



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

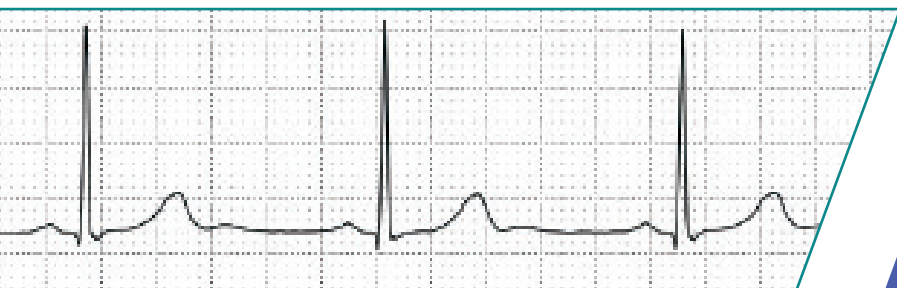
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA

DEPARTAMENTUL MEDICINA INTERNĂ



Valeriu REVENCO
Livi GRIB

Manual de CARDIOLOGIE



Volumul
3

Vol. 3

2025

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA
DEPARTAMENTUL MEDICINA INTERNĂ



Manual de **CARDIOLOGIE**

Vol. III

CZU 616.1-07-08(075.8)
M 30

Aprobat la ședința Consiliului de Management al Calității
al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
(proces verbal nr. 07 din 14.04.2025)

CARDIOLOGIE

Manual, vol. III

Autori coordonatori:

Valeriu REVENCO, șef Disciplina de Cardiologie, Departamentul Medicină internă, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Livi GRIB, șef subdiviziune clinică universitară Disciplina de Cardiologie, IMSP SCM „Sfânta Treime”, dr. hab. șt. med., profesor universitar, șef Departament Medicina Internă

Recenzenți:

Valeriu Istrati, dr. hab. șt. med., profesor universitar, șef catedră

Ghenadie Curocichin, dr. hab. șt. med., profesor universitar, șef catedră

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Manual de cardiologie / autori coordonatori: Valeriu Revenco, Livi Grib; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, Departamentul Medicina Internă. – Chișinău: Print-Caro, 2025 – . – ISBN 978-5-85748-218-6.

Vol. 3. – 2025. – 380 p.: fig. în parte color, tab. – Bibliogr. la sfârșitul cap. – [300] ex. – ISBN 978-5-85748-268-1.

616.1-07-08(075.8)
M 30

CUPRINS

Abrevieri	6
Capitolul 1. SINCOPA.....	11
<i>(Livi Grib, Ala Sorocean, Lucia Gîrbu, Georgeta Mihalache, Lilia Purteanu, Valeriu Cuciuc, Ion Stepan, Serghei Moroz, Ion Gobjila)</i>	
1.1. Definiție	12
1.2. Epidemiologie.....	13
1.3. Fiziopatologie	13
1.4. Prognosticul	14
1.5. Impactul asupra calității vieții	15
1.6. Clasificarea sincopelor.....	16
1.7. Algoritmi de diagnosticare a sincopelor	21
1.8. Stratificarea riscului.....	23
1.9. Evaluarea pacientului cu sincopă.....	23
1.10. Manifestările clinice sugestive pentru cauzele specifice de sincopă	28
1.11. Teste diagnostice de evaluare a sincopei	29
1.12. Condițiile de spitalizare a pacientului cu sincopă.....	42
1.13. Tratamentul sincopei	43
1.14. Sincopa în situații particulare	50
Bibliografie	57
Capitolul 2. TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR.....	59
<i>(Viorica Ochișor, Livi Grib, Valeriu Revenco)</i>	
2.1. Definiție	59
2.2. Epidemiologie.....	59
2.3. Etiologie.....	60
2.4. Fiziopatologia emboliei pulmonare	61
2.5. Diagnostic	63
2.6. Investigații paraclinice.....	66
2.7. Examen de laborator	68
2.8. Aprecierea severității emboliei pulmonare și a riscului precoce de deces	74
2.9. Algoritmul de diagnostic al emboliei pulmonare suspectate cu instabilitate hemodinamică	79
2.10. Diagnosticul emboliei pulmonare suspectate fără instabilitate hemodinamică.....	80
2.11. Tratament.....	81
2.12. Suportul circulator mecanic și oxigenarea.....	84
Bibliografie	95

Capitolul 3. INSUFICIENȚA CARDIACĂ CRONICĂ.....97

(Livi Grib, Snejana Vetrilă, Silvia Filimon, Viorica Ochișor, Valeriu Cuciuc, Diana Fetco-Mereuță, Virginia Cașcaval)

3.1. Definiție	97
3.2. Epidemiologie.....	99
3.3. Etiologie.....	100
3.4. Mecanisme fiziopatogenetice implicate în dezvoltarea insuficienței cardiace	105
3.5. Diagnosticul și managementul insuficienței cardiace cronice	117
3.6. Investigații de laborator de rutină	123
3.7. Tactica de tratament în insuficiența cardiacă cronică	129
Anexe.....	157
Bibliografie.....	163

Capitolul 4. INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ170

(Lucia Gîrbu, Livi Grib, Alexandra Grejdieru, Andrei Grib, Valeriu Cuciuc)

4.1. Definiția insuficienței cardiace acute	170
4.2. Epidemiologia insuficienței cardiace acute.....	170
4.3. Abordări diagnostice ale insuficienței cardiace acute.....	182
4.4. Teste de diagnostic la pacienții cu insuficiență cardiacă acută.....	183
4.5. Elemente de fiziologie a aparatului cardiovascular	187
4.6. Formele clinice ale insuficienței cardiace acute. Descrierea ICA conform sindromului clinic prezentat la pacient	199
4.7. Șocul cardiogen – cea mai severă formă a insuficienței cardiace acute	202
4.8. Criteriile hemodinamice pentru șocul cardiogen	205
4.9. Managementul intraspitalicesc al pacienților cu insuficiență cardiacă acută... ..	212
4.10. Suportul circulator mecanic și transplantul cardiac în insuficiența cardiacă acută.....	235
4.11. Management, prognostic, perspective pe viitor a pacienților cu insuficiență cardiacă acută la externare	247
Bibliografie.....	251

Capitolul 5. MOARTEA SUBITĂ ȘI RESUSCITAREA CARDIORESPIRATORIE 256

(Livi Grib, Valeriu Cuciuc, Andrei Grib, Lucia Gîrbu, Alexandra Grejdieru, Romeo Grăjdieru, Elena Samohvalov, Lucia Mazur-Nicorici, Silvia Filimon)

5.1. Incidența. Definiție	256
5.2. Epidemiologia morții subite cardiace	258
5.3. Cauzele morții subite cardiace.....	260
5.4. Anatomopatologie.....	264
5.5. Evaluarea diagnostică	273
Bibliografie.....	281

Capitolul 6. DIABETUL ZAHARAT ȘI BOALA CARDIOVASCULARĂ 282

(Livi Grib, Elena Bivol, Lilia Purteanu, Andrei Grib, Angela Tcaciuc,

Lenuța Mileșco, Vlada Siric-Martînciuc, Ion Gobjila, Diana Lupu)

6.1. Definiția diabetului zaharat	282
6.2. Epidemiologia diabetului zaharat și a bolilor cardiovasculare	283
6.3. Fiziopatologia bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet	284
6.4. Clasificarea diabetului zaharat	288
6.5. Diagnosticul tulburărilor metabolismului glucidic	290
6.6. Criteriile de diagnostic ale diabetului zaharat	291
6.7. Diagnosticul tipului diabetului zaharat	293
6.8. Evaluarea riscului CV la pacienții cu diabet zaharat tip 2	296
6.9. Reducerea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet	298
6.10. Managementul diabetului zaharat la pacienții cu boală cardiovasculară... ..	303
6.11. Managementul bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet	309
6.11.1. Managementul bolii arteriale coronariene la pacienții cu diabet zaharat	309
6.11.2. Managementul bolii arteriale periferice la pacienții cu diabet zaharat	313
6.11.3. Managementul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat.. ..	316
6.12. Mesaje-cheie	320
Bibliografie	322

Capitolul 7. SINDROMUL CARDIORENOMETABOLIC 327

(Livi Grib, Elena Bivol, Lilia Purteanu, Angela Tcaciuc, Vlada Siric-Martînciuc,

Lenuța Mileșco, Ion Gobjila)

7.1. Definiția sindromului cardiorenometabolic	328
7.2. Fiziopatologia sindromului cardiorenometabolic	328
7.3. Stadializarea sindromului cardiorenometabolic	331
7.4. Screeningul sindromului cardiorenometabolic	337
7.5. Predicția riscului	340
Bibliografie	354

Capitolul 8. RECUPERAREA BOLILOR CARDIOVASCULARE364

(Elena Samohvalov, Silvia Filimon, Alexandra Grejdieru, Natalia Sumarga)

8.1. Indicațiile recuperării cardiovasculare	365
8.2. Contraindicațiile recuperării cardiovasculare	369
8.3. Structura unităților de reabilitare cardiovasculară	369
8.4. Metodologia recuperării. Perioadele de reabilitare	372
8.5. Măsuri de profilaxie secundară în reabilitarea cardiovasculară	376
Anexe	378
Bibliografie	379

ABREVIERI

ADA – Asociația Americană de Diabet (<i>American Diabetes Association</i>)	BRA – Blocanții receptorilor angiotensinei
ADH – Hormon antidiuretic	BRC – Boala renală cronică
AHA – Asociația Americană a Inimii (<i>American Heart Association</i>)	BRD – Bloc de ramură dreaptă (RBBB – <i>Right bundle branch block</i>)
AINS – Antiinflamatoare nesteroidiene	BRS – Bloc de ramură stângă (LBBB – <i>Left bundle branch block</i>)
ALT – Alanin aminotransferaza	CAC – Calcificarea arterei coronare
AMR – Antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi	CAD – Boală coronariană (<i>Coronary artery disease</i>)
ANP – Peptid natriuretic de tip A sau atrial	CAG – Coronaroangiografie
Ao – Aortă	cAMP – Adenozin monofosfat ciclic
AOT – Afectare de organ-țintă	CaO ₂ – Conținutul de O ₂ în sângele arterial
APTC – Angiografie coronariană prin tomografie computerizată	CAP – Cateter arterial pulmonar
ARA – Antagonist al receptorilor angiotensinei	CAVD – Cardiomiopatie aritmogenă a ventriculului drept
ARDS – Sindromul detresei respiratorii acute (<i>Acute respiratory distress syndrome</i>)	CCM – Modulare a contractilității cardiace
ARM – Angiografia prin rezonanță magnetică	CF – Clasa funcțională
ARNI – Inhibitor al receptorului de angiotensină-neprilizină	CFI – Indicele funcției cardiace (<i>Cardiac function index</i>)
AS – Atriu stâng	CI – Indice cardiac
ATC – Angiografie prin tomografie computerizată	CMD – Cardiomiopatie dilatativă
AV – Aritmie ventriculară	CMH – Cardiomiopatie hipertrofică
AVC – Accident vascular cerebral	CMR – Cardiomiopatie restrictivă
b/min – Bătăi pe minut	CMV – Citomegalovirus
BAC – Boala arterelor coronare	CNP – Peptid natriuretic de tip C
BAMI – Boală arterială a membrelor inferioare	CO ₂ – Bioxid de carbon
BAP – Boală arterială periferică	CP – Puterea cardiacă (<i>Cardiac power</i>)
BAV – Bloc atrioventricular	CPET – Test de efort cardiopulmonar (<i>Cardiopulmonary exercise test</i>)
BCI – Boală coronariană ischemică	CPI – Indicele puterii cardiace (<i>Cardiac power index</i>)
BCR – Boală cronică renală	CPO – Debitul puterii cardiace (<i>Cardiac power output</i>)
BCV – Boală cardiovasculară	CRM – Sindrom cardio-renal-metabolic
BCVA – Boală cardiovasculară aterosclerotică	CRT – Terapie de resincronizare cardiacă
BCVA – Boală cerebrovasculară acută	CT – Tomografie computerizată
BFGMA – Boala ficatului gras metabolic asociat	CtaO ₂ – Cantitatea de oxigen în sângele arterial
BiVAD – Dispozitiv de asistență biventriculară	CtO ₂ – Bioxid de carbon total
BNP – Peptid natriuretic de tip B sau cerebral	CtvO ₂ – Cantitatea de oxigen în sângele venos
BNS – Boala nodului sinusal	CV – Cardiovascular
BPCO – Boală pulmonară cronică obstructivă	CVC – Cateter venos central
	CvO ₂ – Conținutul de O ₂ în sângele venos

- CVP – Con tracție ventriculară prematură/ex-trasistolie ventriculară
- DASH – Abordări dietetice pentru oprirea hipertensiunii arteriale (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*)
- DC (Qt, CO) – Debit cardiac
- DLS VS – Diametrul longitudinal al VS în sistolă
- DO2 – Aportul de O₂ (*Oxygen delivery*)
- DO2I – Indicele aportului de O₂ (*Oxygen delivery index*)
- dPmax – Contractilitatea inimii stângi
- DPN – Dispnee paroxistică nocturnă
- DPP 4 – Dipeptidil peptidaza-4
- DSAS – Determinanți sociali ai sănătății
- DTD VS – Diametrul telediastolic al ventriculului stâng
- DTS VS – Diametrul telesistolic al ventriculului stâng
- DZ – Diabet zaharat
- E-ECMO – Oxigenarea prin membrana extracorporală (*Extracorporeal membrane oxygenation*)
- EAB – Echilibrul acido-bazic
- EACPR – Asociația Europeană pentru Prevenirea și Reabilitarea Cardiovasculară (*European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*)
- EAPC – Asociația Europeană de Cardiologie Preventivă (*European Association of Preventive Cardiology*)
- EASD – Asociația Europeană de Studiu al Diabetului (*European Association for the Study of Diabetes*)
- EBV – Virusul Epstein-Barr
- ECA – Edem cerebral acut
- ECG – Electrocardiogramă
- EcoCG – Ecocardiografie transtoracică
- ECS – Electrocardiostimulator
- EEG – Electroencefalogramă
- ELWI – Indicele apei pulmonare extravasculare (*Extravascular lung water index*)
- EP – Embolia pulmonară
- EPA – Edem pulmonar acut
- eRFG – Rata estimată de filtrare glomerulară
- ERO₂ – Frația de extragere a oxigenului livrat
- ESC – Societatea Europeană de Cardiologie (*European Society of Cardiology*)
- ET-1 – Endotelină-1
- Ex-CR – Reabilitare cardiacă bazată pe exerciții fizice (*Exercise-based cardiac rehabilitation*)
- Ex-R – Legat de exerciții (*Exercise-related*)
- FA – Fibrilație atrială
- FCC – Frecvența contracțiilor cardiace
- FCCmax – Frecvența maximă a contracțiilor cardiace
- FCCR – Rezerva frecvenței contracțiilor cardiace (HRR-Heart rate reserve)
- FE – Frație de eje cție
- FFR – Rezervă fracționată de debit (*Fractional flow reserve*)
- FITT – Frecvență, intensitate, timp și tip (*Frequency, intensity, time, and type*)
- FIA – Flutter atrial
- FR – Factori de risc
- FV – Fibrilație ventriculară
- GAD – Antidecarboxilaza acidului glutamic
- GDMT – Terapie medicală dirijată de ghiduri
- GEDI – Indicele volumului telediastolic global (*Global end-diastolic index*)
- GEDV – Volumul telediastolic global (*Global end-diastolic volume*)
- GEF – Frația de eje cție globală (*Global ejection fraction*)
- GFI – Indicele global de contractilitate (*Global contractility index*)
- GLP-1 – Peptidul asemănător glucagonului-1
- HAPO – Hiperglicemia și rezultatele adverse ale sarcinii (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*)
- HbA1c – hemoglobina glicată
- HDL – Colesterolul lipoproteidelor cu densitate înaltă (*HDL High-density lipoprotein*)
- HIV – Virusul imunodeficienței umane
- HLA – Antigen leucocitar uman (*Human leukocyte antigen*)
- HO – Hipotensiune ortostatică
- HSC – Hipersensibilitatea sinusului carotidian
- HTA – Hipertensiune arterială
- HTx – Transplant de cord (*Heart transplant*)
- IA-2 – Anticorpi antitirozinfosfataza insulară 2

IAA – Anticorpi antiinsulinici	METs – Unitati metabolice (<i>Metabolic equivalent</i>)
IABP – Balon intaortic de contrapulsatie (<i>Intra-aortic balloon pump</i>)	MH – Monitorizare hemodinamică
IC – Insuficiență cardiacă	MHA – Monitorizarea hemodinamică avansată
ICA – Insuficiență cardiacă acută	MODS – Sindromul disfuncției multiple de organ (<i>Multiple organ dysfunction syndrome</i>)
ICAT – Anticorpi anticeleule insulare	MODY – Diabetul cu debut la maturitate al tânărului (<i>Maturity-onset diabetes of the young</i>)
ICC – Insuficiență cardiacă cronică	MS – Moarte subită
ICD – Cardiodefibrilator implantabil	MSC – Masajul sinusului carotidian
IC-FEP – Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată	MVC – Capacitatea de efort voluntară maximă (<i>Maximum voluntary capacity (effort)</i>)
IC-FER – Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă	NF-kB – Factorul nuclear kappa-B (<i>Nuclear factor kappa-B</i>)
IC-FEur – Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție ușor redusă	NICM – Cardiomiopatie nonischemică
IECA – Inhibitorii enzimelor de conversie angiotensinei	NO – Oxid nitric
IGB – Indicele gleznă-brăț	NOAC – Anticoagulante orale nonantagoniste ale vitaminei K (<i>Non-vitamin K antagonist anticoagulant</i>)
IHB – Indicele haluce-brăț	NSTEMI – IM fără supradenivelarea ST (<i>Non ST elevation Myocardial Infarction</i>)
IM – Infarct miocardic	NT-proBNP – Peptidul natriuretic de tip B proterminal (<i>Natriuretic terminal fraction peptide B</i>)
IMA – Infarct miocardic acut	NYHA – <i>New York Heart Association</i>
IMC – Indicele masei corporale	OGTT – Testul oral de toleranță la glucoză
IMT – Grosimea medie a intimei I (<i>Intima-media thickness</i>)	OMS – Organizația Mondială a Sănătății
IMV – Insuficiență mitrală valvulară	PaCO ₂ – Presiunea parțială a bioxidului de carbon în arteră
INOCA – Boală ischemică coronariană non-obstructivă (<i>Ischaemic and non-obstructive coronary artery disease</i>)	PaO ₂ – Presiunea parțială a oxigenului în arteră
IRA – Insuficiență renală acută	PAP – Presiunea în artera pulmonară
IS – Indicele de șoc	PC – Performanță cardiacă
ITBV – Indicele volumului total toracic	PCI – Intervenția coronariană percutană (<i>Per-cutaneous coronary intervention</i>)
LADA – Diabet latent autoimun al adultului (<i>Latent autoimmune diabetes of the adult</i>)	pCO ₂ – Presiunea parțială a bioxidului de carbon
LCA – Leziune cerebrală acută	PCP – Presiune capilară pulmonară
LDL-C – Colesterolul lipoproteidelor cu densitate joasă	PCSK9 – Proprotein-convertază subtilizin/kexină de tip 9
LiDCO – Debit cardiac măsurat cu litiu (<i>Lithium diluted cardiac output</i>)	PCWP – Presiunea capilară pulmonară
LMNA – Lamina A/C	PEEP – Presiune pozitivă la sfârșitul expirației
LVAD – Dispozitiv de asistență ventriculară stângă	PET – Tomografie cu emisie de pozitroni (<i>Positron emission tomography</i>)
MACE – Evenimente cardiovasculare majore (<i>Major adverse cardiovascular events</i>)	PFAG – Produsele finale avansate ale glicării
MCE – Exercițiu moderat continuu (<i>Moderate continuous exercise</i>)	
MCP-1 – Proteina-1 chemoattractantă a monocitelor	

- PiCC, PiCCO – *Pulse index contour continuous cardiac output, pulsion medical*
 PIM – Punctul de impuls maxim
 PN – Peptidul natriuretic
 pO₂ (A-a) – Gradientul alveoloarterial (*The alveolar-arterial gradient*)
 pO₂/FiO₂ – Raportul dintre presiunea parțială a oxigenului arterial
 PSAP – Presiunea sistolică în artera pulmonară
 PSVT – TPS/v-Tahicardie paroxismală supraventriculară (*Paroxysmal supraventricular tachycardia*)
 PTC – Pierdere tranzitorie de conștiință
 PTCA – Angioplastie coronariană transluminală percutanată (*Percutaneous transluminal coronary angioplasty*)
 PTV – Volumul pulmonar termal (*Pulmonary thermal volume*)
 PVC – Presiunea venoasă centrală
 PvCO₂ – Presiunea parțială a bioxidului de carbon în venă
 PvO₂ – Presiunea parțială a oxigenului în venă
 PVPI – Indicele de permeabilitate vasculară pulmonară (*Pulmonary vascular permeability index*)
 PVV – Variația presiunii pulsatile (*Pressure pulse variation*)
 QOL – Calitatea vieții
 QTL – Sindrom de QT lung
 RAAS – Sistemul renină-angiotensină-aldosteron
 RAC – Raportul albumină/creatinină
 RACU – Raportul creatinină/albumină urinară
 RAGE – Receptori pentru produsele avansate ale glicării
 RC – Reabilitare cardiacă
 RCD – Reabilitare cardiacă la domiciliu
 RCP – Resuscitare cardiopulmonară
 RCR – Resuscitare cardiorespiratorie
 RCT – Studii randomizate controlate
 RFG – Rata de filtrare glomerulară
 RFG_e – Rata de filtrare glomerulară estimată
 RMC – Rezonanță magnetică cardiacă
 RMN – Rezonanță magnetică nucleară
 RPE – Ratingul efortului perceput (*Rating of perceived exertion*)
 RSVI – Rezistența vasculară sistemică indexată
 rTOF – Tetralogie Fallot reparată
 RTr – Regurgitare tricuspidiană
 RVEDV – Indicele volumului telediastolic al ventriculului drept (*Right ventricular end-diastolic volume index*)
 RVP – Rezistența vasculară pulmonară
 RVPI – Rezistența vasculară pulmonară indexată
 RVS – Rezistență vasculară sistemică
 SAo – Stenoză aortică
 SaO₂ – Saturația sângelui arterial în oxigen
 SBr – Sindrom Brugada
 ȘC – Șoc cardiogen
 SC – Stop cardiac
 SCA – Sindrom coronarian acut
 SCAI – Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare
 SCES – Stop cardiac extraspitalicesc
 SCM – Suport circulator mecanic
 SCORE – Evaluarea sistematică a riscului coronarian (*Systematic Coronary Risk Evaluation*)
 SCORE2-Diabet – Riscul cardiovascular pe o durată de 10 ani la pacienții cu diabet zaharat
 SCS – Stop cardiac subit
 ScVO₂ – Saturația în oxigen a sângelui venos la nivel central
 SEC – Societatea Europeană de Cardiologie
 SEF – Studiu electrofiziologic
 SERCA-2 – ATP-aza de transport calciu-dependență a reticulului sarcoplasmatic (*Sarco-plasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺-AT-Pase*)
 sGC – Stimulatori solubili de guanilat ciclază
 SGLT2I – Inhibitori ai cotransportorului sodiu-glucoză 2
 SMSA – Sindromul morții subite aritmice sau SADS
 SMSI – Sindromul morții subite infantile
 SMV – Suportul mecanic ventilator
 SNC – Sincopă neurocardiogenă
 SNS – Sistem nervos simpatic
 SOFA – Scorul de evaluare secvențială a insuficienței organelor (*Sequential organ failure assessment score*)

SPECT – Tomografie computerizată cu emisie de foton unic	TV – Tahicardie ventriculară
SRO – Specii reactive de oxigen	TVM – Tahicardie ventriculară monomorfă
SSC – Sindromul sinusului carotidian	TVMS – Tahicardie ventriculară monomorfă susținută
STEMI – ST – IM cu supradenivelare a ST (<i>Elevation myocardial infarction</i>)	TVP – Tahicardie ventriculară polimorfă
SV – Volum sistolic (<i>Stroke volume</i>)	TVPC – Tahicardie ventriculară polimorfă ca-tecolaminică
SVI – Volum sistolic indexat (<i>Stroke volume index</i>)	TVS – Tahicardie ventriculară susținută
SvO ₂ – Saturația sângelui venos în oxigen	USA – Statele Unite ale Americii
SVRI – Indicele rezistenței vasculare sistemice (<i>Systemic vascular resistance index</i>)	VAD – Dispozitiv de asistență ventriculară (<i>Ventricular assist device</i>)
SVV – Variația volumului sistolic (<i>Stroke volume variation</i>)	VB – Volum bătaie
TA – Tensiune arterială	VCAM 1 – Molecule de adeziune ale celulelor vasculare
TAB – Terapie de activare a baroreceptorilor	VD – Ventriculul drept
TAC – Cord artificial total	VO ₂ – Consumul de O ₂ (<i>Oxygen consumption</i>)
TAD – Tensiune arterială diastolică	VO2I – Consumul de O ₂ indexat (<i>Oxygen consumption index</i>)
TAM – Tensiune arterială medie	VO2max – Consum maxim de oxigen (<i>Maximum oxygen consumption</i>)
TAPs – Tensiune arterială pulmonară sistolică	VO2peak – Vârful consumului de oxigen (<i>Peak oxygen consumption</i>)
TAS – Tensiune arterială sistolică	VS – Ventriculul stâng
TC – Tomografie computerizată	VTD VD – Volumul telediastolic al ventriculului drept
TcPO ₂ – Presiunea parțială transcutanată a oxigenului	VTD VS – Volumul telediastolic al ventriculului stâng
TDTP – Termodiluția transpulmonară	VTS VD – Volumul telesistolic al ventriculului drept
TEAP – Tromboembolia arteriei pulmonare	VTS VS – Volumul telesistolic al ventriculului stâng
TEER – Rezistență electrică transepitelială/transendotelială	WADA – Agenția Mondială Anti-Doping (<i>World Anti-Doping Agency</i>)
TEV – Tromboembolism venos	WHO – Organizația Mondială a Sănătății (<i>World Health Organization</i>)
TMO – Tratament medical optim	WPW – Sindromul Wolff-Parkinson-White
TNF α – Factor de necroză tumorală α (<i>Tumor necrosis factor α</i>)	ZnT8 – Anticorpi antitransportor 8 zinc
TOTG – Testul oral de toleranță la glucoză	
TRC – Terapie de resincronizare cardiacă	
TSAT – Saturație a transferinei	
TSV – Tahicardie supraventriculară	
TT – Test cu înclinare ortostatică (<i>Test tilt</i>)	

Capitolul 1. SINCOPA

*Livi Grib, Ala Sorocean, Lucia Gîrbu, Georgeta Mihalache,
Lilia Purteanu, Valeriu Cuciuc, Ion Stepan, Serghei Moroz, Ion Gobjila*

Sincopa, patologie frecvent întâlnită în departamentul de urgență, reprezintă o provocare de diagnostic pentru orice medic clinician, având în vedere multitudinea etiologică, cât și evoluția unor situații spre moarte subită. În serviciile de urgență, sincopa este o tulburare întâlnită cu o frecvență de 1-3%. Aproximativ 50% din populație a trecut de-a lungul vieții printr-un episod sincopal. Factorii etiologici ai sincopei sunt foarte variați. Majoritatea studiilor relatează că sincopele de cauză cardiacă sunt asociate cu o morbiditate și o mortalitate mai înaltă, spre deosebire de sincopele noncardiace. În aspect de prognostic, sincopa este în general benignă. La anumiți pacienți apar dificultăți de evidențiere a cauzelor, mai ales în cazul aritmiilor, iar diagnosticul odată stabilit este limitat de posibilitățile de tratament.

Analiza publicațiilor de ultimă oră denotă interesul medicilor din diverse domenii pentru sincopă. Preocupările legate de sincopă datează de pe mijlocul anilor 1980, când au fost elaborate diferite protocoale ale testului prin înclinare. A fost studiată amplu și ponderea implicării studiului electrofiziologic la pacienții cu sincope. Testarea electrofiziologică se consideră oportună pacienților cu sincope inexplicabile sau celor care documentează electrocardiogramă patologică. Actualmente, metodele de stratificare a riscului la subiecții cu sincope se bazează pe datele anamnezei și ale electrocardiografiei, pentru prezicerea morții aritmice sau cardiace, ce poate surveni la un an.

