



Revista **Rezidentului** nr. 18/2021

În spatele fiecărui medic de succes se află un rezident grozav

Prezentări de caz

Știați că?...

Punere la punct...



COLECTIVUL DE REDACȚIE

Editor

Prof. Dr. Dana Pop

Colectiv de Redacție

Prof. Dr. Dumitru Zdrengea

Prof. Dr. Lucian Petrescu

Prof. Dr. Antoniu Petriș

Prof. Dr. Mircea-Ioachim Popescu

Conf. Dr. Anca Farcaș

Dr. Ruxandra Beyer

Șef Lucrări Dr. Mirela Stoia

Șef Lucrări Dr. Radu Roșu

Conf. Dr. Cristian Stătescu

Asist. univ. Dr. Rodica Dan

Asist. univ. Dr. Carmen Pleșoianu

Asist. univ. Dr. Gabriel Gușetu

Asist. univ. Dr. Gabriel Cismaru

Asist. univ. Dr. Alexandra Dădârlat-Pop

ISSN 2392 – 7453

ISSN-L 2392 – 7453

Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca



CUPRINS

Miocardita acută idiopatică – abordare diagnostică și terapeutică	4
Tratamentul dislipidemiei aterogene raportat la non-HDL Cholesterol	8
Momentul optim al revascularizării miocardice intervenționale la o gravidă cu STEMI postero-inferior și stop cardio-respirator resuscitat	12
Cardiomiopatie - insuficiență cardiacă, un puzzle cu o singură soluție – terapia medicală optimă	15
Actualități în terapia anticoagulantă	20
Știați că?...	30

Miocardita acută idiopatică – abordare diagnostică și terapeutică

¹ Institutul Inimii de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Niculae Stăncioiu”, Cluj-Napoca

² Departamentul 5 – Medicină Internă, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

³ Secția Cardiologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Cluj-Napoca

Medic rezident: Dr. Irina Maria Faur¹

Coordonator: Conferențiar Dr. Anca Daniela Farcaș^{2,3}

Prezentarea cazului

Expunem cazul unei paciente în vârstă de 36 ani, din mediul rural, care se prezintă în serviciul de urgență acuzând astenie, fatigabilitate extremă, dispnee la efort minim, dureri de intensitate mare în etajul abdominal superior, grețuri și vărsături alimentare.

Nu prezintă antecedente heredocolaterale sau personale patologice notabile, iar condițiile de viață sunt corespunzătoare. Ca ocupație, pacienta este lucrător la o fermă de bovine. Neagă consumul de medicamente și toxice.

Boala actuală a debutat brusc, cu 10 zile anterior prezentării curente, prin grețuri, vărsături alimentare și dureri abdominale aparent fără factor alimentar precipitant. Pacienta s-a prezentat în ambulatoriul de gastroenterologie, recomandându-i-se tratament la domiciliu cu inhibitor de pompă de protoni, antispastic și hepatoprotector. La prezentarea actuală, simptomatologiei preexistente i se asociază astenie, fatigabilitate și dispnee la efort minim.

Obiectiv, pacienta este afebrilă, cu stare generală alterată, diaforeză și edeme perimaleolare bilaterale. Respirator, se evidențiază tahipnee, murmur vezicular diminuat bazal bilateral cu raluri subcrepitante în 1/3 medie bilateral, $SpO_2 = 96\%$ în aerul ambiental. Cardiovascular, se obiectivează tahicardie cu zgomote cardiace ritmice, suflu holosistolic de grad III/VI decelabil în focarul mitral și tricuspoid și tensiune arterială de 170/140 mmHg. Se decelează hepatomegalie cu sensibilitate dureroasă la palparea profundă a etajului abdominal superior, fără semne de iritație peritoneală.

Se conturează suspiciunea clinică de insuficiență cardiacă acută (ICA). Pentru confirmarea diagnosticului și pentru evidențierea factorului precipitant se efectuează multiple investigații paraclinice. În primul rând, se măsoară nivelul plasmatic al peptidelor natriuretice pentru a diferenția între dispneea de origine cardiacă și cea de alte etiologii. În paralel, se analizează și alți markeri serologici, precum enzimele de necroză miocardică, D-dimeri, probe hepatice, renale, ionogramă, glicemie, hemoleucogramă și hormoni tiroidieni și se realizează explorări imagistice.

Biologic, se identifică NT-proBNP = 7752 pg/ml, hs-cTnI = 40,4 ng/l inițial și 45 ng/l la o oră, hs-CRP = 6,45 mg/l, ALAT = 217 U/l, ASAT = 119 U/l, gama GT = 55 U/l, rt-PCR

COVID19 negativ. Menționăm că pacienta a fost vaccinată cu schema completă împotriva SARS-COV-2 cu 2 luni anterior prezentării.

Electrocardiograma (fig. 1) relevă ritm sinusal cu alură de 120/minut, ax QRS intermediar și hipertrofie ventriculară stângă.

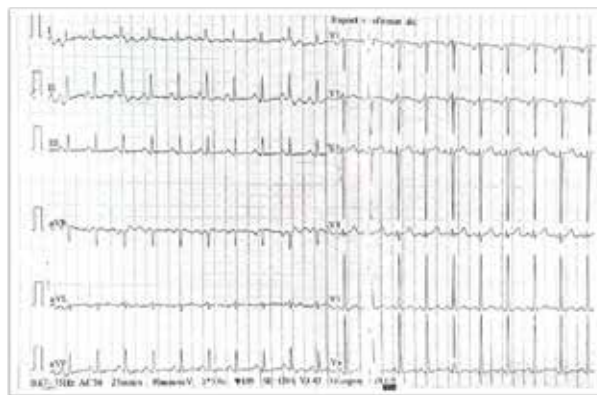


Fig. 1. Electrocardiograma: tahicardie sinusală, hipertrofie ventriculară stângă

Radiografia toracică descrie voalarea sinusului costo-diafragmatic bilateral, cu aspect de colecție pleurală în cantitate mică, accentuarea desenului pulmonar bilateral, prin mecanism vascular, cu aspect de hipertensiune pulmonară grad I, fără focare de condensare.

Spre deosebire de examinările precedente, **ecocardiografia** este o metodă diagnostică a insuficienței cardiace. La această pacientă se decelează cavități stângi dilatate, hipokinezie difuză, mai exprimată la nivel septal, cu funcție sistolică depreciată cu fracție de ejeție de 35%, regurgitare mitrală și tricuspidiană severă, cu hipertensiune pulmonară moderată și colecție pericardică circumferențială în cantitate mică (fig. 2).

Se stabilește astfel diagnosticul de insuficiență cardiacă acută cu fracție de ejeție redusă.

Abordarea unui pacient cu insuficiență cardiacă acută se desfășoară etapizat. În primul rând, în prezența șocului cardiogen sau a insuficienței respiratorii acute, se inițiază de urgență terapia de suport circulator sau ventilator, după caz. Concomitent, se încearcă identificarea coexistenței

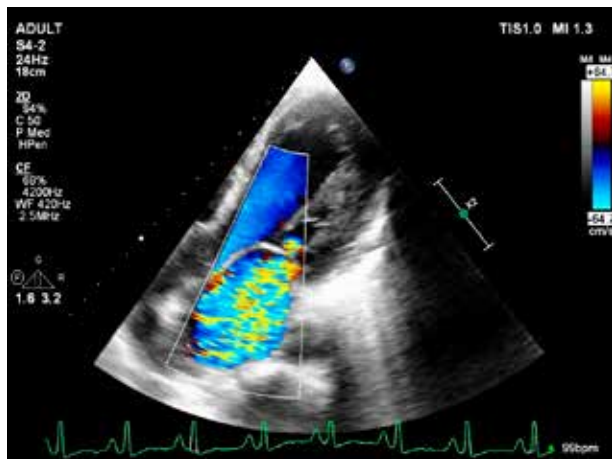


Fig. 2. Ecocardiografia transtoracică incidentă apical 5 camere, mod Doppler color: regurgitare mitrală severă

unei patologii clinice amenințătoare de viață sau a unor factori precipitanți care necesită tratament de urgență (sindrom coronarian acut, hipertensiune, aritmie, cauze mecanice, embolie pulmonară).

Obiectivele terapeutice în cazul de față sunt: ameliorarea simptomatologiei, inițierea și titrarea terapiei farmacologice modificatoare de boală și optimizarea tensiunii arteriale, în paralel cu identificarea etiologiei decompensării cardiace.

În prima zi de spitalizare, s-a administrat **tratament** cu nitroglicerină și furosemid intravenos. După stabilizare, s-a introdus în planul terapeutic perindopril, carvedilol și spironolactonă. Ulterior, s-a decis sistarea inhibitorului de enzimă de conversie (IECA) și inițierea inhibitorului de neprilizină/receptor de angiotensină (ARNI) după 36 ore necesare wash-out-ului IECA.

Majoritatea factorilor de risc pentru decompensarea cardiacă au fost excluși anamnestice și prin examinările paraclinice (serologie, radiografie toracică, ECG, ecocardiografie). AngioCT-ul coronarian nu evidențiază prezența unor leziuni coronariene, iar examinarea Holter ECG pe 24 de ore nu decelază tulburări de ritm sau conducere.

În continuare, s-a pus problema unei miocardite infecțioase, luând în considerare și mediul ocupațional al pacientei, prin contaminarea posibilă de la bovine sau alți vectori biologici.

Având în vedere asocierea manifestărilor gastrointestinale, se solicită în primul rând **consult gastroenterologic**. La ecografia abdominală se evidențiază hepatomegalie cu aspect de ficat de stază, edem al veziculei biliare, ascită în cantitate mică și colecție pleurală bilaterală. Se recomandă continuarea tratamentului hepatoprotector și se efectuează investigații biologice care exclud o posibilă hepatită virală.

În paralel, se efectuează serologie pentru alți agenți infecțioși care pot asocia manifestări cardiace și gastrointestinale, fără decelarea unei infecții acute. De asemenea, urocultura, coprocultura și examenul coproparazitologic au fost negative.

Pentru investigarea suspiciunii de miocardită, s-a efectuat **IRM cardiac**, care descrie aspect de cardiomiopatie dilatativă post-miocardită, cu VS dilatat, cu tulburări de cinetică segmentară cu funcția sistolică globală ușor alterată (FEVS = 47%), cu arii de captare tardivă de contrast subepicardică la nivelul peretelui infero-septal și lateral, cu semnificație de fibroză miocardică post-miocardită (fig. 3 și 4).



Fig. 3. Rezonanță magnetică cardiacă, secvență PSIR, secțiune sagitală: captare tardivă de contrast subepicardică la nivelul peretelui septal și infero-lateral, cu semnificație de fibroză miocardică post-miocardită

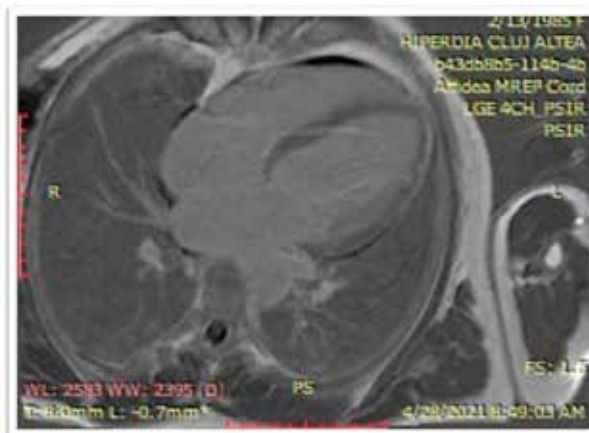


Fig. 4. Rezonanță magnetică cardiacă, secvență PSIR, secțiune axială: captare tardivă de contrast subepicardică la nivelul peretelui septal și infero-lateral, cu semnificație de fibroză miocardică post-miocardită

Deoarece nu s-a identificat o etiologie infecțioasă a miocarditei, s-au efectuat și dozări imunologice, însă în urma **consultului reumatologic** s-a concluzionat că nu sunt suficiente elemente pentru susținerea diagnosticului de colagenoză.

Pacienta a fost externată ameliorată, cu **diagnosticile** de:

Cardiomiopatie dilatativă post-miocardită
Insuficiență mitrală severă
Insuficiență tricuspidiană severă
Hipertensiune arterială pulmonară secundară moderată
Hipertensiune arterială esențială stadiul III cu risc adițional înalt
Insuficiență cardiacă acută congestivă

Se fac recomandări igienico-dietetice și farmacologice:

Sacubitril/Valsartan 49/51 mg 1-0-1
Furosemid 40 mg 1-1/2-0
Carvedilol 25 mg 1-0-1
Spironolactonă 50 mg 1-0-0
Rilmenidină 1 mg 1-0-1
Metamizol 500 mg la nevoie, în caz de dureri
Drotaverină 40 mg, la nevoie, în caz de dureri abdominale
Pantoprazol 40 mg 1-0-0 la nevoie

Evoluția pacientei a fost favorabilă. La 2 săptămâni de la externare se decelează ameliorarea tulburărilor de cinetică, creșterea fracției de ejeție la > 45%, ameliorarea regurgitărilor valvulare și scăderea peptidelor natriuretice. Valorile tensionale se normalizează și se sistează tratamentul cu rilmenidină.

La controlul de 2 luni, pacienta se prezintă cu ameliorare clinică și ecocardiografică (fig. 5) semnificativă. Se optimizează doza de sacubitril/valsartan și se sistează administrarea diureticului, având în vedere remiterea completă a semnelor de congestie.



Fig. 5. Ecocardiografia transtoracică la controlul de 2 luni, incidentă apical 4 camere, mod Doppler color: regurgitare mitrală semnificativ ameliorată comparativ cu ecocardiografia la internare (fig. 2)

Particularitatea cazului constă în diagnosticul insuficienței cardiace acute la o pacientă tânără, fără comorbidități, apărută pe fondul unei miocardite.

Cu toate că nu s-a identificat etiologia miocarditei, pacienta a evoluat favorabil sub tratamentul insuficienței cardiace, cu remiterea semnificativă a simptomatologiei și modificărilor paraclinice într-un interval scurt de timp.

S-a considerat oportună inițierea precoce a sacubitril/valsartan deoarece pacienta îndeplinea criteriile folosite în trialurile clinice care au studiat acest tratament la pacienții

stabilizați după decompensare cardiacă acută.

Discuții

Insuficiența cardiacă acută poate apărea de novo sau poate fi o decompensare a unei insuficiențe cardiace cronice [1]. Concomitent cu administrarea tratamentului, este foarte importantă depistarea cauzei decompensării cardiace.

IECA, betablocantele și antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi sunt antagoniști neuroumoral care au dovedit îmbunătățirea supraviețuirii la pacienții cu IC-FER. Aceste clase terapeutice sunt recomandate de Ghidul ESC de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace din 2016 pentru tratamentul tuturor acestor pacienți, în absența contraindicațiilor sau intoleranței.

Același ghid recomandă inhibitorul neprilisinei și al receptorilor angiotensinei (ARNI) ca înlocuitor al IECA pentru reducerea riscului de spitalizare și deces la pacienți cu IC-FER ce rămân simptomatici sub tratament optimal cu IECA, beta-blocant și un ARM [2].

Noul Ghid ESC de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace, apărut în 2021, specifică posibilitatea inițierii tratamentului cu ARNI de novo, la pacienți care nu au urmat în prealabil tratament cu IECA sau sartan (recomandare de clasă IIb, nivel de evidență B) [3].

Neprilisina este enzima care produce degradarea peptidelor natriuretice la produși inactivi, diminuând astfel efectele benefice ale acestora în insuficiența cardiacă. De aceea, inhibarea neprilisinei a devenit o țintă promițătoare în tratamentul insuficienței cardiace. Cu toate acestea, s-a constatat că neprilisina contribuie de asemenea la scindarea angiotensinei II, iar inhibiția singulară a neprilisinei ar duce la creșterea nivelurilor angiotensinei II. Așadar, pentru a contracara acest efect nefavorabil, soluția a fost asocierea la sacubitril a unui blocant al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), valsartanul [4].

Aceste clase farmacologice trebuie folosite în asociere cu diuretice la pacienții simptomatici sau cu semne de congestie [3].

În studiul PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan a fost comparat cu enalapril la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă, tratați cu inhibitori ai SRAA și beta-blocant în doze stabilizate de cel puțin 4 săptămâni. La acești pacienți, ARNI a demonstrat o scădere cu 20% a mortalității cardiovasculare și a spitalizărilor cauzate de IC, comparativ cu enalaprilul, cu siguranță și tolerabilitate similare acestuia [5].

Alte studii au demonstrat îmbunătățirea calității vieții la 8 luni de tratament (analiză secundară PARADIGM-HF), precum și revers-remodelare cardiacă la 12 luni de tratament cu sacubitril/valsartan (PROVE-HF) [6, 7].

În mod firesc, a urmat întrebarea: terapia cu ARNI este eficientă și sigură și la pacienții spitalizați pentru IC acută decompensată?

Răspunsul favorabil a venit în urma trialurilor PIONEER-HF și TRANSITION, primele trialuri randomizate care au inclus pacienți cu ICA de novo. Ambele au demonstrat că

inițierea precoce a sacubitril/valsartan la acești pacienți este o alegere fezabilă [8, 9].

Studiul PIONEER-HF a demonstrat că inițierea ARNI după stabilizarea hemodinamică la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată a condus la o scădere mai importantă a NT-proBNP față de cei tratați cu enalapril, diferența fiind evidentă din prima săptămână de tratament. De asemenea, s-a demonstrat că inițierea precoce, intraspitalicească a ARNI este superioară prin reducerea ratei de respitalizare pentru IC la 8 săptămâni comparativ cu enalapril. Nu au existat diferențe semnificative între cele 2 terapii în ceea ce privește efectele adverse (insuficiență renală, hiperpotasemie, hipotensiune simptomatică, angioedem). Pacienții au fost înrolați în medie la aproximativ 3 zile de la momentul prezentării în spital [8].

Studiul TRANSITION a urmărit tolerabilitatea ARNI la pacienți post ICA decompensată, comparând inițierea intraspitalicească a tratamentului cu inițierea post-externare. Pacienții au fost randomizați în studiu la 1 zi după stabilizarea hemodinamică. Obiectivul primar a fost determinarea proporției de pacienți care a atins doza țintă de 97/103 de două ori pe zi la 10 săptămâni de la inițiere, aceasta fiind obținută la 48% din pacienți.

Predictorii succesului în titrarea dozei au fost:

- Vârsta mai tânără
- IC de novo
- Funcția renală intactă
- Tensiunea arterială sistolică normală sau crescută
- Absența fibrilației atriale
- Doza inițială de sacubitril/valsartan de 49/51 bid

Tolerabilitatea ARNI, măsurată prin atingerea dozei țintă la 10 săptămâni, a fost comparabilă indiferent de momentul inițierii (precoce după stabilizare sau post-externare) [9].

În concluzie, spitalizarea pentru ICA reprezintă momentul oportun pentru inițierea și titrarea terapiei cu ARNI în vederea îmbunătățirii prognosticului pe termen scurt și lung.

