cu vârsta de peste 70 de ani sunt limitate. Sunt disponibile date limitate privind utilizarea Omacor la pacienții cu insuficiență renală. La unii pacienți a fost înregistrată o creștere mică dar semnificativă (în limite normale) a valorilor AST și ALT, dar nu există date care să indice un risc crescut pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Valorile ALT și AST trebuie monitorizate la pacienții cu semne de leziuni hepatice (în special cei cu doze zilnice mari, de exemplu 4 capsule). Omacor nu este indicat în hipertrigliceridemia exogenă (hiperchilomicronemie de tip I). Experiența clinică în hipertrigliceridemia endogenă secundară (în special diabet zaharat

Acest material promoțional este destinat exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății. Pentru informații detaliate consultați Rezumatul caracteristicilor produsului disponibil la cerere. Pentru raportarea evenimentelor adverse, vă rugăm să utilizați următoarele detalii de contact: Tel: 0372.57.90.04; Fax: 0371.60.03.28; E-mail: pv.romania@mylan.com

Referințe:

1. GISSI-P Investigators. Lancet 1999;354(9177):447-455.
2. Rezumatul caracteristicilor produsului Omacor;
3. Yagi S. et al. Atheroscler Thromb, 2017; 24: 999-1010;
4. Hara M. et al. Circ J 2013; 77: 153 - 162;
5. James H. O'Keefe. Mayo Clin Proc. 2017;92(1):1-3;
6. Harris S.W. Atherosclerosis 262 (2017) 51-54.

necontrolat), este limitată. Nu există experiență clinică privind tratamentul în asociere cu fibrinogen al hipertrigliceridemiei. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune** Anticoagulante orale. Omacor a fost administrat în asociere cu warfarina, fără complicații hemoragice. Totuși, trebuie monitorizat timpul de protrombină la asocierea Omacor cu warfarina sau când tratamentul cu Omacor este întrerupt. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea** Sarcina Nu există suficiente date clinice privind administrarea Omacor la gravide. Riscul potențial pentru om nu este cunoscut și, prin urmare, Omacor nu este recomandat în timpul sarcinii, decât în caz de strictă necesitate. **Alăptarea** Nu există suficiente date privind excreția Omacor în lapte la animale și om. Omacor nu este recomandat în timpul alăptării. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje** Este de așteptat ca Omacor să nu influențeze sau să aibă influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. **Reacții adverse** **Tulburări ale sistemului imunitar:** Rare: hipersensibilitate **Tulburări metabolice și de nutriție:** Mai puțin frecvente: hiperglicemie, gută **Tulburări ale sistemului nervos:** Mai puțin frecvente: amețeli, disgeuzie, cefalee **Tulburări vasculare:** Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale** Mai puțin frecvente: epistaxis **Tulburări gastro-intestinale:** Frecvente: tulburări gastro-intestinale (inclusiv distensie abdominală, durere abdominală, constipație, diaree, dispepsie, flatulență, eructații, boală de reflux gastro-esofagian, greață sau vărsături) Mai puțin frecvente: hemoragie gastrointestinală **Tulburări hepatobiliare:** Rare: tulburări hepatice (inclusiv transaminaze mărite - ALAT, ASAT) **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:** Mai puțin frecvente: iritație Rare: urticarie **Supradozaj** Nu există recomandări speciale în caz de supradozaj. Se administrează tratament simptomatic. **Lista excipienților** **Conținutul capsulei:** α-tocoferol **Capsula:** gelatin, glycerol **Excipienți utilizați pentru procesul de fabricație:** lecitină, ulei de cocos fracționat **Incompatibilități** Nu este cazul. **Precauții speciale pentru păstrare** A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original. A nu se congela. **Deținătorul autorizației de punere pe piață** BASF AS Lilleakerveien 2C, 0283 Oslo, Norvegia **Numărul(e) autorizației de punere pe piață** 9639/2017/01-02-03-04 **Data primei autorizări sau a reînnoirii autorizației** Data primei autorizări: Aprilie 2004 Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2017 **Data revizuirii textului** Decembrie 2018 Pentru informații suplimentare consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului, disponibil la cerere. Acest material este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Pentru raportarea evenimentelor adverse vă rugăm să utilizați următoarele date de contact: Tel: 037 257 9004, Fax: 037 160 0328, Email: pv.romania@mylan.com, BGP Products SRL, Adresa: Floreasca Business Park, Calea Floreasca 169A, Corp B, parter, cod poștal 014459, sector 1, București, Tel: 037 257 9000, Fax: 037 160 0326

Soluții terapeutice adresate nevoilor individuale ale pacienților



Mylan

Better Health
for a Better World

nano
LIPANTIL® 145mg
FENOFIBRAT

TWICOR
Rosuvastatină/Ezetimib

OMACOR®
84% EPA/DHA

Physiotens®
MOXONIDIN

TARKA® 2mg/180mg
2mg/240mg
4mg/240mg
trandolapril / verapamil RR

Gopten®
trandolapril

Isoptin®RR
verapamil cu eliberare prelungită

olicard® 40
retard
Isosorbid 5-mononitrat

Rytmonorm®