Cu precizie a fost stabilit rolul defibrilatorului-cardioverter implantabil în terapia sincopelor cauzate de aritmii ventriculare. Studiile de cohortă, deopotrivă cu cele populaționale, sugerează că probabilitatea semnalării unui astfel de sindrom este mai mare la femei. Odată cu înaintarea în vârstă, crește și incidența unor asemenea evenimente, precum și cea a aritmiilor, o tendință ascendentă similară regăsindu-se și în ceea ce privește prescrierea medicamentelor vasoactive. La ora actuală, medicii specialiști, care se ocupă de îngrijirea pacienților dirijați către ei pe baza diagnosticului de sincopă, au la dispoziție numeroase sinteze clinice, având ca referință ghidul de management al sincopei publicat în 2009 de Societatea Europeană de Cardiologie. Diversitatea aspectelor legate de alegerea corectă a tehnicilor de stabilire a diagnosticului și a metodelor de trata-

ment (mergând de la tehnicile de diagnosticare genetică până la cardiostimulare permanentă) adevărate necesitatea continuării studiilor clinice destinate gestionării pacienților cu sincopă.

Sinteza de față și-a propus să prezinte o serie de îndrumări utile pentru studenții mediciști, rezidenți, cât și pentru medici generaliști aflați în situația de a consulta pacienți care au avut pierderi tranzitorii ale conștienței induse, probabil, de o sincopă. Lucrarea se bazează pe rezultatele studiilor de cohortă și ale trialurilor clinice randomizate, precum și pe ghidurile de consens ale experților. Ghidurile și recomandările au menirea să ajute medicii în luarea deciziilor medicale de zi cu zi, dar decizia finală privind îngrijirea unui pacient trebuie luată de medic în conformitate cu particularitățile acestuia.

1.1. Definiție

Sincopa este o entitate clinică caracterizată prin pierderea completă și de scurtă durată a stării de conștiență, cu suprimarea tonusului postural și recuperare spontană, ca o consecință a scăderii brutale de aproximativ 8-10 s a fluxului sangvin cerebral ($< 50\%$) sau a scăderii presiunii de perfuzie sistolică sub 70 mmHg. Sincopa rezultă din aportul insuficient de glucoză sau de O_2 la creier (care nu poate stoca, ca alte țesuturi, energie sub forma fosfaților macroergici) prin întreruperea perfuziei cerebrale chiar și de scurtă durată [14].

Prin definiție, sincopa este reversibilă: nu necesită medicație sau metode electrice pentru revenire. Pentru a fi considerată sincopă, pierderea tranzitorie a conștienței nu trebuie să apară ca urmare a unui traumatism și, desigur, fiind de scurtă durată și cu recuperare spontană, nu trebuie să includă stările de comă, de moarte subită resuscitată sau stările de conștiență alterată de alte cauze [9, 11, 12].

Pacienții care suportă un episod sincopal descriu, de regulă, semne clinice prodromale: amețeală, greață, transpirație, stare de slăbiciune sau încețoșarea vederii, dar poate avea și un debut subit.

Există o multitudine de entități diagnostice care necesită a fi diferențiate de sincopă:

- afecțiunile care apar cu pierderea parțială sau completă a stării de conștiență, dar fără hipoperfuzie cerebrală: epilepsia, hipoglicemia, hipoxia, hiperventilația sau hipocapnia, intoxicațiile sau accidentele vasculare tranzitorii vertebro-bazilare;
- afecțiunile fără afectarea stării de conștiență: catalepsia, drop-atacurile și căderile, pseudosincopă psihogenă sau accidentele ischemice tranzitorii carotidiene [7, 8].

Sincopa este calea comună finală a unor dereglări fiziopatologice, dintre care unele sunt relativ benigne, iar altele au o morbiditate semnificativă. Sincopă

pele vasovagale sunt estimate ca fiind benigne, iar sincopel de origine cardiacă au un prognostic rezervat. Noțiunea sincopă malignă este aplicat în Europa pentru a defini episoadele sincopale vasovagale survenite fără prodrome, care se asociază cu traumatisme. În America de Nord, această noțiune este aplicată în cazul episoadelor sincopale asociate cu perioade lungi de asistolie [14, 12, 27].

Sincopa este un simptom și nu un diagnostic.

Presincopa sau lipotimia (termenul nemedical – leșin) este un sindrom clinic, similar etiopatogenetic sincopei, caracterizat prin slăbiciune musculară generalizată, pierderea posturii și incapacitatea de a păstra poziția ortostatică, cu perturbare progresivă, cel mai adesea incompletă, a stării de conștiență [3, 12, 27].

1.2. Epidemiologie

Frecvența sincopei crește odată cu înaintarea în vârstă: 2,63 milioane de pacienți (0,65% din totalul vizitelor) se adresează la medicul de familie pentru sincopă, din care 1,1 milioane (40,8%) sunt vârstnici, iar 63,8% sunt femei. Rata de internare a vârstnicilor care se prezintă cu sincopă este de 61,8%. Sincopa este a șasea cauză de internare în SUA, unde peste 1 milion de pacienți sunt evaluați pentru sincopă în fiecare an și mai mult de 50% dintre aceștia sunt internați în spital pentru investigații.

Mai multe studii au demonstrat că sincopa poate să apară la toate grupele de vârstă. Cauzele noncardiace sunt mai frecvente la populația tânără, iar sincopa cardiacă prevalează la vârstele înaintate [12, 15, 28]. Vârsta înaintată este un factor de risc atât pentru sincopă, cât și pentru deces. Numeroase studii stratifică riscul în funcție de vârstă și sugerează că pacienții care au depășit vârsta de 45 de ani, de 65 de ani și de 85 de ani au un risc proporțional crescut. Vârsta avansată este corelată cu creșterea frecvenței afecțiunilor coronariene, a bolilor miocardice, a aritmiilor, a instabilității vasomotorii, a polineuropatiilor, a polipragmaziei [12, 14, 17].

Sincopa este extrem de rară la populația pediatrică și are un vârf de incidență între 15 și 19 ani. Un studiu retrospectiv, comunicat de Pratt și Fleisher, raportează o prevalență sub 0,1% la copii. Sincopa în pediatrie justifică o evaluare detaliată. După Taylor, sincopel la copilul mare și adult pot reprezenta până la 3% din consultațiile din serviciile de urgență și 1-6% din internări, în timp ce 15-50% din copii au cel puțin un episod sincopal până la vârsta de 18 ani [8, 11, 14].

1.3. Fiziopatologie

Esențial pentru fiziopatologia sincopei este distincția dintre mecanismul **hipoperfuziei cerebrale globale** și **scăderea tensiunii arteriale**. A fost demonstrat faptul că oprirea bruscă a circulației cerebrale pentru 6-8 s este suficientă pentru

pierderea completă a stării de conștiință. Experiența clinică de la testele TILT a demonstrat că o scădere a tensiunii arteriale până la 60 mm Hg sau mai jos este asociată cu sincopă. Tensiunea arterială sistemică este determinată de *debitul cardiac (DC)* și de *rezistența vasculară periferică totală*, iar scăderea oricăreia dintre cele două poate cauza sincopă. De multe ori aceasta este determinată de combinația ambelor, chiar dacă în proporții diferite. *Debitul cardiac* este condiționat, la rândul său, de produsul dintre *frecvența cardiacă* și *debitul bătaie* [9, 27].

Există trei mecanisme ale scăderii debitului cardiac:

- Primul mecanism este reprezentat de reflexul ce cauzează bradicardia, determinând sincopa reflexă cu răspuns cardioinhibitor.
- Al doilea mecanism este determinat de o cauză cardiovasculară – fie prezența unei aritmii, fie tromboembolismul pulmonar/hipertensiunea pulmonară.
- Al treilea mecanism are la bază reflexul secundar hipotensiunii ortostatice (HO) și o cauză cardiovasculară în afara inelului. [11, 14].

Rezistența vasculară periferică scăzută sau inadecvată poate fi cauzată de adaptarea reflexă anormală, cauzând vasodilatație și bradicardie, și manifestându-se ca sincopă cu răspuns vasodepresor, mixt sau cardioinhibitor. Dacă rezistența vasculară periferică scăzută este cauzată de acțiunea sistemului nervos autonom (SNA), căile vasomotorii sunt incapabile de a crește rezistența vasculară periferică în ortostatism. Stresul gravitațional, în combinație cu insuficiența adaptării vasomotorii, are ca efect staționarea sângelui venos în sistemul circulator situat sub diafragmă și ca urmare scăderea întoarcerii venoase și a debitului cardiac. Afectarea funcțională sau structurală a sistemului nervos autonom determină scăderea rezistenței sistemice periferice și poate avea diverse cauze, inclusiv medicamentoase [11, 27].

1.4. Prognosticul

În cazul unui pacient cu sincopă există două probleme importante care trebuie cercetate:

- 1) cauzele care au dus la cădere sincopală, respectiv etiologia generală, în contextul căreia a apărut sincopa, și cauza imediată a declanșării acesteia;
- 2) categoria de risc a pacientului cu sincopă și aprecierea prognosticului pe termen lung, atât din punctul de vedere al repetării sincopei, cât și al riscului de moarte subită [9, 12].

Pacienții ar putea dezvolta moduri asemănătoare de prezentare clinică, dar o gamă variată de profiluri etiologice cu prognosticuri total diferite. Prognostic nefavorabil prezintă pacienții cu patologie organică cardiacă, pentru care se estimează o rată a mortalității timp de 5 ani de 50%, iar timp de 1 an – de 30%. Prognostic favorabil este atribuit pacienților tineri, cu ECG nemodificată, paci-

enților cu sincope mediate neural, cu sincope cauzate de hipotensiune ortostatică și cu sincope de genă neidentificată. Pentru această categorie de pacienți se estimează o rată a mortalității timp de 1 an $< 6\%$ [12].

Tabelul 1.1. Prognosticul sincopei în ansamblul spectrului de diagnostic [31]

Factori de risc scăzut	Factori de risc înalt
Caracteristicile pacienților	
Vârsta tânără (< 40 ani)	Vârsta înaintată și prezența afecțiunilor cardiace structurale
Caracteristicile sincopei	
Numai în ortostatism	În timpul efortului
Ridicarea din poziția culcat/șezut	În poziție de decubit dorsal
Greutăți/ vomă înainte de sincopă	Debut nou al unui disconfort toracic
Senzație de căldură înainte de sincopă	Palpitații înainte de sincopă
Declanșată de un stimul dureros/emoțional stresant	
Declanșată de tuse/defecație/micțiune	
Factorii prezenți în istoricul pacientului	
Istoric prelungit (ani) de sincopă cu aceleași caracteristici ale episodului actual	Antecedente familiale de moarte subită
	Insuficiență cardiacă congestivă
	Stenoză aortică
	Cardiomiopatie dilatată
	Cardiomiopatie hipertrofică
	Canalopatie, inclusiv cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept
	Fracție de ejeție ventriculară stângă $< 35\%$
	Aritmie documentată în antecedente
	Boala arterei coronare
	Infarct miocardic în antecedente
	Boală cardiacă congenitală
Semne și simptome asociate cu episodul sincopal	
	Anemie (Hb < 9 g/dL)
	Bradicardie sinusală (< 40 bpm)
ECG	
	Bloc de ramură stângă nou (sau anterior necunoscut)
	Bloc bifascicular + bloc AV de gradul I
	Paternalul ECG caracteristic sindromului Brugada
	Modificările ECG în legătură cu ischemia acută
	QTc alungit (> 450 ms)

1.5. Impactul asupra calității vieții

Sincopa recurentă are un impact major asupra calității vieții. Modalitatea de percepere a sincopei de către fiecare pacient este diferită. Pentru unii pacienți, sincopa este un episod nesemnificativ, dat rapid uitării, în timp ce pentru alții

devine un moment dificil de depășit, care limitează nivelul anterior de activitate sau duce la invalidizare. Chiar și sincopa benignă poate altera calitatea vieții și modifica dramatic independența în viața cotidiană. Afectarea fizică din cauza sincopelor este comparabilă cu cea a unor boli cronice precum artrita cronică, depresia moderată recurentă și insuficiența renală în stadiul final. La pacienții cu recurență frecventă a sincopelor, afectarea psihosocială are un impact mediu de circa 33% asupra vieții zilnice. Sincopa reduce mobilizarea, activitatea zilnică și autoîngrijirea, crește depresia, durerea și disconfortul [5, 9, 23].

Diminuarea calității vieții este asociată cu genul feminin, cu comorbiditățile multiple, cu numărul mare al episoadelor sincopale și cu prezența presincopelor. Surprinzător este faptul că deși episoadele sincopale debutează aproximativ la aceeași vârstă la ambele genuri, proporția femeilor cu sincopă atinge apogeul în jurul vârstei de 30 de ani.

Ar trebui luat în considerare faptul că frica de apariție a sincopelor are un impact permanent asupra calității vieții și chiar dacă se îmbunătățește cu trecerea timpului, ea rămâne scăzută, mai ales la vârstnici, din cauza recurențelor și a numărului mai mare de comorbidități [11].

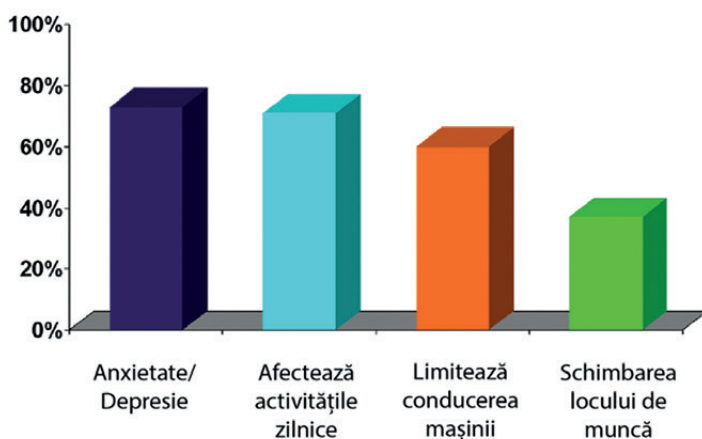


Figura 1.1. Impactul sincopelor asupra calității vieții

1.6. Clasificarea sincopelor

(conform Ghidului pentru diagnosticul și managementul sincopelor; versiunea 2009)

1. Sincopa de cauză reflexă (mediată nervos)

Sincopa *vasovagală* este declanșată de:

- stres emoțional: frică, durere, manevre chirurgicale, frică la vederea sângelui;
- ortostatism prelungit.

Sincopa situațională este declanșată de:

- tuse, strănut;
- stimulare gastrointestinală (înghițire, defecație, durere viscerală);
- micțiuni (sincopă postmicțională);
- postefort;
- postprandial;
- alte situații (ex., râs, cântăreții la instrumente de suflat, ridicarea greutateilor).

Sincopa *de hypersensibilitate a sinusului carotidian*.

Forme *atipice* (aparent fără factori declanșatori și/sau simptomatologie atipică).

2. Sincopa cauzată de hipotensiune ortostatică

Disautonomie *nervoasă primară*:

- disautonomie nervoasă izolată, atrofie nervoasă sistemică, boală Parkinson cu disautonomie nervoasă, demența cu corpi Lewy.

Disautonomie nervoasă secundară:

- diabet, amiloidoză, uremie, traumatisme ale coloanei vertebrale.

Hipotensiune ortostatică indusă medicamentos:

- vasodilatatoare, alcool, diuretice, fenotiazine, antidepressive.

Hipovolemie:

- posthemoragie, diaree, vărsături etc.

3. Sincopa cardiacă (de etiologie cardiovasculară)

De etiologie aritmică:

Bradycardie:

- boala de nod sinusal (inclusiv sindrom bradicardie-tahicardie);
- tulburări de conducere atrioventriculară;
- malfuncție de pacemaker implantat

Tahicardie:

- supraventriculară;
- ventriculară (idiopatică, secundară unor boli cardiace structurale sau a unor canalopatii).

Bradycardii sau tahicardii induse medicamentos.

Boli cardiace structurale: boli valvulare, infarct miocardic sau ischemie, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, mase cardiace (mixom cardiac, tumori), pericardite/tamponadă, anomalii congenitale ale arterelor coronare, disfuncții ale protezelor valvulare.

Alte boli structurale: embolii pulmonare, disecție de aorta, hipertensiune pulmonară.

Chiar și o evaluare minuțioasă nu permite delimitarea unei singure etiologii a sincopelor. În majoritatea cazurilor, pacienții au mai multe comorbidități care, în

consecință, pot avea efectul patologic asociat pentru o PTC. De aceea, medicul nu trebuie să califice o „anomalitate” depistată drept singura afecțiune principală, ci să analizeze impactul altor procese patologice în apariția sincopei [14].

Sincopa de cauză reflexă (mediată nervos) se referă la mai multe entități, ce includ incapacitatea, frecvent intermitentă, reflexelor cardiovasculare de a controla circulația, rezultând, pe de o parte, vasodilatație și hipotensiune, iar pe de altă parte, bradicardie ambele conducând la hipoperfuzie cerebrală globală [9, 14]. Sincopa reflexă este de obicei bazată pe căile eferente, simpatice sau parasimpatice. Termenul de „tip vasodepresor” este utilizat la prezența hipotensiunii cauzate de pierderea tonusului vasoconstrictor. termenul „cardioinhibitor” se folosește când predomină asistolia sau bradicardia, iar termenul „mixt” – când ambele mecanisme sunt prezente.

Sincopa reflexă poate fi clasificată și în funcție de factorul trigger implicat, care variază considerabil de la un pacient la altul, de căile aferente. În majoritatea cazurilor, calea eferentă nu depinde atât de mult de trigger (atât în sincopa post-micțională, cât și în cea vasovagală (VVS) pot coexista răspunsul cardioinhibitor și cel vasodepresor). Reieșind din multitudinea factorilor trigger, este importantă recunoașterea acestora în practica medicală pentru diagnosticarea sincopei [14, 12].

Sincopa vasovagală este cea mai frecventă și mai bine studiată. Ea poate surveni atât la o persoană sănătoasă, cât și la una cu probleme de sănătate. Întrucât nu este o manifestare a unei maladii a sistemului nervos, nu presupune o evaluare neurologică ulterioară.

Acest subtip de sincopă are o distribuție bimodală pe parcursul vieții, cu primul apogeu la adolescenți și tineri de gen feminin, mai adesea cu forme atipice, iar al doilea – la subiecții de peste 70 ani cu afecțiuni cardiovasculare și/ sau postprandiale. Pacienții pot prezenta greață, transpirație înainte de pierderea conștienței, având tegumentele pale, umede. După eveniment, manifestă o stare de oboseală, ce poate dura ore, zile [11, 12, 14].

Alte subtipuri de sincopă mediată nervos

Sincopa de hipersensibilitate a sinusului carotidian merită o atenție specială. În formă rară, aceasta este declanșată de stimularea mecanică a sinusului carotidian. În formă mai comună, nu are un factor declanșator, diagnosticul punându-se pe baza masajului sinusului carotidian (MSC). Sindromul de hipersensibilitate a sinusului carotidian apare mai rar la pacienții sub 50 de ani, în general fiind afectați bărbații de peste 70 de ani. Substraturile neurofuncțional și cel anatomic ale reflexului pleacă de la sinusul carotidian și baroreceptorii săi prin arcul neural aferent, pe calea nervului glosfaringian, către nucleul vagului din trunchiul cerebral, iar pe calea eferentă via nervul vag către nodul sinusal și receptorii vasculari periferici. Ca o alternativă a mecanismelor, este descrisă și calea aferentă de la organele abdominale [12].

Sincopa situațională se referă la sincopa reflex apărută în anumite situații. Sincopa postefort poate surveni atât la sportivii de performanță, cât și la pacienții de vârstă medie sau înaintată, ca o manifestare precoce a disautonomiei nervoase, înaintea apariției hipotensiunii ortostatice declanșate la colectarea analizelor de sânge, de emoții, durere, micțiune, defecație, tuse, înghițire [14].

Hipotensiunea ortostatică, determinată de trecerea din poziție culcată sau șezândă în ortostatism, este la fel de frecventă, uneori depășind incidența sincopei vasovagale. Manifestări simptomatice minore pot prezenta chiar și persoanele practic sănătoase (întunecarea vederii, midriază) la trecerea rapidă în poziție verticală. Căderea sincopală se dezvoltă în cazul în care presiunea arterială nu răspunde prompt la stresul ortostatic și nu este menținută pe parcurs.

Hipotensiunea ortostatică nu implică neapărat prezența unei maladii severe [9], mai susceptibile sunt persoanele în etate sau deshidratate (aport scăzut de lichide, climat cald). Formele mai severe pot fi cauzate de medicația frecvent prescrisă celor vârstnici: diuretice, beta-blocante, alte hipotensive (inclusiv vasodilatatoarele), nitroglicerina. Într-un procent mic de cazuri, hipotensiunea ortostatică este o manifestare importantă a maladiilor ce afectează sistemul nervos autonom în cadrul unor boli sistemice (amiloidoză, diabet zaharat) sau neurologice (boala Parkinson) [9, 12].

Termenul de „intoleranță ortostatică” indică semne și simptome apărute în ortostatism ca urmare a unei anomalii de circulație. Un simptom este reprezentat de sincopă, celelalte fiind: amețală, presincopă, slăbiciune, oboseală, letargie, palpitații, transpirații, tulburări de vedere (inclusiv vedere „încețoșată”, luminosități excesivă, vedere în „tunel”), tulburări de auz (inclusiv hipoacuzie, pocnituri și tinitus), durere la nivelul gâtului (occipitală/paracervicală și în regiunea umărului), durere lombară sau durere precordială [19, 27].

Sincopa cardiacă (de cauză cardiovasculară)

Aritmiile cardiace reprezintă cauza cardiacă cea mai frecventă a sincopei. Prin producerea instabilității hemodinamice, ele duc la scăderea DC și a fluxului sangvin cerebral. În baza multiplelor observații clinice, este acceptat că sincopa are, de cele mai multe ori, factori determinanți multipli, inclusiv FC, tipul aritmiei (supraventriculară sau ventriculară), funcția ventriculară stângă, postura și compensarea vasculară adecvată, și, în cele din urmă, reflexele date de baroreceptori și de hipotensiunea ortostatică indusă de aritmie. În prezența aritmiei, ca primă cauză, este necesar tratamentul specific al acesteia [12, 14].

Aritmiile ventriculare – tahicardia ventriculară, torsada vârfurilor – predomină la pacienții de vârstă înaintată cu antecedente cardiace. Acești subiecți tind să prezinte recurențe și debut brusc fără simptome presincopale; este posibilă asocierea dispneei sau a durerii toracice. Deseori, aceste aritmii pot fi evidențiate pe ECG doar în timpul monitorizării prelungite.

Tahiaritmiile supraventriculare (TPSV, fibrilație atrială cu ritm rapid, flutter atrial) pot fi asociate cu palpitații, dureri toracice, dispnee. De obicei, pacienții au simptome prodromale și pot prezenta un episod sincopal în timp ce se ridică din șezut, deoarece apare hipotensiunea ortostatică. ECG poate evidenția sindromul Wolf-Parkinson-White, sindromul Brugada și sindromul de QT lung [9, 11].

Boala de nod sinusal intrinsecă presupune afectarea nodului sinusal de către automatismul anormal sau de tulburările de conducere sinoatriale. În acest caz, sincopa este rezultatul pauzelor lungi sinusale cauzate de asistolie sau de blocul sinoatrial și de absența unui ritm de înlocuire. Aceste pauze sunt mai frecvent **întâlnite** atunci când o aritmie atrială se oprește brusc (sindromul bradicardie-tahicardie). De regulă, cele mai severe forme de **bloc atrioventricular** (BAV) dobândit (Mobitz II, BAV „de grad înalt”, BAV complet) sunt frecvent asociate cu sincopă. În aceste cazuri, cordul este dependent de un ritm de scăpare al centrilor cardiaci subsidiari. Sincopa apare în urma întârzierii funcționării acestor centri, având o frecvență relativ joasă (25-40 b/m) [9, 11, 14]. Bradicardia prelungește repolarizarea și predispune la tahicardie ventriculară polimorfă (TVP), în special torsada vârfurilor. Sincopa sau presincopa survine la începutul tahicardiei, până a avea loc compensarea vasculară. Starea de conștiență revine, de obicei, înainte de sfârșitul tahicardiei. Dacă persistă instabilitatea hemodinamică indusă de tahicardie, persistă și pierderea de conștiență. Revenirea, în acest caz, nu este spontană și nu mai este încadrată ca sincopă, ci ca stop cardiac [14].

O serie de **medicamente** pot cauza bradi- și tahiaritmii. Antiaritmicele pot cauza bradicardie prin efectul lor asupra nodului sinusal sau a conducerii AV. Sincopa de pe urma torsadei vârfurilor se întâlnește des, în special la femei, și este cauzată cel mai des de droguri care alungesc intervalul QT. Este frecventă în mod particular la pacienții cu sindrom de QT lung, care au administrat medicamente ce prelungesc intervalul QT (antiaritmice, vasodilatatoare, psihotrope, antibiotice, antihistaminice etc.). Registrele internaționale conțin date valoroase despre sindroamele congenitale de QT lung. Mult mai modeste sunt bazele de date despre sindroamele de QT lung induse medicamentos [9, 11].

Boala cardiacă structurală poate cauza sincopă atunci când cererea circulației ei este mai mare decât debitul cardiac maxim al cordului. Sincopa are un impact deosebit când este asociată maladiilor ce presupun obstrucție la nivelul ejejecției ventriculului stâng. Mecanismul dezvoltării sincopei poate fi unul multifactorial. Cauza pierderii stării de conștiență este reprezentată de obstacolul mecanic al sângelui. De exemplu, în cazul stenozei aortice, sincopa poate surveni ca urmare a debitului cardiac scăzut, cât și secundar vasodilatației reflexe inadecvate și/sau din cauza aritmiilor cardiace.

Sincopa poate să apară și în **infarctul miocardic** sau în **disecția de aortă** [12]. Aceste afecțiuni asociază dureri toracice, cervicale, de umeri, epigastrice, dispnee, hipotensiune arterială, alterarea statusului mintal și pot duce la moarte subită. De asemenea pot fi înscrinate embolismul pulmonar, cardiomiopatia hipertrofică, dar și stenoza mitrală și pulmonară valvulară. Bolile structurale cardiace necesită corecție chirurgicală, când aceasta este posibilă [14].

Afecțiunile cerebrovasculare relativ rar se asociază cu sincopă, sindromul Steal (de furt subclavicular) reprezentând un exemplu relevant, rar depistat, din această subgrupă. Un moment special constituie accidentele ischemice tranzitorii, vertebro-bazilare, care pot provoca pierderea de conștiință, însoțită de deficitul evident al nervilor cranieni (diplopie, deficiențe de glutiție, disartrie), de pareză sau ataxie [9, 27].

1.7. Algoritmi de diagnosticare a sincopelor

După evaluarea inițială a datelor anamnestice și a antecedentelor morbide, un rol esențial în managementul pacientului cu sincopă revine stabilirii gradului de risc în care se încadrează pacientul: riscul de recurențe ale sincopei și, mai ales, riscul de moarte subită în contextul unor boli structurale cardiace, tulburări aritmogene. Atunci când cauza sincopei rămâne incertă după evaluarea inițială, următorul pas este aprecierea riscurilor cardiovasculare majore sau a SCD. Schema ce trebuie urmată la astfel de pacienți este prezentată pe Figura 1.2. [9, 11, 14, 27].

În strictă concordanță cu ghidurile actuale despre moartea cardiacă subită și procedeele de stimulare cardiacă, prezentăm aspectele riscului înalt al unui pacient care dezvoltă sincopă. Riscul de mortalitate va influența decizia de internare a unui pacient cu sincopă pentru evaluare diagnostică avansată.

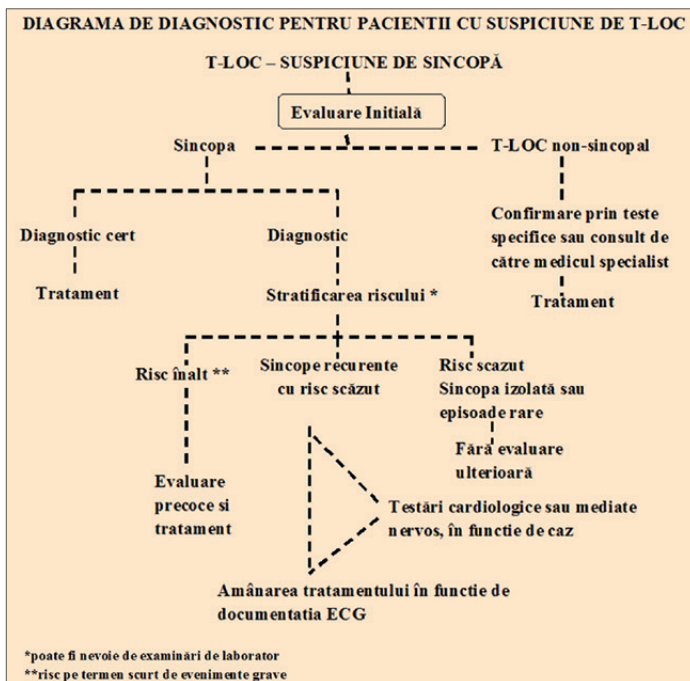


Figura 1.2. Algoritmul de diagnosticare a sincopelor la pacienții cu suspiciune de pierdere temporară a stării de conștiință (Ghidul ESC 2009)

Alte momente decizionale sunt vârsta pacientului (riscul de fracturi la vârstnici), activitatea profesională cu risc public înalt (șofer, pilot) [14]. Aceștia din urmă vor fi suspendați din câmpul muncii pe un termen apreciat individual pentru fiecare, de la caz la caz, fără respectarea unor rigori aplicate universal [9, 11].