Referințe

1. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AN, Sliwa K, et al. Acute heart failure. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6: 16. doi: org/10.1038/s41572-020-0151-7
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016; 37: 2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 00: 1-128. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
4. McMurray JJ. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. Eur J Heart Fail. 2015; 17(3): 242-247. doi: 10.1002/ejhf.250. PMID: 25756942
5. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371(11): 993-1004. doi: 10.1056/NEJMoat1409077. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25176015

6. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, Desai AS, Packer M, Zile MR, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. JAMA Cardiol. 2018; 3(6): 498-505. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0398. PMID: 29617523; PMCID: PMC6128510

7. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, Felker M, Maisel AS, McCague K, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JAMA. 2019; 322(11): 1085-1095. doi:10.1001/jama.2019.12821

8. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore A, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med. 2019; 380: 539-548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851

9. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al; TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2019; 21(8): 998-1007. doi: 10.1002/ejhf.1498. Epub 2019 May 27. PMID: 31134724

Tratamentul dislipidemiei aterogene raportat la non-HDL Colesterol

UMF „Victor Babeș” Timișoara

Medic rezident: Dr. Miruna Corbu

Coordonator: Prof. Dr. Simona Ruxanda Drăgan

Prezentăm cazul unui pacient, în vârstă de 71 ani, pensionar (fost inginer agricol), fumător, consumator ocazional de alcool, cu numeroși factori de risc cardiovascular prezenți (vârstă, sex masculin, dislipidemie, obezitate abdominală, hipertensiune arterială (HTA), diabet zaharat (DZ)), admis în clinica noastră pentru următoarele acuze subiective: dispnee însoțită de fatigabilitate la efort moderat, valori tensionale necontrolate sub tratament cronic – simptomatologie debutată de aproximativ 2 luni.

Anamnestice, pacientul neagă prezența factorilor ereditari pentru bolile cardiovasculare, iar din antecedentele personale patologice aflăm că pacientul este cunoscut cu HTA esențială gradul 3 din 2001 și DZ tip 2 tratat cu ADO din 2005. În evoluție, bărbatul a prezentat, în anul 2014, un IM antero-septal, pentru care s-a montat un stent MultiLink 2.5/18 mm la nivelul ADA, în anul 2015 a suferit un accident vascular cerebral (AVC) sylvian stâng, iar în anul 2018 a fost diagnosticat cu fibrilație atrială permanentă, regurgitare mitrală degenerativă grad II și dislipidemie.

La prezentare, pacientul se afla sub tratament cronic cu: bisoprolol 5 mg ½ cp/zi, ramipril 10 mg 1 cp/zi, amlodipină 5 mg 1 cp/zi, furosemid 40 mg 1 cp/zi, rosuvastatină 10 mg 1 cp/zi, acenocumarol 4 mg ½ cp/zi și metformin 1000 mg 2 x 1 cp/zi.

Examenul obiectiv pe aparate și sisteme la internare a evidențiat patologic: stare generală ușor influențată, supraponderalitate (IMC = 29,39 kg/m²); la nivelul aparatului respirator: MV ușor înăspriț bazal bilateral, SpO₂ = 93% în aerul ambiental; la nivelul aparatului cardiovascular: zgomote cardiace aritmice, suflu sistolic în focarul mitral grad II, deficit de puls, pulsuri periferice prezente, fără edeme declive, TA 170/90 mmHg, FC 85 bpm; iar la nivelul aparatului uro-genital: nicturie (~3 x/noapte).

În urma examinării pacientului, se formulează **diagnosticele de etapă**, și anume: boală coronariană bivasculară, IM vechi antero-septal, revascularizare prin PTCA cu stent pe ADA, HTA esențială grad 3 cu risc cardiovascular foarte înalt, fibrilație atrială permanentă cu alură ventriculară medie, insuficiență cardiacă NYHA II, regurgitare mitrală grad II degenerativă, AVC ischemic sechelar, DZ tip 2 în tratament cu antidiabetice orale, dislipidemie în tratament cu statină.

Electrocardiograma efectuată la internarea pacientului evidențiază: ritm neregulat, fibrilație atrială cu alură

ventriculară medie, ax electric QRS deviat la stânga, hemibloc stâng anterior, AV 85 bpm, subdenivelare ST în DI, unda T negativă în DI și aVL, aspect QS în V1-V3, R amputat în V4, V5 (Fig. 1).



Fig. 1. Electrocardiograma la internare

Fiind vorba despre un pacient cu fibrilație atrială, conform recomandărilor ghidurilor actuale ale Societății Europene de Cardiologie, se calculează scorul CHA₂DS₂-VASc = 6, precum și scorul HAS-BLED = 2 (Tabelele I, II).

Tabelul I. Scorul CHA₂DS₂-VASc (evaluarea riscului de tromboză)

Factor de risc	Scor
Insuficiență cardiacă congestivă / Disfuncție VS	1
HTA	1
Vârstă ≥ 75	2
Diabet zaharat	1
AVC/ accident ischemic tranzitor/ tromboembolism	2
Boală vasculară	1
Vârstă de 65-74 ani	1
Sex feminin	1
Scor maxim	9

Tabelul II. Scorul HAS-BLED (în corelație cu riscul de hemoragii)

Factor de risc	Puncte acordate
HTA	1
Funcție renală sau hepatică anormală (1 punct fiecare)	1 sau 2
AVC	1
Hemoragie	1
Valori INR anormale	1
Vârstă (>65 ani)	1
Consum de droguri sau alcool (1 punct fiecare)	1 sau 2
Scor maxim	9 puncte

Probele biologice la internare evidențiază patologic: anemie normocitară formă ușoară (Hb 11,2 mg/dl), alterarea funcției renale (creatinină serică 1,82 mg/dl, RFG = 36,9 ml/min/1,73 m², microalbuminurie 300 mOsm/l), ușoară hiperpotasemie (Kseric 5,1 mmol/l), hiperglicemie (glicemie 170 mg/dl), cu o valoare a HbA1c de 7,3%; dislipidemie mixtă (CT169 mg/dl; LDLc 76 mg/dl; HDLc 32 mg/dl; TGL 187 mg/dl; cu o valoare calculată a non-HDLc de 137 mg/dl, conform formulei ghidului ESC Non-HDL-c = CT-HDL-c).

Ecografia abdominală relevă prezența steatozei hepatice moderate și o prostată ușor mărită de volum 42/56 mm.

În completarea bilanțului paraclinic, se realizează și o **radiografie toracică** care decelează următoarele: cardiomegalie globală, buton aortic accentuat, hiluri pulmonare accentuate de tip vascular și scleroemfizem pulmonar difuz.

Având în vedere valorile tensionale necontrolate sub tratamentul antihipertensiv cronic, se decide efectuarea unei **monitorizări ambulatorii a tensiunii arteriale**, timp de 24 ore. În urma acesteia s-a putut observa că TAmidie/24 h a fost de 141/83 mmHg, iar indexul de dipping a fost de 8,9%, relevant pentru un profil non-dipper, cu o ușoară hipertensiune arterială nocturnă (TA_{medi nocturna} 133/77 mmHg).

Ecocardiografia transtoracică (ETT) efectuată prezintă următoarele concluzii: hipertrofie ventriculară stângă concentrică (SIV 1,3 cm; PPVS 1,25 cm) secundară presiunilor intracardiace și a presarcinii crescute, ectazie de Ao ascendentă (Aoasc 4,3 cm), AS dilatat (AS 5,34 cm), VD ușor mărit, dar fără semnificație patologică (VD 3,14 cm), iar fracția de ejeție a VS este intermediară (FEVS 48%), FS 27%. Din punct de vedere valvular, se remarcă minime regurgități (regurgitare mitrală degenerativă grad 2, regurgitare tricuspidiană funcțională grad 1) (Fig. 2).



Fig. 2. Ecocardiografie transtoracică – secțiune 4 camere – regurgitare mitrală gradul 2

Istoricul personal patologic al pacientului, precum și existența modificărilor cardiace morfologice (manifestate prin prezența HVS concentrice și dilatarea AS), dar și funcționale (manifestate prin FiA, care prin ineficiența contracției atriale aduce contribuții negative asupra hemodinamicii și consumului de O₂ miocardic) ne sugerează posibila afectare coronariană. În continuare, prin ecocardiografia speckle tracking, s-au evidențiat tulburări de cinetică parietală (fig. 3, 4): GLS -7,7%, cu o afectare severă a cineticii parietale la nivel antero-septal (Fig. 3), secundară IM vechi, însă neexcluzând progresia afectării

coronariene (luând în considerare că ultima coronarografie a fost efectuată în anul 2014, a fost recomandată o reinvestigare angiografică a pacientului).

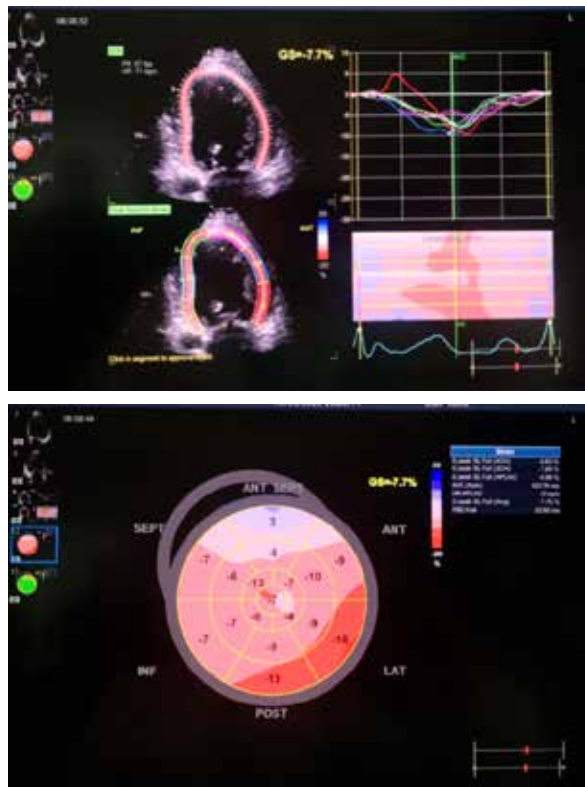


Fig. 3. Ecocardiografie speckle tracking – modificări de cinetică parietală preponderent antero-septal

Reevaluarea **angiocoronarografică** efectuată în octombrie 2020 a evidențiat: sistem coronarian dominant drept, cu stenoze seriate ACD de la debutul segmentului vertical și până la crux cordis. Trunchi ACS fără leziuni semnificative, stent patent la nivelul LAD mediu, stenoză 40% la nivelul diagonalei I în porțiunea proximală, stenoză 30% pe ramul intermediar, stenoză 40-50% pe ACxostal și 60-70% pe ACxmediu (Fig. 4).



Fig. 4. Angiocoronarografie – reevaluare octombrie 2020 – leziuni multiple stenozante și stent patent prezent la nivel LAD mediu

Coroborând datele anamnestice, investigațiile paraclinice și imagistice, s-a stabilit **diagnosticul principal la externare** de hipertensiune arterială esențială grad 3 stadiul III cu risc cardiovascular foarte înalt. Se conturează următoarele **diagnostice secundare**: boală coronariană bivasculară, infarct miocardic antero-septal vechi, PTCA cu implant de stent pe ADA (2014); fibrilație atrială

permanentă cu alură ventriculară medie CHA2DS2-VASc = 6 HAS-BLED = 2; ectazie de aortă ascendentă; cardiomiopatie dilatativă ischemică secundară; regurgitare mitrală degenerativă grad II; insuficiență cardiacă NYHA II cu fracție de ejeție intermediară (FEVS 48%); accident vascular cerebral sylvian stâng (2015); diabet zaharat tip 2 tratat cu ADO dezechilibrat metabolic; boală cronică de rinichi G3b A2 KDIGO; anemie normocitară formă ușoară; steatoză hepatică medie; bronhopneumopatie cronică obstructivă stadiul IIB GOLD; dislipidemie mixtă sub tratament cu statină și fibrat; tratament anticoagulant oral cronic.

Evoluția clinică favorabilă și prelungirea duratei de viață a pacientului se poate realiza numai prin evaluarea multidisciplinară periodică (cardiologică, nefrologică, diabetologică, neurologică și pneumologică) și prin urmare a tratamentului cronic recomandat, precum și prin respectarea recomandărilor legate de schimbarea stilului de viață. Individualizarea tratamentului antihipertensiv și controlul valorilor glicemice pot încetini progresia insuficienței renale cronice și preveni apariția eventualelor evenimente cardiovasculare acute majore (infarct miocardic, accident vascular cerebral, disecție de aortă). De asemenea, renunțarea la fumat ar aduce beneficii reale în îmbunătățirea funcției cardiace și în încetinirea progresiei afecțiunii pulmonare cronice.

Principii terapeutice. Tratamentul pacientului este strict individualizat și urmărește reducerea riscului de evenimente cardio-vasculare pe termen mediu-lung și limitarea progresiei bolii prin depistarea și controlul factorilor de risc modificabili.

- Măsurile adresate stilului de viață vizează:
- Controlul HTA cu ținta TAS 130/80 mmHg dar nu < 120 mmHg;
- Controlul dislipidemiei cu ținta LDL-c < 55 mg/dl, Non-HDL-c < 85 mg/dl și TGL < 150 mg/dl;
- Controlul DZ cu ținta Hb A1c < 7%;
- Interzicerea fumatului și consumului de alcool;
- Combaterea obezității prin scădere ponderală treptată, având ca țintă IMC 20-25 kg/m², circumferința abdominală < 94 cm;
- Combaterea sedentarismului prin exerciții fizice în limita toleranței, în mod regulat;
- Dieta echilibrată, hipolipidică, hipoglucidică, hipocalorică;
- Evitarea stresului și emoțiilor puternice.

Tratamentul farmacologic adresat HTA, comorbidităților și prevenirii complicațiilor a fost:

- adresat controlului oscilațiilor TA prin creșterea dozei

de amlodipină 10 mg 0-0-1, asociat cu moxonidină 0,4 mg 1-0-0;

- adresat FiA (s-a urmărit menținerea AV medii în repaus, prevenirea riscului emboligen asociat FiA prin menținerea INR la valori 2-3): BBcardioselectiv bisoprolol 5 mg 1-0-0, apixaban 2,5 mg 1-0-1, aspirină 75 mg 0-1-0; s-a evaluat riscul de accidente tromboembolice CHA2DS2-VASc = 6; s-a evaluat riscul de sângerare HAS-BLED = 2;

- adresat insuficienței cardiace: furosemid 40 mg 1-0-0;

- adresat sindromului metabolic: controlul dislipidemiei (propunându-ne ca țintă valorile LDL < 55 mg/dl, TGL < 150 mg/dl, non-HDLc < 85 mg/dl) și ameliorarea efectelor secundare asocierii medicației hipolipemiante (urmărind ca valoarea CK să nu depășească 170 U/l): atorvastatină 20 mg 0-0-1, fenofibrat 145 mg 1-0-0;

- adresat controlului valorilor glicemice (în vederea menținerii HbA1c < 7%): sitagliptină 100 mg 1-0-0; dapagliflozină 10 mg 0-1-0;

- adresat aparatului respirator: budesonid/formoterol 160/4,5 mg 2 x 1 puff/zi.

Particularitatea cazului este dată de persistența dislipidemiei mixte, sub tratament hipolipemiant cronic, la un pacient cu stil de viață dezordonat, cunoscut coronarian, hipertensiv, diabetic. Riscul apariției unui nou eveniment cardiovascular acut este extrem de ridicat în acest caz. Pe lângă valorile crescute ale lipidelor plasmatic, valoarea calculată a non-HDL colesterolului este cel mai bun predictor al riscului producerii unui eveniment cardiovascular pe termen lung. În acest context patologic, încetinirea progresiei aterosclerozei coronariene este esențială și se poate realiza numai prin ajustarea tratamentului hipolipemiant (asocierea fibratului la statina existentă), prin modificarea stilului de viață (oprirea fumatului, consumului de alcool, respectarea unui regim alimentar de scădere ponderală) și prin controlul evoluției patologiilor asociate.

Discuții. Ghidurile actuale ale Societăților Europene și Americane de Cardiologie, au introdus relativ recent un nou indicator al estimării riscului cardiovascular, ca o alternativă la valoarea LDL-c, care poate fi potențial inexactă. Non-HDL colesterolul este calculat ca fiind diferența dintre valoarea colesterolului seric total (CT) și valoarea fracțiunii sale cu densitate crescută (HDLc) și reprezintă o măsură a colesterolului total transportat de către particulele aterogene ApoB, inclusiv de către particulele trigliceridice bogate în VLDL (fracțiuni lipoproteice cu densitate foarte mică) și resturile acestora ^[1, 2].

Măsurarea non-HDL-c este recomandată în principal pacienților obezi, diabetici, care prezintă valori foarte crescute ale trigliceridelor serice sau valori reduse ale LDL-c ^[1] (Fig. 5).

Evaluarea non-HDL-C este recomandată pentru evaluarea riscului, în special la persoanele cu niveluri crescute de TG, diabet, obezitate sau niveluri foarte scăzute de LDL-C.

I

C

Fig. 5. Recomandare ghid ESC pentru dozarea lipidelor plasmatic în vederea estimării riscului cardiovascular (adaptat după ^[1])

Conform recomandărilor în vigoare, valoarea țintă a non-HDL-c ar trebui să fie cu 0,8 mmol/l (30 mg/dl) mai mare decât valoarea țintă a LDL-c, raportat la riscul cardiovascular al pacientului. Așadar, valoarea non-HDL-c trebuie să fie mai < 2,2 mmol/l (85 mg/dl), < 2,6 mmol/l (100 mg/dl), respectiv < 3,4 mmol/l (130 mg/dl) în funcție de riscul CV foarte înalt, înalt sau moderat ^[1,3].

Efectele proaterogene ale lipoproteinelor ApoB se bazează în mare măsură pe dezvoltarea și progresia plăcilor de aterom ^[4], iar cea mai bună metodă de cuantificare a lipoproteinelor aterogene este prin calcularea non-HDL-c. Din acest motiv, și în cazul prezentat a fost aleasă completarea tabloului lipic cu valoarea calculată a non-HDL-c, având în vedere că pacientul prezenta criteriile patologice recomandate.

Reducerea cantității lipoproteinelor ApoB și implicit a non-HDL-c prin terapie hipolipemiantă și prin modificarea stilului de viață determină reducerea efectului aterogen, astfel reducându-se și riscul de mortalitate cardiovasculară.

Concluzii. Dislipidemia aterogenă a fost unanim acceptată ca fiind una dintre principalele cauze de producere a fenomenelor cardiovasculare acute, iar încetinirea progresiei acesteia trebuie să reprezinte un deziderat al tandemului medic-pacient. Abordarea terapeutică trebuie să cuprindă atât tratament medicamentos hipolipemiant, cât și recomandări legate de schimbarea stilului de viață, ambele individualizate în funcție de necesitățile pacientului.