Majoritatea deceselor și prognosticul nefavorabil sunt determinate de severitatea bolilor de substrat și nu de sincopă însăși. Unii factori clinici, utili în prognosticul consecințelor pe termen lung, au fost identificați în studiile de tip cohort descrise prin scorurile clinice conform tabelului 1.2 [14].

Tabelul 1.2. Scoruri clinice de evaluare a sincopei

Studiu	Factori de risc	Scor	Obiective	Rezultate (validate de cohortă)
S. Francisco Syncope Rule ⁴⁴	- ECG patologică - insuficiență cardiacă - dispnee - hematocrit <30% - TA sistolică <90 mmHg	Fără risc = 0 puncte Risc ≥ 1 punct	Evenimente severe la 7 zile	Sensibilitate 98% și specificitate 56%
Martin et al ⁴⁰	- ECG patologică - TV în antecedente - IC în antecedente - vârstă >45 de ani	0 până la 4 puncte (1 punct fiecare afecțiune)	Aritmii cardiace severe sau moarte aritmică la un an	0% pentru scor 0 5% pentru scor 1 16% pentru scor 2 27% pentru scor 3 sau 4
OESIL score ⁴¹	- ECG anormală - boli cardiace în antecedente - fără prodrom - vârstă >65 de ani	0 până la 4 puncte (1 punct fiecare afecțiune)	Mortalitatea la 1 an	0% pentru scor 0 0,6% pentru scor 1 14% pentru scor 2 29% pentru scor 3 53% pentru scor 4
EGSYS score ⁴²	- palpitații înainte de sincopă (+4) - ECG patologică sau boală cardiacă prezentă (+3) - Sincopă în timpul efortului (+3) - Sincopă în clino-statism (+2) - Prodrom ^a (-1) - Factori predispozanți și/sau precipitanți ^b (-1)	Suma punctelor	Mortalitatea la 2 ani	2% pentru scor <3 21% pentru scor ≥ 3
			Sincopă cardiacă	2% pentru scor<3 13% pentru scor 3 33% pentru scor 4 77 pentru scor >4
a – grețuri/vărsături; b – locuri aglomerate cu temperatură ambientală crescută; ECG – electrocardiogramă; TV – tahicardie ventriculară; IC – insuficiență cardiacă.				

1.8. Stratificarea riscului

Factori de risc **înalt** imediat care impun internare de urgență sau evaluare rapidă [14] sunt **boală cardiacă structurală severă sau boală coronariană severă** (insuficiență cardiacă, fracția de ejeție a VS scăzută sau infarct miocardic în antecedente).

Date clinice sau electrocardiografice sugestive pentru sincopa de etiologie aritmică:

- Sincopa apărută în timpul efortului fizic sau în clinostatism.
- Palpitații resimțite în orice moment al sincopei.
- Istoric familial de moarte subită de origine cardiacă.
- Tahicardie ventriculară nesuținută (TVNS).
- Bloc bifascicular (fie că este definit ca bloc de ramură stângă sau de ramură dreaptă, însoțit de hemibloc stâng anterior sau hemibloc stâng posterior) sau alte anomalii de conducere intraventriculară exprimate printr-o durată a complexului QRS ≥ 120 ms.
- Bradicardie sinusală inadecvată (< 50 bpm) sau bloc sinoatrial în absența unei administrări de preparate cronotrop negative sau a efortului fizic.
- Complexe QRS de preexcitație.
- Interval QT lung sau scurt.
- Sindrom Brugada.
- Unde T negative în derivațiile precordiale drepte, unde epsilon și potențiale ventriculare tardive, sugestive de cardiomiopatie aritmogenă a ventriculului drept.

Comorbidități importante:

- Anemie severă.
- Devieri electrolitice.

1.9. Evaluarea pacientului cu sincopă

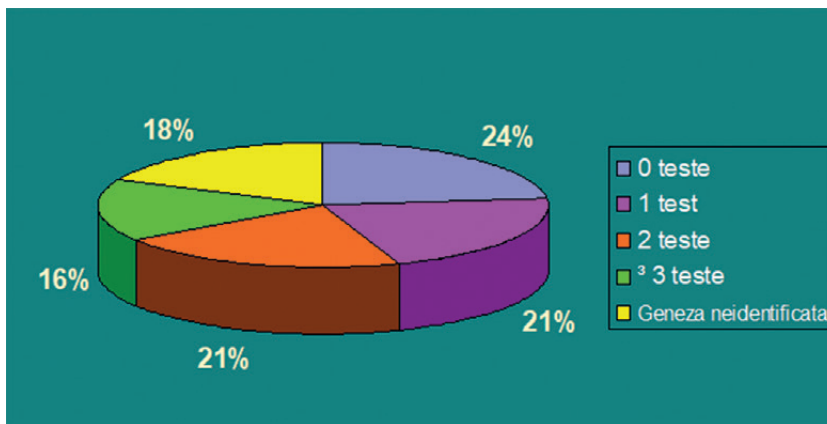
Mecanismele patogenice de producere a sincopei rezumă o gamă heterogenă și o multitudine factorială, ceea ce conferă unei probleme clinice destul de frecvente dificultăți în diagnosticare și management.

Societatea Europeană de Cardiologie, prin publicarea Ghidului de diagnosticare și management al sincopei (2009), și-a propus identificarea unei soluții prin definirea terminologiei și prin promovarea metodelor de diagnosticare cost-eficacitate în examinarea pacienților cu sincope [18]. *Strategia acestui ghid urmărește diminuarea numărului de internări în staționar și a numărului de teste de laborator, și corectitudinea în diagnosticarea pacienților* (Tabelul 1.3).

Tabelul 1.3. Repere diagnostice în evaluarea pacientului cu sincopă

Evaluarea pacientului cu sincopă	
Evaluare inițială	Anamneza
	Examenul fizic, cu măsurarea TA în clinostatism și în ortostatism
	ECG de repaus
Examine suplimentare	Masajul sinusului carotidian (MSC) – la pacienții cu vârsta peste 40 de ani
	Ecocardiografie – la pacienții cu antecedente sau suspecți de boală cardiacă structurală, cu sincopă de etiologie cardiacă
	Monitorizare ECG de urgență pentru pacienții cu suspiciune de sincopă aritmică
	Tilt test – când se observă o asociere între sincopă și ortostatism sau se presupune un mecanism reflex
	Examen neurologic, teste sanguine – când este suspectată o pierdere a stării de conștiență nesincopală

Conceptul propus constă în **evaluarea inițială**, care demarează cu colectarea *anamnezei* amănunțite, *examenul fizic*, ce va include *aprecierea TA în clinostatism și în ortostatism*, înregistrarea *ECG* și adesea cu examenul ecocardiografic, pentru a exclude patologiiile structurale cardiace. Un studiu recent indică faptul că patologia organică cardiacă este un predictor independent al cauzei sincopale cardiace cu o sensibilitate de 95% și o specificitate de 45%, iar absența maladiei cardiace exclude sincopa cardiogenă în 97% din cazuri [13].

**Figura 1.3. Numărul testelor necesare pentru diagnosticarea sincopei**

Societatea Europeană de Cardiologie a elaborat, în 2009, un nou algoritm-model de evaluare și de gestionare a bolnavului cu PTC [18].

Rezultatele evaluării inițiale a unui pacient care se prezintă la medic cu pierderea tranzitorie a stării de conștiență ne obligă să răspundem la trei întrebări:

- S-a desfășurat un episod sincopal sau nu?
- A fost stabilit diagnosticul etiologic?
- Există suficiente date informaționale ce ar sugera un eveniment cardiovascular cu risc înalt sau cu risc de deces?

Diagnosticul diferențial dintre evenimentele sincopale și nesincopale în prezența PTC reală sau aparentă necesită răspunsuri la următoarele întrebări:

- A fost o pierdere completă a stării de conștiență?
- A fost o pierdere tranzitorie a stării de conștiență, cu debut rapid și cu durată scurtă?
- Pacientul și-a revenit spontan, complet și fără sechele?
- Pacientul și-a pierdut tonusul postural?

Dacă răspunsurile la aceste întrebări sunt afirmative, episodul este cu mare probabilitate sincopal. Dacă răspunsul la una sau la câteva întrebări este negativ, trebuie excluse celelalte forme de PTC înainte de a începe evaluarea pentru sincopă [14].

Evaluarea inițială demarează, de obicei, cu colectarea **anamnezei** detaliate (cu excepția situațiilor când pacientul are nevoie de ajutor medical de urgență), focalizată pe anturajul evenimentelor sincopale sau presincopale (cu excepția cazurilor de acordare a ajutorului de urgență pacientului). Medicul va trebui să stabilească clar dacă pacientul relatează corect desfășurarea evenimentului, deoarece sunt cazuri când multe persoane denaturează intenționat detaliile, riscând să piardă locul de muncă, drepturile de conducere auto [9, 27]. În acest context este extrem de importantă cooperarea cu membrii familiei sau cu martorii sincopei. În evaluarea istoricului trebuie puse în evidență detaliate câteva aspecte:

- circumstanțele în care a apărut sincopa, factorii mediului înconjurător: temperatura mediului, aglomerația, schimbarea bruscă a poziției corpului;
- caracteristica și durata episodului sincopal (descrise de pacient sau/și martori);
- vârsta pacientului;
- maladiile asociate (în special cele cardiace congenitale sau aritmogene);
- prezența simptomaticii specifice (neurologice, anginei pectorale, palpitațiilor, insuficienței cardiace);
- simptomaticii premonitorii și postsincopale;
- starea emoțională în momentul declanșării sincopei;
- aprecierea frecvenței, numărul de episoade sincopale;
- durata de la ultimul episod până la adresare;
- medicamente administrate anterior (în special la cei vârstnici): antihipertensive, antianginoase, agenți antidepressivi, antiaritmice, diuretice, agenți ce prelungesc intervalul QT sau alte droguri, inclusiv alcoolul);

- istoricul familial;
- istoric neurologic (parkinsonism, epilepsie, narcolepsie);
- tulburări metabolice (diabet zaharat).

Analiza minuțioasă a datelor clinice integrate, obținute de la pacient, rude sau alți martori ai episodului sincopal, poate determina direcția evaluării ulterioare. Nu întotdeauna sunt necesare numeroase teste specifice și costisitoare, de cele mai multe ori acestea nu furnizează exhaustiv informații concludente pentru susținerea diagnosticului [12, 27].

În evaluarea diagnosticului este util de evidențiat factorii declanșatori („trigger”) ai episodului sincopal. Declanșarea pierderii tranzitorii a stării de conștiință, după un episod stresant, impune suspectarea sincopei neurocardiogene sau psihiatrice. Durerea toracică poate indica boală cardiacă ischemică, disecție de aortă. Colectarea minuțioasă a istoricului bolii poate furniza caracteristici specifice. Exercițiile cu membrele superioare, ce declanșează sincopa, indică originea cerebrovasculară a acesteia, pe când dependența sincopei de alimentație indică un mecanism vagal sau prezența unei disautonomii [12].

Un episod sincopal după efectuarea exercițiilor fizice poate fi explicat prin răspuns neurocardiogen (hipercontractilitate cardiacă pe fundal de stimulare a baroreceptorilor) și invers, declanșarea sincopei în timpul competițiilor sportive sugerează o cauză cardiacă.

În cazul pacienților tineri trebuie luate în considerare originea multifactorială a sincopelor, deseori cu potențial malign: cardiomiopatia hipertrofică, patologia congenitală a valvei aortice, tahicardia ventriculară idiopatică, displazia de ventricul drept, sindromul QT prelungit, congenital sau indus medicamentos [14].

Pentru a exclude prezența unei depleții de volum în colectarea anamnezei, se acordă atenție sporită hemoragiilor, diareii. O deosebită atenție, în special la pacienții tineri, se atribuie datelor din anamneză ce ar elucida o cauză aritmică congenitală a sincopei— istoricul familial de moarte subită, cazuri de sincopă la rude [14].

Simptomatologia clinică referitoare la episodul sincopal necesită a fi cercetată minuțios, pentru a diferenția o cădere nesincopală: prezența dezorientării postcritice, a convulsiilor tonicoclonice, ce debutează odată cu accesul, incontinență urinară sau fecală (specifică epilepsiei), plângeri de disfuncții somatice multiple, fără afectarea organică a cordului (caracteristice afecțiunilor psihiatrice), asocierea căderii cu vertij, disartrie, diplopie (manifestări specifice neurologice). Sincopa neurocardiogenă este precedată, de obicei, de senzații specifice — senzația de căldură, transpirație, anxietate, grețuri, senzații care au ca fundal un mecanism neurocardiogen [14, 27].

În evaluarea pacientului cu sincopă este foarte important de a determina frecvența și numărul episoadelor sincopale. Frecvența înaltă pe parcursul unei

perioade îndelungate indică asupra unui risc mic de mortalitate cardiacă, sugerând mai curând o cauză neurogenă. Și invers, un episod sincopal izolat, cu istoric scurt de recurență indică la un risc înalt de moarte subită [27].

În cadrul **examenului fizic**, toată atenția este orientată asupra semnelor vitale, examinării cardiovasculare și neurologice. În mod obligatoriu se impune evaluarea „patului” venos și tegumentelor periferice pentru a scoate în evidență prezența unei depozitări periferice venoase sau a anemiei. Pacienții în jurul vârstei de 40 de ani beneficiază de auscultarea arterelor carotide, pentru a evalua necesitatea efectuării dopplerografiei vaselor carotide și posibilitatea aplicării masajului sinusului carotidian.

Pacienții necesită examinări și pentru excluderea hipotensiunii ortostatice, măsurându-se TA în poziție de clinostatism imediat și peste puțin timp după trecerea în ortostatism, cu verificarea concomitentă a prezenței modificărilor în frecvența contracțiilor cardiace [9, 14, 27].

Examenul obiectiv al *aparaturii cardiovasculare* poate depista: tulburări de ritm, prezența suflurilor cauzate de stenoză aortică, stenoză pulmonară sau mixom atrial. Poate fi decelat zgomotul 2 puternic, care indică asupra hipertensiunii pulmonare. Efectuarea manevrei Valsalva poate fi utilă în diagnosticarea cardiomiopatiei hipertrofice (accentuarea suflului de ejecție). Se caută semne de insuficiență cardiacă, inclusiv distensia venelor jugulare, hepatomegalie, prezența edemelor periferice. Este necesar de a examina abdomenul, pentru a evidenția mase abdominale pulsatile [14].

Frecvența respiratorie poate sugera o cauză pulmonară a episodului sincopal. Nosologii precum embolia arterei pulmonare, insuficiența cardiacă congestivă, pneumonia indusă de un mecanism de hiperventilație ar putea să genereze pierderea tranzitorie de conștiență [12].

Masajul sinusului carotidian reprezintă o parte integrală a examenului obiectiv, depistând hipersensibilitatea de sinus carotidian, în pofida dilemelor despre aplicarea acestuia pacienților vârstnici. Pentru aceștia sunt caracteristice apariția unei pauze sinusale și o scădere a TA considerabilă, ceea ce impune o evaluare diagnostică ulterioară [11].

Examenul neurologic detaliat este de o importanță primordială în vederea precizării etiologiei episodului sincopal. Evaluarea neurologică poate evidenția un proces de focar sau un proces neurologic de sistem. În unele cazuri, PTC este cauzată de insuficiența autonomă primară cu progresare lentă, prognosticul acestor pacienți fiind unul rezervat. Pacienții, care au suportat un episod sincopal, au un status mental normal. Confuzia, durerile de cap, fatigabilitatea, tulburările de comportament sau somnolența excesivă nu sunt caracteristice sincopei. Se evaluează nervii cranieni, deficitale senzoriale. Deficitele neurologice severe pot fi corelate cu sincopa vasopresoare [9, 27].

Pacientul necesită a fi examinat pentru depistarea unor **semne de traumatism**. Trauma ar putea cauza sincopa în PTC, în plăgi sau în fracturi ale extremităților. Astfel de leziuni ca mușcarea limbii sunt specifice convulsiilor.

În cazul pacienților cu **sincopă și anemie** se efectuează un test pentru depistarea **hemoragiilor oculte** din scaun. Într-un studiu de specialitate au fost depistați pacienți cu anemie și cu sincopă care în totalitate au avut testul hemoragiilor oculte pozitiv [9,14].

1.10. Manifestările clinice sugestive pentru cauzele specifice de sincopă

Sincopa mediată neurogen:

- absența patologiei cardiace;
- istoricul îndelungat de sincopă recurentă;
- după o imagine, sunet, miros sau durere bruscă, neașteptată și neplăcută;
- ortostatism prelungit sau aglomerație, căldură;
- greață, vomă care se asociază cu sincopa;
- debutul în timpul unei mese sau postprandial;
- odată cu rotirea bruscă a capului sau exercitarea presiunii pe sinusul carotidian (în cazul tumorilor, bărbierit sau gulerul strâmt al cămășii);
- după efort.

Sincopa din cauza hipotensiunii ortostatice

- după ridicare;
- relație temporară cu debutul sau cu modificarea dozelor unor medicamente vasodepresoare ce induc hipotensiune ortostatică;
- ortostatism prelungit în spații aglomerate supraîncălzite;
- prezența unei neuropatii autonome sau parkinsonismului;
- ortostatism după efort.

Sincopa cardiovasculară

- prezența unei boli cardiace structurale;
- istoric familial de MCS sau de canalopatie;
- în timpul efortului sau în clinostatism;
- ECG anormal
- debut brusc al palpitațiilor urmate imediat de sincopă.
- evidențe ECG sugestive de sincopă aritmică:
 - bloc bifascicular;
 - alte anomalii de conducere intraventriculară (durata QRS $\geq 0,12$ s);
 - bloc AV de grad II tip Mobitz I;
 - bradicardie sinusală inadecvată asimptomatică (< 50 bpm), bloc sinoatrial sau pauză sinusală ≥ 3 s în absența medicației cronotrop negative;
 - TV nesuștinută;
 - complexe QRS de preexcitație;
 - intervale QT lungi sau scurte;

- repolarizare precoce;
- aspect de bloc de ramură dreaptă cu supradenivelare ST în derivațiile V1-V3 (sindrom Brugada);
- negativarea undei T în derivațiile precordiale drepte, unde epsilon și potențiale ventriculare tardive sugestive pentru displazie aritmogenă de ventricul drept;
- unde Q sugestive de infarct miocardic [14].

1.11. Teste diagnostice de evaluare a sincopiei

Evaluarea detaliată a *istoricului* și a *datelor obiective* va conduce spre un diagnostic sigur al maladiei sau, cel mai frecvent, spre unul presupus, ce necesită confirmarea ulterioară prin teste specifice: ECG, ecocardiografia, masajul sinusului carotidian, testul TILT ortostatic, monitorizarea Holter ECG, monitorizarea ECG pe bandă invazivă și neinvazivă, teste electrofiziologice, evaluarea neurologică și psihiatrică a pacienților [18]. Indicarea testelor diagnostice se bazează atât pe informațiile obținute în urma evaluării istoricului și examenului fizic, cât și pe datele cu privire la sensibilitatea și specificitatea fiecărui test în depistarea cauzei sincopale. În pofida aplicării metodelor sofisticate de diagnosticare, 17,5-26% din cazuri, conform studiilor recente, rămân nediagnosticate, urmând a fi reevaluate [15].

Electrocardiograma (ECG) este o metodă simplă și necostisitoare de diagnosticare, indicată tuturor pacienților cu sincopă. Rata înaltă a morbidității și a mortalității la pacienții cu sincopă de origine cardiac justifică utilizarea de rutină a ECG. După efectuarea evaluării inițiale, electrocardiograma este investigația standard inițială și obligatorie, care ne oferă informații obiective importante referitoare la direcționarea diagnosticului pacientului cu sincopă [14].

ECG normală este un semn de prognostic bun și ajută la stratificarea unui risc scăzut la un eventual pacient tânăr fără modificări ale examenului fizic cardiovascular. În pofida faptului că ECG anormală are valoare predictiv-negativă înaltă, capacitatea globală de diagnosticare a ECG este mai mică de 2-9%, ba chiar mai mica de 3% la un pacient mai tânăr de 40 de ani. ECG poate stabili diagnosticul de infarct miocardic, ischemie miocardică, poate oferi informații cu privire la existența unei eventuale boli cardiace sau a unor disritmii, cum ar fi sindromul WPW sau flutterul atrial (cu bloc 3:1/4:1). Bradicardia, pauza sinusală, tahicardia ventriculară nesuținută sau susținută, precum și tulburările de conducere atrioventriculară cresc ca frecvență odată cu vârsta și sunt diagnosticate atunci când sunt simptomatice [27].

Prezența blocului de ramură ar putea constitui un indicator al patologiei organice cardiace, cu o ulterioară posibilitate de dezvoltare a unui bloc AV complet. Examinarea complexului QRS și repolarizarea poate identifica, de asemenea,

prezența unei boli cardiace structurale, cum ar fi hipertrofia cardiacă, displazia aritmogenică de ventricul drept, preexitația și inerența de aritmii. Ectopia ventriculară sau tahicardia ventriculară nesuținută, mai ales la pacienții cu infarct miocardic în antecedente, crește posibilitatea apariției aritmiilor ventriculare drept cauză a sincopelor [14].

Ischemia cardiacă este o cauză mai puțin frecventă de sincopă, dar ar trebui să fie exclusă în evaluarea pacienților cu factori de risc, în special atunci când se prezintă cu dureri toracice. Pacienții cu sincopă și cu modificări ECG ca cele menționate mai sus sau cu boli structurale cardiace, sau cu semne de insuficiență cardiacă necesită internare în spital în vederea aprecierii riscului cardiac și a evaluării specific [9, 14].

Monitorizarea ECG, telemetria cardiacă mobilă și monitorul ECG implantabil sunt larg folosite în evaluarea ambulatorie a pacienților cu suspecție de sincopă de cauză aritmică. Identificarea unei aritmii asimptomatice nu garantează cu certitudine depistarea cauzei sincopale și poate să direcționeze spre manipulații diagnostice și terapeutice inutile. Anumite situații clinice, cum ar fi tahicardia ventriculară nesuținută, extrasistolia ventriculară, pauzele sinusale sau bradicardia sinusală asimptomatică, prezintă o valoare diagnostică neînsemnată, dar creează dificultăți în depistarea cauzei sincopale [11, 12, 14].

Telemetria la distanță (sistemele de home monitoring). Au fost create sisteme externe și interne capabile să înregistreze un traseu ECG continuu sau cu memorie pe 24 de ore, cu transmisiune fără fir (în timp real) către un centru de control. Astfel devine posibilă transmiterea regulată, în fiecare zi și avertizarea anumitor evenimente de la centrul de control către medic. Investigațiile efectuate până la moment au arătat că un sistem telemetric de monitorizare a unui pacient cardiac externat are o capacitate mai mare de diagnosticare, decât monitorizarea externă activată de pacient, pentru episoadele sincopale sau pre-sincopale. Rămâne a fi evaluat potențialul rol al acestor sisteme de monitorizare și de facilitare a diagnosticului la pacienții cu sincopă [27].

Monitorizarea neinvazivă de lungă durată Holter ECG și prospectivă cu dispozitive externe pentru evenimente simptomatice. Această metodă este utilizată în secțiile de terapie intensivă, prin monitorizare la patul pacientului și/sau prin telemetrie, pentru pacienții cu suspiciune de un eveniment aritmie potențial amenințător pentru viață. Monitorizarea Holter pe durata de 24-48 de ore este aplicată pacienților cu recurențe de sincopă, cel puțin o dată pe săptămână, sau celor care dezvoltă episoade aritmice pe parcursul nopții în perioada somnului [14].

Monitorizarea Holter poate furniza informație valoroasă odată cu frecvența simptomatologiei. Episoadele sincopale zilnice, unice sau multiple, pot accentua corelația dintre simptomatologie și ECG. Experiența a demonstrat că pacienții

cu evenimente sincopale foarte frecvente sugerează diagnosticul de pseudosincopă psihogenică. Cazurile de sincopă determinate de hipotensiunea arterială pot induce erori de diagnostic, dar mai rar pot exista cazurile cu multitudinea etiologică de producere a sincopei [11].

Studiile internaționale în domeniu arată că la subiecții asimptomatici s-a înregistrat un număr echivalent de aritmii prin monitorizare Holter ambulatorie, ca și la cei cu sincopă. Un studiu efectuat pe pacienți cu sincopă a demonstrat că aritmiile simptomatice au apărut la 0,5% din pacienți. De fapt, pacienții au dezvoltat simptome în lipsa unor aritmii mult mai frecvent decât în prezența lor, ceea ce denotă că monitorizarea Holter ambulatorie nu este chiar atât de eficientă pentru stabilirea unui diagnostic cert. Per ansamblu se consideră că monitorizarea Holter nu aduce informativitate definitorie în tratament și diagnostică mai mare de 15% din cazuri [9, 12, 14].

Dispozitivele externe de monitorizare a evenimentelor sunt aplicate de pacient atunci când apar simptomele pentru a înregistra evenimentele. Acestea pot fi utile în investigarea pacienților cu palpitații, iar în evaluarea sincopei au un rol diminutiv. Memoria acestor dispozitive le permite înregistrarea continuă și ștergerea ECG. Atunci când sunt activate de pacient, în mod tipic după apariția simptomelor, se înregistrează un traseu ECG de preactivare de 5-15 min., ce poate fi apoi extrasă pentru analiză. Ele sunt conectate la pacient prin electrozi cutanați [8, 12, 14].

Sistemele externe de tip „loop recorder”. Recomandările actuale, conform ghidului, preconizează utilizarea dispozitivelor de înregistrare a ECG implantabile de lungă durată *loop recorder* la subiecții cu semne și condiție clinică sugestive pentru aritmii și sincope aritmice sau sincope recurente, potențial cauzatoare de traumatisme postsincopale. Dispozitivele sunt mici, ușoare și au o durată de funcționare de circa trei ani, spre deosebire de cele anterioare, care puteau fi utilizate doar doi ani.

Studii anterioare au obținut rezultate contrastante privind utilitatea sistemelor externe „loop recorder”. Doar într-un studiu sistemele „loop recorder” externe retrospective au înregistrat ECG sugestivă sincopei la 25% dintre pacienți studiați timp de o lună, în timp ce la alți pacienți aceste sisteme nu au arătat rezultatul scontat [14]. În studiile actuale, sistemele „loop recorder” au avut un beneficiu mai mare în diagnosticare, comparativ cu monitorizarea Holter. Cu toate acestea, din moment ce pacienții nu sunt monitorizați mai mult de câteva săptămâni, corelația dintre simptomatologie și ECG nu poate fi realizată atunci când sincopa recurentă nu este frecventă [11].

Sistemele „loop recorder” implantabile (ILR) se instalează subcutanat sub anestezie locală, la fel ca și un pacemaker, doar că nu este necesar abordul venos. Aceste sisteme posedă o baterie cu o durată de viață de aproximativ 36 de

luni și au încorporată o memorie solidă ce permite înregistrarea retrospectivă a ECG, atunci când sunt activate de pacient sau de martor, de obicei după episodul sincopal [12]. Memoria acestui dispozitiv este, de regulă de 45 min. Pacienții pot utiliza un activator care să le permită ca dispozitivul să le înregistreze simptomele.

Avantajele sistemelor „loop recorder” implantabile constau în posibilitatea înregistrării continue. *Dezavantajele* sunt: suportarea unei intervenții chirurgicale minore, dificultățile frecvente în diferențierea unei aritmii supraventriculare de cea ventriculară, sensibilitatea crescută, care implică consumarea memoriei și costurile înalte ale sistemului implantat (ILR are un cost inițial foarte mare) [11].

În practicile inițiale, ILR se utilizau pentru diagnosticarea pacienților cu sincopă de cauză necunoscută doar în urma unei evaluări complete cu incertitudini diagnostice. Datele studiilor recente asupra pacienților cu sincopă de cauză necunoscută, după o evaluare convențională, arată că la 35% din pacienți a fost evidențiată o corelație între sincopă și ECG; dintre aceștia 56% au avut asistolie (sau bradicardie în puține cazuri) în cursul înregistrărilor, 11% – tahicardie și 33% nu au prezentat aritmii [14].

Datele altor studii au evidențiat date precum că presincopa este mult mai rar asociată cu o aritmie decât sincopa. Aceste date sugerează că în absența unei aritmii documentate, presincopa nu poate fi considerată înlocuitoare a sincopei; contrar, documentarea unei aritmii semnificative, acompaniată de presincopă, poate fi considerată un criteriu de diagnostic.



Figura 1.4. Radiografie toracică, plan frontal. Loop recorder (ILR) implantabil în poziție parasternală



Figura 1.5. ILR explantat după 1 an de monitoring

La moment există mai multe arii de interes, altele decât sincopa de cauză necunoscută, în care sistemele implantabile de tip „loop recorder” și-au găsit utilitatea:

- pacienții cu suspiciune la epilepsie, dar cu refracteritate la tratament;
- pacienții suspecți de sincopă neurogenă recurentă când înțelegerea mecanismelor sincopelor spontane pot afecta actul terapeutic;
- pacienții cu bloc de ramură ce prezintă un risc de BAV în pofida examinării electrofiziologice normale;
- pacienții ce dezvoltă tahiaritmie ventriculară nesuștinută ce comportă risc de apariție a unei tahiaritmii în ciuda unui studiu electrofiziologic absolut normal;
- pacienții cu lipotimie de cauză neidentificată [27].

Tabelul 1.4. Monitorizare electrocardiografică în ambulator în funcție de frecvența simptomatologiei [32]

Frecvența simptomelor	
Zilnică	Holter ECG pe 24 de ore sau monitorizare telemetrică în spital
La fiecare 48-72 ore	Holter ECG pe 24-48-72 de ore
Săptămânale	Holter ECG de 7 zile / loop recorder extern / recorder ECG portabil
Lunare	Loop recorder extern / patch recorder extern / recorder ECG portabil
Mai puțin de o dată pe lună	Loop recorder implantabil

Masajul sinusului carotidian extern este utilizat cu succes pentru diagnosticarea sincopelor de sinus carotidian. Testul se reduce la aplicarea unei presiuni la bifurcația arterei carotide, mai întâi pe partea dreaptă, apoi pe cea stângă, pe o durată de cel mult 10 s. Masajul se efectuează în regiunea pe care se palpează pulsul arterei carotide la nivelul cartilajului tiroidian, pe rând, de fiecare parte. O pauză ventriculară cu o durată > 3 s și/sau o scădere a presiunii arteriale cu > 50 mm Hg definește hipersensibilitatea sinusului carotidian. Pacienții sunt monitorizați cardiac: TA, FC. *Atropina se ține la îndemână („la marginea patului”)*. Metodologia se repetă atât în clino-, cât și în ortostatism, cu monitorizarea continuă a presiunii arteriale și a frecvenței cardiace, permițând o evaluare propice a componentei vasodepresoare.

Observațiile arată că 30% dintre pacienți denotă un răspuns anormal numai în ortostatism. Merită de accentuat faptul că *hipersensibilitatea sinusului carotidian* este mai frecventă la bărbații vârstnici, iar pacienți cu *sindrom de sinus carotidian* sunt mai rar întâlniți. Sindromul de sinus carotidian este descris extrem de rar la pacienții < 40 de ani [11, 12, 14].

Indicații pentru masajul sinusului carotidian:

- pacienților care dezvoltă *sincopă de etiologie neprecizată*, după evaluarea inițială, și au *vârsta de peste 40 de ani*.
- trebuie evitat la pacienții cu istoric de *accidente ischemice tranzitorii* sau de *accidente vasculare cerebrale* în ultimele *trei luni* și la pacienții cu sufluri carotidiene (cu excepția celor la care ecografia Doppler de artere carotide exclude o stenoză semnificativă).

Principalele complicații ale masajului sinusului carotidian sunt cele neurologice, de aceea este bine-venit ca înaintea masajului carotidian extern să fie evaluat ritmul cardiac și TA în clino- și ortostatism, precum și să efectueze înregistrarea ECG în 12 derivații [14].

Testul cu înclinare (testul TILT) a fost introdus în evaluarea clinică a pacienților cu sincopă de cauză necunoscută de către Kenny și colab. în 1986. De-a lungul timpului s-au propus diverse protocoale ce variau prin faza inițială de stabilizare, diferențele constând în modificarea unghiului de titrare, durata testului, utilizarea diferitor metode de provocare farmacologică. Actualmente, testul TILT ortostatic (TT) este considerat „standardul de aur” în diagnosticarea sincopelor mediate neural, având o sensibilitate între 67% și 83%, și o specificitate medie de 90%.

Acest test este util pentru confirmarea disfuncției autonome și se efectuează la pacienții cu sincopă de etiologie neprecizată (vezi algoritmul de diagnosticare). Utilizarea acestuia pe scară largă în practica clinică se datorează costului redus, simplității și toleranței satisfăcătoare în contextul reproducerii simptomelor și, nu în ultimul rând, specificității înalte [9, 27].

Testul TILT presupune reproducerea unui reflex mediat nervos în condiții medicale. Declanșarea reflexului este cauzată de stagnarea sangvină și de scăderea întoarcerii venoase ca urmare a stresului ortostatic și a imobilizării. Modificarea parametrilor hemodinamici spre hipotensiune și, de cele mai multe ori, concomitent cu scăderea frecvenței cardiace, fundamentate pe incapacitatea de vasoconstricție, este urmată de scăderea activității sistemului nervos simpatic și a stimulării vagale [27].

Entitatea clinică asemănătoare testului TILT este sincopa reflexă declanșată de ortostatismul prelungit. În pofida afirmațiilor menționate anterior, acest test poate fi pozitiv la pacienții cu diverse forme de sincopă reflexă și la cei cu boală de nod sinusal. Metodologia testului se rezumă la utilizarea unei suprafețe plane cu înclinare de 70° (60°-80°) timp de 45 min. (după unii autori 30 min.), cu monitorizarea TA și a FC.

Poziția pacientului în timpul testului este cu capul în sus și aplecat la 60°, ceea ce permite forțarea și stresarea mecanismelor compensatorii neurale periferice și centrale de control al frecvenței cardiace și al tensiunii arteriale [9,

27]. Pacientul întins pe masa în poziție de supinație, către ortostatism, este susținut de o bară de sprijinire a picioarelor și de 3-4 benzi de susținere a corpului în jurul mesei. Ridicarea mesei se realizează după o perioadă de relaxare de 5 min. și măsurarea TA și a pulsului. Dacă sunt posibilități, s-ar putea utiliza și o înregistrare Holter pe durata testului TILT, dar în toate situațiile se utilizează înregistrarea ECG directe, cu posibilitate de înregistrare grafică la anumite perioade de timp și pe perioada apariției prodromei stărilor sincopale, în vederea stabilirii diagnosticului exact și a tratamentului adecvat. Procedura se desfășoară cu acordul pacientului și în prezența cardiologului și asistentei medicale, școlarizată cu testul și orientarea în situația de apariție a sincopei. Testul trebuie să se desfășoare într-o atmosferă liniștită, în semiumbră [9, 11, 27].

Se consideră devieri în limite normale variațiile de 10-15 mmHg și 10% din valorile de bază ale frecvenței cardiace. Atunci când apare hipotensiunea și/sau bradicardia, masa se aduce imediat la poziția orizontală inițială, iar în cazul în care pacientul nu revine la valorile hemodinamice inițiale, se introduce o branulă i.v. cu administrarea medicației, pentru a reveni la echilibrul cardioneurologic inițial. Echipamentul necesar procedurii include: defibrilator, laringoscop, oxigen și medicație. În prezent se consideră că 45 min. sunt suficiente ca testul să devină pozitiv [9, 14].

Testul poate fi modificat printr-o varietate largă de metode: utilizarea unor medicamente (isoproterenol, nitroglicerină), repaus alimentar, alte manevre. Testul este facilitat de o provocare farmacologică cu isoproterenol injectabil i.v. cu o doză sub 3 μ g/min. în perfuzie, pentru a crește frecvența cardiacă cu până la 25% peste cea de bază, fie cu nitroglicerină sublingual: 300-400 μ g după o perioadă de 20 min. de repaus. Pacienților li se recomandă să nu mănânce cu cel puțin 4 ore înainte de test [11, 14]. Testul cu izoproterenol necesită o stabilizare pretest, timp de 20 de min., pe când în protocolul cu nitroglicerină sublinguală faza pretest poate fi scurtată la 5 min. De regulă, creșterea inițială a nivelului noradrenalinei menține presiunea sangvină la valori constante. Un rezultat pozitiv apare atunci când nivelul noradrenali-



Figura 1.6. Testul mesei înclinată (testul TILT) [11]

nei scade în timp, iar presiunea sangvină și frecvența cardiacă produc simptome (răspuns vasodepresor – hipotensiune, răspuns cardioinhibitor – bradicardie). Acest test este mai puțin specific decât testele de efort/electrofiziologice. Un test TILT negativ nu exclude sincopa [9, 11, 14, 27].

Indicația principală a testului TILT este de a confirma diagnosticul de sincopă reflexă la pacienții la care se suspectează acest diagnostic, dar nu a fost confirmat de evaluarea inițială neurologică. De obicei, testul TILT nu se aplică la pacienții la care sincopa reflexă este deja diagnosticată prin anamneza clinică și la pacienții cu un singur episod sincopal sau cu episoade rare doar în anumite situații: traumatizare, anxietate, implicații la locul de muncă, cum ar fi pilotarea avioanelor etc.

La pacienții cu risc înalt de boli cardiovasculare sau cu clinică sugestivă de sincopă aritmică, testul TILT a demonstrat utilitate după ce a fost exclusă o cauză cardiovasculară printr-o evaluare completă. Testul TILT este eficient în diferențierea sincopei de epilepsie la pacienții cu pierderea tranzitorie a conștienței, asociată cu mișcări convulsive [3]. Atunci când se induce un reflex, în funcție de predominanța componentei vasodepresoare sau cardioinhibitoare, răspunsurile sunt clasificate în cardioinhibitoare, vasodepresoare sau mixte. În același timp, răspunsul negativ la testul TILT nu exclude cu certitudine diagnosticul de sincopă reflexă.

Modalități de răspuns la testul TILT:

- Tipul 1. **Mixt:** FCC scade nu mai mult de 40 bătăi/minut sau scade sub 40 bătăi/minut, pentru mai puțin de 10 s, fără sau cu asistolă de maxim 3 s. TA scade înainte de scăderea FCC.
- Tipul 2A. **Cardioinhibitor fără asistolie:** FCC scade sub 40 bătăi/minut pentru mai mult de 10 s fără asistolie mai mult de 3 s. TA înainte de scăderea FCC.
- Tipul 2B. **Cardioinhibitor cu asistolie:** asistolia durează mai mult de 3 s. TA scade înainte sau concomitent cu scăderea FCC.
- Tipul 3. **Vasodepresor:** frecvența cardiacă nu scade cu mai mult de 10% de la valoarea maximă înregistrată [11].

Complicații și contraindicații. Testul TILT este inofensiv. Potrivit datelor unor studii actuale, nu au fost înregistrate cazuri de deces în timpul efectuării testului. Ținem să menționăm că au fost raportate unele aritmii ventriculare amenințătoare de viață la utilizarea izoproterenolului în prezența bolilor cardiace ischemice sau a bolii de nod sinus. Nu au fost înregistrate complicații la utilizarea nitroglicerinei.

Fibrilația atrială poate fi indusă în timpul testului sau după, dar este, de obicei, autolimitantă. În pofida unui risc minim, este indicată dotarea sălii de evaluare cu aparatură de prim ajutor.

Există unele contraindicații în administrarea izoproterenolului care includ boala ischemică cardiacă, hipertensiunea necontrolată, obstrucția tractului de ejeție al VS și stenoza aortică semnificativă. Pacienții cu aritmii cunoscute trebuie investigați cu atenție [3, 11].

Studiul electrofiziologic intracardiac (SEF) este indicat în cazurile când se sugerează o cauză de sincopă de tip tulburare de ritm sau de conducere pe cord normal sau în prezența unei boli structurale organice, când este de așteptat și un tratament intervențional de tip ablativ, consecutiv studiului electrofiziologic de diagnosticare.

Datele înregistrate de practica medicală arată că în zilele noastre ~2% din pacienții cu sincopă de cauză necunoscută, evaluați de cardiolog, sunt supuși studiului electrofiziologic sau chiar și mai puțini, dacă sunt evaluați de alți specialiști. Cu toate acestea, testul rămâne util în diagnosticarea anumitor situații clinice specifice.

Informativitatea studiului electrofiziologic pentru depistarea cauzei sincopei este direct dependentă de gradul de suspiciune al anomaliei și de protocolul studiului electrofiziologic. SEF devine util în cazul condițiilor aritmice, când este așteptat un tratament ablativ consecutiv SEF. Limitările studiului electrofiziologic ca metodă de diagnosticare se regăsesc la pacienții cu fracție de ejeție foarte mică, pentru că în aceste situații există un consens conform căruia ar trebui realizată implantarea unui ICD, oricare ar fi mecanismul sincopei [13].

Semnificația diagnosticării tulburărilor aritmice, identificate în cadrul SEF nu este univocă printre cercetători. Anterior, doar inducerea tahicardiei ventriculare monomorfe susținute era considerată drept cauză potențială a sincopei și un risc de moarte subită. Experiența clinică ulterioară a demonstrat că nu toți pacienții au avut indicatori similari: traumatismele nu au fost un predictor de prognostic nefavorabil sau cauzate nemijlocit de aritmie [9, 12, 14].

Studiul electrofiziologic intracardiac este indicat:

- Pacienților cu boală coronariană ischemică (când evaluarea inițială sugerează o cauză aritmică a sincopei, exceptând cazurile când există deja o indicație stabilită pentru DCI);
- Pacienților cu bloc complet de ramură (când alte investigații noninvazive nu au precizat diagnosticul);
- Pacienților cu sincopă precedată de palpitații spontane de durată scurtă (când alte studii neinvazive nu au stabilit diagnosticul);
- Pacienților cu sindromul Brugada, cardiomiopatie hipertrofică și cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă (în cazuri selective).
- Pacienților cu profesii cu risc înalt, la care este justificat orice efort, pentru a exclude o cauză cardiovasculară a sincopei (în cazuri selective) [9].

- SEF nu este recomandat pacienților cu ECG normală, fără palpitații și fără o afecțiune cardiacă.

Testul cu adenzin trifosfat implică injectarea rapidă (<2 s) în bolus intravenos a 20 mg ATP (sau adenzină) în timpul monitorizării ECG continue. Apariția pe traseul ECG a blocului atrioventricular cu pauză ventriculară > 6 s, sau inducerea unui BAV cu o durată > 10 s, este considerată deviere patologică. Testul cu ATP a evidențiat un răspuns anormal la unii subiecți cu sincopă de cauză neidentificată (cu predilecție la femeile vârstnice care nu suferă de boli cardiace structurale), dar nu și la cei din grupul de control. Deci, BAV paroxistic poate sugera apariția unei sincope de cauză necunoscută [9]. Studiile actuale nu au relevat corelații între BAV indus prin injectarea ATP și modificările ECG (documentate prin sistem implantabil de tip „loop recorder”), în timpul sincopei spontane. Astfel, valoarea predictivă scăzută a acestui test nu îi susține utilizarea la pacienții selectați pentru stimulare cardiacă. Rămâne a fi cercetat rolul causal al adenzinei eliberate endogen în apariția unor forme de sincopă ca urmare a unor blocuri AV paroxistice neexplicate (așa-numita sincopă adenzin-sensibilă) [3, 9, 11].

Ecocardiografia își găsește utilizarea în evaluarea hemodinamică din punct de vedere structural și funcțional, necesară pentru evidențierea anomaliilor cardiace structurale. Rolul primordial al ecocardiografiei constă în stratificarea riscului pe baza fracției de ejeție a ventriculului stâng. În prezența bolilor cardiace structurale ar trebui efectuate și alte investigații, pentru a evalua cauza sincopei.

Depistarea cauzei sincopei cu ajutorul ecocardiografiei are un areal restrâns de pacienți, în cazul când nu sunt necesare și alte teste (de exemplu, în stenoza aortică severă, tumorile cardiace obstructive sau trombi, tamponadă cardiacă, disecția aortică și anomaliile congenitale ale arterelor coronare).

Ecocardiografia transesofagiană, tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN) pot fi efectuate în cazuri selective (de exemplu, în disecția de aortă și în hematom, în embolia pulmonară, în mase cardiace, în bolile pericardice sau miocardice, în anomalii congenitale ale arterelor coronare) [9, 12].

Cateterismul cardiac. Investigațiile invazive de tipul cateterismului cardiac (de exemplu, angiografia coronariană) sunt aplicate pacienților cu suspiciune de ischemie miocardică sau infarct, precum și pentru excluderea aritmiilor induse de ischemie. Cateterismul cardiac poate evidenția anomalii congenitale ale arterelor coronare sau, pe durata angiografiei, stenoze ale arterelor cerebrale din diverse teritorii [8, 9, 11, 12].

Explorări de laborator:

- **Hemoleucograma.** Efectuată empiric, hemoleucograma are o semnificație redusă în diagnosticarea sincopei. Unele protocoale de stratificare a

riscului utilizează nivelul scăzut al hematocritului ca un indicator de prognostic [8, 11].

- **Enzimele cardiace.** Sunt indicate pacienților care au prezentat durere toracică și un episod sincopa, sau dispnee asociată cu un episod de sincopă, pacienților cu multipli factori de risc și la care sunt suspectate afecțiuni cardiace.
- **Creatinfosfokinaza (CK).** Cu un nivel crescut, ea se poate asocia cu convulsiile sau cu afectările musculare din pierderile de conștiință de lungă durată.

Explorări imagistice:

- **Radiografia pulmonara.** La pacienții vârstnici adesea se detectează pneumonia, ușor de diagnosticat și de tratat, și poate precipita sincopa, dacă nu este diagnosticată și tratată precoce. O multitudine de cauze de sincopă pot fi evidențiate pe radiografia toracică – pneumonie, insuficiență cardiacă, mediastin lărgit – care pot ghida investigațiile și terapia ulterioară.
- **CT cerebrală.** Nu este indicată pacienților fără semne de focar neurologic după sincopă. Această investigație are o valoare scăzută în sincopă și poate fi indicată pacienților cu deficite neurologice, cu sincopă secundară traumei.
- **CT torace/abdomen.** Această investigație este indicată doar în cazuri selective, cum ar fi cazurile de disecție de aortă, anevrism de aorta rupt sau embolie pulmonară.
- **RMN.** Se solicită în cazuri speciale pentru a evalua vasele vertebrobasilare.
- **Raportul ventilație-perfuzie.** Este indicat pacienților la care se suspectează embolia pulmonară.

Evaluarea psihiatrică

Datele cercetărilor actuale evidențiază două aspecte ale interrelației dintre sincopă și psihiatrie. Este cunoscut faptul că o parte din medicația psihiatrică poate contribui la apariția sincopei prin hipotensiune ortostatică și interval QT prelungit. Apar situații clinice provocatoare la întreruperea regimului medicamentos ce pot genera consecințe psihiatrice severe.

Altă interacțiune face referire la atacurile „funcționale”, noțiune utilizată în situațiile clinice ce seamănă cu cele somatice, fără a depista anormalități somatice, dar cu suspiciune de implicare psihologică [9].

Evaluarea psihiatrică este indicată pacienților la care se suspectează că PTC ar putea fi o pseudosincopă psihogenă. Pentru diagnosticul PTC, care mimează sincopa („*pseudosincopa*”), sau a epilepsiei este utilizat testul TILT, recomandat cu înregistrarea EEG concomitentă și monitorizarea video. Determinarea naturii atacurilor este utilă în stabilirea diagnosticului. Natura „psihogenică” a

diagnosticului poate fi dificilă pentru comunicarea cu pacientul, dar în același timp este necesară în abordarea terapeutică a acestuia [9, 12, 14].

Evaluarea neurologică

Această secțiune descrie afecțiunile neurologice ce cauzează sincopa sau îi seamănă, precum și testele neurologice efectuate în sincopă. [9, 11, 12].

Afectare sistemului nervos autonom. Sistemul nervos autonom își pierde capacitatea de a se adapta la scăderea întoarcerii venoase din cauza gravitației, provocând hipotensiune ortostatică clasică. Hipotensiunea după efort este o condiție asemănătoare și apare direct după sistarea activității fizice. Există trei categorii de afectări autonome. Sincopa disautonomă apare mai frecvent la primele ore matinale, când pacienții merg sau stau în picioare, survine treptat, fiind favorizată de factori care cresc congestia venoasă periferică (căldura, alcoolul, ortostatismul prelungit) [9].

O bună parte din pacienți descriu o perioadă prodromală cu amețeli, fosfene, afectarea vederii, durere interscapulară cu iradiere occipitală și în umeri. În mod contrar sincopelor reflectorii, bradicardia nu este caracteristică disautonomiilor. Persoanele vârstnice pot avea simptome cognitive subtile, pe care nu le asociază cu hipotensiunea ortostatică, fiind deseori etichetate ca accident vascular ischemic tranzitor. O multitudine de maladii ale sistemului nervos autonom, pot fi acompaniate de sincopă, cum ar fi hipotensiunea ortostatică idiopatică, bolile extrapiramidale, tabes dorsalis, polineuropatiile etc. [9, 11].

Tulburările cerebrovasculare:

Ischemia în teritoriul arterelor cerebrale posterioare determină: vertij, greață, diplopie, disartrie, hemipareză – înainte și după sincopă.

Sindromul de „furt subclavicular” (stenoza subclaviculară înainte de originea arterelor vertebrale) induce sincopă la ridicarea mâinilor. „Furtul subclavicular” se produce la redirijarea fluxului sangvin în braț prin artera vertebrală din cauza stenozei sau a ocluziei arterei subclaviculare. „Furtul” afectează cel mai frecvent partea stângă [9, 14].

Hemoragia subarahnoidiană (crește presiunea intracraniană și scade presiunea de perfuzie cerebrală).

Migrena. Sincopa afectează cel mai frecvent persoanele cu migrenă, care au o incidență mai mare a sincopei de-a lungul vieții și adesea cu recurență înaltă. Sincopa și atacurile migrenoase nu se produc în mod concomitent la acești pacienți.

Convulsiile necesită diferențiere de sincopa vasovagală. O tulburare convulsivă se recunoaște după prodrom, manifestările motorii sau de altă natură și după manifestările postictale. Pentru localizarea focarului în lobul temporal este tipică aura prin manifestări clinice ale hipoperfuziei cerebrale [9].

Asocierea convulsiilor clonico-tonice este determinată de generalizarea secundară. Manifestările focale sunt mult mai subtile, de exemplu, contractarea

mușchilor perioculari în jurul cavității bucale. Incontinența urinei și a maselor fecale sugerează mai mult o dereglare convulsivă decât o sincopă. Mișcările pot fi prezente atât în sincopă, cât și în epilepsie [14, 25]. Pentru epilepsie sunt caracteristice mișcările cu durată de ~1 min., iar în sincopă – cu durată de secunde. Spasmele din epilepsie sunt ample, ritmice, de obicei sincrone, în timp ce în sincopă sunt de obicei asincrone, reduse și aritmice. În sincopă mișcările apar doar după pierderea conștienței și după cădere, nu și în cazul epilepsiei. Transpirația și paloarea nu sunt caracteristice pentru epilepsie. Mușcarea limbii în porțiunea laterală este caracteristică epilepsiei, iar în sincopă este mușcat vârful limbii. În epilepsie poate persista o stare de confuzie postictus un timp îndelungat, iar în sincopă starea de conștiență reapare imediat. Cefaleea, durerile musculare și creșterea nivelului creatinkinazei și a prolactinei sunt frecvente după epilepsie [9].

Modificările psihiatrice precum isteria, atacul de panică cu hiperventilație pot mima sau pot evolua spre sincopă. Termenul de *drop attacks* este utilizat în mod variabil pentru sindromul Menière, crizele epileptice atonice și căderile inexplicabile. Cel mai frecvent acest termen se utilizează la femeile de vârstă mijlocie (rareori la bărbați), care au căderi bruște. Căderile inexplicabile necesită o atenție medicală sporită [5, 9, 10, 27].

Tulburările mintale la pacienții cu sincopă. Sincopele pe fundal de tulburări mintale evoluează cu multiple episoade de lipotimii și cu manifestări presincopele marcate, caracteristice mai mult femeilor de până la 40 de ani. Studiile actuale relatează că până la 26% dintre cazurile de sincopă au legătură cu depresia majoră, cu stări de panică, de anxietate, de somatizare, de conversie și de ipohondrie.

Factorii psihopatologici pot fi principalii ce contribuie la evoluția sincopei. Anumite stări de tulburare a dispoziție, cum ar fi depresia majoră, adicția de la anumite substanțe sau de încetare a utilizării acestora pot exacerba sincopele. În contextul celor menționate, se recomandă abordare combinată a dereglărilor mintale în managementul sincopei [10, 14, 27].

Stresul psihologic este nemijlocit implicat în etiologia sincopelor. Studiile multicentrice sugerează că sincopele sunt precedate de situații stresante, cum ar fi anticiparea unei primejdii sau afectarea fizică ori psihologică. De obicei, persoana respectivă este umilită sau îngrijorată și cu toate că neagă aceasta, se protejează prin cădere. Labilitatea răspunsului vegetativ prin creșterea bruscă a activării simpatico-neurale, urmată de diminuarea tensiunii arteriale, duce în cele din urmă la sincopă. Stresul, în asociere cu labilitatea vegetativă prin intermediul sistemului vagal, condiționează sincopa și chiar decesul [9, 10, 27].

Pacienții cu sincope de cauză neidentificată au mai frecvent anxietate, la aceștea conturându-se tendința de a evita factorii stresanți. Riscul de recurență a sincopei este asociat cu prezența dereglărilor psihice. Stările sincopale sperie

și mai mult pacienții, aceștea devenind disperați, ceea ce intensifică și mai mult anxietatea și mărește riscul evoluției depresiei [9, 14].

Tulburările anxioase. Anxietatea și îngrijorarea excesivă timp de cel puțin șase luni, manifestată prin senzații vegetative fiziologice care perturbază activitatea obișnuită, este numită tulburare de anxietate generală. Îngrijorarea exagerată poate să afecteze procesul de gândire. Sunt persoane care suferă de atacuri de panică recurente, neașteptate, cu impact negativ asupra calității vieții [9, 27]. Un studiu specializat denotă prezența anxietății, depistată prin intermediul inventarului de anxietate Beck printre pacienții cu testul TILT pozitiv (*Anexa 2*).

Tulburările mintale sunt agravate de dependența de alcool sau de adicția la alte substanțe. Aceste stări se asociază cu anxietatea și tulburările de dispoziție. Substanțele stimulante, ca de exemplu cocaina și amfetaminele, majorează brusc gradul de anxietate, dereglează ritmul cardiac și pot influența tensiunea arterială. Alte situații, așa ca abținerea la alcool și la preparatele anxiolitice, cauzează hiperactivitate vegetativă, anxietate și chiar convulsii, uneori asociate cu pierderea conștienței [10, 27].

Teste neurologice:

- *Electroencefalograma (EEG).* EEG interictus este normală în sincopă. EEG interictală normală nu poate exclude epilepsia, dar trebuie inclusă într-un context clinic. În situațiile clinice incerte din punct de vedere diagnostic, este recomandabil de a ezita confirmarea epilepsiei pentru a evita un diagnostic greșit. Efectuarea EEG nu este recomandată atunci când sincopa este cauza presupusă a pierderii tranzitorii de conștiență, dar se indică atunci când epilepsia este cauza probabilă sau când datele clinice sunt dubioase. Utilitatea EEG poate fi evidențiată în stabilirea pseudosincopei psihogenice, dacă este înregistrată în timpul unui atac provocat [12, 14].
- *Tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN).* Studii, care să fi evaluat utilizarea imagisticii cerebrale pentru sincopă, nu au fost efectuate. CT și RMN ar trebui evitate în sincopa necomplicată. Imagistica cerebrală poate fi indicată numai în baza unei eventuale evaluări a medicului neurolog. [8, 12].
- *Studii neurovasculare.* Nu există studii care să menționeze că ecografia Doppler a arterelor carotide este utilă la pacienții cu sincopă tipică.

1.12. Condițiile de spitalizare a pacientului cu sincopă

Deși sincopa este o problemă clinică destul de frecventă, diagnosticarea și managementul ei rămân dificile pentru medicina practică [3, 4]. Există neclarități și abordări diferite ale termenului de sincopă. Încorporarea în această categorie a tuturor condițiilor clinice asociate cu pierderea tranzitorie a stării de conștiență determină o percepere confuză a bolnavului cu sincopă, aplicarea unor metode diagnostice costisitoare și puțin informative (electroencefalografia, examinările

imagistice cerebrale). În unele cazuri chiar și o evaluare minuțioasă nu permite delimitarea unei singure etiologii a sincopei. Adesea, pacienții au mai multe comorbidități și, în consecință, pot avea efectul patologic asociat pentru o PTC [3, 8]. Medicul nu trebuie în mod simplist să califice o „anomalitate” depistată drept singura afecțiune principală, ci să analizeze și impactul altor procese patologice în apariția sincopei.