Bibliografie

1. 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. 2020; 41(1): 111-188
2. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J. 2011; 32(11): 1345-1361
3. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, et al. Targets of Statin Therapy: LDL Cholesterol, Non-HDL Cholesterol, and Apolipoprotein B in Type 2 Diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Clin Chem. 2009; 55(3): 473-480
4. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(8): 732-739

Momentul optim al revascularizării miocardice intervenționale la o gravidă cu STEMI postero-inferior și stop cardiorespirator resuscitat

Spitalul Clinic Județean de Urgență Oradea, Clinica de Cardiologie

Medic rezident: Dr. Melinda Lois Creț
Coordonator: Prof. Dr. Mircea Ioachim Popescu

Introducere

Incidența sindroamelor coronariene acute este estimată la 1/16 000 nașteri. Riscul apariției infarctului miocardic acut este de 3-4 ori mai mare în sarcină: STEMI (45%), NSTEMI (55%); acesta crescând semnificativ cu vârsta: 8,8/100 000 nașteri – 30-34 ani, 19/100 000 nașteri – 35-39 ani, 30,2/100 000 nașteri – $\geq$ 40 ani. Rata mortalității materne este cuprinsă între 5,1-37%, iar cea fetală între 12-34%^[1, 2]. Deși majoritatea SCA se produc în cel de-al treilea trimestru sau imediat după naștere, acestea pot apărea în orice moment al sarcinii, în cele mai multe cazuri interesând peretele anterior al VS^[3]. Cele mai frecvente cauze sunt reprezentate de disecția coronariană spontană, ateroscleroză, tromboză coronariană și spasm coronarian (tabelul I)^[4].

Tabelul I. Cauze ale infarctului miocardic în sarcină (adaptat după^[4])

Cauze principale de infarct miocardic în sarcină	Trimestru	Incidență
Disecția coronariană spontană	III/postpartum	43%
Ateroscleroza	În orice moment al sarcinii	27%
Tromboza coronariană	II/postpartum	17%
Spasmul coronarian	III/postpartum	2%

Prezentarea cazului

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 39 de ani, cu factori de risc cardiovascular (HTA preexistentă sarcinii, dislipidemie, obezitate grad III), naștere unică prin secțiune cezariană recentă, care se prezintă în serviciul nostru prin transfer de pe secția de Obstetrică și Ginecologie, acuzând următoarea simptomatologie: durere precordială cu caracter constrictiv, cu iradiere în membrul superior stâng și toracele

posterior, dispnee inspiratorie și transpirații profuze.

Din antecedentele heredo-colaterale menționăm mama cu hipertensiune arterială și diabet zaharat. **Antecedentele personale fiziologice** relevă: menarha la vârsta de 13 ani; cicluri menstruale regulate la interval de 28 de zile; menstruații cu durată de 5 zile; cinci sarcini (trei nașteri: două la termen, soldate cu feți vii cu greutate de 3600 g, respectiv 3200 g, iar cea de a treia la 29 SA, prin secțiune cezariană, soldată cu făt viu de sex feminin, cu greutate de 1500 g, scor Apgar 5/6) și două avorturi. Din punct de vedere al **antecedentelor personale patologice** se remarcă următoarele: HTA preexistentă sarcinii, STEMI postero-inferior clasa Killip I, stop cardiorespirator resuscitat prin fibrilație ventriculară cu tranziție la RS secundar administrării a 4 SEE de 200 J și placenta praevia centrală.

Examenul obiectiv al aparatului cardiovascular a decelat următoarele aspecte: TA = 128/74 mmHg, AV = 84 bpm, zgomote cardiace ritmice, bine bătute, sincrone cu pulsul periferic, fără sufluri patologice decelabile stetacustic. **Examenul aparatului digestiv** a obiectivat un abdomen mult mărit de volum pe seama țesutului adipos în exces, nedureros spontan și la palparea profundă și superficială. **Examenul obiectiv general** relevă obezitate grad III, IMC 44,29 kg/m².

Istoricul bolii: boala actuală debutează brusc, printr-un tablou clinic dominat de durere precordială cu caracter constrictiv, cu iradiere în membrul superior stâng, la o pacientă de 39 de ani, VG IIP, vârstă gestațională 25 de săptămâni, internată în Secția de Obstetrică și Ginecologie a Spitalului Județean de Urgență Satu Mare pentru un episod de metroragie în contextul placentei praevia centrale. Pacienta repetă episodul anginos, după care prezintă SCR prin FIV, cu restabilirea RS secundar administrării a 4 SEE de 200 J.

Electrocardiograma în criză descrie: RS, Ax QRS intermediar, AV = 96 bpm, supradenivelare de segment ST 1-2 mm în DII, DIII, aVF și subdenivelare de segment ST 1-2 mm în V1-V4. Se efectuează angiografia coronariană care decelază boală coronariană bivasculară (ADA, ACD), fără elemente susceptibile pentru o placă instabilă. Având în vedere faptul că angiografic nu există niciun vas cu ocluzie

trombotică sau cu flux TIMI < 3, în contextul episodului de metroragie și al riscului hemoragic semnificativ, se decide în cadrul unei discuții interdisciplinare temporizarea revascularizării miocardice intervenționale.

Se instituie tratamentul medicamentos cu: aspenter 75 mg 1 tb/zi, sortis 80 mg 1 tb/zi, heparină nefracționată pe injectomat cu controlul aPTT. Se decide transferul pacientei în serviciul de Obstetrică și Ginecologie al Maternității din Oradea. Pe parcursul internării, pacienta repetă crizele anginoase tipice, fără a fi decelate însă modificări electrocardiografice. Se instituie tratamentul medicamentos maximal: heparină nefracționată, ulterior HGMM, statine în doză maximală, antihipertensive centrale, antiagregante plachetare în monoterapie, nitrovasodilatatoare pe injectomat, beta-blocante.

Biologic, se remarcă scăderea enzimelor de necroză miocardică în dinamică: de la 2649,3 pg/ml la 343,6 pg/ml.

La vârsta gestațională de 29 de săptămâni se efectuează operația cezariană în scop vital matern, pacienta prezentând un episod de metroragie semnificativă (aproximativ 2000 ml), evoluția postoperatorie fiind favorabilă și soldată cu făt viu de sex feminin, greutate 1450 g, scor Apgar 5/6.

Pacienta a fost evaluată periodic din punct de vedere cardiologic, ulterior fiind transferată în serviciul de Cardiologie al Spitalului Clinic Județean de Urgență Oradea, unde se efectuează următoarele explorări paraclinice:

Electrocardiograma de repaus (figura 1), care decelează ritm sinus, AV = 77 bpm, deviație axială stângă, undă T negativă în derivațiile DI, aVL, V3-V6, subdenivelare de segment ST 0,5-1 mm V3-V4, supradenivelare de segment ST 0,5 mm aVR.



Fig. 1. Electrocardiograma de repaus

Probe biologice care evidențiază trombocitoză ușoară (438 000/mm³), hipoproteinemie (5,8 g/dl), funcție hepatică și renală în limite normale.

Ecocardiografia decelează următoarele: Ao (la inel) = 23 mm, Ao (ascendentă) = 33 mm, deschidere VAo = 16 mm, închidere centrală, AS = 33 mm, VD = 22 mm, SIV = 12 mm, PPVS = 12 mm, VS = 42/36 mm, FEVS = 68%, LVEDV = 118 ml, LVESV = 38 ml, E = 0,50 m/s, e' = 0,07 m/s, E/e' = 7,14.

Se efectuează **angiografia coronariană** (figura 2), care descrie prezența următoarelor leziuni: ADA – stenoză 75% la nivelul segmentului mijlociu, stenoză 80% la nivelul segmentului distal, stenoză 80% DI și două stenozes 80% RI; ACD – stenoză 80% la nivelul IVP. Se implantează

un stent DES la nivelul ADA în segmentul mijlociu, două stenturi DES la nivelul ADA în segmentul distal și un stent DES la nivelul RI cu rezultat angiografic favorabil.



Fig. 2. Angiografia coronariană

Pacienta se externează cu următoarele recomandări la domiciliu:

- **Măsuri non-farmacologice:** regim igienico-dietetic hiposodat, hipolipidic; efort fizic în limita toleranței; scăderea progresivă în greutate; consult cardiologic la 1, 3, 6, 9, 12 luni.
- **Măsuri farmacologice:** Brilique 90 mg 2 cpr/zi, dimineața și seara; aspenter 75 mg 1 cpr/zi, la prânz; sortis 80 mg 1 cpr/zi, seara; controloc 40 mg 1 cpr/zi, dimineața.

Discuții

Infarctul miocardic în sarcină este asociat cu o mortalitate maternă crescută, care a scăzut în ultimul deceniu datorită diagnosticului precoce și a mijloacelor terapeutice intervenționale, angioplastia coronariană transluminală percutanată fiind strategia de reperfuzie de elecție [3].

Cazul clinic expus a reprezentat o provocare în ceea ce privește managementul terapeutic. Efectuarea revascularizării miocardice intervenționale cu instituirea dublei terapii antiagregante plachetare, la o pacientă cu episoade de metroragie în contextul placentei praevia, presupune un risc ridicat de complicații hemoragice asociat continuării administrării dublei terapii antiagregante plachetare în cazul unei nașteri prin secțiune cezariană, situație cu probabilitate înaltă având în vedere riscul crescut de naștere prematură (figurile 3, 4).

Pe de altă parte, o complicație de importanță majoră secundară sistării terapiei antiagregante plachetare în vederea efectuării intervenției chirurgicale o constituie tromboza intrastent, luând în considerare caracteristicile leziunilor decelate coronarografic și prezența sindromului coronarian acut riscul fiind unul înalt (figura 5) [6, 7].

Aspectele descrise anterior au fost atent analizate în cadrul unei echipe multidisciplinare care a decis temporizarea procedurii de revascularizare miocardică intervențională, cu efectuarea intervenției postpartum. Evoluția cazului a fost favorabilă, pacienta fiind externată din serviciul nostru ameliorată din punct de vedere clinic și hemodinamic.

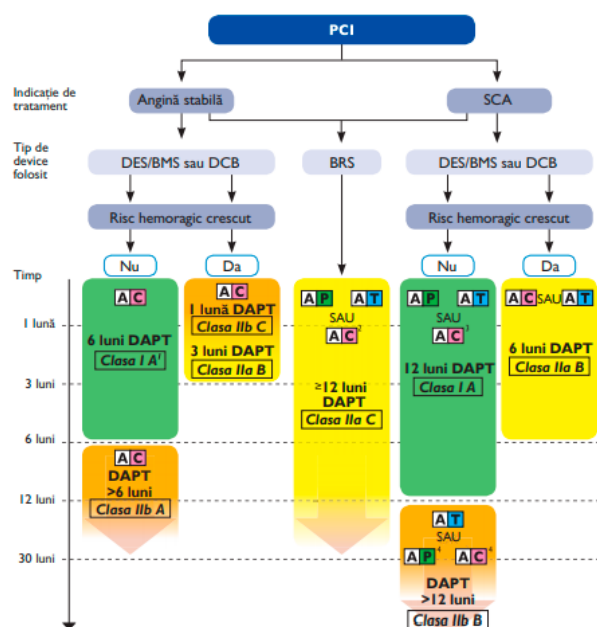


Fig. 3. Dubla terapie antiagregantă plachetară (adaptat după [5])

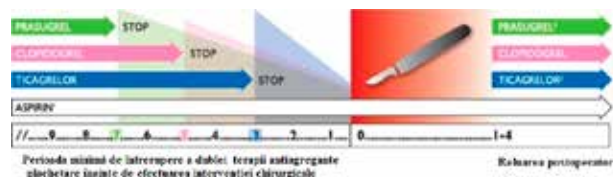


Fig. 4. Sistarea terapiei antiagregante plachetare în cazul efectuării intervențiilor chirurgicale (adaptat după [5])

În concluzie, sarcina reprezintă o condiție care presupune o serie de provocări, atât din punct de vedere al diagnosticului, cât și al managementului STEMI. Această categorie de pacienți necesită o monitorizare atentă, implicarea unei echipe multidisciplinare fiind indispensabilă, infarctul miocardic având un impact important asupra prognosticului matern și fetal [6].

Particularitatea cazului a constat în apariția STEMI la o pacientă gravidă în 25 SA, cu factori de risc cardiovascular (HTA preexistentă sarcinii, dislipidemie, obezitate grad III) și placenta praevia centrală corelată cu un risc crescut de naștere prematură și complicații hemoragice, asocieră care a reprezentat o provocare din punct de vedere terapeutic.

Bibliografie

1. Kealey A. Coronary artery disease and myocardial infarction in pregnancy: a review of epidemiology, diagnosis, and medical and surgical management. *Can J Cardiol.* 2010; 26(6): 185-189
2. Zagrosek-Regitz V, Maas A, & Price S. (2018-12). Ischaemic heart disease in pregnancy. In *ESC CardioMed*. Oxford, UK: Oxford University Press. Retrieved 9 Sep. 2021
3. Edupuganti MM, Ganga V. Acute myocardial infarction in pregnancy: Current diagnosis and management approaches. *Indian Heart J.* 2019; 71(5): 367-374. doi: 10.1016/j.ihj.2019.12.003
4. Edupuganti MM, Hakeem A, Bhatti S, Ganga V. (2020). Acute myocardial infarction in pregnancy: Complex challenges in clinical -

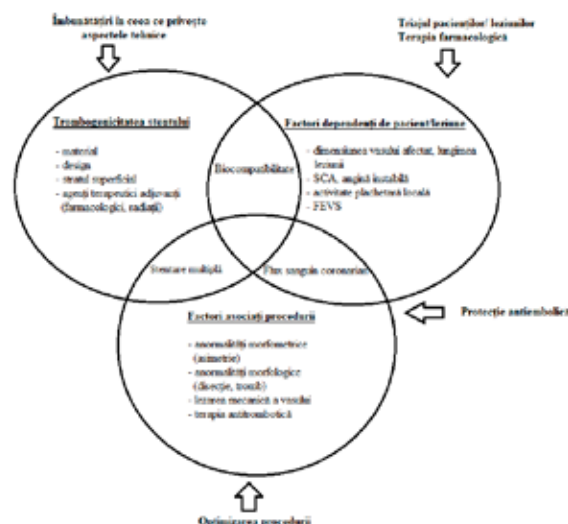


Fig. 5. Factori de risc asociați trombozei intrastent (adaptat după [7])

decision making for the mother and fetus. *IJH Cardiovascular Case Reports (CVCR).* 2019; 3: 98-101. doi: 10.1016/j.ihjccr.2019.12.001

5. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018; 39(3): 213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419

6. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39(2): 119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393

7. Honda Y, Fitzgerald PJ. Stent thrombosis: an issue revisited in a changing world. *Circulation.* 2003; 108(1): 2-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000075929.79964.D8

8. Ismail S, Wong C, Rajan P, Vidovich MI. ST-elevation acute myocardial infarction in pregnancy: 2016 update. *Clin Cardiol.* 2017; 40(6): 399-406. doi: 10.1002/clc.22655

Cardiomiopatie-insuficiență cardiacă, un puzzle cu o singură soluție – terapia medicală optimă

Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca, Clinica Medicală¹

¹ Cardiologie I, spitalul Clinic Județean de Urgență, Cluj-Napoca

² Universitatea de Medicină și Farmacie, „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Medic rezident: Dr. Andra-Maria-Carla Negru¹
Coordonator: Șef Lucrări Dr. Mirela-Anca Stoia^{2,3}

Insuficiența cardiacă (IC) este o patologie de interes actual din cauza creșterii speranței de viață a populației, ceea ce implică creșterea numărului de cazuri și a costurilor de spitalizare a acestor pacienți.

Anamneză

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 78 de ani, gen masculin care se internează prin urgență în secția Cardiologie I a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca (SCJU) pentru dispnee la eforturi medii/mici, agravare progresivă produsă afirmativ în ultimele 3 săptămâni, edeme gambiere membre inferioare bilateral, permanente de circa 2 săptămâni, fatigabilitate, astenie, intercurență respiratorie recentă (test RT PCR COVID 19 negativ la momentul preluării pe secție).

Din documentele medicale ne informăm și aflăm următoarele **antecedente personale patologice** ale pacientului:

- Fibrilație atrială permanentă cu alură ventriculară înaltă
- Proteză aortică prin procedeu TAVI pentru stenoză aortică strânsă (2020)
- Cardiomiopatie dilatativă valvulară și toxică
- Insuficiență mitrală moderată, insuficiență tricuspidiană severă
- Hipertensiune arterială pulmonară (HTP)
- Tromb vechi urechiușă stângă
- Tromboză apicală veche
- Hepatopatie cronică și de stază
- Boală renală cronică
- Boală Parkinson

Din **condițiile de viață și de muncă** reiese ca pacientul este fumător activ și potator, locuiește la oraș, în condiții bune. Se află în tratament la domiciliu cu: apixaban 5 mg/zi, spironolactonă/furosemid 50/20 mg 100/40 mg/zi, furosemid 40 mg 1 tabletă la 2 zile, digoxin 0,125 mg/zi, bisoprolol 10 mg/zi, ramipril 2,5 mg/zi, pantoprazol 40 mg/zi.

La **examenul obiectiv** general găsim un pacient cu stare generală moderat alterată, supraponderal (IMC = 28 kg/m²), iar examenul obiectiv pe aparate relevă ca modificări: murmur vezicular prezent bilateral, diminuat 1/3 inferior plămân stâng, fără raluri supraadăugate, zgomote cardiace tahiaritmice, bine bătute, AV = 110 bpm, cu deficit

de puls periferic 80-85 bpm, suflu sistolic focar mitral și tricuspidian, edeme gambiere bilaterale.

Electrocardiograma (ECG) din urgență (fig. 1) arată un ritm de fibrilație atrială cu alură ventriculară înaltă, ax QRS intermediar (+30 grade), bloc de ramură stângă incomplet (BRS), hipertrofie de ventricul stâng (HVS), tulburări mixte de fază terminală.

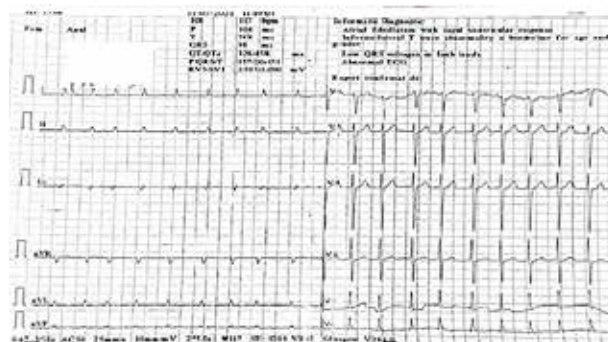


Fig. 1. FiA cu AV înaltă, BRS incomplet, HVS, tulburări mixte de fază terminală

Probele biologice adiționale indică un NT-proBNP mult reacționat > 14000 pg/ml, hs-cTnI la limita superioară a normalului, hipoxemie în urgență, ulterior corectată, sindrom inflamator nespecific cu hiposideremie, alterare ușoară probe hepatice (hipoalbuminemie, retenție biliară) și renale (eRGF 60 ml/kgc/min).