Un pacient cu sincopă este internat atunci când:

- se presupune geneza cardiacă a sincopei;
- sincopa este urmată de o traumă severă;
- sincopă cu recurență înaltă.

La etapa inițială, la pacienții internați în departamentul de urgență cu diagnosticul de sincopă se asigură accesul venos, administrarea de oxigen și monitorizarea cardiacă. Sunt recomandabile efectuarea rapidă a unui traseu ECG și determinarea rapidă a glicemiei pe bandăletă.

Sincopa poate fi exponentul unei afecțiuni amenințătoare de viață, dar în majoritatea cazurilor este de natură benignă. Medicația terapeutică ulterioară în cazurile de sincopă depinde de factorii precipitanți. Pacienții la care etiologia sincopei nu a fost stabilită în departamentul de urgență, mai ales dacă au istoric de traumă, vor fi internați pentru continuarea supravegherii, monitorizării și investigații suplimentare [8, 27]. Transportarea bolnavilor va fi cruțătoare, pe brancardă, în poziție orizontală.

În timpul transportării pacientului, se supraveghează:

- starea de conștiență;
- colorația tegumentelor;
- auscultația cardiopulmonară;
- controlul: Ps, PA, FR;
- monitorizarea ECG;
- oxigenoterapia continuă;
- ventilația mecanică FiO₂, SpO₂, VC, F, capnometria, spirometria [8].

Bolnavii cu sincopă necomplicată vor fi spitalizați în departamentul de cardiologie (boli interne), iar cei cu sincopă complicată (sincopa Adams-Stokes) – în departamentul de anestezie și de terapie intensivă [12, 14].

1.13. Tratamentul sincopei

Tratamentul sincopei reprezintă o adevărată provocare pentru medicina practică. Înțelegerea incompletă a mecanismului fiziopatologic de producere a sincopelor explică lipsa recomandărilor valoroase la acest subiect. Multitudinea factorilor cauzali, prezenți la unul și același pacient, varietatea comorbidităților la vârstnici, însoțite de complexitatea mecanismelor de producere, fac această sarcină și mai anevoioasă [9, 14, 27].

Principiile generale de tratament al sincopei presupun:

- prelungirea supraviețuirii;
- limitarea traumatismelor fizice și prevenirea recurenței sincopei;
- creșterea calității vieții pacientului.

Setarea priorităților terapeutice ale sincopei sunt în interdependență cu cauza sincopei. Astfel, la pacienții cu tahicardie ventriculară ce cauzează sincopa, se setează un risc înalt de mortalitate, în timp ce la pacienții cu sincopă reflexă ne axăm pe prevenirea recurențelor și/sau limitarea traumatismelor. Cunoașterea cauzei sincopei este primordială în alegerea tratamentului adecvat. Odată ce cauza este certă, se face posibilă evaluarea mecanismului inductor al sincopei. Evidențierea cauzei și a mecanismului sincopei se efectuează, de obicei, concomitent și poate duce la diferite tratamente (sau absența acestora) [14]. De exemplu, în cazul fazei acute a infarctului miocardic, sincopa este de origine reflexă, iar bradicardia, hipotensiunea sau ambele tulburări ulterioare sunt doar un aspect al infarctului și trebuie tratate ca o complicație a acestuia. Tratamentul optim al sincopei trebuie direcționat către cauza responsabilă de hipoperfuzia cerebrală globală. Momente esențiale în inițierea tratamentului sunt determinarea riscurilor și identificarea mecanismelor specifice, dacă este posibil [14, 27].

Tratamentul sincopei reflexe

Baza managementului nonfarmacologic al pacienților cu sincopă reflexă o reprezintă măsurile educaționale și informarea pacientului despre natura benignă a afecțiunii. Un rol esențial revine momentului de consiliere privind conștientizarea și posibila evitare a factorilor declanșatori (de exemplu, locurile aglomerate și supraîncălzite, deshidratarea), recunoașterea precoce a simptomelor premonitorii și exersarea prealabilă a unor manevre care să preîntâmpine episodul iminent (de exemplu, clinostatism, manevre fizice de contrapresiune) [12, 14].

Pe cât este posibil, ar trebui sancționați factorii declanșatori ai sincopei, cum ar fi oprirea tusei. Pacienții trebuie informați despre posibilitatea de supradozare a agenților hipotensivi (incluzând α -blocantele, diureticele și alcoolul). Sincopa imprevizibilă și frecventă impune aplicarea tratamentului adițional.

Atenție sporită necesită:

- sincopa cu recurență înaltă, care afectează calitatea vieții;
- sincopa recurentă cu sau fără simptome prodromale scurte, ce expune pacientul la traumatisme;
- sincopa ce apare la pacienții cu profesii de risc înalt (de exemplu, șofarea, manipularea utilajelor, pilotarea, atletismul etc.).

Tratamentul sincopei reflexe prevede, pentru început, informarea pacientului despre natura benignă a simptomelor, după care se școlarizează pacientul despre evitarea factorilor triggeri. Măsurile educaționale ale pacientului sunt ori-

entate spre recunoașterea simptomelor prodromale și realizarea unor manevre care pot preveni sincopa [10, 27].

- *Tilt training* reprezintă exerciții de perioade progresiv crescânde de stat în picioare aplicate pacienților tineri motivați, cu simptome vasovagale recurente cauzate de ortostatism, prescrierea unei posturi ortostatice progresiv prelungite (așa-numitul antrenament „tilt”), care ar putea reduce recurența sincopei. Acest tip de tratament este limitat de complianța scăzută a pacienților în continuarea antrenamentului pe termen lung. [5, 9, 10, 14].

Terapia farmacologică în sincopă:

- *α -agonistul* midodrina. În studii mici a fost dovedit că ea reduce rata recurențelor de sincopă. Din cauza efectelor adverse asupra tractului urinar la bărbații vârstnici, administrarea se efectuează cu precauție. Datele studiilor internaționale sugerează că tratamentul farmacologic cronic doar cu α -goniști nu s-a dovedit pe deplin util în sincopăle reflexe, iar sincopăle cu recurență joasă nu necesită acest tip de tratament. Deocamdată, midodrina nu este disponibilă în toate țările europene.
- *β -blocantele* se presupune că sunt utile în sincopă reflexă prin reducerea gradului de activare a mecanoreceptorilor ventriculari. Această teorie nu a fost confirmată de rezultatele studiilor clinice, de aceea β -blocantele nu sunt utilizate în alte forme de sincopă mediată nervos. În sindromul de sinus carotidian, bradicardia se poate accentua.
- *Fludrocortizonul* a fost utilizat pe scară largă la adulții cu sincopă reflexă, dar nu există studii care să evidențieze acest aspect. Fludrocortizonul este recomandat tinerilor cu sincopă în timpul disfuncțiilor autonome, datorită proprietății de a majora TA prin retenție hidrosalină, cât și în caz de vasoconstricție indirectă, mediată de sensibilizarea receptorilor de tip alfa.
- *Paroxetinul* și-a dovedit eficiența în reducerea anxietății, care precipită evenimentele sincopale. Paroxetinul este un medicament psihotrop ce necesită precauție în administrarea la pacienții fără afectare psihiatrică severă.
- *Cardiostimularea permanentă*. Implantul unui *pacemaker* ar trebui luată în considerație la pacienții cu sindrom de sinus carotidian dominant cardioinhibitor, dovedit pe parcursul monitorizării. Pentru astfel de pacienți se discută utilizarea pacemaker-ului bicameral cu programe dedicate pacienților cu sincopă care au capacitatea de a percepe scăderea progresivă a frecvenței cardiace și de a impune o frecvență mai înaltă, pentru a stopa mecanismul cardioinhibitor și a crește debitul cardiac, astfel evitând declanșarea sincopei. *Pacing-ul* joacă un rol important în terapia sincopei reflexe numai dacă este detectată o bradicardie severă spontană. Este o metodă de alegere pentru pacienții cu vârstă de peste 40 de ani cu sincopă repetate, cu mecanisme cardioinhibitorii, fără semne premonitorii sau de

scurtă durată, care au suportat traumatisme și au calitatea vieții diminuată [14].

Situații individuale

Sincopa vasovagală. Testul TILT poate fi utilizat cu scop educațional al pacientului în recunoașterea simptomelor prodromale precoce. Toți pacienții trebuie învățați manevrele fizice de contrapresiune, care la moment constituie baza terapiei, deopotrivă cu măsurile educative. La pacienții care dezvoltă în continuare sincope, în pofida modului de viață adecvat și a manevrelor fizice de contrapresiune, testul TILT poate fi luat în considerare în special la pacienții tineri, cu semne clinice accentuate, pentru a-i încuraja fără a avea efecte adverse, în ciuda unei eficacități nedemonstrate [9, 14].

Sincopa situațională. Tratamentul de bază al sincopelor situaționale se rezumă la principiul de evitare sau de ameliorare a factorului declanșator. Evitarea acestui factor poate fi dificilă, dar răspunsul poate fi atenuat prin menținerea volumului central, postură protectoare și modificări lente ale acesteia [12, 14].

Sindromul de sinus carotidian. Înaintea evaluării măsurilor terapeutice respective, este necesar de a identifica factorii precipitanți – gulerul apăsător, bărbieritul, rotirea capului, dispozitivele ortodontice, constipația, tusea. Conduita terapeutică ține de denervarea sinusului carotidian, medicația și cardiostimularea electrică permanentă. La moment, denervarea sinusului carotidian, atât chirurgicală, cât și prin intermediul radioterapiei, nu întrunește condiții pentru a fi recomandată [12, 27].

Tratamentul farmacologic nu satisface exigențele medicinei practice din cauza perceperii insuficiente a patofiziologiei acestei entități. Stimularea cardiacă este cunoscută ca un tratament de elecție în sindromul de sinus carotidian odată cu documentarea bradicardiei. De preferință este stimularea dublu-camerală, și nu cea unicamerală ventriculară. Încă nu sunt studii randomizate care să examineze tratamentul sindromului de sinus carotidian dominant vasodepresor [9, 12].

Hipotensiunea ortostatică și sindroamele de intoleranță ortostatică. Strategia fundamentală a tratamentului în afectarea medicamentos-indusă este eliminarea agentului declanșator. Trebuie menținute hidratarea adecvată și aportul adecvat de sare (până la 2-3 l de fluide pe zi și 10 g de NaCl) la pacienții care nu suferă de hipertensiune arterială. Se aplică măsuri educative de evitare a trecerii bruște de la clinostatism la ortostatism, evitarea factorilor precipitanți: deshidratare, medicamente (nitrați, vasodilatatoare, antidepressive triciclice) [8, 11, 12, 14].

Midodrina, în doză de 5-20 mg de 3 ori pe zi și fludrocortizonul 0,1-0,3 mg o dată pe zi, ar trebui administrate ca terapie adjuvantă numai în cazurile necesare [8, 12, 14].

Manevre de contrapresiune fizică ar putea fi indicate. Pentru diminuarea stazei venoase pot fi utilizate centurile abdominale și/sau ciorapii elastici. Aces-

tor pacienți se recomandă somnul cu capul înclinat la $>10^\circ$, cu scopul creșterii volumului de fluide [12, 14].

Tratamentele adiționale, utilizate în combinație sau de sine stătător, presupun: desmopresina (pacienților cu poliurie nocturnă), octreotide (pacienților cu hipotensiune postprandială), eritropoetina (în anemie), piridostigmina, utilizarea bastonului de suport, mese necopioase și dese, practicarea înotului, pentru antrenarea picioarelor și a musculaturii abdominale [14].

Tratamentul sincopelor de cauză aritmică

Varietatea largă a aritmiilor cardiace constituie baza sincopei în asemenea situații și este influențată de frecvența ventriculară, de funcția ventriculului stâng și de compensarea vasculară adecvată.

Boala de nod sinusal. Tratamentul adecvat al unui pacient cu sincope în disfuncție de nod sinusal necesită un studiu electrofiziologic al substratului tulburărilor electrofiziologice și aritmice, determinarea efectelor medicamentelor asupra nodului sinusal, a indicațiilor și a modului de cardiostimulare. În general, terapia de stimulare cardiacă s-a dovedit cea mai eficientă la pacienții cu disfuncție de nod sinusal și asigură controlul simptomelor, atunci când bradiaritmia a fost documentată ECG în timpul sincopei spontane. Suspendarea medicamentelor care pot exacerba sau demasca susceptibilitatea la bradicardie reprezintă un element-cheie în prevenirea recurenței sincopei. Complicațiile embolice (asociate mai des fibrilației atriale) sunt un factor real în ascensiunea mortalității și morbidității la pacienții cu disfuncție de nod sinusal. Complicațiile embolice provoacă tulburări neurologice care, uneori, sunt interpretate drept sincope sau presincope [14]. Actualmente ne conducem de algoritmul de tratament conform tabelului 1.5.

Tabelul 1.5. Algoritmul de tratament al sincopei de cauză cardiacă

Indicație clinică	Clasă ^a	Nivel de evidență ^b
Sincopa cauzată de aritmiile cardiace trebuie să beneficieze de tratament specific cauzei.	I	B
Stimularea cardiacă:		
- boală de nod sinusal la care sincopa s-a demonstrat a fi cauzată de bloc sinusal (corelație simptomatologie – ECG) fără o cauză corectabilă	I	C
- boală de nod sinusal cu sincopă și timp anormal de recuperare a nodului sinusal	I	C
- boală de nod sinusal cu sincopă și pauză asimptomatică $\geq 3s$ (cu posibila excepție a persoanelor tinere antrenate, în timpul somnului și a pacienților cu tratament medicamentos)	I	C
- BAV tip Mobitz II, BAV avansat sau total	I	B
- bloc de ramură și studiu electrofiziologic pozitiv	I	B

- sincopă inexplicabilă și bloc de ramură	IIa	C
- sincopă inexplicabilă și boală de nod sinusal cu bradicardie sinusală persistentă și asimptomatică	IIb	C
- sincopă inexplicabilă, fără dovada unei tulburări de conducere	III	C
Ablația transcater:		
- tahicardie supraventriculară și ventriculară în absența unei boli cardiace structurale (cu excepția fibrilației atriale)	I	C
- debutul rapid al fibrilației atriale	IIb	C
Tratamentul medicamentos antiaritmie		
- Tratamentul antiaritmie, inclusiv medicamentele ce controlează frecvența cardiacă, este indicat la pacienții cu sincopă determinată de debutul rapid al fibrilației atriale.	I	C
- Terapia medicamentoasă poate fi considerată la pacienții cu corelație simptomatologie-ECG în tahicardia supraventriculară și ventriculară când ablația nu poate fi realizată sau a eșuat.	IIa	C
Defibrilatorul cardiac implantabil este utilizat în:		
- tahicardie ventriculară documentată și boală cardiacă structurală	I	B
- tahicardie ventriculară monomorfă susținută indusă la studiul electrofiziologic la pacienții cu infarct miocardic în antecedente	I	B
- tahicardie ventriculară documentată și cardiomiopatii ereditare sau canalopatii	IIa	B

Tulburările de conducere atrioventriculară. Tratamentul sincopei asociate cu BAV simptomatic este considerat stimulare cardiacă. Indicațiile pentru cardio-stimulare sunt certe atunci când este definită legătura sincopei cu bradiaritmia. Doar în unele forme de bloc AV este indicată utilizarea atropinei (de exemplu, blocul AV asociat infarctului miocardic acut inferior sau parvenit în timpul unei proceduri de cateterism cardiac). Stimularea biventriculară este aplicată pacienților cu indicație de stimulare ca urmare a BAV și cu fracție de ejeecție a ventriculului stâng diminuată, insuficiență cardiacă și alungirea complexului QRS [11, 12].

Malfuncția de pacemaker. Sincopa la acești pacienți poate să nu fie în relație cu device-ul. Când sincopa este datorată cauzată de sistemul implantat, drept cauză poate servi epuizarea bateriei generatorului de frecvență sau defectarea lui. Aceste probleme pot fi soluționate prin înlocuirea sistemului sau a sondei de stimulare.

Sindromul de pacemaker poate fi o cauză a dezvoltării sincopei, care implică foarte multe mecanisme posibile de hipotensiune. În sindromul de pacemaker cu conducere AV retrogradă este indicată reprogramarea sistemului deși, uneori, este necesară înlocuirea sondei de stimulare. Reprogramarea sistemului nu este întotdeauna capabilă să rezolve problema. La astfel de pacienți, medicația antiaritmie sau ablația transcater poate fi de elecție [14].

Tratamentul sincopelor în contextul bolilor structurale cardiace

La pacienții cu sincopă generată de bolile cardiace structurale, de malformațiile congenitale sau de bolile cardiopulmonare, având în vedere riscul cardiovascular crescut, scopul tratamentului este prevenirea morții subite și a recurenței sincopale [11, 12].

Tratamentul sincopei asociate cu o boală cardiacă structurală depinde de diagnostic. Pacienții cu sincopă secundară stenozei aortice severe sau mixomului atrial vor fi supuși tratamentului chirurgical. La pacienții care dezvoltă sincopă în urma unui eveniment cardiovascular acut, precum infarctul miocardic, embolia pulmonară sau tamponadă cardiacă, tratamentul se direcționează spre boala de bază [14].

În cardiomiopatia hipertrofică (cu sau fără obstrucția tractului de ejeecție al ventriculului stâng) este justificat tratamentul specific al aritmiei; se recomandă implantarea unui ICD pentru prevenirea MCS. În cazul în care sincopa este determinată de hipertensiunea pulmonară primitivă sau de cardiomiopatie restrictivă, este practic imposibilă ameliorarea adecvată a condiției de bază.

Alte cauze mai puțin frecvente de sincopă includ obstrucția tractului de umplere a ventriculului drept la pacienții cu stenoză mitrală, obstrucția tractului de ejeecție al ventriculului drept, șuntul drept sau stâng secundar stenozei pulmonare sau hipertensiunea pulmonară [9, 11, 12].

Sincopa inexplicabilă la pacienții cu risc crescut de moarte cardiacă subită

La pacienții cu risc crescut de MCS se justifică un tratament specific bolii, pentru a reduce riscul mortalității și al evenimentelor amenințătoare de viață, chiar dacă mecanismul sincopei nu este cunoscut sau suficient explicat la sfârșitul unei investigații. La acești pacienți, scopul tratamentului este reducerea riscului mortalității. Există aspecte care ar face dificilă stratificarea riscului [12, 14, 19]:

- Cardiomiopatiile ischemice și nonischemice s-ar putea diviza în două subtipuri:
 - cardiomiopatii cu fracția de ejeecție a ventriculului stâng menținută peste 35-40% și studiu efectrofiziologic negativ pentru inducerea tahiaritmiilor ventriculare, care nu necesită neapărat tratament agresiv;
 - cardiomiopatii cu scăderea fracției de ejeecție sub 35% și/sau prezența spontană a tahiaritmiilor ventriculare, care necesită deja implant de cardiodefibrilator.
- Cardiomiopatia hipertrofică obstructivă sau neobstructivă, însoțită de sincope, comportă risc crescut de moarte subită, mai ales dacă apare recent față de evaluare (<6 luni, risc relativ >5). De aceea, implantul unui ICD

este eficient. În mod contrar, pacienții vârstnici (>40 de ani) cu episoade sincopale izolate (>5 ani înaintea evaluării) și cei cu istoric tipic de sincopă vasovagală au un risc scăzut de moarte cardiacă subită.

- Cardiomiopatia/displazia aritmogenă de ventricul drept asociată sincopelor de asemenea beneficiază de implant de ICD. Factori, care sugerează un risc crescut, sunt disfuncția ventriculului drept, tahicardiile ventriculare polimorfe, potențialele tardive, undele epsilon și istoricul familial de SCD. În absența altor diagnostice, este indicată terapia cu ICD [9, 12].
- Cardiopatiile primare electrice și canalopatiile trebuie tratate diferențiat. Sincopa de cauză inexplicabilă este amenințătoare vieții la subiecții cu canalopatii ereditare. Un ICD este indicat cu precauție atunci când nu sunt alte diagnostice sau când tahiaritmia ventriculară nu poate fi exclusă ca o cauză a sincopelor. Indicație clară de implant de ICD au supraviețuitorii morții subite resuscitate, pe când alte categorii nu au indicații certe. De exemplu, sindromul Brugada tip I are un risc cardiac mai mare comparativ cu tipul II. La fel se comportă sindromul de QT prelungit de tip 2 sau 3, care la tineri și la femei comportă un risc crescut comparativ cu alte forme [9, 11, 12].

1.14. Sincopa în situații particulare

Sincopa la vârstnici este mai frecventă decât în populația generală. Printre cauze prevalează hipotensiunea ortostatică (HO), sindromul de sinus carotidian (SSC), sincopa reflexă și aritmiile cardiace. Pot coexista adesea forme combinate la aceeași pacienți, ceea ce creează dificultăți de diagnostic. Elemente-cheie în evaluarea sincopelor la vârstnici, HO nu este întotdeauna reproductibilă la pacienții vârstnici (mai ales legat de medicație și vârstă) [9, 11]. Ca urmare, evaluarea TA în ortostatism necesită a fi repetată, de preferat matinal și/sau imediat după episodul sincopal.

Masajul sinusului carotidian este în mod particular util chiar dacă hipersensibilitatea nespecifică de sinus carotidian este frecventă, în lipsa sincopelor în antecedente. În evaluarea sincopelor reflexe la pacienții vârstnici, testul TILT este bine suportat și sigur, cu rezultate pozitive asemănătoare pacienților tineri, mai ales după provocarea cu nitroglicerină.

Monitorizarea ambulatorie a TA timp de 24 ore poate fi utilă dacă se suspectă instabilitatea TA [12, 14]. Ca urmare a frecvenței înalte a aritmiilor, SIÎ pot fi în mod special utile la vârstnicii cu sincopă de cauză neelucidată.

Evaluarea vârstnicilor normali din punct de vedere cognitiv, independenți, mobili trebuie realizată la fel ca și cea a indivizilor tineri. Dacă se presupune deficit cognitiv, ar trebui realizată Examinarea statusului mintal minim (MMSE) (Anexa 1). Prin urmare, evaluarea clinică și diagnostică sunt identice cu cele

aplicate la pacienților tineri, cu excepția masajului de sinus catotidian în clino- și ortostatism [11, 14].

Sincopa la populația pediatrică este similară celei de la adulți. Sincopa reflexă este cel mai frecvent întâlnită la copii, dar în cazuri rare poate fi exponentul unor aritmii amenințătoare de viață sau a unor anomalii structurale. Este necesar de a diferenția o stare sincopală de epilepsie și de pseudosincopa psihogenică care sunt rare sau importante în pierderea tranzitorie a conștienței la vârsta pediatrică [11, 14].

La pacienții tineri, sincopa poate să fie rar manifestarea inițială a unei condiții neobișnuite, dar amenințătoare de viață, cum ar fi sindromul de QT lung, sindromul Kearns-Sayre (oftalmoplegie externă și bloc cardiac progresiv), sindromul Brugada, tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică, sindromul WPW, cardiomiopatia aritmogenică a VD, cardiomiopatia hipertrofică, hipertensiunea pulmonară, miocardita, aritmia instalată după repararea unui defect cardiac congenital sau originea anormală a arterelor coronare.

Anamneza colectată detaliat poate sugera originea cardiacă a sincopei și necesită evaluare amplă [12, 14]:

- antecedente heredocolaterale: MCS la < 30 de ani;
- istoric de boli cardiace, suspiciune de boală cardiacă sau de afectare cunoscută;
- factori declanșatori: zgomot puternic, teamă, stres emoțional intens;
- sincopă în timpul efortului, inclusiv înot;
- sincopă fără simptome prodromale în timpul somnului sau culcat pe spate, sau precedată de angină pectorală sau de palpitații.

Punctele-cheie în evaluarea sincopei la copii sunt următoarele:

- sincopa în copilărie este frecvent întâlnită, în majoritar fiind de origine reflexă și doar puține având drept cauză o condiție amenințătoare de viață;
- diferențierea cauzelor benigne și grave este realizată, în primul rând, prin colectarea anamnezei detaliate, examenul fizic și ECG;
- esențialul în terapia pacienților tineri cu sincopă reflexă presupune educație și convingere.

Șofatul și sincopa

Acest subiect este sensibil de discutat atât medical, cât și legislativ. Recomandările pentru continuarea șofatului prevăd:

- conducătorii auto particulari ar putea reîncepe să conducă după tratamentul cu succes al cauzei sincopei, adică după ablația tahiaritmiei, la 1-4 săptămâni postimplant de pacemaker pentru purtătorii de ICD;
- conducătorii auto profesioniști au restricție permanentă dacă sunt purtători de ICD și dacă au sincope recurente în pofida tratamentului.

Datele studiilor internaționale sugerează că riscul accidentelor rutiere la persoanele cu episoade sincopale suportate nu este diferit de cel al persoanelor sănătoase. Sunt publicate indicații specifice despre permisiunea de a conduce autovehicule la pacienții cu ICD [11, 12, 14].

Concluzii:

1. Sincopa, definită ca o stare de pierdere a conștienței, este percepută de cele mai multe ori, atât de pacient cât și de anturajul acestuia, ca un fapt de o mare gravitate.
2. Pacienții cu sincope cardiace au un risc înalt de mortalitate. Sincopele mediate neurogen constituie 50%, având un prognostic favorabil.
3. Sincopa este o provocare pentru medicul de urgență, deoarece poate fi cauza unor afecțiuni benigne, care nu necesită spitalizare și este necesar să explice acest lucru atât pacientului, cât și familiei sale, iar pe de alta parte, pentru că o serie de maladii amenințătoare de viață pot debuta cu sincopă, și din acel moment începe o luptă contra cronometru pentru stabilirea unui diagnostic corect și a unui tratament adecvat.
4. Este necesar lucrul în echipă, în special cu neurologi și neurochirurghi, reanimatologi, dar și cu specialiști de chirurgie generală, vasculară, toracică, sau radiologi imagiști.
5. Standardizarea investigațiilor și folosirea protocoalelor clinice devine în acest caz obligatorii pentru a folosi judicios resursele și a economisi timp.

ANEXA 1

Scala MMSE (Mini Mental State Examination) testarea funcțiilor cognitive (Folstein 1975)

ORIENTARE	
În ce an, anotimp, zi a săptămânii, zi din lună suntem?	5
Unde ne aflăm (țara, județul, orașul, spitalul, etajul)	5
ÎNREGISTRAREA INFORMAȚIILOR	
Rostiți numele a trei obiecte (ex.: măr, masă, monedă). Între fiecare cuvânt faceți o pauză de câte 1 s. Cereți apoi pacientului să le repete pe toate trei. Acordați câte un punct pentru fiecare răspuns corect. Evaluați din câte încercări a reușit.	3
ATENȚIE ȘI CALCUL	
Numărare inversă de la 100 scăzând câte 7. Opriți-l după cinci răspunsuri corecte. Test alternativ: rostirea cuvântului AVION în sens invers. Punctajul este în funcție de numărul de litere așezate corect (N_O_I_V_A)	5
REPRODUCEREA INFORMAȚIILOR	
Întrebați-l cele trei nume de obiecte pe care le-a auzit anterior. Acordați câte un punct pentru fiecare răspuns corect. (Notă: învățarea nu poate fi testată dacă cele trei nume nu au fost memorate în timpul testării memoriei)	3
LIMBAJ	
Denumirea unui „creion” și a unui „ceas”	2
Repetarea propoziției „Capra neagră calcă piatra”	1
Înțelegerea unei comenzi: „Luați o foaie de hârtie, împăturiți-o în două și așezați-o pe podea”	3
Citirea și executarea comenzii: „Închide ochii”	1
Scrierea unei propoziții	1
Copierea următorului desen:	1

Scor maxim total: 30.

Lipsa disfuncțiilor cognitive: MMSE – 24-30

Disfuncții cognitive moderate: MMSE – 18-23

Disfuncții cognitive severe: MMSE – 0-17

ANEXA 2

INVENTARUL DE ANXIETATE BECK (Beck 1988)

A. TRISTEȚE

1. Nu mă simt trist.
2. Mă simt trist.
3. Sunt trist tot timpul și nu pot scăpa de tristețe.
4. Sunt atât de trist și de nefericit încât nu mai pot suporta.

B. PESIMISM

1. Viitorul nu mă descurajează.
2. Mă simt descurajat când mă gândesc la viitor.
3. Simt că nu am ce aștepta de la viitor.
4. Simt că viitorul este fără speranță și nimic nu se mai poate îndrepta.

C. SENTIMENTUL EȘECULUI

1. Nu am sentimentul ratării.
2. Simt că am avut mai mult ghinion decât persoanele din jur.
3. Dacă îmi privesc viața retrospectiv o văd ca pe o totalitate de eșecuri.
4. Mă simt complet ratat ca persoană.

D. INSATISFACȚIE

1. Obțin aceeași satisfacție din lucruri ca și înainte.
2. Nu mă mai bucur de lucruri ca înainte.
3. Nu mai obțin o satisfacție reală din nimic.
4. Sunt nesatisfăcut sau plictisit de orice.