Radiologic se descrie colecție pleurală stângă în cantitate mică, opacitate pulmonară rotund ovalară parahilar în dreapta, care ridică suspiciunea unei leziuni osoase, un cord global mărit, proteză la nivel de aortă ascendentă, desen pulmonar moderat accentuat difuz prin mecanism mixt (fig. 2). Pentru diagnosticul diferențial al opacității pulmonare, la un pacient vârstnic, fumător activ, ulterior pe secție, după stabilizarea și compensarea pacientului, s-a efectuat **CT toracic cu contrast**, care exclude etiologia cariokinetică, aspectul fiind de hamartom (fig. 3).

În continuare, investigațiile imagistice din urgență, **ecocardiografia focus** ne arată aspectul unei cardiomiopatii dilatative, cu insuficiență mitrală și tricuspidiană severă, cu proteză TAVI normofuncțională și cu alterare importantă a funcției sistolice globale,



Fig. 2. Radiografie pulmonară ce evidențiază colecție pleurală stângă, opacitate pulmonară parahilar în dreapta, cord global mărit



Fig. 3. Computer tomograf (CT) toracic cu contrast secțiune sagitală: formațiune pulmonară cu aspect de hamartom încadrând pacientul în clasa de IC cu fracție de ejeție (FEVS) redusă.

În această etapă, în UPU, ne formulăm următoarele **diagnostice de etapă**:

- Insuficiență cardiacă cronică congestivă agravată NYHA III/IV;
- Insuficiență ventriculară stângă acută (dispnee paroxistică nocturnă cu ortopnee);
- Fibrilație atrială cu alură ventriculară înaltă.

În fața unui pacient cu simptomatologie sugestivă pentru insuficiența cardiacă, conform ghidului ESC 2016 (fig. 4, 5) evaluarea clinică sistematică va fi completată cu determinarea peptidelor natriuretice atriale, biomarkeri ai decompensării cardiace și ai diagnosticului diferențial între dispneea acută de cauză cardiacă de cea non-cardiacă. Acest diagnostic diferențial este completat de examenul radiologic toracic, pentru alte cauze de dispnee. Electrocardiograma și ecocardiografia vin să adauge elemente de diagnostic pentru patologia cardiacă (fig. 4, 5).

Ecocardiografia transtoracică pe secție ne arată fibrocalcificări înel mitral, în special posterior, cordaje tendinoase, hipokinezie globală accentuată, SIV hipokinetic pe toată lungimea, hipokinezie 1/2 apicală, perete inferior

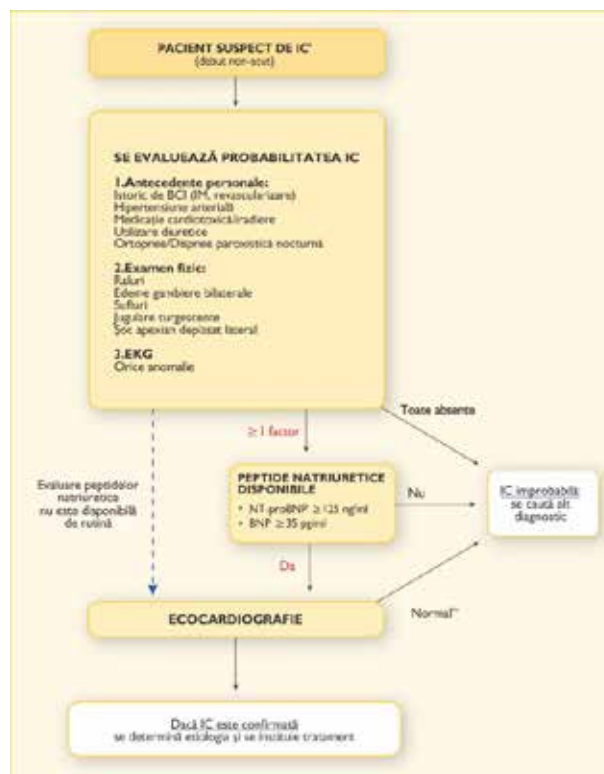


Fig. 4. Algoritm de diagnostic al insuficienței cardiace (adaptat după [1])

Recommendations regarding applied diagnostic measurements

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Upon presentation a measurement of plasma natriuretic peptides (BNP, NT-proBNP or Hs-proANP) is recommended in patients with acute dyspnea and suspected AHF to help in the differentiation of AHF from non-cardiac causes of acute dyspnea.	I	A	531-534
At admission in all patients presenting with suspected AHF, the following diagnostic tests are recommended:			
a. 12-lead ECG.	I	C	
b. chest X-ray to assess signs of pulmonary congestion and detect other cardiac or non-cardiac diseases that may cause or contribute to the patient's symptoms.	I	C	
c. the following laboratory assessments in the blood: cardiac troponins, BUN/crea, creatinine, electrolytes (sodium, potassium, glucose), complete blood count, liver function tests and TSH.	I	C	
Echocardiography is recommended immediately in haemodynamically unstable AHF patients and within 48 hours when cardiac structure and function are either unknown or may have changed since previous studies.	I	C	

^aAHF = acute heart failure; BNP = B-type natriuretic peptide; BUN = blood urea nitrogen; ECG = electrocardiogram; Hs-proANP = high-sensitivity A-type natriuretic peptide; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; TSH = thyroid-stimulating hormone.
^bClass of recommendation.
^cLevel of evidence.
^dReference(s) supporting recommendation(s).

Fig. 5. Recomandări privind biomarkeri și imagistică în diagnosticul IC (după ghidul ESC de management al IC acute și cronice, 2016 [1])

hipokinetic mai accentuat bazal și medial, perete anterior hipokinetic pe toată lungimea (fig. 6), insuficiență mitrală grad II color (fig. 7, 8), insuficiență tricuspidiană grad II/III color, cu HTAP secundară moderată (fig. 9), endoproteză aortică prin implant TAVI normofuncțională cu gradient transprotetic aortic normal (fig. 10); tromb apical la nivel de VS, parietalizat, de dimensiuni apreciabile (6,5 cm²), cu aspect ecostructural parțial fibrozat, dar și cu zonă centrală aparent de necroză indicând o anumită vechime a acestuia (fig. 11).

Astfel că **diagnosticul clinic final** al pacientului a fost:

- Insuficiență cardiacă congestivă NYHA III/IV cu FEVS scăzută
- Insuficiență ventriculară stângă acută

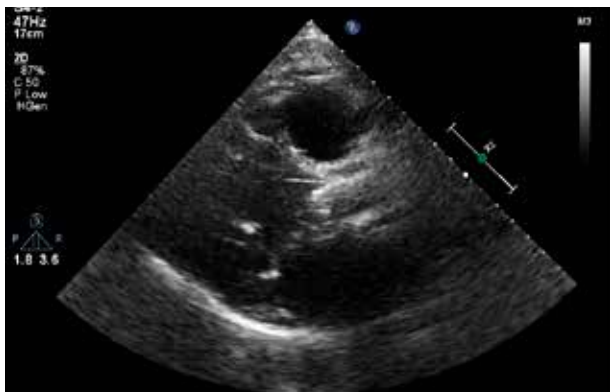


Fig. 6. Parasternal ax lung: aspect de cord miopatic, profil dilatativ, global hipokinetic, fibrocalcificie moderată de inel mitral, în special posterior, de foiețe libere mitrale, îngroșate fibros și calcifieri la nivelul cordajelor

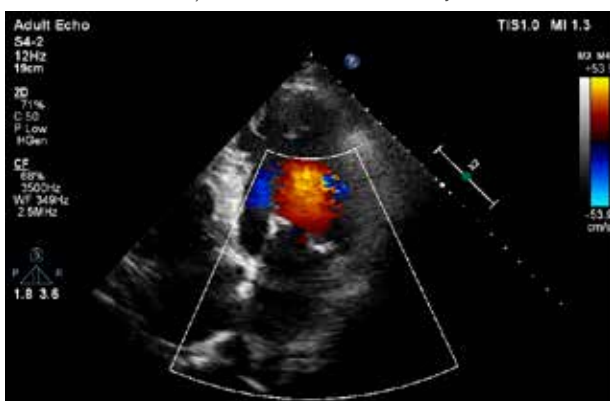


Fig. 7. Apical 4 camere: Insuficiență mitrală grad II color, examinarea fiind făcută în condiții de compensare cardiacă

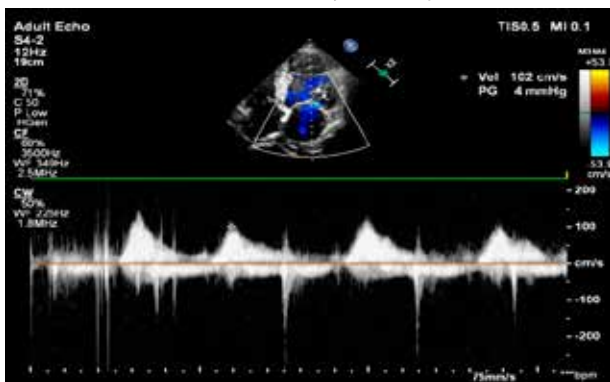


Fig. 8. Se cuantifică cu ajutorul modulului Doppler color și continuu insuficiența mitrală grad II cu V max flux transmitral anterograd = 1 m/sec și V max flux mitral retrograd = 2,8 m/sec

- Cardiomiopatie dilatativă valvulară și toxică
- Implantare TAVI valvă aortică pentru stenoză aortică strânsă recentă
- Insuficiențe mitrală, tricuspidiană severe
- Hipertensiune pulmonară secundară severă
- Tromb vechi urechiușă stângă
- Tromboză apicală veche
- Fibrilație atrială permanentă cu alură ventriculară înaltă
- Alterare probe hepatice
- Disfuncție renală

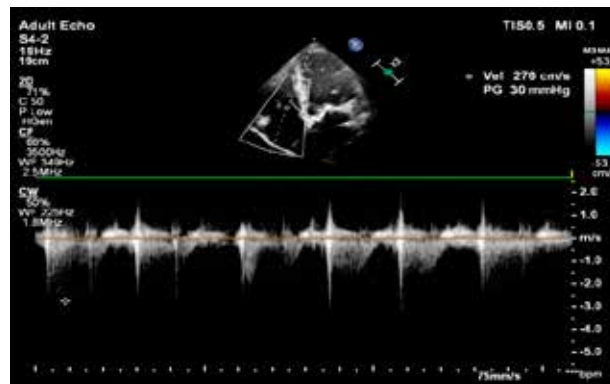


Fig. 9. Insuficiență tricuspidiană grad II/III, cu HTAP secundară moderată, G max = 10 mmHg, G max VD-AD = 30 mmHg, PAPS estimată la 40-45 mmHg

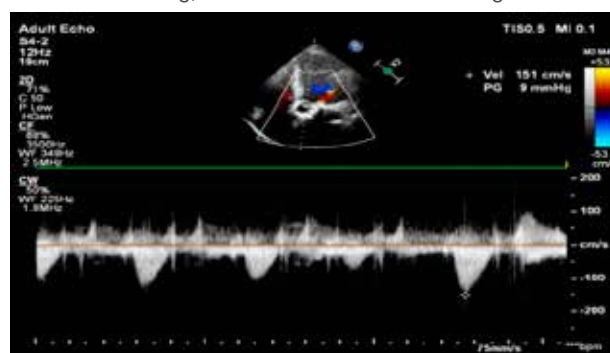


Fig. 10. Proteză TAVI normofuncțională cu V max transaortic = 1,5 m/sec



Fig. 11. Apical 4 camere: trombul apical la nivelul VS, parietalizat, de dimensiuni apreciabile (6,5 cm²) cu aspect ecostructural parțial fibrozat, dar și cu o zonă centrală aparent de necroză indicând o anumită vechime a acestuia

Care sunt **obiectivele tratamentului medical în insuficiența cardiacă?** vom obiective imediate și obiective pe termen lung. **Obiectivele imediate** sunt legate de ameliorarea statusului clinic, funcțional și creșterea calității vieții. **Obiectivele pe termen lung** au în perspectivă reducerea mortalității cardiovasculare și a necesarului de spitalizare.

Care sunt **mijloacele de terapie medicală standardizată în IC?** Avem tratament simptomatic reprezentat mai ales

de diuretice, pentru reducerea congestiei și mijloace terapeutice care au influență asupra îmbunătățirii prognosticului pacientului, reprezentate de IECA (BRA în caz de intoleranță), β -blocante, antialdosteronice [2, 3]. Supraviețuirea în insuficiența cardiacă s-a îmbunătățit cu fiecare nouă clasă de medicamente care intervine asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, dar mortalitatea în insuficiența cardiacă a rămas mare [4, 5]. Sub tratament cu IECA, mortalitatea a scăzut cu 16%, sub BRA cu 17%, sub β -blocante cu 34%, iar sub tratament cu ARM cu 24% [6]. Spitalizarea oferă una dintre cele mai bune oportunități de optimizare a tratamentului insuficienței cardiace cronice internate pentru decompensare, asociată cu fenomene de insuficiență cardiacă acută, ceea ce impune reajustarea tratamentului. Cu această ocazie, în principiu se dublează numărul pacienților care primesc medicații cu răsunet favorabil asupra prognosticului [6]. Trebuie avut în vedere introducerea și asocierea la medicația anterior menționată a medicamentelor inovative în tratamentul insuficienței cardiace cu FEVS redusă. Din această categorie face parte combinația fixă sacubitril/valsartan, care a demonstrat creșterea semnificativă a supraviețuirii fără evenimente cardiovasculare la această categorie de pacienți, reducând mortalitatea și spitalizarea de cauză cardiovasculară cu 20%, în studiul PARADIGM-HF, studiu care a schimbat fața insuficienței cardiace cu FEVS redusă [7].

Consensul Heart Failure Association-European Society of Cardiology din 2019, venit în completarea ghidului de management al IC din 2016, precizează că sacubitril/valsartan este recomandat ca înlocuitor al IECA/BRA la pacienții cu ICfEr simptomatici tratați cu doze optime de IECA/BRA, β -blocante și antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi, având ca beneficii reducerea riscului de deces și de spitalizare pentru IC la pacienții tratați în regim de ambulator. La pacienții spitalizați pentru IC nou diagnosticată sau ICC decompensată inițierea tratamentului cu sacubitril/valsartan poate fi considerată în locul inițierii IECA/BRA, cu beneficiile de reducerea riscului de evenimente adverse cardiovasculare pe termen scurt și de simplificare a managementului bolii (evitând necesitatea de a crește mai întâi doza de IECA și abia apoi de a schimba pe sacubitril/valsartan, iar în ceea ce privește pacienții spitalizați, nu este necesară măsurarea nivelului plasmatic al NT-proBNP înaintea inițierii sacubitril/valsartan, acești pacienți fiind deja la risc crescut de evenimente cardiovasculare [8].

O altă medicație inovativă în tratamentul IC cu FEVS redusă este reprezentată de inhibitorii SGLT2, medicație cunoscută ca antidiabetică și care a translatat efectele favorabile ale reducerii evenimentelor cardiovasculare de la pacienții diabetici și la pacienții nondiabetici [9]. Astfel, dapagliflozina a redus semnificativ riscul de agravare a IC și de deces de cauză cardiovasculară la pacienții cu insuficiență cardiacă și cu FE redusă în studiul DAPA-HF.

Recent, a fost publicat un document al Asociației Americane de Cardiologie (fig. 12), care stipulează un algoritm de tratament al IC cu FEVS redusă denumit „terapie medicală orientată pe linii directe”, care include medicații inovatoare, în care combinația sacubitril/

valsartan ocupă o poziție primordială și un loc central, alături de β -blocante pentru indicații specifice, la care pentru pacientul nostru ar fi indicate asocierea de diuretic, antagonist de mineralocorticoid și inhibitor SGLT2 [10].

Aceste 5 clase de medicamente reprezintă la ora actuală stâlpii de susținere în tratamentul optimizat al IC cu FEVS redusă și ar trebui luate în considerare la fiecare pacient în mod personalizat: inhibitori ai SRAA (sistemului renină-angiotensină-aldosteron), sacubitril/valsartan, betablocant, antagonist de receptor mineralocorticoid, SGLT2 inhibitor (fig. 12).



Fig. 12. Terapia medicală orientată pe linii directe (după Consens expert ACC 2021 [10])

Pe parcursul internării, starea clinică s-a ameliorat, cu remisiunea dispneei, a stazei pulmonare, a edemelor gambiere, controlul alurii ventriculare și a valorilor tensionale, ameliorarea insomniilor, sub tratament cu furosemid 120 pev inițial, apoi descreștere treptată până la 40 mg p.o., spironolactonă 50 mg/zi, dapagliflozin 10 mg/zi, enoxaparină 2 x 0,01 mg/kgc/zi, digoxin 0,25 mg/zi, metoprolol 2 x 50 mg/zi, perindopril 2,5, apoi 5 mg/zi, lorazepam 1 mg/zi. Ameliorarea până la normalizare a probelor biologice a permis optimizarea în continuare a tratamentului, astfel că pacientul **a fost externat cu recomandările** de regim alimentar hiposodat, hipolipidic, cu evitarea dulciurilor rafinate și a alimentelor procesate, consum adecvat de lichide per os 2 l/zi, renunțarea la toxice (fumat, alcool), tratament medicamentos cu sacubitril/valsartan 24/26 mg 1-0-1, dapagliflozin 10 mg 1-0-0, furosemid 40 mg 1-0-0, spironolactonă 50 mg 1-0-0, apixaban 5 mg 1-0-1, metoprolol 50 mg 1-0-1, digoxin 0,25 mg 1-0-0 5/7.

În ceea ce privește **particularitățile cazului**, pacientul prezintă o cardiomiopatie dilatativă de etiologie mixtă, valvulară, toxică și posibil ischemică, cu coronare normale angiografic însă nu se poate exclude o afectare microvasculară în contextul tabagismului cronic. Pacientul a beneficiat de implantare de proteză aortică, prin procedeu TAVI, pentru stenoză aortică degenerativă strânsă, în urmă cu 1 an, dar post procedural rămâne însă regurgitarea mitrală, mai severă la evaluarea inițială din urgență, dar ulterior ameliorată, odată cu compensarea cardiacă. Nu s-a pus problema abordării intervenționale a insuficienței nici la momentul intervenției TAVI sau după aceasta, deoarece nu se pretează la clip mitral (modificări degenerative fibrocalcifice), este asociată dilatarea VS și inel mitral, nu a mai fost la control și reevaluare pe tot parcursul anului 2020, iar pacientul nu a oprit consumul de toxice (fumat, alcool). De asemenea, se asociază și regurgitarea tricuspidiană semnificativă, ameliorată și

ea sub tratament, datorată atât regurgitării mitrale cât și patologiei bronho-pulmonare obstructive. Insuficiențele mitrale și tricuspidiană reprezintă factori de întreținere și progresie a insuficienței cardiace, astfel, în acest context, optimizarea tratamentului medicamentos a fost soluția terapeutică principală, fiind primul nostru pacient la care am asociat dapagliflozin și sacubitril/valsartan, practic simultan.

Bibliografie

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(8): 891-975. doi: 10.1002/ehf.592
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014; 129(3): e28-e292. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013; 128(16): e240-327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776
4. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347(18): 1397-1402. doi: 10.1056/NEJMoa020265
5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14(8): 803-869. doi: 10.1093/eurjhf/hfs105
6. Allen LA, Fonarow GC, Liang L, Schulte PJ, Masoudi FA, Rumsfeld JS, et al.; American Heart Association's Get With The Guidelines Heart Failure (GWTG-HF) Investigators. Medication Initiation Burden Required to Comply With Heart Failure Guideline Recommendations and Hospital Quality Measures. *Circulation.* 2015; 132(14): 1347-1353. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.014281
7. Claggett B, Packer M, McMurray JJ, Swedberg K, Rouleau J, Zile MR, et al.; PARADIGM-HF Investigators. Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril-Valsartan. *N Engl J Med.* 2015; 373(23): 2289-2290. doi: 10.1056/NEJMc1509753
8. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al.. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(10): 1169-1186. doi: 10.1002/ehf.1531

9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381(21): 1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303

10. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77(6): 772-810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022

Actualități în terapia anticoagulantă

Medici rezidenți, Cluj-Napoca: Dr. Paula Bojan, Dr. Alexandra Pocol, Dr. Mihaela Roșca, Dr. Raluca Semenescu

Tratamentul anticoagulant este indicat în multiple patologii, precum fibrilația atrială, tromboembolismul pulmonar, tromboza venoasă profundă, proteze mecanice sau, mai recent, în prevenția secundară a evenimentelor tromboembolice la pacienții cu sindrom coronarian acut/cronic și arteriopatie cronică obliterantă a membrelor inferioare (rivaroxabanul).

I. Tratamentul anticoagulant în tromboembolismul venos

Tromboembolismul venos, care cuprinde tromboza venoasă profundă (TVP) și tromboembolismul pulmonar (TEP), reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nivel mondial. În SUA s-au raportat anual 900 000 cazuri de tromboembolism venos (TEV) și între 60 000-100 000 de decese datorate acestei patologii ^[1].

Tratamentul esențial al TEV este cel anticoagulant și, până nu demult, opțiunile terapeutice au fost limitate la heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) și antagoniști ai vitaminei K (AVK). Deși administrarea acestora are în continuare un rol important în terapia TEV, utilizarea lor este limitată astăzi, datorită dezvoltării de noi opțiuni terapeutice care evită toxicitatea și multiplele interacțiuni medicamentoase și alimentare atât de frecvent întâlnite în cazul AVK.

Ghidul Societății Europene de Cardiologie de diagnostic și tratament al tromboembolismului pulmonar publicat în anul 2019 recomandă în mod preferențial utilizarea noilor anticoagulante (NOAC) atât ca tratament inițial, cât și pe termen lung în această afecțiune ^[2]. Administrarea pe cale orală, intrarea rapidă în acțiune, farmacodinamica și farmacocinetica predictibilă, interacțiunile medicamentoase

minime, riscul hemoragic redus și eficacitatea non-inferioară warfarinei sunt toate aspecte care stau la baza acestor indicații. În prezent, există 4 NOAC-uri aprobate pentru tratamentul TEV: apixaban, rivaroxaban, dabigatran și edoxaban. Trialurile clinice în care s-au administrat aceste anticoagulante au demonstrat că fiecare dintre ele este non-inferior combinației warfarină/HGMM în prevenția TEV recurent simptomatic. De asemenea, NOAC-urile s-au asociat cu semnificativ mai puține evenimente hemoragice comparativ cu AVK. Mai mult decât atât, toate NOAC-urile, cu excepția edoxaban-ului, au fost evaluate în trialuri randomizate pentru prevenția TEV pe o perioadă mai lungă de 3 luni, acestea demonstrându-și superioritatea în prevenția TEV recurent simptomatic comparativ cu placebo (trialul AMPLIFY-EXTENSION – apixaban; EINSTEIN-EXTENSION – rivaroxaban; RE-SONATE – dabigatran) respectiv cu aspirina (EINSTEIN CHOICE – rivaroxaban) fără o creștere semnificativă a riscului hemoragic ^[3].

Conform ghidului de diagnostic și tratament al TEP, după stabilirea diagnosticului și stratificarea riscului de mortalitate, este necesară efectuarea unei evaluări a raportului dintre riscul inițial și beneficiul adus de anticoagulare, aceasta incluzând probabilitatea de a obține o anticoagulare terapeutică și riscul hemoragic al pacientului. Trebuie menționat că se recomandă ferm inițierea anticoagulării chiar din etapa de diagnosticare, dacă există o probabilitate clinică intermediară sau înaltă de TEP. De asemenea, se recomandă ca tratamentul anticoagulant să se desfășoare în 3 faze: inițială (primele 5-10 zile), pe termen lung (după primele 10 zile până la 3-6 luni) și extensivă (după primele 3-6 luni) ^[4] – tabelul I.

Tabelul I. Etapele terapiei anticoagulante în TEP (adaptat după Duffett L, Castellucci L A, Forgie M A. Pulmonary embolism: update on management and controversies BMJ 2020)

Inițială (0-7 zile)	Rivaroxaban 15 mg × 2/zi pentru 21 zile
	Apixaban 10 mg × 2/zi pentru 7 zile
	HGMM/Fondaparina pentru minim 5 zile *
Pe termen lung (1 săptămână - 3 luni)	Warfarina cu INR = 2-3
	Apixaban 5 mg × 2/zi
	Rivaroxaban 20 mg/zi
	Dabigatran 150 mg × 2/zi
	Edoxaban 60 mg/zi**
Extensivă (după primele 3 luni)	Apixaban 5 mg × 2/zi ®
	Rivaroxaban 20 mg/zi ®
	Edoxaban 60 mg/zi**
	Dabigatran 150 mg × 2/zi
	Aspirină 81-100 mg/zi, dacă nu este posibilă anticoagularea

*HGMM sunt necesare în primele 5-10 zile înainte de inițierea dabigatran / edoxaban

**30 mg/zi dacă Cl Creat = 30-50 ml/min sau Greutate < 60 kg

®Se poate lua în considerare înjumătățirea dozei după 6 luni

Durata terapiei anticoagulante trebuie individualizată și trebuie să includă evaluarea inițială și periodică a riscului de recurență a TEV, precum și vârsta, sexul, obezitatea, funcția renală și hepatică. Pentru pacienții la care se consideră că TEV-ul a avut un factor de risc reversibil sau temporar care nu mai există în prezent, se recomandă terapie anticoagulantă timp de 3 luni. În schimb, pacienții cu TEV recurent, neprovocat sau la care factorul de risc persistă, precum și la cei cu sindrom antifosfolipidic, se recomandă continuarea anticoagulării pe termen lung. Este important de menționat că durata terapiei anticoagulante ar trebui evaluată cel puțin anual. Date recente arată că lipsa complianței pe termen lung la NOAC este întâlnită la aproape 40% dintre pacienți și poate ajunge până la 70%. Astfel, este important să se țină cont de toate aceste aspecte atunci când alegem anticoagulantul pe termen lung. Conform ghidului ESC, dacă anticoagularea este necesară mai mult de 6 luni, în absența unei neoplazii, se poate administra apixaban 2,5 mg de două ori pe zi sau rivaroxaban 10 mg o dată pe zi, cu monitorizarea permanentă a funcției renale și hepatice și evaluarea riscului hemoragic ^[1].

Tratamentul anticoagulant al TEV la pacienții cu neoplazii

Pacienții neoplazici au un risc de 7 ori mai mare de a dezvolta TEV în primul an de la diagnosticul neoplaziei și, în același timp, sunt mult mai expuși riscului de a dezvolta complicații hemoragice ^[6]. Terapia anticoagulantă în cazul acestor pacienți este complicată suplimentar de potențialele interacțiuni medicamentoase dintre chimioterapice și AVK, precum și de complianța redusă la tratamentul cu HGMM. Pentru foarte mulți ani, acestea din urmă au fost considerate prima linie de tratament anticoagulant în cazul acestor pacienți. Până în anul 2018, existau dovezi limitate privind siguranța și eficacitatea NOAC-urilor la pacienții oncologici, ulterior, odata cu apariția a mai multor trialuri randomizate care au comparat NOAC-urile cu HGMM, tratamentul pentru acești pacienți s-a dezvoltat și a cunoscut noi oportunități.

Există patru mari trialuri clinice care au comparat HGMM (dalteparina) cu NOAC pentru tratamentul TEV asociat cancerului, au fost completate și publicate în ultimii ani. Astfel, trialurile HOKUSAI VTE Cancer (edoxaban), SELECT-D (rivaroxaban), precum și cele mai recent apărute, ADAM VTE și CARAVAGGIO (apixaban) au urmărit pacienți oncologici pe o perioadă de 6 luni și au demonstrat că NOAC-urile sunt non-inferioare dalteparinei în prevenția recurențelor de TEV fără a fi asociate cu un risc mai mare de hemoragii majore ^[6]. Totuși, în primele 2 trialuri s-a observat că sângerările au fost mai frecvente în cazul pacienților cu neoplazii gastro-intestinale care au primit edoxaban sau rivaroxaban comparativ cu dalteparina ^[7]. Astfel, ghidul de diagnostic și tratament al TEP din 2019 recomandă utilizarea ca alternativă la HGMM, a edoxabanului și a rivaroxabanului la pacienții la care s-a exclus un cancer gastro-intestinal sau genito-urinar ^[1]. Datele trialului CARAVAGGIO, publicat recent, au arătat că apixabanul nu a fost asociat cu un risc crescut de sângerare comparativ cu dalteparina și a avut o eficiență similară acesteia, astfel că probabil următorul ghid îl va include ca opțiune terapeutică pentru acești pacienți ^[8]. Până în prezent, părerile au rămas încă prudente în a-l recomanda pacienților cu neoplazii gastro-intestinale sau genito-urinare până la publicarea mai multor date în acest sens. HGMM-urile rămân, deci, în continuare preferate în cazul pacienților cu astfel de neoplazii sau în cazul în care se evidențiază interacțiuni medicamentoase semnificative.

Durata terapiei anticoagulante la acești pacienți se recomandă a fi de minimum 6 luni, ideal pe termen indefinit

sau până la vindecarea neoplaziei. În prezent, este în desfășurare un trial clinic (API-CAT STUDY) care evaluează eficiența unei doze mici de apixaban comparativ cu doza standard pentru profilaxia pe termen lung, după primele 6 luni, a recurenței de TEV, urmând ca rezultatele să fie publicate curând ^[9].

II. Tratamentul anticoagulant la pacienții cu boală cronică de rinichi

Fibrilația atrială (FiA) și boala cronică de rinichi (BCR) sunt 2 comorbidități frecvent întâlnite care interacționează puternic: FiA facilitează dezvoltarea și progresia BCR, iar incidența FiA crește odată cu scăderea funcției renale. În plus, anticoagulantele orale pot agrava și mai mult BCR, posibil prin inducerea micro-sângerărilor la nivelul rinichilor și promovarea calcificărilor vasculare, care par să apară într-o măsură mai mică în cazul NOAC-urilor comparativ cu AVK-urile. Totodată, bolile renale cornice reprezintă un status protrombogen și prohemoragic. Pacienții cu FiA și BCR au o morbi-mortalitate semnificativ mai crescută în special datorită riscului crescut atât de sângerare, cât și tromboembolic, ceea ce face ca tratamentul anticoagulant să fie dificil.

NOAC-urile disponibile sunt parțial eliminate prin rinichi: dabigatranul are cea mai mare rată de epurare renală (80%), în timp ce pentru edoxaban rata este de 50%, pentru rivaroxaban de 35%, iar pentru apixaban de 27% ^[10]. Pentru calcularea clearance-ului creatininei (Clcr) este de preferat să se folosească formula Cockcroft-Gault, deoarece aceasta a fost folosită în majoritatea studiilor NOAC-urilor, iar utilizarea altor formule poate supraestima funcția renală, în special la pacienții vârstnici și la cei cu greutate corporală mică. La pacienții care utilizează NOAC-uri, funcția renală trebuie evaluată la începutul tratamentului, iar apoi cel puțin o dată pe an pentru a detecta eventuale modificări și pentru a putea adapta dozele. Dacă funcția renală este afectată (Clcr < 60 ml/min), este recomandată o evaluare mai frecventă a funcției renale (se împarte Clcr la 10 și se obține frecvența minimă a evaluării funcției renale în luni). La pacienții cu factori de risc suplimentari (vârstă înaintată, fragilitate, multiple comorbidități), funcția renală poate fi evaluată și mai frecvent (mai ales în cazul tratamentului cu dabigatran). În cazul apariției unei boli acute, precum infecțiile, insuficiența cardiacă acută, care pot afecta funcția renală, este necesară evaluarea acesteia. Un lucru important de menționat este faptul că în cazul insuficienței renale acute sau insuficienței renale cronice acutizate, cu afectarea severă a funcției renale, NOAC-urile trebuie oprite și trebuie trecut pe heparină nefracționată până la îmbunătățirea funcției renale ^[10].

1. Tratamentul anticoagulant la pacienții cu funcție renală ușor-moderat redusă (Clcr = 30-60 ml/min)

Analizele din studiul ARISTOTLE au sugerat că riscul de sângerare sub apixaban, comparativ cu warfarina e mai scăzut la valori mici ale Clcr, în timp ce beneficiul pe scăderea riscului de accident vascular cerebral se menține ^[11]. În schimb, reducerea riscului de sângerare majoră sau amenințătoare de viață la pacienții tratați cu dabigatran vs. warfarină nu s-a menținut la un Clcr < 50 ml/min, deși s-a văzut o reducere similară a riscului de accident vascular cerebral ^[12]. O meta-analiză recentă a 15 studii randomizate și retrospective, care a cuprins 78 000 de pacienți cu BCR, a constatat că NOAC-urile, în comparație cu AVK au fost asociate cu reduceri semnificative ale hemoragiilor intracraniene, AVC, embolie sistemică și mortalitate ^[13].

La pacienții cu BCR, dozarea adecvată a NOAC-urilor este esențială. În cazul dabigatranului, doza trebuie redusă la 110 mg $\times$ 2/zi la pacienții cu un Clcr < 50 ml/min sau vârsta $\geq$ 80 de ani sau la cei care utilizează concomitent verapamil, iar la un Clcr < 30 ml/min, dabigatranul este contraindicat [10, 14]. În cazul utilizării edoxaban-ului doza trebuie de asemenea redusă la 30 mg $\times$ 1/zi dacă există una din situațiile: Clcr – 15-50 ml/min, utilizarea concomitentă de dronaderonă, eritromicină, ketoconazol, respectiv în cazul unei greutate corporale $\leq$ 60 kg [10, 14]. Pentru apixaban, doza trebuie redusă la 2,5 $\times$ 2/zi în cazul în care sunt îndeplinite 2 din următoarele 3 condiții: creatinina $\geq$ 1,5 mg/dl, vârsta $\geq$ 80 de ani, greutatea $\leq$ 60 kg [14]. În cazul rivaroxaban-ului, doza trebuie redusă la 15 mg $\times$ 1/zi la pacienții cu un Clcr între 15-49 ml/min [14].

Este important de menționat că subdozarea NOAC-urilor la pacienții cu funcție renală normală sau ușor redusă a fost asociată cu o eficiență mai mică (rate mai mari de AVC) și niciun beneficiu suplimentar în ceea ce privește siguranța [15].

2. Terapia anticoagulantă orală la pacienții cu afectare renală severă (Clcr = 15-29 ml/min)

Nu există studii clinice randomizate privind utilizarea warfarinei la pacienții cu BCR severă sau dializați, iar studiile cu NOAC-uri au exclus pacienții cu Clcr < 30 ml/min [10].

În Europa, rivaroxaban, apixaban, edoxaban sunt aprobate pentru utilizarea la pacienții cu BCR severă (Clcr = 15-29 ml/min), dar la o doză redusă [14].

Datele observaționale indică un profil de eficacitate și siguranță al acestor NOAC-uri.

3. Tratamentul anticoagulant la pacienții cu BCR în stadiu final (Clcr < 15 ml/min sau dializă)

Numeroase studii observaționale au raportat rezultate contradictorii pentru utilizarea atât a AVK, cât și a NOAC-urilor la pacienții cu BCR în stadiu final în ceea ce privește eficacitatea și sângerarea. O meta-analiză a 16 studii, care a inclus 71 877 de pacienți dependenți de dializă cu FiA, nu a demonstrat un beneficiu în ceea ce privește riscul de AVC și tromboembolism, dar a constatat o creștere semnificativă a complicațiilor hemoragice la pacienții cu anticoagulante orale comparativ cu cei fără [16]. Utilizarea AVK la pacienții cu BCR în stadiu final poate duce în unele cazuri la calcifilaxie (o afecțiune dureroasă și frecvent letală cauzată de ocluzia arterelor și arteriolelor cutanate). În plus, există o controversă cu privire la posibila agravare a calcificărilor vaselor mari și a rinichiului sub tratament cu AVK [10].

Eficacitatea și siguranța NOAC-urilor la pacienții cu BCR în stadiu final se studiază în momentul actual. În ciuda lipsei de date pentru NOAC-uri (sau anticoagulante orale în general) la pacienții dependenți de dializă, utilizarea lor pare să fie în creștere.

Având în vedere lipsa unor studii exacte, decizia de anticoagulare și alegerea între NOAC/AVK la pacienții cu BCR în stadiu final trebuie individualizată, iar pacienții trebuie informați despre lipsa de date și despre beneficiul incert al anticoagularii orale.

Este important de menționat că nu există studii clinice randomizate pentru utilizarea de strategii alternative de prevenire a AVC, precum închiderea percutanată/chirurgicală a auriculei atriului stâng.

III. Tratamentul anticoagulant la pacienții cu boli hepatice

Boala hepatică avansată este asociată cu un risc crescut de sângerare, dar este de asemenea și o patologie

protrombotică. În plus, aceasta poate afecta profund clearance-ul hepatic și metabolismul medicamentelor.

Utilizarea AVK la pacienții cu boală hepatică avansată și coagulopatie este dificilă din cauza valorilor INR intrinsec crescute și dificultății în selectarea dozelor adecvate de AVK.

În ceea ce privește NOAC-urile, pacienții cu boală hepatică activă semnificativă, inclusiv ciroză, sau cei cu valori persistente crescute ale enzimelor hepatice (ALAT/ASAT > 2 $\times$ limita superioară a normalului) sau ale bilirubinei (> 1,5 $\times$ limita superioară a normalului) au fost excluși din studii. În consecință, toate NOAC-urile sunt contraindicate la pacienții cu boală hepatică asociată cu coagulopatie manifestă clinic și risc crescut de sângerare, inclusiv ciroza Child-Pugh C. La pacienții cu ciroza Child-Pugh B, rivaroxabanul nu trebuie utilizat din cauza creșterii > 2 ori a expunerii la medicament, iar celelalte NOAC-uri trebuie administrate cu grijă [10].