E. VINOVĂȚIE

1. Nu mă simt în mod particular vinovat cu nimic.
2. Mă simt vinovat o bună parte a timpului.
3. Mă simt vinovat majoritatea timpului.
4. Mă simt tot timpul vinovat.

F. SENTIMENTUL PEDEPSEI

1. Nu simt să fiu pedepsit.
2. Simt ca s-ar putea să fiu pedepsit.
3. Aștept să fiu pedepsit.
4. Simt că sunt pedepsit.

G. NEPLĂCEREA DE MINE ÎNSUMI

1. Nu sunt nemulțumit de mine.
2. Sunt nemulțumit de mine.
3. Sunt dezgustat de mine însumi.
4. Mă urăsc.

H. AUTOACUZARE

1. Nu cred să fiu mai rău decât alții.
2. Mă critic pentru slăbiciunile și greșelile mele.
3. Mă blamez tot timpul pentru greșelile mele.
4. Mă acuz pentru tot ce se întâmplă rău.

I. AUTODISTRUCȚIE

1. Nu am nici o idee de sinucidere.
2. Am idei de sinucidere, dar nu vreau să le pun în aplicare.
3. Mi-ar place să mă sinucid.
4. M-aș sinucide, dacă aș avea ocazia să o fac.

J. PIERDEREA CONTROLULUI

1. Nu țin mai mult decât de obicei.
2. Acum țin mai mult decât înainte.
3. Țin tot timpul.
4. Obișnuiam să strig, dar acum nu mai pot chiar dacă aș vrea.

K. IRITABILITATE

1. Nu sunt mai nervos decât înainte.
2. Mă plictisesc și mă enervez mult mai ușor decât înainte.
3. În prezent mă simt tot timpul iritat.
4. Lucrurile care mă iritau înainte acum mă lasă indiferent.

L. INTROVERSIUNE

1. Nu mi-am pierdut interesul față de ceilalți oameni.
2. Ceilalți oameni mă interesează mai puțin decât înainte.
3. Mi-am pierdut interesul față de ceilalți oameni.
4. Mi-am pierdut orice interes față de ceilalți.

M. LIPSA DE HOTĂRÂRE

1. Mă hotărâsc tot la fel de ușor ca înainte.
2. Iau deciziile cu mai mare greutate decât înainte.
3. Am mari dificultăți în a mă hotărî.
4. Nu pot lua nici o decizie.

N. SCHIMBAREA IMAGINII DE SINE

1. Nu cred că arăt mai rău decât înainte.
2. Sunt supărat că arăt bătrân și neatractiv.
3. Simt că modificările permanente în felul cum arăt mă fac neatractiv.
4. Cred că sunt urât.

O. DIFICULTĂȚI ÎN MUNCĂ

1. Pot lucra tot atât de bine ca și înainte.
2. Fac un efort suplimentar când încep să fac ceva.
3. Trebuie să mă forțez ca să fac ceva.
4. Nu mai pot lucra nimic.

P. TULBURĂRI DE SOMN

1. Dorm ca și înainte.
2. Nu mai pot dormi cum dormeam.
3. Mă trezesc cu 1-2 ore mai devreme și readorm cu greu.
4. Mă trezesc cu câteva ore mai devreme și nu mai pot readormi.

R. OBOSEALĂ

1. Nu obosesc mai repede ca înainte.
2. Obosesc mai repede ca înainte.

3. Obosesc fără să fac aproape nimic.
4. Sunt prea obosit ca să fac ceva.

S. ANOREXIE

1. Apetitul meu nu s-a schimbat.
2. Pofta mea de mâncare nu este mai bună ca înainte.
3. Apetitul meu este mult mai rău acum.
4. Nu mai am deloc poftă de mâncare.

T. PIERDERE ÎN GREUTATE

1. Nu am scăzut în greutate deloc sau aproape deloc.
2. Am pierdut în greutate peste 3 kg.
3. Am pierdut în greutate peste 5 kg.
4. Am pierdut în greutate peste 7 kg.

U. PREOCUPĂRI SOMATICE

1. Nu sunt mai supărat decât până acum în legătură cu sănătatea mea fizică.
2. Mă supără starea mea fizică.
3. Sunt supărat pe problemele mele fizice și nu mă pot gândi la altceva.
4. Sunt atât de supărat de starea mea fizică încât nu mă pot gândi la nimic altceva.

V. PIERDEREA LIBIDoului

1. Nu simt nici o modificare în interesul pentru sexul opus.
2. Sexul opus mă interesează mai puțin.
3. Sexul opus mă interesează mult mai puțin.
4. Mi-am pierdut orice interes față de sexul opus.

Scor: maxim 63 de puncte.

0-9 – normal sau lipsa anxietății

10-18 – anxietate ușoară spre moderată

19-29 – anxietate moderată spre severă

30-63 – anxietate severă.

	1	2	3	4
A				
B				
C				
D				
E				
F				
G				
H				
I				
J				
K				
L				
M				
N				
O				
P				
R				
S				

BIBLIOGRAFIE

1. Blad H, Lamberts RJ, Van Dijk JG, et al. Tilt-induced vasovagal syncope and psychogenic pseudosyncope, overlying clinical entities. *Neurology*. 2015;85: 2006–2010.
2. Constantino G, Perego F et al: Short- and long-term prognosis of syncope, risk factors, and role of hospital admission: results from the STePS (Short-Term Prognosis of Syncope) study. *J. Am. Coll Cardiol*. 2008 Jan 22; 51(3).
3. Costantino G, Casazza G, Reed M, Bossi I, Sun B, Del RA, Ungar A, Grossman S, D’Ascenzo F, Quinn J, McDermott D, Sheldon R, Furlan R. Syncope risk stratification tools vs clinical judgment: an individual patient data meta-analysis. *Am. J. Med*. 2014, 127:1126.e13–25.
4. Costantino Giorgio, Benjamin C. Sun, Franca Barbic, Ilaria Bossi, et.al Syncope clinical management in the emergency department: a consensus from the first international workshop on syncope risk stratification in the emergency department. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehv378, 2015.
5. Constantino G, Dipaola F, Solbiati M, Bulgheroni M, Barbic F, Furlan R. Is hospital admission valuable in managing syncope? Results from the STePS study. *Cardiol J* 2014, 21:606–610.
6. D’Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Reed MJ, Gabayan GZ, Suzuki M, Costantino G, Furlan R, Del RA, Sarasin FP, Sun BC, Modena MG, Gaita F. Incidence, etiology and predictors of adverse outcomes in 43,315 patients presenting to the emergency department with syncope: an international meta-analysis. *Int J Cardiol.*, 2013; 167:57–62.
7. Diaconu Camelia, Dediu Giorgiana. Repere diagnostice în sincopă. *Practica Medicală* vol. ix, nr. 4 (37), 2014.
8. Gavrilă V., Knoubauer K. Managementul pacientului cu sincopă în departamentul de urgență. *Timișoara*, 2008.
9. Grosu Aurel. Sincopa. Diagnosticare și tratament. Chișinău, 2009.
10. Garland E., Winker R. Endothelial NO Synthase Polymorphisms and Postural Tachycardia Syndrome. In: *Hypertension*. 2005, vol. 46, nr. 5, p. 1103-1110.
11. Grib L. Curs prelegeri. *Disciplina Cardiologie*. IPUSMF „N. Testemițanu”, 2015.
12. Ginghină C. Mic tratat de cardiologie. București, 2010.
13. Joshi A.K., Kowey P.R., Prystowsky E.N. et al. First experience with a mobile cardiac out patient telemetry (MCOT) system for the diagnosis and management of cardiac arrhythmia. *Am J Cardiol* 2005; 95: 878-881.
14. Moya Angel, Sutton Richard, Ammirati Fabrizio, Blanc Jean-Jacques, Brignole Michele et.al. Ghidul privind diagnosticul și managementul sincopei (versiunea 2009) *European Heart Journal* (2009) 30, 2731–2671.
15. Magerkurth C., Riedel A. et al. Permanent increase in endothelin serum levels in vasovagal syncope. In: *Clin Auton Res*. 2005, vol. 15, p. 299-301.
16. Mitro P. et al. Enhanced plasma catecholamine and cAMP response during the head-up tilt test in patients with vasovagal syncope. In: *Wien Klin Wochenschr*. 2005, vol. 117, p. 353-8.
17. Nishijima DK, Laurie AL, Weiss RE, Yagapen AN, Malveau SE, et.al. Reliability of clinical assessments in older adults with syncope or near syncope. *Acad Emerg Med*. 2016.
18. Lee Andrea K. Y. & Krahn Andrew D. Evaluation of syncope: focus on diagnosis and treatment of neurally mediated syncope, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2016, 14:6, 725-736, DOI: 10.1586/14779072.2016.1164034.

19. Kenny R. et al. Syncope Unit: rationale and requirement – the European Heart Rhythm Association position statement endorsed by the Heart Rhythm Society. *Europace* doi:10.1093/europace/euv115, 2015.
20. Sra J, Jazayeri M. et al. Sequential catecholamine changes during upright tilt: possible hormonal mechanisms responsible for pathogenesis of neurocardiogenic syncope. In: *J Am Coll Cardiol*. 1991, vol. 17, p. 216.
21. Stephen K. Kidd, Christopher Doughty and Samuel Z. Goldhaber. Syncope (Fainting). *Circulation*. 2016; 133: e600-e602.
22. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, et al. Heart Rhythm Society Expert Consensus Statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 2015; 12: e41-e63.
23. Sanders NA, Jetter TL, Brignole M, Hamdan MH. Standardized care pathway versus conventional approach in the management of patients presenting with faint at the University of Utah. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36: 152-62.
24. Sun BC, McCreath H, Liang LJ, Bohan S, Baugh C, Ragsdale L et al. Randomized clinical trial of an emergency department observation syncope protocol versus routine in patient admission. *Ann Emerg Med* 2014; 64:167-75.
25. Shin TG, Kim JS, Song HG, Jo JJ, Sim MS, Park SJ. Standardized approaches to syncope evaluation for reducing hospital admissions and costs in overcrowded emergency departments. *Yonsei Med J* 2013; 54:1110-8.
26. Sun BC. Quality-of-life, health service use, and costs associated with syncope. *Prog Cardiovasc Dis* 2013; 5:370-5.
27. Răducan Aurica. Sincopa neurocardiogenă: mecanisme fiziopatologice de producere, diagnostic și tratament. Teza de doctor în medicină. Chișinău, 2009.
28. Vanderheyden M. et al. Different Humoral Responses During Head-Up Tilt Testing Among Patients with Neurocardiogenic Syncope. In: *American Journal of the Medical Sciences*, 2006, vol. 30, p. 623-630.
29. Winker R. et al. Influence of an Insertion Variant in the 5' UTR of the Endothelin-1 Gene on orthostatic intolerance. In: *American Journal of the Medical Sciences*. 2005, vol. 330, nr.4, p.166-171.
30. Wieling W, van Dijk N, de Lange FJ, Olde Nordkamp LR, Thijs RD, van Dijk JG et al. History taking as a diagnostic test in patients with syncope: developing expertise in syncope. *Eur Heart J* 2015; 36: 277-80.
31. Michele Brignole, David G. Benditt. Syncope. An Evidence-Based Approach. Springer Nature Switzerland AG 2011, 2020, Second edition, p. 33-37.
32. Ghidul Societății Europene de Cardiologie (ESC) 2021 pentru stimularea cardiacă și terapie de resincronizare cardiacă. *Romanian Journal of Cardiology* | Vol. 32, No. 1, 2022.

Capitolul 2. TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR

Viorica Ochișor, Livi Grib, Valeriu Revenco

2.1. Definiție

Tromboembolismul venos (TEV) se poate prezenta clinic prin tromboză venoasă profundă și/sau embolie pulmonară.

Embolism pulmonar acut (EP) – condiția clinică cauzată de obstrucția trombotică a arterelor pulmonare sau a ramurilor acesteia și reprezintă o urgență cardiovasculară majoră.

Tromboză venoasă profundă (TVP) – prezența unui tromb în venele profunde ale membrelor inferioare, ale pelvisului sau ale membrelor superioare.

2.2. Epidemiologie

La nivel mondial, tromboembolismul venos constituie unul dintre cele mai frecvente evenimente cardiovasculare acute după infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral.

Conform rezultatelor studiilor epidemiologice, EP are o rată anuală de incidență de la 39 115 de cazuri la 100 000 de locuitori, iar TVP – circa 53 162 de cazuri la 100 000 de locuitori. Incidența TEV este aproximativ de opt ori mai mare la pacienții cu vârsta de 80 ani în comparație cu persoanele de 50 de ani.

Embolismul pulmonar reprezintă una dintre cauzele frecvente de mortalitate cardiovasculară descrisă în literatura de specialitate. În SUA, ca rezultat al EP anual decedează $\leq 300\,000$ de persoane. Conform unei cercetări epidemiologice, în șase țări europene cu o populație totală de 454,4 milioane, peste 370 000 de decese au fost cauzate de TEV. Dintre acești pacienți, 34% au decedat subit sau în câteva ore de la evenimentul acut, înainte de a fi inițiată terapia. În 59% din cazuri, EP acută a fost diagnosticată după deces și doar la 7% dintre pacienții decedați precoce diagnosticul de EP a fost stabilit înainte de deces. Rezultatele cercetărilor de durată a populației Europei, Asiei și Americii de Nord sugerează că ratele de letalitate prin EP acută sunt în scădere (*Figura 2.1*) datorită utilizării sporite a terapiilor mai eficiente și a intervențiilor.

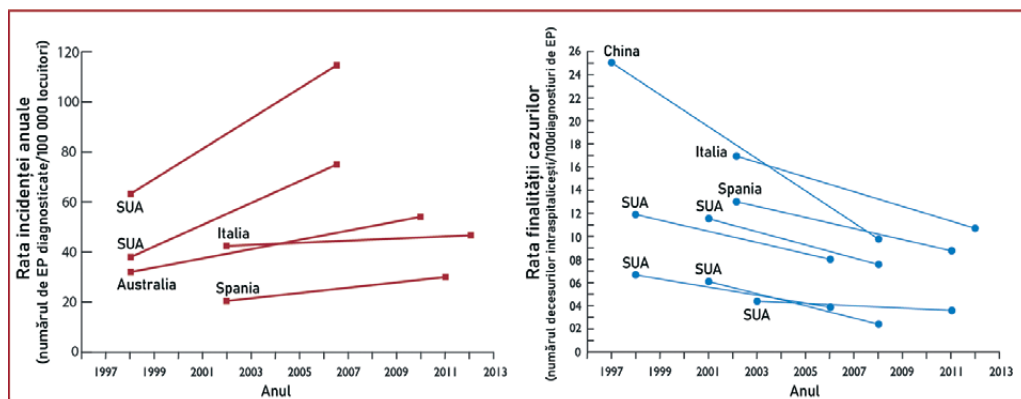


Figura 2.1. Tendințele globale pentru EP pe o perioadă de 15 ani: ratele de incidență în creștere, iar ratele de mortalitate – în scădere

Incidența anuală a TEV la copii este de cca 5 357 de cazuri la 100 000 printre pacienții internați și aproximativ 1449 la 100 000 în totalul comunității.

2.3. Etiologie

EP în majoritatea cazurilor este o consecință a trombozei venoase profunde cu localizare în membrele inferioare. La cca 70% dintre pacienții cu EP se demonstrează tromboză venoasă profundă a membrilor inferioare care în 50% din cazuri are o evoluție asimptomatică. În cazuri mai rare, sursă de EP sunt trombozele venei cave inferioare, trombozele venoase din bazin, trombozele venei cave superioare, tromboza venelor membrilor superioare și a gâtului.

EP se poate prezenta și ca o consecință a migrării trombilor formați în cordul drept la pacienții cu fibrilație atrială, cardiomiopatie dilatativă etc. Tromboza pulmonară *in situ* este o cauză foarte rar întâlnită de EP, fiind o urmare a afectării preexistente a patului arterial pulmonar sau a prezenței unui statut procoagulant.

Factorii predispozanți pentru EP

Majoritatea episoadelor de EP se asociază unui sau mai multor factori predispozanți descriși de Rudolph Virchow în triada: stază venoasă, hipercoagulabilitate, leziune vasculară (*Tabelul 2.1*). Aceștia pot fi divizați în factori cu caracter permanent (ce țin de pacient) și factori temporari (cu caracter tranzitor).

Tabelul 2.1. Factorii predispozanți pentru tromboembolismul venos

• Factori de risc puternici (Rata de frecvență > 10)
Fractura membrului inferior
Spitalizare din cauza insuficienței cardiace sau fibrilației/flutterului atrial (în ultimele trei luni)
Plastie de șold sau de genunchi

Traumă majoră
Infarct miocardic (în ultimele trei luni)
TEV suportată anterior
Leziuni ale măduvei spinării
• Factori de risc moderat (Rata de frecvență 2-9)
Chirurgie artroscopică a genunchiului
Boală autoimună
Transfuzie de sânge
Linii venoase centrale
Catetere și derivații intravenoase
Chimioterapie
Insuficiență cardiacă congestivă sau insuficiență respiratorie
Agenți de stimulare a eritropoiezei
Terapie de substituție hormonală (depinde de formulare)
Fertilizare <i>in vitro</i>
Terapie contraceptivă orală
Perioada postpartum
Infecție (în special pneumonie, infecție a tractului urinar și HIV)
Boală inflamatorie intestinală
Cancer (risc sporit de boala metastatică)
Accident vascular cerebral cu paralizie
Tromboză venoasă superficială
Trombofilie
• Factori de risc redus (Rata de frecvență < 2)
Repaus la pat > 3 zile
Diabet zaharat
Hipertensiune arterială
Imobilitate din cauza stării (de exemplu, călătorii prelungite cu mașina sau cu avionul)
Vârstă avansată
Chirurgie laparoscopică (de exemplu, colecistectomie)
Obezitate
Sarcină
Varice

HIV – virusul imunodeficienței umane; TEV – tromboembolism venos

2.4. Fiziopatologia emboliei pulmonare

Ca urmare a ocluziei embolice acute a arterelor pulmonare de trombii venoși se declanșează o serie de modificări la nivelul circulației și a schimbului de gaze. Cauza principală de deces în EP cu evoluție severă este supraîncărcarea acută prin presiune complicată de insuficiența ventriculară dreaptă. Presiunea în artera pulmonară (PAP) crește ca rezultat al ocluziei cu tromboemboli a patului arterial pulmonar cu mai mult de 30-50%.

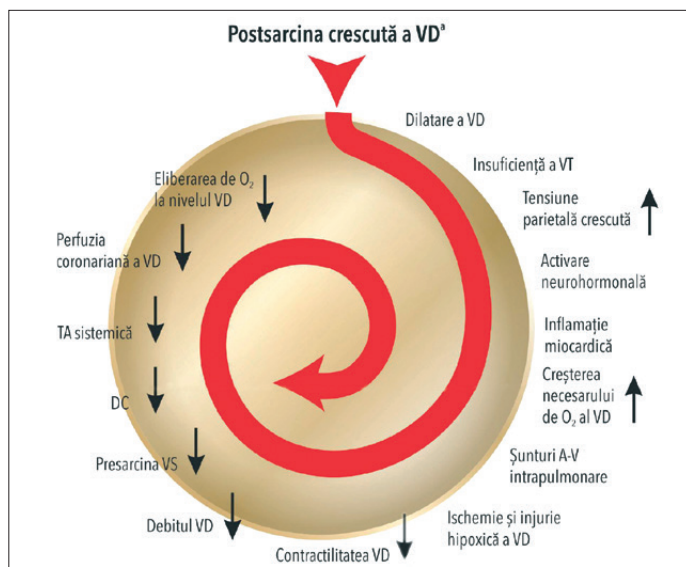


Figura 2.2. Factorii care favorizează colapsul hemodinamic și decesul în embolia pulmonară acută (modificată din Konstantinides și colab.).
 AV – arteriovenoasă
 VS – ventriculul stâng
 O₂ – oxigen
 VD – ventriculul drept
 VTr – valva tricuspidă

EP provoacă ulterior vasoconstricție mediată de eliberarea de tromboxan A₂ și de serotonină, care influențează creșterea inițială a rezistenței vasculare pulmonare (RVP). Obstrucția anatomică și vasoconstricția hipoxică în artera pulmonară afectată provoacă creșterea RVP și scăderea proporțională a complianței arteriale. Creșterea rapidă a RVP este urmată de dilatarea ventriculului drept (VD) care, prin mecanismul Frank-Starling, reduce proprietățile contractile ale miocardului VD. Mărirea presiunii și volumului VD provoacă creșterea presiunii asupra peretelui ventricular și întinderea miocitelor. Timpul de contracție al VD devine mai prelungit, în timp ce activarea neurohumorală duce la stimularea inotropă și cronotropă. În asociere cu vasoconstricția sistemică, aceste mecanisme compensatorii cresc PAP, ameliorează fluxul sangvin în patul vascular pulmonar obturat și astfel stabilizează temporar tensiunea arterială sistemică (TA).

VD nepreconționat are pereții subțiri și nu este capabil să genereze o PAP medie de >40 mmHg, astfel adaptarea imediată este limitată. Din cauza prelungirii timpului de contracție a VD în diastola precoce, în ventriculul stâng (VS) prolabează septul interventricular. Desincronizarea ventriculelor poate fi complicată prin dezvoltarea blocului de ramură dreaptă a fasciculului Hiss. Ca urmare, umplerea VS este împiedicată în diastola precoce, iar aceasta poate provoca reducerea debitului cardiac (DC) și contribuie la hipotensiune arterială sistemică, urmată de instabilitate hemodinamică. Activarea neurohumorală excesivă în EP poate fi rezultatul presiunii crescute asupra peretelui VD și al șocului circulator.

În faza acută a EP, determinarea nivelelor crescute de biomarkeri asociați leziunii miocardice și o evoluție nefavorabilă precoce indică faptul că ischemia VD are o semnificație fiziopatologică. După EP, dezvoltarea infarctului miocardic de VD este mai puțin frecventă, dar probabil că dezechilibrul dintre cererea și oferta de oxigen poate provoca deteriorarea cardiomiocitelor și reducerea în continuare a forței contractile. Asocierea hipotensiunii arteriale sistemice este urmată de afectarea presiunii coronariene și suprasolicitarea VD. Efectele EP acute asupra circulației și a miocardului VD sunt reprezentate pe *Figura 2.2*.

Evenimentele care urmează după creșterea postsarcinii VD nu sunt pe deplin înțelese. În evoluția EP, insuficiența respiratorie este o consecință predominantă a dereglărilor hemodinamice. CO scăzut este urmat de desaturarea sângelui venos mixt. Cauza dereglărilor de ventilație/perfuzie, ce contribuie la hipoxemie, se explică prin faptul că în patul capilar alimentat de arterele pulmonare obstruate sunt zone de flux redus, asociate cu zone de flux abundent, alimentate de vasele pulmonare neobstruate.

La aproximativ o treime dintre pacienți, examenul ecocardiografic poate detecta „foramen ovale” permeabil cu șunt de la dreapta spre stânga. Acesta este cauzat de un gradient de presiune inversat între atrul drept și stâng, și poate provoca hipoxemie severă, un risc crescut de embolizare paradoxală și accident vascular cerebral.

Infarctul pulmonar reprezintă o situație mai rar întâlnită (sub 30% din cazurile de EP) care rezultă din obstrucția trombotică a unei ramuri arteriale pulmonare segmentar sau subsegmentar. Embolii distali mici pot crea zone de hemoragie alveolară urmată de hemoptizie, pleurită și revărsat pleural, care este de obicei nesemnificativ. Această prezentare clinică este însoțită de dereglări nesemnificative ale schimbului de gaze, cu excepția pacienților cu boală cardio-respiratorie preexistentă.

2.5. Diagnostic

Prezentare clinică a instabilității hemodinamice

Având în vedere considerentele fiziopatologice de mai sus, în cazul EP **insuficiența acută a VD**, definită ca un sindrom rapid progresiv cu congestie sistemică rezultată din afectarea umplerii VD și/sau reducerea fluxului în VD, este un factor determinant esențial al severității clinice și al rezultatului final. Astfel, simptomele clinice, semnele de insuficiență a VD și instabilitatea hemodinamică indică un risc înalt de mortalitate precoce (în spital sau la 30 de zile). EP cu risc înalt este definită de instabilitatea hemodinamică și cuprinde câteva forme de prezentare clinică (*Tabelul 2.2*).

Tabelul 2.2. Forme de prezentare clinică a instabilității hemodinamice care delimitează embolia pulmonară acută cu risc înalt (prezența uneia dintre manifestările clinice la prezentare)

Stop cardiac	Șoc obstructiv	Hipotensiune arterială persistentă
Necesitate de reanimare cardiopulmonară	TA sistolică < 90 mmHg în ciuda stării clinice adecvate sau necesitate de vasopresoare pentru a obține o TA $\geq$ 90 mmHg	TA sistolică < 90 mmHg în ciuda stării clinice adecvate sau necesitate de vasopresoare pentru a obține o TA $\geq$ 90 mmHg
	și	
	Hipoperfuzie la nivelul organelor (stare mentală alterată, piele rece, înfundată; oligurie/anurie, lactat seric crescut).	

EP cu risc înalt este o situație acută ce pune viața în pericol, de aceea necesită un diagnostic de urgență (în cazul suspiciunii) și o strategie terapeutică adecvată (dacă se confirmă sau dacă nivelul de suspiciune este suficient de mare). Cu toate acestea, absența instabilității hemodinamice nu exclude începutul/posibilul progresarea disfuncției VD și un risc crescut cauzat de EP.

Manifestările clinice în EP sunt influențate de volumul, de localizarea obstrucției embolice intrapulmonare și de statusul cardiopulmonar anterior episodului embolic.

Semnele și simptomele clinice ale EP acute sunt nespecifice. Cel mai frecvent, EP este suspectată la un pacient cu acuze la dispnee, durere toracică, tahipnee (>30 respirații/min), tahicardie, cianoză centrală și periferică, hemoptizie, presincopă sau sincopă, hipotensiune arterială și șoc cardiogen. Instabilitatea hemodinamică este o manifestare mai rară, dar importantă de prezentare clinică, deoarece presupune o EP centrală sau extinsă cu rezervă hemodinamică redusă sever. Apariția sincopei se poate asocia mai frecvent cu instabilitate hemodinamică și cu disfuncție de VD.

În unele cazuri, EP poate fi asimptomatică, fiind diagnosticată întâmplător în timpul examinării pentru o altă patologie. EP centrală se poate prezenta clinic prin dispnee acută și severă. Durerea toracică ar putea avea un caracter tipic anginei pectorale și posibil este cauzată de ischemia VD. În acest caz este necesar de efectuat diagnosticul diferențial cu un sindrom coronarian acut sau cu disecția de aortă. Examinarea pacientului ar putea pune în evidență jugulare turgescențe, galop ventricular drept, suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană, pulsație sistolică palpabilă a VD.

În cazul EP cu trombi de dimensiuni mici, localizați în ramurile periferice, dispneea poate fi ușoară și tranzitorie. La pacienții cu insuficiență cardiacă sau cu boală pulmonară preexistentă, simptomul, care indică apariția EP, ar putea fi agravarea dispneei.

Infarctul pulmonar dezvoltat ca rezultat al obstrucției tromboembolice a unei ramuri arteriale pulmonare periferice este însoțit frecvent de durere toracică, cauzată de iritația pleurei.

Hipoxemia este frecventă, dar $\leq 40\%$ dintre pacienți se prezintă cu o saturație arterială de oxigen normală (SaO_2) și aproximativ 20% au gradient de oxigen alveolar arterial redus, adesea este prezentă și hipocapnia.

Evaluarea probabilității clinice (pretest)

Pentru a determina probabilitatea clinică a EP, pe lângă simptomele prezente este important să cunoaștem și factorii predispozanți pentru TEV. Asocierea simptomelor, a constatărilor clinice și a prezenței factorilor predispozanți pentru TEV permite clasificarea pacienților cu EP suspectată în categorii de probabilitate clinică sau pretest (până la efectuarea unui test imagistic), care corespund unei prevalențe reale în creștere a EP confirmate.

Evaluarea **probabilității clinice** a EP (pretest) se poate face fie prin judecata clinică (empirică) a medicului sau prin folosirea regulilor de predicție. După cum probabilitatea posttest (adică după un test imagistic) de EP depinde nu numai de caracteristicile testului de diagnostic, dar și de probabilitatea pretest, determinarea probabilității clinice este un pas important în algoritmul de diagnostic al EP.