Date recente sugerează că la pacienții cu FiA și diferite grade de afectare hepatică, NOAC-urile pot fi asociate cu o incidență mai mică a sângerărilor și a mortalității globale.

Având în vedere că în 2006 a fost retras de pe piață ximelagatran (un inhibitor direct de trombină), din cauza efectelor secundare hepatotoxice, au existat îngrijorări cu privire la potențialul NOAC-urilor de a provoca leziuni hepatice [17]. Cu toate acestea, nu a fost observat niciun risc de hepatotoxicitate cu NOAC-urile actuale. De fapt, riscul de leziuni hepatice poate fi chiar mai mic decât cu AVK [18].

În concluzie, decizia de anticoagulare la pacienții cu afectare hepatică avansată trebuie să pună în balanță riscul tromboembolic versus riscul de sângerare, să țină cont de medicamentele asociate, de funcția renală, de coagulogramă, dar și de factori cu risc crescut de sângerare, precum prezența varicelor esofagiene și consumul necontrolat de alcool. În cazul pacienților la risc foarte crescut de sângerare, ar trebui să se ia în considerare neutilizarea anticoagulantului sau o strategie alternativă de prevenire a AVC-ului.

IV. Tratamentul anticoagulant cu DOAC în cazul procedurilor invazive, procedurilor chirurgicale și ablației FiA

Managementul tratamentului anticoagulant în cazul pacienților care necesită intervenții chirurgicale este o provocare, având în vedere faptul că întreruperea anticoagularii crește tranzitor riscul tromboembolic, dar, în același timp, chirurgia și procedurile invazive sunt asociate cu un risc hemoragic, care este amplificat de tratamentul anticoagulant. O balanță între reducerea riscului tromboembolic și prevenirea hemoragiei excesive trebuie atinsă pentru fiecare pacient în parte.

În primul rând, este necesară determinarea riscului tromboembolic al pacientului – cu cât riscul este mai mare, cu atât este mai importantă diminuarea intervalului fără anticoagulare. În al doilea rând, se estimează riscul hemoragic, care e dominat de tipul, momentul, durata intervenției, dar la care contribuie și comorbiditățile pacientului. Apoi, este nevoie să se determine momentul întreruperii anticoagularii (care depinde de tipul de anticoagulant, dar și de funcția renală și hepatică) și, dacă este nevoie, de aplicarea strategiei de “bridging” cu heparină.

1. Intervenție chirurgicală de urgență

În cazul pacienților sub tratament anticoagulant direct, când este necesară o intervenție chirurgicală de urgență,

orice NOAC trebuie oprit imediat. Managementul specific depinde de gradul urgenței intervenției, și anume: dacă este obligatorie intervenția în termen de minute, este recomandată utilizarea antidotului idarucizumab (pentru dabigatran), în special în cazul procedurilor cu risc hemoragic moderat/crescut și andexanet-alfa (off-label) pentru rivaroxaban, apixaban, edoxaban [10, 19]. Dacă este vorba despre o situație clinică care nu presupune rezolvare imediată, chirurgia ar trebui temporizată până la 12, ideal 24 de ore de la ultima doză de NOAC. În cazul în care operația chirurgicală se poate temporiza câteva zile, întreruperea tratamentului anticoagulant urmează regulile pentru chirurgia electivă (explicate mai jos). Dacă antidotul nu este disponibil, se poate apela la PCC (concentrat de complex de protrombină) sau aPCC (concentrat de complex protrombinic activat) – deși nu există dovezi pentru eficacitatea/siguranța acestora [10, 20].

În toate aceste cazuri se recomandă, înainte de administrarea agentului hemostatic, efectuarea unui panel complet de teste de coagulare (PT, aPTT, anti-FXa, dTT/ECA etc.). Chiar dacă în situația de urgență decizia administrării antidotului este guvernată de starea clinică a pacientului, rezultatul analizelor inițiale de coagulare poate avea implicații privind tratamentul din orele ce survin intervenției chirurgicale.

2. Proceduri invazive, intervenții chirurgicale electiv

Managementul perioperator în cazul pacienților tratați cu NOAC se face cunoscând momentul administrării ultimei doze de anticoagulant, funcția renală, medicația asociată, antecedentele hemoragice și, evident, tipul intervenției. Modul administrării ultimei doze de NOAC **înaintea unei proceduri electiv** depinde în principal de riscul hemoragic al acesteia.

- Astfel, în cazul procedurilor cu risc hemoragic **minor** (ex., extracții dentare, chirurgie parodontală, operație de cataractă/glaucum, endoscopie fără biopsie/rezecție, biopsie cutanată, incizie de abces, injecții intramusculare (ex., vaccin), implantare de pacemaker/CDI, studiu electrofiziologic, coronarografia/arteriografia periferică (în cazul ultimelor 3 situații fiind exceptate procedurile complexe) și unde se pot asigura manevre de hemostază locală, nu este nevoie de sistarea anticoagulării, cu realizarea intervenției la **12-24 h** după ultima doză de DOAC. Trebuie acordată atenție pacienților cu greutate sub 50 kg sau la cei care au în schema de tratament medicamente care pot interacționa cu anticoagulantele (ex., verapamil, amiodaronă, dronedaronă, macrolide, antifungice), cazuri în care ultima doză de NOAC se administrează cu cel puțin 24 ore înainte intervenției [10, 22].

- În cazul procedurilor cu risc hemoragic **redus** (ex., proceduri dentare complexe, endoscopie cu biopsie simplă, artroscopie etc.), ultima doză de NOAC ar trebui administrată cu cel puțin **24 ore** înainte intervenției la pacienții cu funcție renală normală. Pentru pacienții sub tratament cu dabigatran și Clcr < 80 ml/min trebuie acordată atenție: ultima doză va fi administrată la cel puțin **36 ore** distanță (Clcr 50-79 ml/min) sau cel puțin **48 ore** (Clcr 30-49 ml/min), iar pentru pacienții sub tratament cu inhibitor de FXa și Clcr 15-29 ml/min, ultima doză se administrează cu cel puțin **36 ore** înainte [10, 21, 23].

- Pentru procedurile cu risc hemoragic **crescut**, este recomandat să se administreze ultima doză de NOAC cu cel puțin **48 ore** înainte. La pacienții sub tratament cu dabigatran și cu funcție renală alterată, este necesară întreruperea tratamentului cu **72 ore** înainte (Clcr 50-79 ml/min) sau **96**

ore înainte (Clcr 30-49 ml/min) [10]. Rahianestezia, anestezia epidurală și puncția lombară necesită funcție hemostatică normală, așadar se recomandă întreruperea NOAC înainte cu 3 zile (rivaroxaban, edoxaban, apixaban) și 4-5 zile (dabigatran) [24].

Postprocedural, după o hemostază imediată și completă, reluarea NOAC poate fi făcută la **6-8 ore** pentru procedurile cu risc hemoragic minor, la **24 ore** după cele cu risc redus și la **48-72 ore** după cele cu risc hemoragic crescut (pentru unele intervenții chirurgicale, reluarea NOAC în doză curativă în primele 48-72 ore postprocedural comportă un risc hemoragic care poate depăși riscul tromboembolic, caz în care se poate considera efectuarea tromboprolifaxiei utilizând HGMM în doză profilactică, la 6-8 ore după terminarea procedurii și reluarea NOAC la **48-72 ore**).

În ceea ce privește strategia de “bridging”, aceasta nu este recomandată pacienților tratați cu NOAC, dar s-ar putea lua în considerare doar în unele din cazurile cu risc foarte crescut, și anume: pacienții cu eveniment tromboembolic (AVC ischemic/tromboză venoasă/tromboembolism pulmonar/embolie sistemică) recent (≤ 3 luni) sau cei care au prezentat un eveniment tromboembolic la o întrerupere anterioară a terapiei NOAC – cazuri în care se poate evalua oportunitatea trecerii la terapia cu HNF sau cu dabigatran în doză scăzută până la intervenție.

3. Proceduri de ablație a fibrilației atriale

În cazul procedurii de ablație a fibrilației atriale, nu se recomandă sistarea anticoagulării, administrarea neîntreruptă fiind considerată sigură și eficientă. Pentru rivaroxaban/edoxaban, se preferă administrarea ultimei doze preprocedurale cu o seară înainte [25]. Optarea pentru administrarea ultimei doze de apixaban/dabigatran în dimineața realizării procedurii sau cu o seară înainte depinde de factori precum funcția renală, administrarea heparinei înainte de puncția transseptală și administrarea de protamină înainte de îndepărtarea tecii [25]. În plus, este recomandată excluderea de rutină a trombului din atriul stâng/urechiușa stângă înainte de efectuarea ablației, indiferent de statusul anticoagulării.

Reluarea anticoagulării se face la 3-5 ore de la îndepărtarea tecii femurale (ulterior excluderii unei hemoragii sau a tamponadei cardiace) [10].

Asfel, în decizia întreruperii anticoagulării periprocedurale, trebuie luate în calcul riscul tromboembolic, riscul hemoragic, caracteristicile intervenției și nu în ultimul rând proprietățile anticoagulantului oral direct administrat.

V. Managementul sângerărilor sub tratament anticoagulant

Utilizarea medicației anticoagulante este asociată cu un risc crescut de sângerare care variază în funcție de factori ce țin de pacient (hepatopatie, disfuncție renală, vârstă înaintată, abuz de alcool), precum și de factori care țin de tipul anticoagulantului folosit (studiile arată ca utilizarea NOAC este asociată cu un risc mai mic de hemoragie intracraniană și hemoragie amenințătoare de viață comparativ cu warfarina).

Conduita terapeutică în cazul hemoragiei în context de tratament anticoagulant variază în principal în funcție de gravitatea sângerării. În figura 1 este prezentat un algoritm terapeutic al sângerării în funcție de gravitatea acesteia.

De notat faptul că:

- Antidotul pentru dabigatran (idarucizumab-praxbind) se poate administra și în cazul sângerării majore, dar care nu pune viața în pericol – acesta nu prezintă efecte

protrombotice, pe când antidotul pentru inhibitorii factorului Xa se administrează doar în situații amenințătoare de viață, efectele protrombotice ale acestuia fiind crescute [10];

- Totodată, administrarea de PCC este rezervată cazurilor în iminență de deces având în vedere riscul trombotic pe care acestea îl au, asociat riscului trombotic preexistent al pacientului (care a dus la indicația de tratament cu NOAC) [26];

- La pacienții cu sângerări majore sub AVK, se poate administra vitamina K (i.v. prin infuzie lentă) – cu efect mai lent sau PCC, PPC – cu acțiune mai rapidă [27];

- Preparatele de plasmă (plasmă proaspăt congelată, crioprecipitate) precum și Vitamina K nu sunt administrate în cazul sângerării sub NOAC, acestea nefiind eficiente [26];

- Agenții antifibrinolitici (acid tranexamic, acid epsilon-aminocaproic) pot fi administrați în cazul sângerării induse de NOAC [10];

- Decizia de administrare a preparatelor sanguine va fi ghidată de statusul hemodinamic și biologic al pacientului [26].

Reinițierea tratamentului anticoagulant după un eveniment hemoragic

La majoritatea pacienților cu sângerări ușoare, tratamentul anticoagulant poate fi reluat precoce, chiar după omiterea unei sigure doze.

În cazul pacienților cu sângerare majoră, reinițierea tratamentului anticoagulant ar trebui amânată până la rezolvarea cauzei care a produs sângerarea.

Decizia de reinițiere a tratamentului anticoagulant trebuie individualizată în cazul fiecărui pacient, însă în majoritatea

cazurilor aceasta este necesară, studiile arătând un risc crescut de tromboză și deces la pacienții care sistează tratamentul anticoagulant. În aceste condiții, se recomandă reinițierea tratamentului anticoagulant, dacă nu există contraindicații absolute [10, 28].

După hemoragiile gastrointestinale, terapia anticoagulantă ar trebui reinițiată la 7-14 zile, tratamentul cu apixaban fiind recomandat în aceste situații [29].

În cazul pacienților care se prezintă cu AVC ischemic acut sub tratament cu NOAC, momentul reinițierii terapiei anticoagulante se va face în funcție de severitatea leziunilor cerebrale și doar după o reexaminare imagistică cu 1 zi anterior inițierii care să excludă creșterea zonei afectate. Practic, se poate relua tratamentul la 1 zi după AIT și între 12-14 zile după un AVC cu deficit neurologic sever persistent.

Studiile arată că la pacienții care au reluat tratamentul anticoagulant riscul trombotic este mai redus, iar riscul de recurență a hemoragiei este comparabil cu cel al pacienților care au sîstat tratamentul anticoagulant [30].

Bibliografie

1. Rosovsky R, Davis A, Smith E. DOACs: Oral Anticoagulant Treatment of Choice for Pulmonary Embolism? <https://evtoday.com/articles/2019-july-supplement/doacs-oral-anticoagulant-treatment-of-choice-for-pulmonary-embolism>
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the

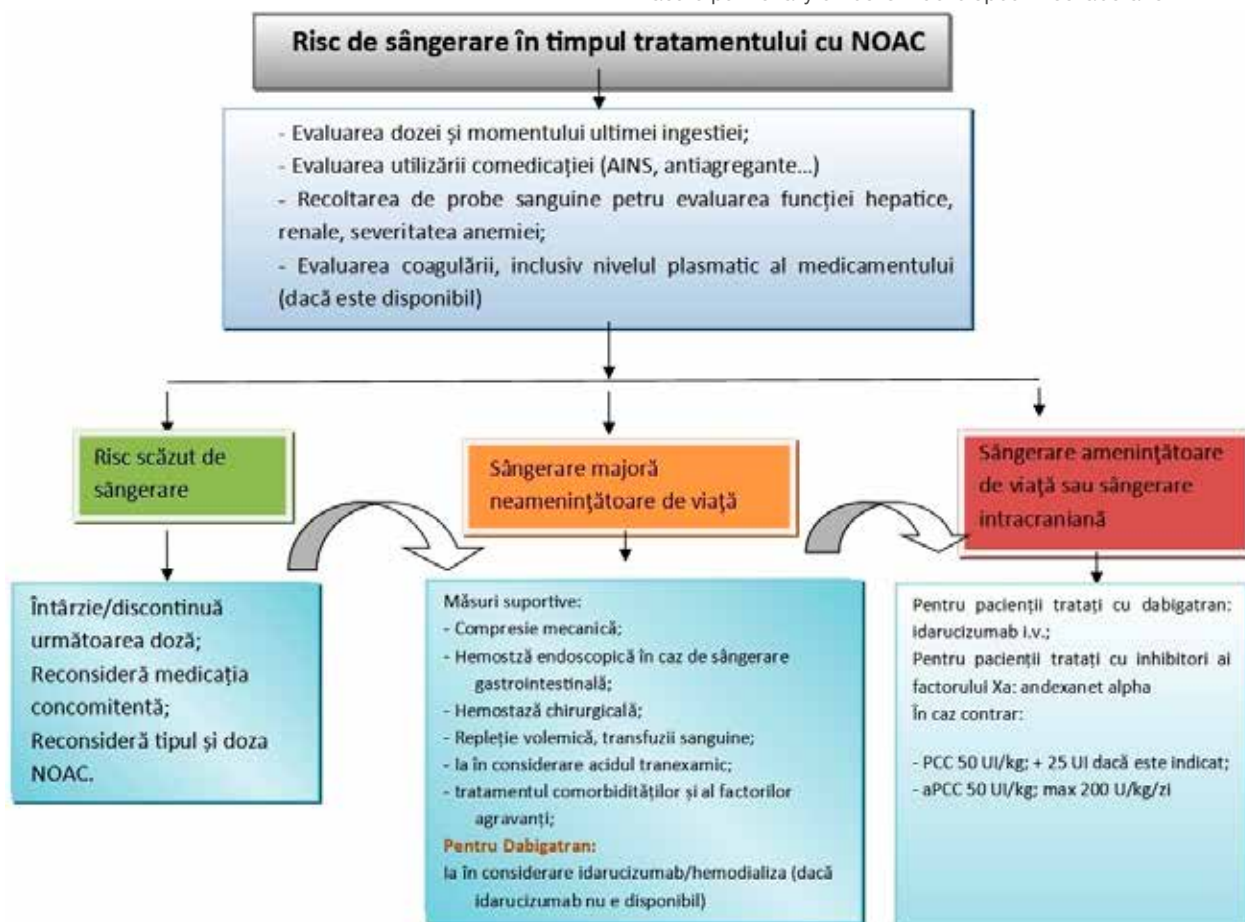


Fig. 1. Algoritm terapeutic al sângerării în funcție de gravitatea acesteia (adaptat după [10])

- European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020; 41(4): 543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405
3. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014; 124(12): 1968-1975. doi: 10.1182/blood-2014-04-571232
4. Castellucci LA, de Wit K, Garcia D, Ortel TL, Le Gal G. Extended anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018; 2(3): 529-534. doi: 10.1002/rth2.12121
5. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ*. 2020; 370: m2177. doi:10.1136/bmj.m2177
6. Streiff MB, Abutalib SA, Farge D, Murphy M, Connors JM, Piazza G. Update on Guidelines for the Management of Cancer-Associated Thrombosis. *Oncologist*. 2021; 26(1): e24-e40. doi: 10.1002/onco.13596
7. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JL, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Feb; 38(5): 496-520. doi: 10.1200/JCO.19.01461
8. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, Cohen A, Bauersachs R, Brenner B, Torbicki A, Sauer MR, Lambert C, Gussoni G, Campanini M, et al.; Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(17): 1599-1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103
9. ClinicalTrials.gov. API-CAT STUDY for APIxaban Cancer Associated Thrombosis (API-CAT). NCT03692065. Accessed June 10, 2020 from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03692065>
10. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021; euab065. doi: 10.1093/europace/euab065
11. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2821-2830. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274
12. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014; 129: 961-970. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628
13. Malhotra K, Ishfaq MF, Goyal N, Katsanos AH, Parissis J, Alexandrov AW, et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2019; 92: e2421-e2431. doi: 10.1212/WNL.00000000000007534
14. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
15. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(23): 2779-2790. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600
16. Kuno T, Takagi H, Ando T, Sugiyama T, Miyashita S, Valentin N, et al. Oral anticoagulation for patients with atrial fibrillation on long-term hemodialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 273-285. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.059
17. Keisu M, Andersson TB. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. *Handb Exp Pharmacol*. 2010; (196): 407-418. doi: 10.1007/978-3-642-00663-0_13
18. Caldeira D, Barra M, Santos AT, de Abreu D, Pinto FJ, Ferreira JJ, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014; 100(7): 550-556. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305288
19. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017; 377(5): 431-441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278
20. Kim KS, Song JW, Soh S, Kwak YL, Shim JK. Perioperative management of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: up-to-date recommendations. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2020; 15(2): 133-142. doi:10.17085/apm.2020.15.2.133
21. James DD, Gregory YH Lip. Perioperative management of patients receiving anticoagulants. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021
22. Godier A, Dincq AS, Martin AC, Radu A, Leblanc I, Antona M, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2017; 38(31): 2431-2439. doi: 10.1093/eurheartj/ehx403
23. Patel JP, Woolcombe SA, Patel RK, Obisesan O, Roberts LN, Bryant C, et al. Managing direct oral anticoagulants in patients undergoing dentoalveolar surgery. *Br Dent J*. 2017; 222(4): 245-249. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.165
24. Narouze S, Benzon HT, Provenzano D, Buvanendran A, De Andres J, Deer T, et al. *Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition): Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain*. *Reg Anesth Pain Med*. 2018; 43(3): 225-262. doi: 10.1097/AAP.0000000000000700
25. Steffel J. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants therapy for atrial fibrillation patients undergoing electrophysiologic procedures. *Eur Heart J Suppl*. 2020; 22(Suppl 1): 132-137. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa102>
26. Garcia DA, Crowther M. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulant. In UpToDate, Post TW (Ed), Up To Date, Waltham, MA, 2021
27. Hull DR, Garcia DA. Management of Warfarin-associated bleeding or supratherapeutic INR. *Forum UpToDate*, post TW(Ed), Up To Date, Waltham, MA, 2021
28. Hawryluk GW, Furlan JC, Austin JW, Fehlings MG. Individual characteristics and management decisions affect outcome of anticoagulated patients with intracranial hemorrhage. *World Neurosurg*. 2014; 81(5-6): 742-751. doi: 10.1016/j.wneu.2013.01.080
29. Kido K, Scalese MJ. Management of oral anticoagulation therapy after gastrointestinal bleeding: whether to, when to, and how to restart an anticoagulation therapy. *Ann Pharmacother*. 2017; 51(11): 1000-1007. doi: 10.1177/1060028017717019
30. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, Navi BB, Mandava P, Iadecola C, et al. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017; 48(6): 1594-1600. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016327

BENEFICIILE TRATAMENTULUI CU STATINE LA PACIENȚII CU DZ

Este cunoscut faptul că **DIABETUL ZAHARAT** se asociază cu un **risc crescut** de evenimente **CV**.¹

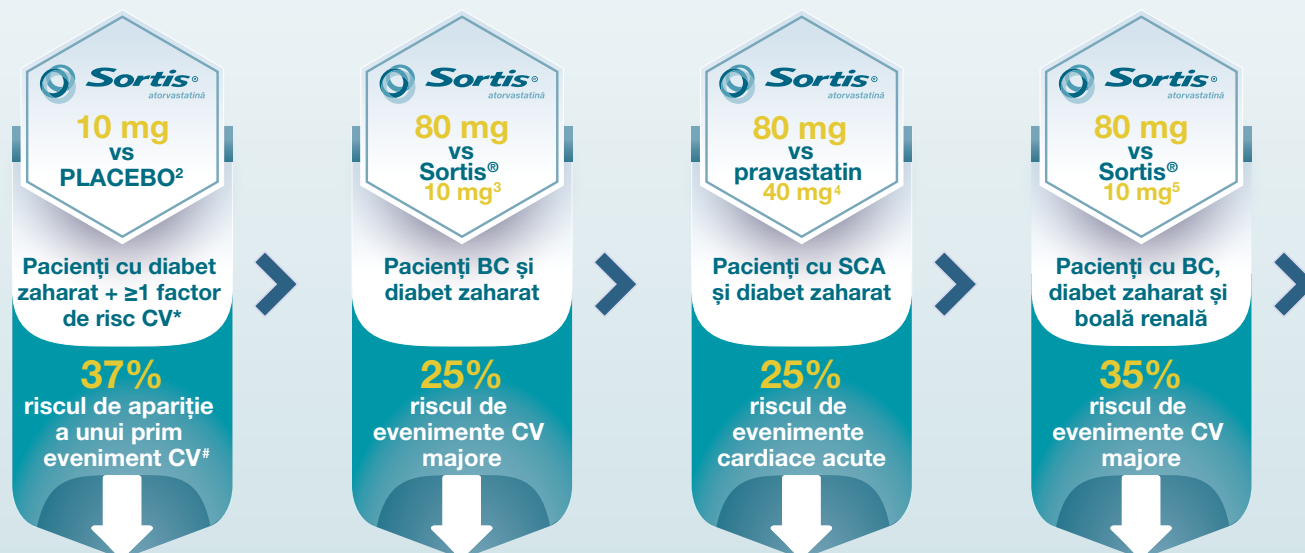


Studiile clinice randomizate au demonstrat că terapia cu statine reduce acest risc, la pacienții cu DZ cu sau fără boală coronariană diagnosticată. Fiecare reducere de 1mm/L a LDL-C a fost asociată, la pacienții cu DZ, cu:¹

- 9% reducere a mortalității generale
- 13% reducere a mortalității vasculare
- 22% reducere a riscului de IM
- 21% reducere a riscului de AVC

Proporția reducerii riscurilor a **fost similară** pentru pacienții cu **DZ** cu sau fără boală **boală vasculară**.¹

REDUCEȚI RISCUL DE EVENIMENTE CV AL PACIENȚILOR DUMNEAVOASTRĂ CU SORTIS®¹⁻⁵



Toate rezultatele au fost semnificativ statistic

*: hipertensiune arterială, retinopatie, micro sau macroalbuminurie, fumător

#: eveniment acut coronarian (IM, inclusiv cel silențios, angină instabilă, deces de cauză coronariană, stop cardio-respirator resuscitat), procedură de revascularizare, accident vascular cerebral.

BC: boală coronariană; **CV:** cardiovascular; **DZ:** diabet zaharat; **LDL-C:** low density lipoprotein colesterol (lipoproteine cu densitate joasă); **SCA:** sindrom coronarian acut; **AVC:** accident vascular cerebral; **IM:** infarct de miocard

Referințe:

1. David D. Waters, Clinical Insights From the Treating to New Targets Trial, Progress in Cardiovascular Diseases, Vol. 51, No. 6 (May/June), 2009: pp 487-502;
2. HM Calhoun et al.; Lancet 2004; 364: 685-96;
3. Shepherd J, et al. Diabetes Care 2006;29:1220-1226;
4. Ahmed S, et al; European Heart Journal, 2006, 27(19), 2323-2329;
5. Shepherd J, et al. Mayo Clin Proc 2008;83:870-879.

SORTIS® 10 mg, SORTIS® 20 mg, SORTIS® 40 mg, SORTIS® 80 mg comprimate filmate. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ: Un comprimat filmat conține atorvastatină 10, 20, 40 sau 80 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat). Indicații terapeutice: Hipercolesterolemie. Sortis® este indicat ca adjuvant al regimului alimentar pentru scăderea valorilor concentrațiilor plasmatice crescute ale colesterolului total (C-total), LDL-colesterolului (LDL-C), apolipoproteinei-B și trigliceridelor, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani sau peste, cu hipercolesterolemie primară, incluzând hipercolesterolemia familială (variante heterozigotă) sau hiperlipidemie mixtă (corespunzătoare tipurilor IIa și IIb conform clasificării Fredrickson) atunci când regimul alimentar și alte măsuri non-farmacologice nu au un efect satisfăcător. De asemenea, Sortis® este indicat pentru reducerea concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total și LDL-C la adulți cu hipercolesterolemie familială homozigotă, ca terapie adjuvantă la tratamente hipolipemice (de exemplu afereza LDL) sau când aceste tratamente nu sunt disponibile. Prevenția afecțiunilor cardiovasculare. Prevenția evenimentelor cardiovasculare la pacienții adulți cu risc estimat crescut pentru un prim eveniment cardiovascular, ca adjuvant pentru corectarea altor factori de risc. Doze și mod de administrare: Doza inițială uzuală este de 10 mg atorvastatină o dată pe zi. Ajustarea dozelor trebuie făcută la intervale de 4 săptămâni sau mai mult. Doza maximă este de 80 mg atorvastatină o dată pe zi. Tratamentul la copii și adolescenți se face numai de către medici de specialitate cu experiență în tratarea hiperlipidemiei la copii și adolescenți, iar pacienții trebuie re-evaluați în mod periodic pentru a se aprecia progresul. Pentru pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă cu vârsta de 10 ani și peste, doza inițială recomandată este de 10 mg pe zi. Doza poate fi crescută până la 80 mg pe zi, în funcție de răspuns și tolerabilitate. Dozele trebuie individualizate în funcție de obiectivul recomandat al tratamentului. Ajustarea dozelor trebuie efectuată la intervale de 4 săptămâni sau mai mult. Ajustarea dozei la 80 mg pe zi este susținută de datele de studiu la adulți și de datele clinice limitate obținute în urma studiilor efectuate la copii cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Datele privind siguranța și eficacitatea administrării la copii cu hipercolesterolemie familială homozigotă cu vârsta între 6 și 10 ani sunt limitate, fiind obținute în urma studiilor în regim deschis. Atorvastatină nu este indicată în tratamentul pacienților cu vârsta sub 10 ani. Atorvastatină nu este indicată în tratamentul pacienților cu vârsta sub 10 ani. Fiecare doză zilnică de atorvastatină se administrează nefracționată și poate fi utilizată în orice moment al zilei, în prezența sau absența alimentelor. La pacienții cărora li se administrează agenții antivirali elbasvir/grazoprevir împotriva hepatitei cu virus C concomitent cu atorvastatină, doza de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg/zi. Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. Afecțiuni hepatice active sau creșteri inexplicabile și persistente ale valorilor serice ale transaminazelor, de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale. În timpul sarcinii și alăptării și la femeile aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează mijloace contraceptive adecvate. Pacienți tratați cu antiviralele glecaprevir/pibrentasvir împotriva hepatitei cu virus C. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare: Sortis® trebuie administrat cu precauție la pacienții care consumă cantități considerabile de alcool etilic și/sau la cei cu afecțiuni hepatice în antecedente. La pacienții cu accident vascular cerebral hemoragic sau infarct cerebral lacunar în antecedente, raportul între riscurile și beneficiile administrării de atorvastatină 80 mg nu este stabilit, și riscul potențial al unui accident vascular cerebral hemoragic trebuie luat în considerare înainte de inițierea tratamentului. Atorvastatină trebuie recomandată cu precauție pacienților cu factori predispozanți de rhabdmioliză. Riscul de rhabdmioliză crește când atorvastatină este administrată concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică de atorvastatină, cum sunt inhibitorii potenți ai CYP3A4 sau proteinelor de transport (de exemplu ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol unele antivirale utilizate pentru tratamentul VHC (de exemplu elbasvir/grazoprevir) și inhibitorii de protează HIV). Atorvastatină nu trebuie administrată concomitent cu acid fusidic sub formă sistemică sau într-un interval de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții pentru care utilizarea acidului fusidic sub formă sistemică este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic. De asemenea, riscul de miopatie poate crește prin administrarea concomitentă de gemfibrozil și alți derivați de acid fibric, antivirale pentru tratamentul hepatitei cu virus C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicină, niacină, sau ezetimib. Sortis® conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune: Dacă este posibil, trebuie evitată administrarea concomitentă de inhibitori potenți ai CYP3A4. În cazul în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu atorvastatină nu poate fi evitată, trebuie luate în considerare utilizarea unor doze inițiale și doze maxime de atorvastatină mai mici și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți. Administrarea concomitentă de Sortis® și contraceptive orale a determinat creșterea concentrației plasmatice de noretindronă și etinilestradiol. La pacienții care urmează tratament cu anticoagulante cumarice, timpul de protrombină trebuie determinat înainte de începerea administrării de atorvastatină și apoi în mod frecvent în perioada de început a tratamentului. Nu se cunoaște extinderea interacțiunilor la copii și adolescenți. Fertilitate, sarcină și alăptare: Sortis® este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje: Sortis® are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce mașini sau de a folosi utilaje. Reacții adverse: cele mai frecvente sunt – nasofaringită, reacții alergice, hiperglicemie, cefalee, dureri faringo-laringiene, epistaxis, constipație, flatulență, dispepsie, greață, diaree, mialgie, artralgie, dureri la nivelul extremităților, spasme musculare, tumefieri articulare, durere lombară, valori anormale ale testelor funcției hepatice, concentrații plasmatice crescute ale creatin kinazei. Raportarea reacțiilor adverse suspectate: Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul sistemului național de raportare la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro, website <http://www.anm.ro>. Supradozaj: Nu există tratament specific în cazul supradozajului cu Sortis®. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și, dacă este necesar, se recurge la tratamentul de susținere a funcțiilor vitale. Excipienți: Nucleu: Carbonat de calciu, celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, croscarmeloză sodică, polisorbit 80, hidroxipropilceluloză, stearat de magneziu; Film: Hidroxipropilmetilceluloză, macrogol 8000, dioxid de titan (E 171), talc, simeticonă, emulgator stearat, agent de îngroșare, acid benzoic, acid sorbic, acid sulfuric. Precauții speciale pentru păstrare: Nu necesită condiții speciale pentru păstrare. Data primei autorizări sau a reînnoirii autorizației: autorizare – iunie 2003, reînnoire – octombrie 2015. Data revizuirii textului: decembrie 2020. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor <http://www.ema.europa.eu>. Acest medicament se eliberează numai cu prescripție medicală (P6L). Pentru informații complete consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului. Acest material promoțional este destinat exclusiv profesioniștilor din domeniul medical.

Pentru raportarea evenimentelor adverse vă rugăm să utilizați următoarea adresă de e-mail: ROU.AEReporting@pfizer.com

Viatis Romania/ BGP Products SRL

Clădirea Equilibrium 1, Str. Gara Herăstrău nr. 2, etaj 3

Sector 2, 020334 București, România

Office: +40.372.579.000

© 2021 VIATRIS – All Rights Reserved

Consolidați protecția CV a pacienților dumneavoastră!

nano
LIPANTIL® 145mg
FENOFIBRAT

Controlați riscul CV dincolo de reducerea LDL-C

CV, cardiovascular
LDL-C, lipoproteine cu densitate redusă

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.
Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală P6L.
Pentru raportarea evenimentelor adverse va rugăm să vă adresați la:
Tel: 0372579004; Fax: 0271600328; Email: pv.romania@viatris.com

LIPANTIL NANO 145 mg, comprimate filmate Fiecare comprimat filmat conține 145 mg fenofibrat (nanoparticule). **Indicații terapeutice** Lipantil Nano este indicat ca supliment al dietei și altor tratamente nefarmacologice (de exemplu: activitate fizică, scădere ponderală) pentru următoarele: Tratamentul hipertrigliceridemiei severe cu sau fără valori mici ale HDL-colesterolului; Tratamentul hiperlipidemiei mixte, în cazul în care statinele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate; Tratamentul hiperlipidemiei mixte la pacienți cu risc cardiovascular crescut, în asociere cu o statină, în cazul în care valorile trigliceridelor și HDL-colesterolului nu sunt controlate corespunzător. **Doze și mod de administrare** **Doze:** **Adulți** Doza recomandată este de un comprimat de 145 mg fenofibrat, administrat o dată pe zi. Pacienții care urmează deja tratament cu fenofibrat de 200 mg sau de 160 mg, pot fi trecuți pe fenofibrat un comprimat de 145 mg pe zi, fără alte ajustări ale dozei. **Insuficiență renală** La pacienții cu insuficiență renală este necesară reducerea dozei. La pacienții cu afectare ușoară sau moderată a funcției renale o capsulă 100 mg fenofibrat standard sau fenofibrat micronizat 67 mg, o dată pe zi. În cazul pacienților cu afectare severă a funcției renale, fenofibratul nu este recomandat. **Insuficiență hepatică** Lipantil Nano nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică, din cauza lipsei datelor relevante pentru acești pacienți. **Populația pediatrică:** Utilizarea fenofibratului nu este recomandată la copii și adolescenți sub 18 ani. **Mod de administrare:** Comprimatele vor fi înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de apă (1 pahar), poate fi administrat în orice moment al zilei, indiferent de aportul alimentar. **Contraindicații** Hipersensibilitate la fenofibrat sau la oricare dintre excipienți; Pacienții cu hipersensibilitate la alune, ulei de arahide, lecitină din soia sau produse înrudite datorită riscului de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate; Insuficiență hepatică severă (inclusiv ciroză biliară și anomalii persistente ale funcției hepatice); Afecțiuni cunoscute ale vezicii biliare; Insuficiență renală severă; Pancreatită acută sau cronică, cu excepția pancreatitei acute determinate de hipertrigliceridemie severă; Antecedente de reacții fotoalergice sau fototoxice în timpul tratamentului cu fibrati sau ketoprofen. **Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare** Înaintea începerii tratamentului cu fenofibrat, trebuie luată în considerare tratarea cauzelor secundare ale hiperlipidemiei: diabet zaharat tip 2 necontrolat, hipotiroisim, sindrom nefrotic, disproteinemie, boală hepatică obstructivă, tratament farmacologic, alcoolism. Au fost raportate creșteri ale valorilor transaminazelor. În majoritatea cazurilor, aceste creșteri au fost tranzitorii, minore și asimptomatice. Se recomandă monitorizarea valorilor serice ale transaminazelor la fiecare 3 luni în timpul primului an de tratament și apoi periodic. Pancreatita a fost raportată la pacienți cărora li se administrează fenofibrat. În timpul administrării fibraților sau altor medicamente hipolipidemiante s-au raportat cazuri de toxicitate musculară, inclusiv cazuri foarte rare de rabdomioliză, cu sau fără afectare renală. Pacienții care prezintă factori predispozanți pentru miopatie și/sau rabdomioliză, incluzând vârsta peste 70 de ani, antecedente personale sau familiale de afecțiuni ereditare musculare, insuficiență renală, hipotiroidism și consum excesiv de alcool etilic, pot avea un risc crescut de apariție a rabdomiolizei. În cazul acestor pacienți trebuie evaluat atent raportul beneficiu- risc al tratamentului cu fenofibrat. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul creșterii creatininemiei > 50% limita superioară a valorilor normale. Acest medicament conține lactoză. De aceea pacienții cu afecțiuni ereditare rare de tipul intoleranței la galactoză, deficitului de lactază (Lapp) sau sindromului de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține zahăr. De aceea pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune** **Anticoagulante orale** Fenofibratul potențează efectul anticoagulantelor orale și poate determina creșterea riscului de sângerare. Prin urmare această asociere nu este recomandată. **Ciclosporină** S-au raportat câteva cazuri severe de insuficiență renală reversibilă în timpul administrării concomitente de fenofibrat și ciclosporină. **Inhibitori ai HMG-CoA reductazei sau alți fibrati** Riscul de apariție a toxicității musculare grave este crescut în cazul în care un fibrat este utilizat concomitent cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei sau alți fibrati. **Glitazone:** S-au raportat câteva cazuri de reducere reversibilă paradoxală a HDL-colesterolului, în timpul administrării concomitente a fenofibratului și glitazonelor. **Enzimele citocromului P450** Pacienți cărora li se administrează concomitent fenofibrat și medicamente cu indice terapeutic îngust metabolizate prin CYP2C19, CYP2A6 și în special CYP2C9 trebuie atent monitorizați și dacă este necesar se recomandă ajustarea dozei acestor medicamente. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea** **Sarcina** Lipantil Nano 145 mg trebuie utilizat în timpul sarcinii numai după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu. **Alăptarea:** Fenofibratul nu trebuie utilizat la femeile care alăptează. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje** Lipantil Nano 145 mg nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. **Reacții adverse** **Frecvente:** semne și simptome gastro-intestinale (durere abdominală, grețuri, vărsături, diaree și flatulență), transaminaze crescute. **Mai puțin frecvente:** cefalee, tromboembolism (embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă), pancreatită, colestază, hipersensibilitate cutanată (de ex. rash, prurit, urticarie), tulburări musculare (de ex. mialgie, miozită, spasme musculare și slăbiciune), disfuncție sexuală, creșterea creatininei serice. **Rare:** scăderea hemoglobinei, scăderea numărului de leucocite, hipersensibilitate, fatigabilitate, vertij, hepatită, alopecie, reacții de fotosensibilitate. **Reacții adverse cu frecvență necunoscută:** tulburări respiratorii, toracice și mediastinale (boală pulmonară interstițială), tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv (rabdomioliză), tulburări hepatobiliare (icter, complicații ale litiazei biliare de ex. colecistită, colangită, colică biliară), afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (reacții cutanate severe de ex. eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică). **Supradozaj** Nu se cunoaște un antidot specific. Dacă se suspectează un supradozaj, se administrează tratament simptomatic și se instituie măsurile adecvate de susținere a funcțiilor vitale. Fenofibratul nu se poate elimina prin hemodializă. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** MYLAN MEDICAL SAS **NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** 9126/2016/01 **DATA REAUTORIZĂRII:** Iulie 2016 **DATA REVIZUIRII TEXTULUI** Noiembrie 2020. **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.