Tabelul 2.3. Determinarea scorului de predicție clinică Geneva pentru embolie pulmonară revizuit 1,2

Variabile	Reguli de decizie clinică	
	Versiune originală	Versiune simplificată
EP sau TVP suportată	3	1
Frecvența contracțiilor cardiace		
75-94 b/min	3	1
≥ 95 b/min	5	2
Chirurgie sau fractură suportată în ultima lună	2	1
Hemoptizie	2	1
Cancer activ	2	1
Durere unilaterală la nivelul membrelor inferioare	3	1
Durere la palpare la nivelul venelor profunde ale membrelor inferioare și edem unilateral	4	1
Vârsta > 65 ani	1	1
Probabilitate clinică		
Aprecierea scorului prin trei grade		
Mic	0-3	0-1
Intermediar	4-10	2-4
Înalt	≥ 11	≥ 5
Aprecierea scorului prin două grade		
EP puțin probabilă	0-5	0-2
EP probabilă	≥ 6	≥ 3

Judecata clinică include de obicei sumarul datelor, bazate pe anamneza bolii, datele clinice și testele obișnuite, cum ar fi radiografia toracică și electrocardiograma, pentru a efectua un diagnostic diferențial. Întrucât judecata clinică nu este posibil de standardizat, au fost propuse câteva reguli explicite de predicție clinică. Dintre acestea, cel mai frecvent utilizate sunt cele prevăzute de scorurile revizuite Geneva (*Tabelul 2.3*) și Wells (*Tabelul 2.4*). Ambele scoruri de predicție au fost simplificate pentru a facilita aplicarea lor în practica clinică. Indiferent de scorul utilizat, se poate aștepta o frecvență de EP confirmată de 10% în categoria cu probabilitate scăzută, de 30% în categoria cu probabilitate moderată și de 65% în categoria cu probabilitate înaltă. Dacă se utilizează clasificarea cu două niveluri, proporția de pacienți cu EP confirmată este de 12% în categoria cu EP improbabilă și de 30% în categoria cu EP probabilă.

Tabelul 2.4. Determinarea scorului de predicție clinică Wells pentru embolie pulmonară revizuit

Reguli de decizie clinică		
Variabile	Versiune originală	Versiune simplificată
Antecedente de TVP sau de EP	1,5	1
Frecvența contracțiilor cardiace >100 b.p.m	1,5	1
Intervenții chirurgicale sau imobilizare în ultimele patru săptămâni	1,5	1
Hemoptizie	1	1
Cancer activ	1	1
Semne clinice de TVP	3	1
Diagnostic alternativ mai puțin probabil decât EP	3	1
Probabilitate clinică		
Scor apreciat pe trei niveluri		
Jos	0-1	nu se aplică
Intermediar	2-6	nu se aplică
Înalt	≥ 7	nu se aplică
Scor apreciat pe două niveluri		
EP improbabilă	0-4	0-1
EP probabilă	≥ 5	≥ 2

2.6. Investigații paraclinice

Investigații de prima treaptă includ evaluarea analizelor de laborator, determinarea gazelor sangvine, examenul radiologic și electrocardiograma. Aceste investigații nu permit confirmarea suspiciunii clinice de EP, dar, privite în context clinic, permit creșterea gradului de suspiciune clinică.

Radiografia toracică rareori ajută la stabilirea diagnosticului, dar este necesară pentru a exclude alte cauze de dispnee sau de dureri toracice (pneumotorax, edem pulmonar acut, tumori, efuziuni pleurale masive etc.). În cazul EP

poate fi observată dilatarea arterei pulmonare unilateral, cu întreruperea bruscă a vaselor juxtahilar, dilatarea cavităților cardiace drepte, a venei azygos și a venei cave superioare.

Pentru infarctul pulmonar este foarte sugestivă prezența opacității triunghiulare, semicirculare sau conice, cu baza la pleură și vârful spre hilul pulmonar (semnul Hampton), și asociată frecvent cu ascensiunea unei hemidiafragme. Aspectul radiologic de infarct pulmonar poate fi și atipic, sugerând condensare pneumonică. Alte modificări radiologice, cu specificitate redusă, includ revărsatul pleural, atelectazii subsegmentare, infiltrate pulmonare, oligemie focală (semnul Westermark).

În majoritatea cazurilor de EP, imaginea radiologică prezintă modificări discrete sau este normală.

Electrocardiograma are sensibilitate și specificitate scăzută pentru diagnosticul EP. Modificările electrocardiografice în EP sunt prezente pe traseul ECG, de obicei în cazurile cu o evoluție mai severă. Pot apărea modificări caracteristice dilatării și suprasolicității VD, cum ar fi inversarea undelor T în derivațiile V1-V4, aspect QR în derivația V1, model S1Q3T3 și bloc de ramură dreaptă incomplet sau complet (*Figura 2.3*). În EP acută se pot asocia și aritmii atriale, cel mai frecvent fibrilația atrială. În cazurile cu o evoluție mai ușoară, singura anomalie poate fi tahicardia sinusală, prezentă la cca 40% dintre pacienți.

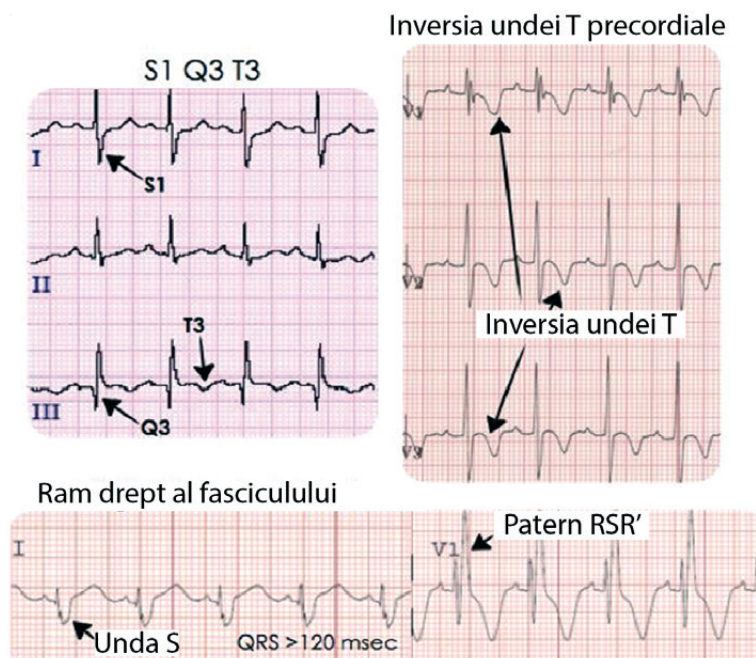


Figura 2.3. Modificările electrocardiografice în embolia pulmonară

2.7. Examine de laborator

D-dimeri

În prezența trombozei acute, nivelul crescut al D-dimerilor în plasmă se explică prin activarea simultană a coagulării și a fibrinolizei, și prezintă produsul degradării fibrinei. Valoarea predictivă negativă a testării D-dimerilor este mare și un nivel normal de D-dimeri exclude o EP sau TVP acută. Pentru a confirma EP, valoarea predictivă pozitivă a nivelurilor crescute de D-dimeri nu este utilă, deoarece D-dimeri ar putea fi majorați și în alte condiții clinice, de exemplu, la pacienții cu cancer, în infecții severe sau boli inflamatorii, în disecția aortei și în timpul sarcinii.

Testul imunosorbent cantitativ legat de enzime (ELISA) sau testele derivate din ELISA au o sensibilitate de diagnostic $\geq 95\%$ și poate fi utilizat pentru a exclude EP la pacienții cu probabilitate pretest scăzută sau intermediară. În departamentul de urgență, un test al D-dimerilor (ELISA) negativ în asocieră cu probabilitatea clinică exclude EP fără teste suplimentare la cca 30% dintre pacienții suspecți.

Limitele D-dimerilor ajustate în funcție de vârstă

Specificitatea D-dimerilor în EP suspectată scade constant odată cu vârsta până la 10% la pacienții trecuți de 80 de ani. Utilizarea limitelor ajustate în funcție de vârstă poate îmbunătăți performanța testării D-dimerului la vârstnici. Un studiu internațional de management prospectiv a evaluat limita validată ajustată în funcție de vârstă ($\text{vârsta (ani)} \times 10 \text{ mg/L}$, pentru pacienții trecuți de 50 de ani) într-o cohortă de 3 346 de pacienți. Pacienții cu o valoare normală a D-dimerului ajustat în funcție de vârstă nu au fost supuși tomografiei computerizate prin angiografie pulmonară și nu au fost tratați timp de trei luni. Dintre cei 766 de pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani, 673 aveau o probabilitate clinică joasă. Folosirea D-dimerului ajustat în funcție de vârstă (în loc de „standard” de 500 mg/L) a influențat creșterea numărului de pacienți la care ar putea fi exclusă EP de la 6,4 la 30%, fără constatări fals-negative suplimentare.

Dozarea **peptidei natriuretice** tip B (BNP) sau a NT-proBNP la pacienții cu EP contribuie la aprecierea severității disfuncției VD și a gradului de compromitere hemodinamică.

În cazul EP acute frecvent se constată valori crescute ale **troponinelor cardiace**. Creșterea troponinelor la pacienții cu EP acută se explică prin injuria miocardică secundară dilatării acute a VD în urma presiunii crescute în artera pulmonară. Alte explicații posibile ar fi reducerea perfuziei coronariene, hipoxemia, hipotensiunea sistemică sau asocierea acestor factori.

Determinarea gazelor sanguine

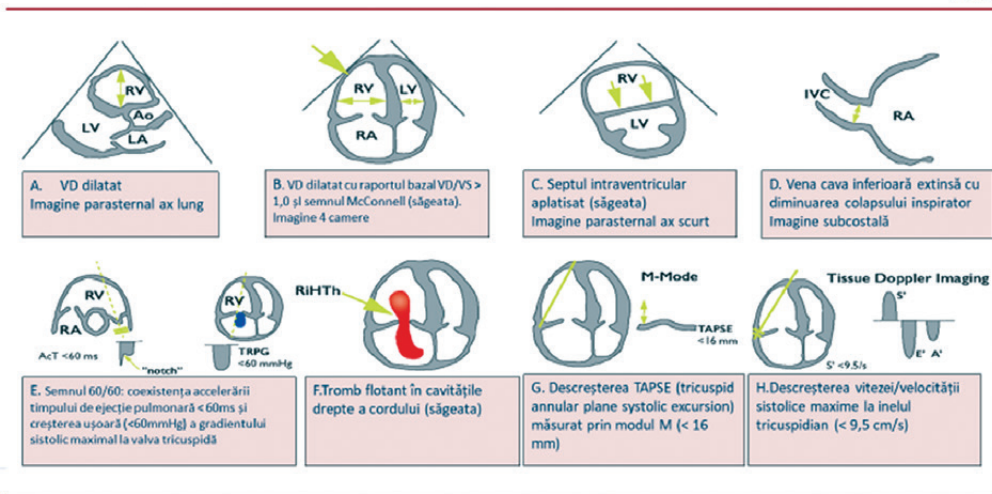
EP se poate asocia cu hipoxemie și normo- sau hipocapnie.

Investigații de treapta a doua

Examenul ecocardiografic este foarte important în evaluarea de urgență a pacienților cu suspiciune de EP și cu instabilitate hemodinamică.

Prin examenul ecocardiografic, la pacienții cu EP acută poate fi vizualizată suprasolicitarea prin presiune și disfuncție a VD, prezența hipertensiunii pulmonare și vizualizarea directă a materialului trombotic în cavitățile drepte sau în artera pulmonară. Luând în considerare particularitățile de geometrie ale VD, nu există un parametru ecocardiografic individual care oferă informații rapide și fiabile despre dimensiunea sau funcția VD. Constatările ecocardiografice ale supraîncărcării și/sau disfuncției VD sunt prezentate grafic pe *Figura 2.4*.

Prezentarea grafică a parametrilor ecocardiografici (EcoCG transtoracic) în EP



European Heart Journal, ehz405, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
The content of this slide may be subject to copyright; please see the slide notes for details.

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

©ESC 2019

Figura 2.4. Reprezentarea grafică a parametrilor ecocardiografici transtoracici în evaluarea suprasolicitării prin presiune a ventriculului drept

A' – viteza maximă a fluxului diastolic tardiv (în timpul contracției atriale) la inelul tricuspidian prin imagistica Doppler tisular; AcT – timpul de accelerare doppler a fluxului ventricular drept;

Ao – aorta; E' – viteza maximă a fluxului diastolic precoce la nivelul inelului tricuspidian prin imagistica Doppler tisular; IVC – vena cavă inferioară; LA – atriul stâng; LV – ventriculul stâng;

RA – atriul drept; RiHTh – tromb în inima dreaptă; RV – ventriculul drept; S' – viteza maximă a fluxului sistolic la nivelul inelului tricuspidian prin imagistica Doppler tisular; TAPSE – deplasare sistolică a planului inelului tricuspidian; TRPG – gradientul sistolic maximal al valvei tricuspide

La examenul ecocardiografic transtoracic (ETT), dilatarea VD poate fi observată la $\geq 25\%$ dintre pacienții cu EP și este utilă pentru stratificarea riscului⁷. Sunt descrise rezultate ecocardiografice mai specifice care prezintă o valoare predictivă înaltă pentru EP chiar și în prezența patologiei cardiorespiratorii preexistente. Astfel, asocierea accelerării timpului de ejeție pulmonară (măsurat în tractul de ejeție al VD) < 60 ms cu un gradient sistolic transtricuspidian < 60 mmHg (semnul „60/60”) sau cu scăderea contractilității (diskinezia sau aki-nezia) peretelui liber mediu și bazal al VD în prezența normo- sau hiperkineziei porțiunii apicale a VD „ecocardiografic” (semnul McConnell), sugerează EP¹. Însă, constatările descrise sunt prezente doar la 12-20% dintre pacienții cu EP.

Detectarea semnelor ecocardiografice de suprasolicitare prin presiune al VD ajută la diferențierea EP acute de hipokinezia peretelui liber al VD sau de aki-nezie cauzată de infarctul VD, care poate imita semnul McConnell¹. Trebuie remarcat faptul că la 10% dintre pacienții cu EP, ecocardiografia ar putea arăta constatări potențial înșelătoare, cum ar fi disfuncția sistolică semnificativă a VS sau boala valvulară.

Scăderea deplasării sistolice a planului inelului tricuspidian (TAPSE) poate fi prezentă la pacienții cu EP⁸. Valoarea normală a TAPSE este de 16-20 mm. O valoare < 16 mm este un indice pentru disfuncția VD. Parametrii ecocardiografici ai funcției VD derivați din imagistica tisulară Doppler și tensionarea peretelui poate fi cauzată de EP acută, dar, probabil, au o sensibilitate scăzută.

Examinarea ecocardiografică este obligatorie ca parte a examinării diagnostice la pacienții cu suspecție de EP cu risc înalt. Absența semnelor ecocardiografice de supraîncărcare sau de disfuncție de VD va exclude EP drept cauză a instabilității hemodinamice.

Ecocardiografia poate fi de ajutor în diagnosticul diferențial al cauzei șocului, prin depistarea tamponadei pericardice, disfuncției valvulare acute, disfuncției globale sau regionale severe a VS, disecției aortice sau hipovolemiei.

La un pacient hemodinamic compromis cu suspiciune de EP, semnele neechivoce de suprasolicitare prin presiune a VD, în special cu rezultate ecocardiografice mai specifice (semnul 60/60, semnul McConnell sau trombi în părțile drepte ale cordului), dacă angeografia pulmonară prin tomografia computerizată nu este accesibilă imediat la un pacient cu probabilitate clinică înaltă și fără alte cauze evidente pentru suprasolicitare prin presiune a VD, tratamentul de reper-fuzie de urgență pentru EP este justificat.

Vizualizarea trombilor mobili în cordul drept prin ecocardiografie transtoracică (ETT), prin ecocardiografie transesofagiană (ETE) sau prin APTC a fost constatată la cca 4% dintre pacienții cu EP. Prevalența lor poate ajunge la 18% în rândul pacienților cu EP din secțiile de terapie intensivă. Prezența trombilor mobili în inima dreaptă confirmă diagnosticul de EP și se asociază cu o mortalitate crescută, în special la pacienții cu disfuncție de VD^{5,6}.

La unii pacienți cu suspiciune de EP acută la examenul ecocardiografic poate fi observat peretele VD îngroșat sau insuficiența velocității jetului tricuspidian peste valorile compatibile cu suprasolicitarea acută a VD prin presiune ($> 3,8$ m/s sau un gradient sistolic de vârf al valvei tricuspide > 60 mmHg). În aceste cazuri, în diagnosticul diferențial ar trebui inclusă hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică (sau de altă cauză). Semnele de suprasolicitare sau de disfuncție a VD pot fi vizualizate și în absența EP acute la pacienții cu patologie cardiacă sau respiratorie asociată.

Angiografie pulmonară prin tomografie computerizată (APTC)

La pacienții cu suspiciune de EP, metoda de elecție pentru stabilirea diagnosticului este angiografia pulmonară prin tomografia computerizată, care permite vizualizarea adecvată a arterelor pulmonare până la nivel subsegmentar. Investiția prospectivă a emboliei pulmonare în cadrul Studiului Diagnostic (PIOPED) II a demonstrat o sensibilitate de 83% și o specificitate de 96% pentru APTC (în special cu patru detectoare) în diagnosticul EP. Mai multe studii au furnizat dovezi în favoarea APTC ca test imagistic independent pentru excluderea EP.

Principalele puncte tari, puncte slabe/limitări și probleme legate de efectuarea APTC în diagnosticul EP sunt rezumate în *Tabelul 2.5*.

Doza efectivă de radiație este exprimată în mSv [doza în mSv (*milisieverts*) – doza absorbită în factor de ponderare a radiațiilor mGy (*miligri*)- (1,0 pentru raze X) factor de ponderare a țesutului]. Aceasta reflectă doza totală de radiații către organele care au fost expuse la testul imagistic. Doza eficientă pentru întregul corp a unei examinări cu raze X toracice este de 0,1mSv.

Scintigrafia pulmonară

Scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie (V/Q scintigrafie pulmonară) este un test diagnostic indicat pacienților cu suspexie de EP. Scintigrafiile de perfuzie sunt asociate cu studiu de ventilație, pentru care pot fi folosiți mai mulți trasori, cum ar fi xenon-133 gaz, krypton-81 gaz, aerosoli marcați cu tehnéțiu-99m sau microparticule de carbon marcate cu tehnéțiu-99m (Technegas). Fiind o procedură care se efectuează cu radiații și cu medii de contrast mai scăzute, scintigrafia poate fi indicată pacienților ambulatori cu o probabilitate clinică scăzută și o radiografie toracică normală, pacienților tineri (în special femei), femeilor însărcinate, pacienților cu antecedente de anafilaxie indusă de mediul de contrast și pacienților cu insuficiență renală severă.

Scopul scintigrafiei pulmonare este de a crește specificitatea: în EP acută, ventilația este de așteptat să fie normală în segmentele hipoperfuzate. Rezultatele scintigrafiei pulmonare sunt descrise prin trei modalități: scintigrafie normală (exclue EP), scintigrafie cu probabilitate înaltă (considerată diagnostic de EP la majoritatea pacienților) și scintigrafie nondiagnostică. Studiile clinice au sugerat că este sigur să se întrerupă tratamentul anticoagulant la pacienții cu o scintigrafie de perfuzie normală. Efectuarea doar a unei scintigrafii de perfuzie

ar putea fi acceptată la pacienții cu o radiografie toracică normală; orice defect de perfuzie în această situație ar fi considerat o necoincidență. Frecvența mare a scintigrafiilor nondiagnostice indică necesitatea efectuării testelor diagnostice suplimentare.

Tabelul 2.5. Teste imagistice pentru diagnosticul emboliei pulmonare

Metoda de diagnostic	Puncte forte	Puncte slabe/limitări	Probleme cauzate de radiație
Angeografia pulmonară prin tomografia computerizată (APTC)	- disponibil nonstop în majoritatea centrelor - acuratețe excelentă - validare puternică în studiile prospective ale rezultatelor managementului - rată scăzută de rezultate neconcludente (3-5%) - poate oferi un diagnostic alternativ în cazul dacă EP este exclusă - timp scurt pentru descrierea concluziei.	- Expunerea la radiație. - Expunerea la contrast cu iod: - utilizare limitată în alergია la iod și hipertiroidism - risc la gravide și femei care alăptează - contraindicat în insuficiența renală severă. - Tendință la indicații frecvente din cauza accesibilității. - Relevanță clinică necunoscută a diagnosticului EP subsegmentare prin APTC.	- Doza eficientă de radiație 3-10 mSv. - Expunere semnificativă la radiație a țesutului glandelor mamare la femei tinere.
Scintigrafia pulmonară de ventilație-perfuzie	- Aproape fără contraindicații. - Relativ ieftină. - Validare puternică a rezultatelor în studiile prospective.	- Nu este disponibilă în toate centrele. - Variabilitate de interpretare. - Rezultate raportate ca probabile. - Rezultate neconcludente în 50% din cazuri. - Nu se poate oferi un diagnostic alternativ în cazul excluderii EP.	Radiație mai mică decât în APTC, doza eficientă 2 mSv.
SPECT V/Q Tomografie computerizată de ventilație/perfuzie cu emisie unică de fotoni	- Aproape fără contraindicații. - Cea mai scăzută rată a testelor nediatectice (<3%). - Precizie ridicată conform datelor disponibile. - Interpretare binară cu EP sau fără EP.	- Variabilitatea tehnicilor. - Variabilitatea criteriilor de diagnostic. - Nu se poate oferi un diagnostic alternativ în cazul dacă EP a fost exclusă. - Nu are validări în studii prospective.	Radiație mai mică decât APTC, doza eficientă 2 mSv.
Angiografie pulmonară	- Standard de aur istoric	- Procedură invazivă. - Nu este disponibilă în toate centrele.	Cea mai mare radiație, eficientă doza 10-20 mSv.

APTC – tomografie computerizată prin angiografie pulmonară; mGy – miligri; mSv – milisieverts; EP – embolie pulmonară; SPECT – tomografie computerizată cu emisie de un singur foton; V/Q – ventilație/perfuzie (scintigrafie pulmonară).

Mai multe studii sugerează că efectuarea **tomografiei computerizate de ventilație/perfuzie cu emisie unică de fotoni** (SPECT) cu o doză mică poate reduce proporția scintigrafiilor nondiagnostice la un nivel de 0-5%. Majoritatea studiilor raportează limite în acuratețea SPECT. Criteriile de diagnostic pentru SPECT de asemenea variază, cele mai multe studii au definit EP ca unul sau două defecte de perfuzie subsegmentare fără defecte de ventilație, dar aceste criterii sunt utilizate rar în practica clinică. Tehnica de scanare optimă rămâne de definit (SPECT de perfuzie, SPECT V/Q, SPECT de perfuzie cu CT neamplificat sau V/Q SPECT cu CT neamplificat).

Angiografia pulmonară

Timp de câteva decenii, angiografia pulmonară a fost considerată „standarul de aur” pentru diagnosticul sau excluderea EP acute. În prezent este rar efectuată, deoarece APTC este mai puțin invazivă și oferă o acuratețe diagnostică similară. Diagnosticul de EP acută se bazează pe vizualizarea directă a unui tromb în două proiecții, fie ca defect de umplere, fie ca amputare a unei ramuri arteriale pulmonare. Prin angiografie se pot vizualiza trombi cu dimensiuni până la 1-2 mm cu localizare subsegmentară.

Angiografia pulmonară nu este lipsită de riscuri. La pacienții cu compromitere hemodinamică, cantitatea de substanță de contrast trebuie redusă. Principalele puncte tari, puncte slabe/limitări și probleme legate de radiații la utilizarea angiografiei pulmonare în diagnosticul PE sunt rezumate în Tabelul 2.5.

Ultrasonografia venoasă periferică de compresie (USC)

În majoritatea cazurilor, EP are originea dintr-o TVP a unui membru inferior și foarte rar la nivelul membrului superior (preponderent după cateterism venos). Actualmente, USC ale membrelor inferioare a înlocuit în mare măsură venografia pentru diagnosticul TVP. USC are o sensibilitate > 90% și o specificitate de 95% pentru TVP simptomatică proximală.

Prin USC poate fi demonstrată TVP la cca 30-50% dintre pacienții cu EP și determinarea unei TVP proximale la pacienții cu suspiciune de EP este considerată suficientă pentru a justifica inițierea tratamentului anticoagulant fără efectuarea testelor suplimentare. Totuși, pacienții la care EP a fost confirmată indirect prin prezența unei TVP proximale ar trebui să fie supuși evaluării riscului pentru severitatea EP și a riscului de deces prematur.

În cazul suspectării EP la un pacient, modalitate efectuării USC poate fi limitată la o simplă examinare în patru puncte (inghinal bilateral și fosa poplitee). Singurul criteriu de diagnostic validat pentru TVP este compresibilitatea incompletă a venei, care indică prezența unui cheag, măsurările debitului nefiind sigure. Un rezultat USC pozitiv în regiunea proximală are o valoare predictivă înaltă pentru EP. USC este o procedură utilă în diagnosticul pacienților cu contraindicații pentru efectuarea TC prin angiografie pulmonară. Probabilitatea unei

EP suspectate este mai mare în cazul unui rezultat pozitiv la USC în regiunea proximală la pacienții cu semne și cu simptome la nivelul venelor membrelor inferioare, decât la pacienții asimptomatici.

2.8. Aprecierea severității emboliei pulmonare și a riscului precoce de deces

Stratificarea inițială a riscului la pacienții cu EP acută este obligatorie pentru determinarea unui management terapeutic adecvat. Stratificarea riscului se apreciază în baza semnelor și a simptomelor de instabilitate hemodinamică, prezența cărora indică un risc înalt de deces. La pacienții cu EP fără instabilitate hemodinamică este necesară evaluarea a două seturi de criterii prognostice: 1) indicatorii clinici, imagistici și de laborator a severității EP, care în majoritate relatează disfuncția VD, și 2) prezența comorbidităților și altor condiții care pot influența negativ prognosticul precoce.

Parametrii clinici de severitate a EP acute pentru stratificarea riscului

Insuficiența acută a VD este definită ca un sindrom ce progresează rapid și se caracterizează prin congestie sistemică cauzată de afectarea umplerii VD (impaired RV filling) și/sau debitul redus al VD (flow output).

Persistența tahicardiei, hipotensiunii, insuficienței respiratorii (tahipnee și/ sau SaO_2 redusă) și a sincopelor sau asocierea acestora, sunt caracteristici ale unui prognostic nefavorabil de scurtă durată al EP acute.

Examenul ecocardiografic pentru stratificarea riscului la pacienții cu EP acută

Semne de disfuncție a VD la examenul ecocardiografic se constată la $\geq 25\%$ dintre pacienții cu EP acută. Evaluarea ecocardiografică a morfologiei și a funcției VD reprezintă o investigație de valoare pentru evaluarea prognostică a pacienților cu EP acută cu valori ale TA normale. Cei mai informativi indici asociați unui prognostic nefavorabil sunt raportul dintre diametrul VD/VS ≥ 1 și TAPSE < 16 mm.

La pacienții cu EP acută, pe lângă disfuncția VD la examenul ecocardiografic, este posibilă identificarea „foramen ovale patent”, asociat cu șunt dreapta-stânga și prezența trombilor în inima dreaptă, care prezintă un risc sporit pentru un accident vascular cerebral ischemic prin embolie paradoxală, ceea ce influențează creșterea mortalității. Parametrii ecocardiografici utilizați pentru stratificarea riscului precoce și prognosticul pacienților cu EP sunt prezentați pe *Figura 2.4*.

Angeografia pulmonară prin tomografia computerizată pentru stratificarea riscului la pacienții cu EP acută

Parametrii determinați la angeografia pulmonară prin tomografia computerizată (APTC) sunt necesari pentru stratificarea riscului precoce la pacienții cu

EP. La APTC în imagine patru camere poate fi vizualizată dilatarea VD (diametrul telediastolic al VD și raportul VD/VS măsurat în imagine transversală sunt indicatori de disfuncție a VD). Dilatarea ușoară a VD (raportul VD/VS peste 0,9) la APTC este frecvent vizualizată la pacienții cu EP hemodinamic stabili. Creșterea raportului VD/VS este asociată cu creșterea specificității prognostice chiar și la pacienții care în baza criteriilor clinice sunt considerați cu risc scăzut. Raportul $VD/VS \geq 1,0$ la APTC ar putea fi mai informativ pentru un prognostic nefavorabil. În baza rezultatelor APTC se pot rezuma datele prognostice bazate pe volumul camerelor cordului și evaluarea reflexului de contrast la nivelul venei cava inferioare.

Markerii biologici de laborator pentru stratificarea riscului la pacienții cu EP acută

Markerii leziunii miocardice

În faza acută a EP, valorile crescute ale *troponinei* serice pot fi asociate cu un prognostic nefavorabil. Creșterea concentrației troponinelor serice este asociată cu un risc înalt de mortalitate chiar și la pacienții hemodinamic stabili. Nivelul troponinelor cardiace I sau T depinde de valoarea de referință utilizată de laborator. La cca 30-60% din pacienții cu EP acută se constată troponine cardiace I sau T majorate.