Pentru raportarea evenimentelor adverse vă rugăm să utilizați următoarele date de contact:

Tel: 037 257 9004

Fax: 037 160 0328

Email: pv.romania@viatris.com

BGP Products SRL

Adresa: Strada Gara Herastrău, Numarul 2,

Cladirea Equilibrium nr. 1, Etaj 3, Sector 2, București, Cod Poștal 020334,

Tel: 037 257 9000, Fax: 037 160 0326

Știați că?...

Medici rezidenți: Paula Bojan, Alina Budi, Ioana Cartis, Andreea Chiper, Ionuț Coroamă, Dalma Dombi, Ana-Maria Florea, Simion Geambașu, Mariam Haji-Hassan, Radu Mircea, Bianca Miron, Ancuța Nemes, Dana Pânzaru, Alexandra Pocol, Adrian Pop, Cristina Sabo, Mihaela Roșca, Raluca Semenescu, Dorin Spînu, Mădălina Ursu

- Subțierea septului interventricular, definită ca ≤ 4 mm măsurat ecocardiografic la 10 mm de la inelul aortic în incidenta parasternal ax lung, are 100% specificitate și 12,6% sensibilitate în diagnosticul sarcoidozei cardiace? *Propionibacterium acnes*, o bacterie comensală gram-pozitivă implicată în patogeniza acneei, este singurul microorganism care a fost izolat din leziunile pacienților cu sarcoidoză. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/83/11/83_CJ-19-0508/_pdf]

- Exozomii (produși din celule stem derivate) ar avea un potențial terapeutic în patologiile cardiovasculare? Exozomii sunt niște vezicule membranare secretate de către celulele stem multipotente. Se bănuiește că ar avea un rol în transportul intracelular al proteinelor și acizilor nucleici. Pe viitor, aceștia pot fi folosiți atât ca și agenți farmacologici, cât și în diagnosticarea diverselor patologii cardiovasculare, știindu-se că exozomii derivați din microARN (miARN) au un rol în stratificarea riscului cardiovascular cât și rol de biomarkeri. [<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.723236/full>]

- Incidența evenimentelor embolice este mai mare în rândul pacienților cu endocardită marantică (trombotică non-bacteriană) comparativ cu endocardita infecțioasă, iar prezența unui nou suflu cardiac este rară la acești pacienți? Tratatamentul acestora presupune administrarea de tratament anticoagulant și terapie adresată patologiei maligne asociate. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21552651/>]

- Aeson reprezintă o „inimă artificială completă”, aprobată în acest moment pentru indicația de prelungire a supraviețuirii până la transplantul cardiac. În 2020 a primit aprobarea FDA pentru un studiu de fezabilitate clinic în SUA, iar 2021 marchează primul implant din SUA în cadrul acestui studiu (Early Feasibility Study). Totodată, în 2021 a avut loc și primul implant comercial din Europa, în Napoli, Italia. [<https://www.carmatsa.com/en/about-carmat/>]

- Expunerea cronică la radiații influențează aparatul valvular al inimii cu modificări de tip stenotic sau de regurgitare. Acest aspect este în curs de evaluare asupra astronautilor de pe Stația Spațială Internațională care prezintă expunere cronică la radiația cosmică. [<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.631985/full>]

- În fibrilația atrială, prezența “stunning”-ului atrial postcardioversie se datorează inactivării canalelor de calciu (ICaL) responsabile de contracția atrială. Această

inactivare este secundară acumulării intracitoplasmice a calciului în timpul fibrilației sau a flutterului atrial și are rolul să prevină citotoxicitatea indusă de calciu. Astfel, cu cât fibrilația atrială este de durată mai lungă cu atât stunning-ul atrial va fi de durată mai mare (de până la 4-6 săptămâni) secundar remodelării electrice a atriului. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14659842/>]

- Raportul dintre vena contracta măsurată la nivelul jetului de insuficiență tricuspidiană și diametrul inelului tricuspidian peste 0,24 este corelat cu un prognostic negativ la pacienții cu insuficiență tricuspidiană secundară. Utilizarea acestui parametru poate contribui la stratificarea riscului și stabilirea conduitei terapeutice optime la acești pacienți. [[https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(21\)00181-4/fulltext](https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(21)00181-4/fulltext)]

- Acidul bempedoic pare să reprezinte, conform studiilor recente, o opțiune terapeutică eficientă și bine tolerată în tratamentul dislipidemiilor? Acidul bempedoic este un inhibitor de adenosin trifosfat-citrat liază (ACL) care duce la scăderea valorilor fracțiunii de colesterol alcătuită din lipoproteine cu densitate mică (LDL-C) datorită inhibării sintezei de colesterol la nivel hepatic. În calea biologică a sintezei colesterolului, ACL este o enzimă situată în amonte de HMG-CoA (3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A)-reductaza. Acidul bempedoic necesită activarea coenzimei A (CoA) de către acil-CoA sintetaza 1 cu lanț foarte lung (ACSVL1) la forma de ETC-1002-CoA. ACSVL1 este exprimată în principal la nivel hepatic și nu la nivelul mușchiului scheletic. Efectul inhibitor asupra ACL exercitat de ETC-1002-CoA determină reducerea sintezei de colesterol în ficat și reduce valorile LDL-C din sânge prin stimularea receptorilor pentru lipoproteina cu densitate mică. În plus, inhibarea ACL de către ETC-1002-CoA provoacă în același timp supresia sintezei hepatice de acizi grași. [<https://doi.org/10.1177/2047487320930585>]

- Vârsta contează. Antrenamentul fizic pe termen mediu, nesupravegheat, la persoanele sedentare sănătoase induce o remodelare dependentă de vârstă, cu remodelare cardiacă predominantă la tineri și remodelare vasculară, predominantă la persoanele de vârstă medie. [<https://doi.org/10.1177/2047487320926305>]

- În lumea animalelor, ritmul cardiac se corelează cu mărimea – animalele mai mici au un ritm mai rapid. În timp ce inima unui om are o alură ventriculară de 60-100 bpm, inima unui chițcan bate cu peste 1000 bpm, iar cordul unei balene, care are cea mai mare inimă de pe glob, bate cu 10-

30 bpm. [<https://www.nationalgeographic.com/animals/article/160213-animals-science-hearts-valentines-day-giraffes>]

- Pacienții diagnosticați cu cancer prezintă un risc mai mare de apariție a fibrilației atriale decât populația generală, acest risc variind în funcție de tipul malignității. Neoplaziile hematologice, cancerul de esofag, pulmonar și tumorile sistemului nervos central prezintă o incidență a fibrilației atriale de 2-3 ori mai mare decât populația generală. [<https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2021.03.006>]

- Fibrilația atrială apare în 35% din cazurile de insuficiență cardiacă acută prin următoarele 4 scenarii: 1) fibrilația atrială este principalul trigger al insuficienței cardiace acute printr-o alura ventriculară rapidă de 130-160 bpm fiind descoperită pentru prima dată. 2) fibrilația atrială cu alură ventriculară înaltă este o consecință a insuficienței cardiace acute, în acest caz fiind important de tratat insuficiența cardiacă acută. 3) fibrilația atrială apare inocent în cadrul insuficienței cardiace acute, există dar nu are legătură cu insuficiența cardiacă acută, are alt substrat (de ex., infarct miocardic). 4) evaluarea inițială nu ne permite să le deosebim – avem triggeri adiționali, precum infarctul miocardic sau o infecție sistemică. [<https://academic.oup.com/ehjacc/article/9/4/348/5950241>]

- Stimulatoarele cardiace temporare prezintă riscuri de infecție, constrâng mobilitatea pacientului și pot deteriora miocardul în timpul extragerii electrodului de stimulare? S-a reușit dezvoltarea unor modele de pacemaker cardiac fără electrod, fără baterii, complet implantabil, care permit controlul post intervențional al ritmului cardiac, care suferă dizolvarea și eliminarea completă prin procese biologice naturale după un interval de timp definit. Aceste dispozitive sunt alimentate prin transfer wireless de energie și asigură o stimulare eficientă la modelele cardiace de șoarece, șobolan, iepure, canin și uman, cu adaptare la geometria cordului și setări de funcționare temporala. Această abordare depășește dezavantajele cheie ale dispozitivelor tradiționale de stimulare temporară și poate servi drept bază pentru următoarea generație de tehnologie de stimulare temporară postoperatorie sau postintervențională. [<https://www.nature.com/articles/s41587-021-00948-x>]

- Tromboza venoasă cerebrală reprezintă o afectare cardiovasculară neobișnuită, fiind de interes actual pentru asocierea cu anumite vaccinuri împotriva COVID-19. Tabloul clinic constă în cefalee acută sau subacută, adesea acompaniată de un examen neurologic normal. Factorii de risc sunt comuni cu cei ai trombozei venoase sistemice și presupun o stare de hipercoagulabilitate care este de obicei evidentă înaintea apariției trombozei venoase cerebrale. Asocierea trombozei venoase cerebrale cu vaccinurile împotriva COVID-19 a fost raportată pentru vaccinul AstraZeneca, precum și pentru vaccinul Johnson&Johnson și a fost caracterizată prin trombocitopenie trombocică imună mediată prin anticorpi anti-factor 4 plachetar (PF4). Tromboza venoasă cerebrală a fost descrisă și la pacienții cu sindrom respirator acut sever în cadrul infecției COVID-19, dar fără prezența trombocitopeniei sau a anticorpilor anti-PF4. Trombocitopenia trombocică imună indusă de vaccin se poate asocia cu o mortalitate de 50% dacă nu este diagnosticată la timp, iar dacă sunt detectate niveluri importante clinic de anticorpi PF4, ar trebui utilizate

anticoagulante non-heparinice. [<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2106545?fbclid=IwAR0knoXvbw-1sE3TkW6kGmQ1AWiloJPrNhYy6VJWstH8JTZes9BV2J1jE>]

- În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată, mai multe studii au demonstrat o prevalență ridicată a amiloidozei TTR. Pacienții cu amiloidoză cardiacă tolerează destul de rău terapia convențională a insuficienței cardiace datorită riscului crescut de apariție a unei bradicardii severe secundară betablocantelor, precum și a unei hipotensiuni semnificative ca răspuns la administrarea de inhibitori ai enzimei de conversie. De asemenea, digoxinul este contraindicat deoarece acesta se leagă de miofibrilele de amiloid, având astfel o toxicitate ridicată la nivel tisular. [<https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/21/1629/3859284>]

- Cele mai multe infarcte miocardice care au loc în Ajunul Crăciunului se produc la ora 22:00? [https://www.bmj.com/content/363/bmj.k4811?fbclid=IwAR1I3U9hgEPH4p9L0mWNqz65uqiufA96uBAGp6NuV9-qFmoYW7V_DIZndwE]

- Fototerapia ganglionului stelat ar putea fi utilizată ca terapie adjuvantă în rândul pacienților cu furtună electrică care nu răspund la terapia clasică. Furtuna electrică se caracterizează prin episoade incesante de aritmii ventriculare, care afectează calitatea vieții și prognosticul pacienților. Terapia clasică presupune administrarea de amiodaronă, betablocante, sedarea profundă și ablația pe cateter. Întrucât sistemul nervos autonom joacă un rol important în producerea aritmiilor ventriculare, mai multe studii au demonstrat că blocada simpatică e o modalitate eficientă de cupare a furtunii electrice, blocadă care poate fi efectuată și prin fototerapie la nivelul ganglionului stelat. [<https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacep.2021.04.015>]

- Efectele adverse cardiovasculare la pacienții care fac tratament cu inhibitori ai punctelor de control imun (immune checkpoint inhibitors) sunt complicații rare, dar care implică riscuri vitale considerabile. Cele mai frecvente complicații cardiovasculare sunt fibrilația atrială, miocardita și pericardita exsudativă, factorii de risc fiind combinațiile de imunoterapie, sexul masculin și afecțiunile cardiace preexistente, care trebuie diagnosticate înaintea începerii tratamentului imun. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33312443/>]

- Râsul poate fi folosit ca manevră de oprire a episodului de TPSV? [<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2588994X1930048X>]

- Principala cauză de deces non-cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă este cancerul, iar utilizarea statinelor este asociată cu un risc semnificativ mai scăzut de cancer și de mortalitate legată de cancer în insuficiența cardiacă, o asociere care pare a fi dependentă de durată. Statina poate să fie oncoprotectoare prin diverse mecanisme: efect antiinflamator, antioxidant și imunomodulator. [https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehab325/6307232?utm_medium=Email&utm_source=My%20ESC%20News&utm_campaign=ESC%20-%20Newsletter%20-%20week%2026%20-%20202]



Physiotens[®]
MOXONIDINĂ

**Maestru în scăderea
tonusului simpatic**

**Reducerea activității simpatice – obiectiv
al tratamentului antihipertensiv¹**

- SNS joacă un rol important de la debutul HTA până la progresia bolii și apariția complicațiilor¹
- Hiperstimularea simpatică are efecte metabolice și cardiovasculare nedorite²

**Amplarea hiperstimulării simpatice la
diferite categorii de pacienți²**

MSNA (impulsuri/min)

**PACIENȚI CU
INSUFICIENȚĂ
RENALĂ***

**PACIENȚI CU
SINDROM
METABOLIC***

PACIENȚI OBEZI*

**PACIENȚI
HIPERTENSIVI***

Adaptat după referința 2

- **Physiotens** asigură controlul eficient al TA prin modularea activității simpatice^{3,4}
- **Physiotens** contribuie la reducerea riscului CV prin control tensional, beneficii metabolice și protecție de organe țintă⁵⁻¹³
- **Physiotens** este cel mai specific agent pentru receptorii imidazolinici I1 din clasa sa, cu un bun profil de tolerabilitate^{14,15}

*date comparative directe vs grup control (subiecți sănătoși)



VIATRIS

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 efecace, iar creșterea dozelor trebuie făcută cu precauție pentru a preveni reacțiile adverse 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/diropsie, Erupții 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. **DEȚINĂTORUL 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.

Referințe

1. G. Grassi American Journal of Hypertension OCTOBER 2010 | VOLUME 23 NUMBER 10 | 1052-1060
2. G. Grassi et al. Exp Physiol 2010, 95.5 pp 581–586
3. P. Ernsberger et al. Cardiovascular Drugs and Therapy 1994;8:27-41
4. Physiotens – Rezumatul Caracteristicilor Produsului
5. I. Chazova et al. Diabetes, Obesity and Metabolism, 8, 2006, 456–465
6. A. F. Sanjuliani et al. Int J Clin Pract, May 2006, 60, 5, 621–629
7. Arvo Haenni and Hans Lithell J Hypertens 1999, 17 (suppl 3):S29-S35
8. AM Sharma et al. Journal of Human Hypertension (2004) 18, 669–675
9. Irina Chazova and Markus P. Schlaich International Journal of Hypertension, Volume 2013, Article ID 541689
10. J. Neumann et al. J Am Soc Nephrol 15: 2902–2907, 2004
11. P. G. Krespi et al. Cardiovascular Drugs and Therapy 1998;12:463–467
12. O. Vonend et al. J Hypertens 21:1709–1717
13. J. Haczynski et al. J Clin Basic Cardiol 2001; 4: 61
14. S. J. Godwin et al. Journal of the Autonomic Nervous System 72 1998. 195–204
15. P. Ernsberger et al. Journal of Cardiovascular Pharmacology 20(Suppl. 4):SI-S 10

Acest material promoțional 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;
E-mail: pv.romania@viatris.com.

Clădirea Equilibrium 1, Str. Gara Herăstrău, nr. 2, et. 3, sector 2,
cod poștal 020334, București
Telefon: 0372 579 000; Fax: 0371 600 326;
E-mail: officero@viatris.com



003_10_05-21_0_PHYS_RO



Viatrix Cardiometabolic

Soluții terapeutice adresate nevoilor individuale ale pacienților



LIPANTIL[®] nano 145mg
FENOFIBRAT

TWICOR
Rosuvastatină/Ezetimib

OMACOR[®]
84% EPA/DHA

NORVASC[™]
(amlodipină besilat)

Physiotens[®]
MOXONIDIN

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

Isoptin[®]RR
verapamil cu eliberare prelungită

olicard[®] 40 retard
Isosorbid 5-mononitrat

Rytmonorm[™]

TAMBOCOR[™]
acetat de flecainidă

Caduet[®]
amlodipină besilat/atorvastatină calcic

inspra
eplerenonă

Revatio[®]
sildenafil citrat

Acest material promoțional este destinat exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății. Rezumatele caracteristicilor produselor pot fi accesate pe site-ul www.anm.ro la adresa <https://www.anm.ro/nomenclator/medicamente>. Pentru raportarea evenimentelor adverse vă rugăm să utilizați următoarele date de contact:
Tel: 0372.57.90.04; Fax: 0371.60.03.28; E-mail: pv.romania@viatrix.com sau ROU.AEReporting@pfizer.com
RO/VIA/17_09-21/036

BGP Products SRL

Adresa: Strada Gara Herastrău, Numarul 2, Clădirea Equilibrium,
nr. 1, Etaj 3, Sector 2, București, Cod Poștal 020334,
Tel: 037 257 9000, Fax: 037 160 0326