Markerii de disfuncție a VD

Suprasolicitarea VD prin presiune ca urmare a EP acute este asociată cu întinderea miocardului, care provoacă eliberarea *peptidelor* natriuretice *cerebrale* (BNP) și N-terminale (NT-proBNP). La pacienții cu EP acută, nivelul plasmatic crescut al peptidelor natriuretice reflectă severitatea disfuncției VD și compromiterea hemodinamică. Similar troponinelor cardiace, valorile crescute ale BNP și ale NT-pro BNP au specificitate scăzută și valoare predictivă pozitivă pentru mortalitatea precoce la pacienții cu EP hemodinamic stabili, iar concentrația scăzută a acestor peptide ar putea exclude o evoluție clinică nefavorabilă cu sensibilitate înaltă și valoare predictivă negativă.

Valorile NT-proBNP sub 500 pg/ml sunt considerate normale. Pentru un prognostic nefavorabil precoce vor fi considerate valorile ≥ 600 pg/ml.

Alți markeri biologici de laborator

Lactatul este un marker al dezechilibrului dintre aportul și necesitatea tisulară în oxigen la un pacient cu EP severă compromis hemodinamic. Nivelul lactatului în sângele arterial ≥ 2 mmol/l este un predictor pentru o evoluție nefavorabilă a EP la pacienții fără instabilitate hemodinamică. La pacienții cu EP acută, creșterea nivelului *creatininei serice* și descreșterea *filtrației glomerulare* (calculată) sunt predictori de mortalitate la 30 de zile.

Valorile majorate ale neutrofil gelatinazei asociate cu lipocalina și cistatina C indică leziune renală acută, acestea având și valoare prognostică. Vasopresina

este eliberată în timpul stresului endogen, hipotensiunii arteriale și CO scăzut. Markerul surrogat al vasopresinei este copeptina, utilă în stratificarea riscului la pacienții cu EP acută.

Integrarea condițiilor agravante și a patologiilor asociate în evaluarea riscului de embolie pulmonară acută

Adițional la constatările clinice, imagistice și de laborator care direct indică severitatea EP și decesul precoce, parametrii de bază, condițiile agravante și comorbiditățile sunt necesare pentru a evalua riscul general de mortalitate al pacientului cu EP. Printre scorurile clinice, care integrează severitatea EP și comorbiditățile, a fost validat și recomandat spre aplicare Indicele de severitate al emboliei pulmonare (PESI). Prin calcularea acestui indice este posibil de a identifica pacienții cu un nivel scăzut de risc de mortalitate la 30 de zile (clasele PESI I și II). Luând în considerare că varianta inițială a indicelui PESI era destul de complexă și includea 11 variabile, a fost propusă o variantă mai simplificată (*Tabelul 2.6*). Tromboza venoasă profundă (TVP) asociată EP este un factor de prognostic nefavorabil, fiind independent asociat cu decesul timp de 3 luni după un episod acut de EP. Tromboza venoasă profundă concomitentă poate fi considerată un indicator semnificativ de comorbiditate în EP acută.

Tabelul 2.6. Indicele de severitate al emboliei pulmonare original și simplificat (PESI, PESIs)

Parametri	Versiunea originală	Versiunea simplificată
Vârsta	Vârsta exprimată în ani	1 punct (dacă vârsta > 80 de ani)
Gen masculin	+ 10 puncte	-
Cancer	+ 30 puncte	1 punct
Insuficiență cardiacă cronică	+ 10 puncte	1 punct
Boală pulmonară cronică	+ 10 puncte	
Frecvența pulsului ≥ 110 b/min	+ 20 puncte	1 punct
TA sistolică < 100 mmHg	+ 30 puncte	1 punct
Frecvența respirațiilor > 30 respirații pe minut	+ 20 puncte	-
Temperatura corpului < 36 °C	+ 20 puncte	-
Statut mental alterat	+ 60 puncte	-
Saturația arterială a oxihemoglobinei < 90%	+ 20 puncte	1 punct
Stratificarea riscului (în baza sumei punctajului)		
Clasa I: ≤ 65 puncte	0 puncte = Risc de mortalitate în primele 30 zile după EP = 1,0%	
Risc foarte mic de mortalitate la 30 zile (0-1,6%)		
Clasa II: 66 – 85 puncte		
Risc mic de mortalitate la 30 zile (1,7 – 3,5%)		

Clasa III: 86 – 105 puncte Risc moderat de mortalitate la 30 zile (3,2 – 7,1%)	≥ 1 punct = Risc de mortalitate la 30 zile 10,9%
Clasa IV: 106 – 125 puncte Risc înalt de mortalitate (4,0 – 11,4%)	
Clasa V: > 125 puncte Risc foarte înalt de mortalitate (10,0 – 24,5%)	

Strategia de evaluare a prognosticului

Evaluarea riscului de EP acută începe din momentul suspiciunii bolii și se modifică pe parcursul efectuării evaluărilor diagnostice în funcție de evoluția clinică. Inițial este esențial să se identifice pacienții cu EP cu risc înalt. Acest statut clinic necesită un algoritm de diagnostic de urgență și direcționarea imediată a pacientului spre tratament de reperfuzie.

Clasificarea severității EP și a riscului de deces precoce în primele 30 de zile sau în spital, și o prezentare în ansamblu asupra manifestărilor clinice, imagistice și a parametrilor de laborator, determinați pentru a distinge EP cu risc înalt, moderat și mic, sunt prezentate în *Tabelul 2.7*.

Tabelul 2.7. Clasificarea severității embolismului pulmonar și riscul de deces timpuriu (spitalicesc sau până la 30 zile)

Risc de deces precoce		Indicatori de risc			
		Instabilitate hemodinamică ^a	Parametrii clinici de severitate a EP și/sau comorbidități Clasa PESI III-V sau PESIs ≥ 1	Disfuncția VD la EcoCG transtoracică sau APTC ^b	Elevarea valorilor troponinei cardiace
Înalt		+	+ ^d	+	+
Intermediar	Intermediar- înalt	-	+ ^c	+	+
	Intermediar – mic	-	+ ^c	Unul pozitiv (sau nici unul)	
Mic		-	-	-	Evaluare opțională; dacă este evaluat, negativ.

^a – una dintre următoarele manifestări clinice (*Tabelul 2.2*): stop cardiac, șoc obstructiv (TA sistolică <90 mmHg sau vasopresoare necesare pentru a atinge o TA ≥ 90 mmHg, în asociere cu hipoperfuzie de organ) sau hipotensiune arterială persistentă (TA sistolică <90 mmHg sau o scădere a TA sistolice ≥ 40 mmHg timp de >15 min, care nu este cauzată de aritmie cu debut nou, hipovolemie sau sepsis).

^b – Constatările imagistice relevante din punct de vedere prognostic (ETT sau APTC) la pacienții cu EP acută sunt prezentate grafic pe *Figura 2.3*.

^c – Creșterea altor biomarkeri de laborator, cum ar fi NT-proBNP ≥ 600 ng/l, H-FABP ≥ 6 ng/ml sau copeptina ≥ 24 pmol/l, poate oferi informații suplimentare de prognostic. Acești markeri au fost validați în studii de cohortă, dar nu au fost încă utilizați pentru a ghida deciziile de tratament în studiile controlate randomizate.

^d – Instabilitatea hemodinamică, asociată cu confirmarea EP la APTC și/sau dovezi de disfuncție a VD pe ETT, este suficientă pentru a clasifica un pacient în categoria de EP cu risc înalt. În aceste cazuri, nu este necesară nici calcularea PESI, nici măsurarea troponinelor sau a altor biomarkeri cardiaci.

^e – Pot fi prezente semne de disfuncție a VD la ETT (sau APTC) sau niveluri crescute ale biomarkerilor cardiaci, în ciuda unui PESI calculat de III sau a unui sPESI de 0,234, acești pacienți ar trebui clasificați în categoria de risc intermediar.

În absența instabilității hemodinamice la prezentare, se recomandă efectuarea stratificării riscului EP, deoarece aceasta influențează externarea precoce sau continuarea tratamentului și monitorizarea în condiții de staționar/spital.

Indicele PESI este cel mai validat și cel mai mult utilizat scor clinic atât în varianta originală cât și simplificată, deoarece integrează indicatorii de bază ai severității episodului acut al EP la un pacient cu comorbidități. În general, un indice PESI de clasa III sau PESI simplificat egal cu 0 este un predictor de încredere al EP cu risc mic.

Pacienții cu risc mediu sunt grupul de pacienți care prezintă dovezi de disfuncție a VD (la examenul ETT sau la APTC) și niveluri crescute în sânge a biomarkerilor cardiaci (în special troponina cardiacă pozitivă) și sunt clasificați în categoria de risc *intermediar-înalt*. În aceste cazuri se recomandă monitorizarea atentă a pacientului în dinamică, pentru o depistare precoce a decompensării sau a apariției colapsului hemodinamic și, în consecință, necesitatea terapiei de perfuzie de salvare.

Pacienții la care VD este de dimensiuni normale la ETT sau la APTC și/sau care au valori normale de biomarkeri cardiaci se referă la categoria de risc *intermediar – mic*.

Recomandări pentru evaluarea prognostică

Recomandări	Clasă	Nivel
Stratificarea inițială a riscului de EP suspectată sau confirmată în baza semnelor de instabilitate hemodinamică este recomandată pentru identificarea pacienților cu risc crescut de mortalitate precoce.	I	B
La pacienții cu EP fără instabilitate hemodinamică cu risc intermediar și mic de mortalitate precoce se recomandă o stratificare suplimentară.	I	B
La pacienții cu EP acută fără instabilitate hemodinamică pentru evaluarea riscului se recomandă de a aplica regulile de predicție clinică – PESI în varianta originală sau simplificată.	IIa	B
Evaluarea VD prin metode imagistice sau determinarea biomarkerilor de laborator ar trebui luată în considerare, chiar dacă indicii PESI sau PESIs sunt scăzuți sau negative.	IIa	B
La pacienții cu EP fără instabilitate hemodinamică se recomandă de luat în considerare utilizarea scorurilor validate care combină datele clinice, imagistice și de laborator pentru stratificarea riscului severității episodului acut de EP în continuare.	IIb	C

2.9. Algoritmul de diagnostic al emboliei pulmonare suspectate cu instabilitate hemodinamică

În cazul pacientului hemodinamic instabil cu suspiciune de EP cu risc înalt, cel mai necesar test diagnostic inițial este ecocardiografia transtoracică, care va demonstra disfuncția acută a VD dacă EP este cauza decompensării hemodinamice a pacientului. La un pacient cu instabilitate hemodinamică avansată, dovezi ecocardiografice ale disfuncției VD sunt suficiente pentru a lua decizia de reperfuzie imediată fără teste suplimentare, în special dacă se mai vizualizează și trombi în inima dreaptă.

Testarea de laborator a markerilor biochimici, așa ca troponinele cardiace sau peptidele natriuretice, nu sunt necesare pentru decizii terapeutice imediate la pacienții cu EP cu risc înalt.

Printre testele imagistice auxiliare este recomandată ecocardiografia transesofagiană (ETE) care la pacienții cu disfuncție de VD poate permite vizualizarea directă a trombilor în artera pulmonară și în ramurile sale principale. ETE trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu hipoxemie.

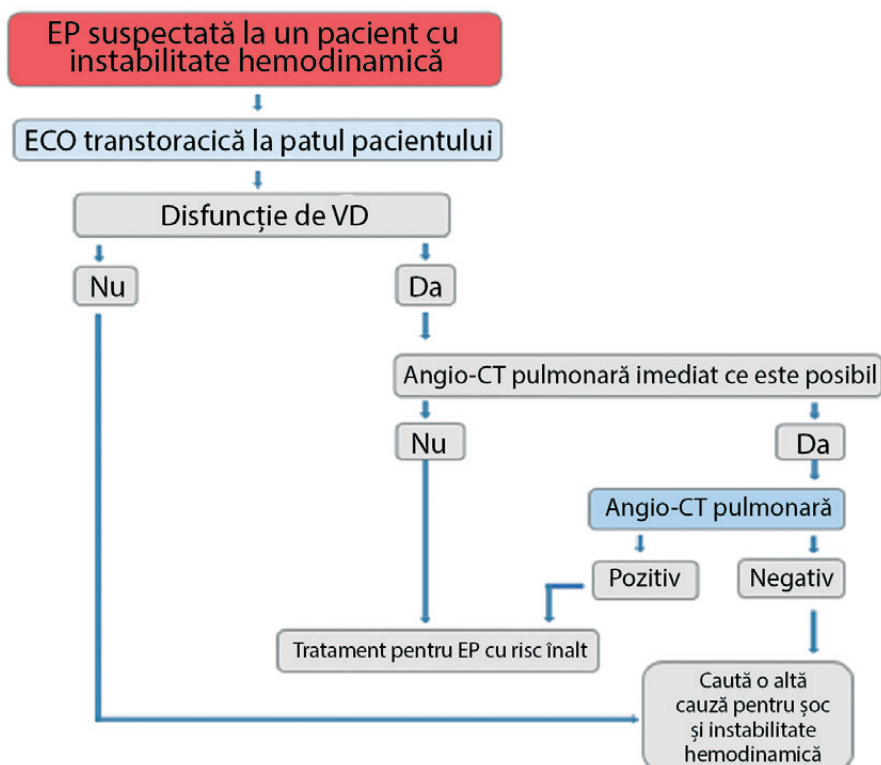


Figura 2.5. Algoritmul de diagnostic pentru EP cu risc înalt cu instabilitate hemodinamică

Este utilă și ultrasonografia de compresie a venelor membrelor inferioare pentru detectarea trombozei venoase profunde proximale. După stabilizarea hemodinamică a pacientului, continuând tratamentul de susținere pentru confirmarea diagnosticului, trebuie efectuată angeografia pulmonară prin tomografia computerizată (APTC).

Pe *Figura 2.5* este prezentată strategia de diagnostic. Diagnosticul diferențial se va efectua cu tamponada cardiacă, cu sindromul coronarian acut, cu disecția de aortă, cu disfuncția valvulară acută și cu hipovolemia. Pentru pacienții instabili hemodinamic, cu suspiciune de sindrom coronarian acut internați direct în laboratorul de cateterism cardiac, angiografia pulmonară poate fi considerată o procedură de diagnostic după excluderea sindromului coronarian.

2.10. Diagnosticul emboliei pulmonare suspectate fără instabilitate hemodinamică

Strategia propusă bazată pe (APTC) este prezentată pe *Figura 2.6*.

La pacienții internați de urgență, în urma evaluării probabilității clinice este necesară determinarea D-dimerului plasmatic ceea ce ar permite excluderea EP la 30% din pacienți. Nu se recomandă măsurarea D-dimerului la pacienții cu o

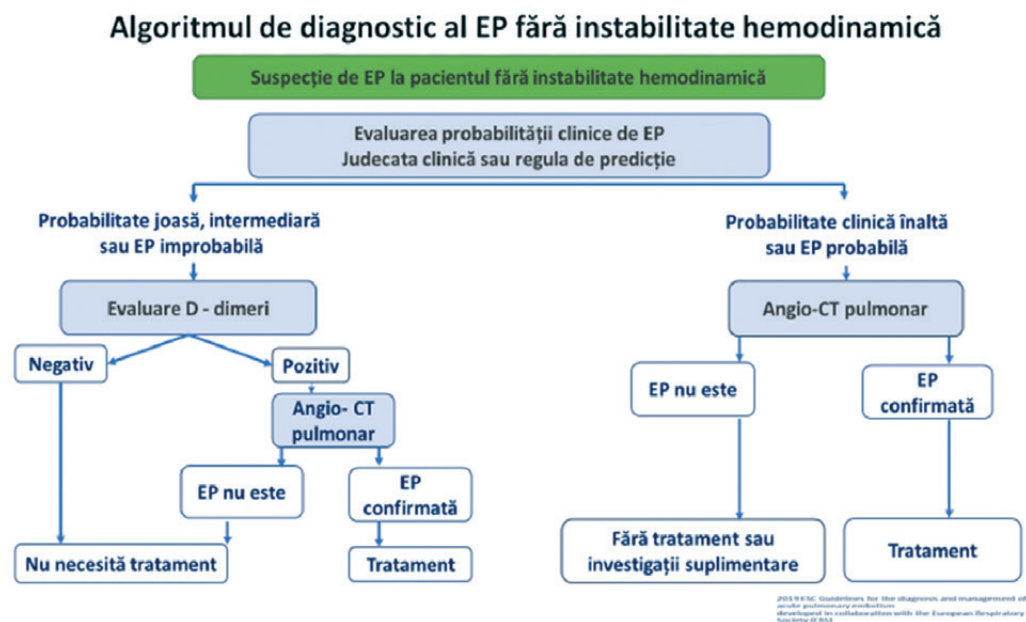


Figura 2.6. Algoritm de diagnostic pentru pacienții cu suspecție de embolie pulmonară fără instabilitate hemodinamică

probabilitate clinică înaltă de EP din cauza unei valori predictive negative scăzute. În majoritatea centrelor, APTC multidetector este un test de linia a doua pentru pacienții cu un nivel crescut de D-dimeri și pentru pacienți cu teste de linia întâi cu o probabilitate clinică mare de EP. APTC este informativă pentru stabilirea diagnosticului de EP atunci când este un tromb cel puțin la nivelul segmentar al arborelui arterial pulmonar.

Strategia de diagnostic bazată pe scintigrafie de ventilație/perfuzie

Scintigrafia de ventilație/perfuzie este recomandată pacienților cu D-dimeri majorați și cu contraindicații pentru efectuarea APTC. De asemenea, scintigrafia V/Q poate fi preferată față de APTC pentru a evita radiații inutile, în special la pacienții mai tineri și la femei la care tomografia computerizată toracică ar putea crește riscul de apariție a cancerului mamar pe parcursul vieții. Scintigrafia pulmonară V/Q este informativă în plan diagnostic la cca 30-50% dintre pacienții cu suspiciune de EP din unitățile de urgență. Dacă se obține o scanare pulmonară cu probabilitate mare la un pacient cu probabilitate clinică scăzută de EP, trebuie luată în considerare confirmarea prin alte teste.

2.11. Tratament

Tratamentul EP în faza acută

Tratamentul pacientului este ajustat în funcție de stratificarea inițială a riscului de EP suspectată sau confirmată în baza semnelor de instabilitate hemodinamică. În cazul pacienților cu EP asociată cu instabilitate hemodinamică există un risc înalt de mortalitate precoce și va fi necesară tromboliza (sau alte metode), continuată prin administrarea heparinei nefracționate și a anticoagulantelor orale.

În situația pacientului cu EP fără instabilitate hemodinamică cu risc intermediar și mic de mortalitate precoce se recomandă inițierea tratamentului prin administrarea heparinelor cu greutate moleculară mică sau fondaparinux (fără tromboliză), continuată prin administrarea anticoagulantelor orale.

Suportul hemodinamic și respirator. Oxigenoterapia și ventilația

Hipoxemia este una dintre caracteristicile EP severe determinată în mare parte de dezechilibrul dintre ventilație și perfuzie. Pacienților cu EP și cu $\text{SaO}_2 < 90\%$ se recomandă oxigenoterapie. Hipoxemia/insuficiența respiratorie severă refractară la suplimentarea cu oxigen ar putea fi explicată prin prezența unui „foramen ovale patent” sau a defectului septal atrial cu șunt de la dreapta spre stânga.

În cazurile de instabilitate hemodinamică ar trebui luate în considerare și alte tehnici de oxigenare, inclusiv oxigen cu presiune pozitivă (prin canulă nazală) și cu ventilație mecanică (neinvazivă sau invazivă), ținând cont de fap-

tul că corectarea hipoxemiei nu va fi posibilă fără intervenții simultane de reperfuzie pulmonară. Pacienții cu insuficiență de VD sunt frecvent hipotensivi sau predispuși la hipotensiune arterială severă în timpul inducerii anesteziei, intubării și ventilației cu presiune pozitivă. De aceea, intubația trebuie efectuată numai dacă pacientul nu tolerează și nu se ameliorează în urma ventilației neinvazive.

Atunci când este posibil, ar fi de preferat ventilația neinvazivă sau oxigenarea printr-o canulă nazală cu flux intens. Dacă este folosită ventilația mecanică, trebuie efectuată cu grijă pentru a limita efectele adverse. În special la pacienții cu EP cu risc înalt, ventilația mecanică prin inducerea presiunii intratoracice pozitive poate reduce întoarcerea venoasă (*venous return*) și agrava scăderea CO ca rezultat al insuficienței VD. Prin urmare, presiunea finală de expirare pozitivă (*positive end-expiratory pressure*) trebuie aplicată cu prudență. Volumul mare, de aproximativ 6 ml/kg masă corporală, ar trebui să fie utilizat pentru a menține presiunea finală-inspiratorie de platou (*end-inspiratory plateau pressure*) < 30 cm H₂O. Dacă intubarea este necesară, ar trebui evitate medicamentele anestezice care provoacă hipotensiune arterială.

Tratamentul farmacologic al insuficienței ventriculare acute în embolia pulmonară cu risc înalt. Tratamentul de urgență al emboliei pulmonare cu risc înalt

Algoritmul pentru o abordare terapeutică ajustată la risc pentru EP acută este prezentat pe *Figura 2.7*. Tratamentul de elecție pentru pacienții cu EP cu risc înalt este cel de reperfuzie, în majoritatea cazurilor fiind necesară tromboliza sistemică. Embolectomia pulmonară chirurgicală sau dirijată prin cateter percutan sunt opțiuni alternative de tratament de reperfuzie la pacienții cu contraindicații pentru tromboliză, dacă experiența cu oricare dintre aceste metode și posibilitățile din unitatea medicală corespund. Pacienții, care se află în recuperare după tratamentul de reperfuzie și sunt stabili hemodinamic, pot fi trecuți de la anticoagularea parenterală la cea orală.

După stabilirea diagnosticului de EP trebuie respectate recomandările privind durata și dozele inițiale mai mari de rivaroxaban sau apixaban (pentru trei și, respectiv, o săptămână după diagnosticul EP), sau anticoagularea cu heparină (minim 5 zile), înainte de a trece la dabigatran sau edoxaban.

Insuficiența acută a VD, care rezultă din scăderea debitului sistemic, este principala cauză a decesului la pacienții cu EP cu risc înalt. Opțiunile actuale de tratament pentru insuficiența acută a VD sunt prezentate în *Tabelul 2.8*.

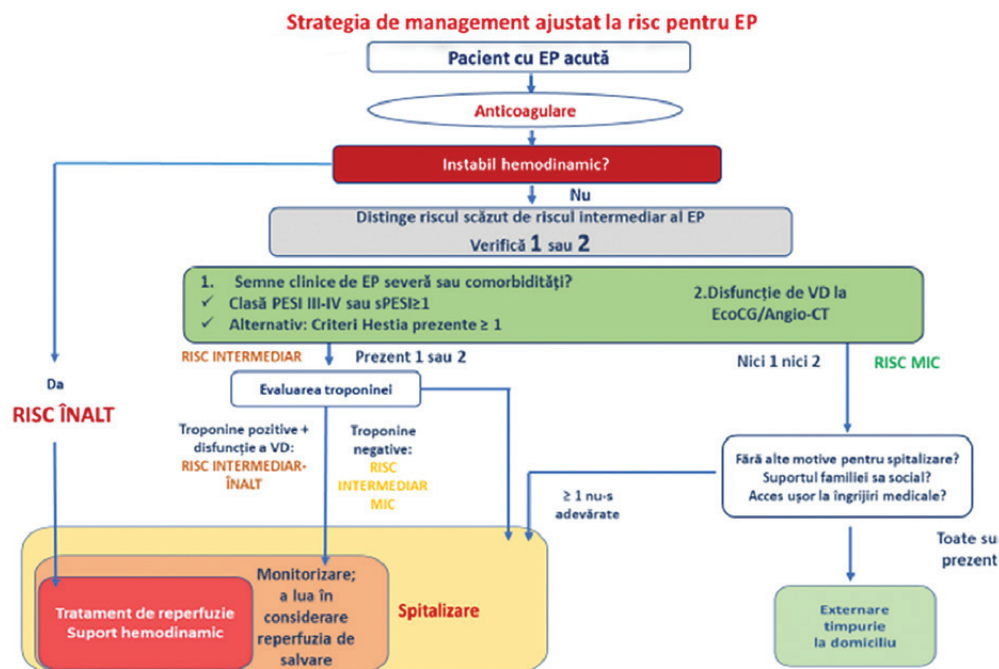


Figura 2.7. Strategia de management ajustată la risc pentru embolia pulmonară acută.

APTC – tomografie computerizată angiografie/angiografie pulmonară;

EP – embolie pulmonară; PESI – Indicele de severitate al emboliei pulmonare;

Vd – ventricul drept; sPESI – indice de severitate al emboliei pulmonare simplificat;

ETT – ecocardiografie transtoracică

Tabelul 2.8. Tratamentul insuficienței acute de VD în embolia pulmonară cu risc înalt

Strategie	Proprietăți și utilizare	Precauții
Optimizarea volumului		
Încărcarea de volum se va face cu precauție. Soluție salină sau Ringer lactat ≤ 500 ml timp de peste 15-30 min.	De luat în considerare la pacienții cu presiune venoasă centrală normală-scăzută (ca urmare, de exemplu, a hipovolemiei concomitente)	Supraîncărcarea de volum poate supraextinde VD și înrăutăți interdependența ventriculară, poate reduce CO ₂ .
Vasopresoare și inotrope		
Norepinefrină, 0,2-1,0 μg/kg/min	Crește efectul inotrop al VD și a TA sistemică, promovează interacțiuni ventriculare pozitive și restabilește gradientul de perfuzie coronariană.	Vasoconstricția excesivă poate agrava perfuzia tisulară.
Dobutamină, 2-20 μg/kg/min	Crește inotropia VD, scade presiunile de umplere.	Poate agrava hipotensiunea arterială dacă este utilizat fără vasopresor; poate declanșa sau agrava aritmiile.

Suport mecanic circulator		
Membrană extra-corporală venoarterială de oxigenare (ECMO)/suport vital extracorporeal	Suport rapid pe termen scurt asociat cu oxigenator.	Sunt posibile complicații în cazul utilizării pe perioade mai lungi (>5-10 zile), inclusiv sângerări și infecții; nici un beneficiu clinic dacă nu este asociat cu embolectomie chirurgicală; necesită o echipă experimentată.

Dacă presiunea venoasă centrală este scăzută, se poate administra lichid în cantități moderate (≤ 500 ml), deoarece la pacienții cu EP acută poate crește indicele cardiac. Încărcarea cu volum ar putea provoca supraextinderea VD și reducerea CO sistemic. Efectuată cu prudență, încărcarea de volum poate fi benefică dacă presiunea arterială redusă nu este asociată cu presiuni de umplere ridicate. Asistarea presiunii venoase centrale prin imagistica cu ultrasunete a venei cave inferioare (VCI de dimensiuni mici și/sau colabată în situația EP acute indică un statut de hipovolemie) sau prin monitorizarea presiunii venoase centrale poate fi de ajutor în ghidarea încărcării cu volum. Dacă sunt semne de presiune venoasă centrală crescută nu se recomandă încărcarea suplimentară cu volum.

Administrarea vasopresoarelor este frecvent necesară în paralel cu tratamentul farmacologic, chirurgical sau tratamentul de reperfuzie. Norepinefrina poate ameliora hemodinamica sistemică prin îmbunătățirea interacțiunii sistolice ventriculare și a perfuziei coronariene, fără a provoca o modificare a rezistenței vasculare pulmonare. Administrarea preparatului trebuie limitată la pacienții în șoc cardiogen. Vasodilatatoarele, după administrare intravenoasă, scad presiunea arterială pulmonară și rezistența vasculară pulmonară, dar pot agrava hipotensiunea arterială și hipoperfuzia sistemică din cauza lipsei lor de specificitate pentru vascularizarea pulmonară.

2.12. Suportul circulator mecanic și oxigenarea

Suportul circulator mecanic, cu oxigenare prin membrană extracorporală (suport vital extracorporeal) venoarterială (ECMO), poate fi de ajutor fiind utilizat temporar la pacienții cu EP cu risc înalt și cu colaps circulator sau cu stop cardiac. Totodată, folosirea ECMO este asociată cu o incidență mare de complicații, chiar și atunci când este utilizat pe perioade scurte și succesul depinde atât de experiența centrului, cât și de pacientul selectat. La pacienții tratați prin tromboliză, trebuie de luat în considerare riscul crescut de sângerare cauzat de necesitatea accesului vascular. În prezent se recomandă aplicarea terapiei suplimentare, cum ar fi embolectomia chirurgicală, deoarece utilizarea ECMO ca tehnică de sine stătătoare cu anticoagulare este controversată.

Anticoagularea parenterală

La pacienții cu probabilitate clinică înaltă sau intermediară de EP, anticoagularea trebuie inițiată cât mai rapid, în timpul așteptării rezultatelor testelor

diagnostice. Se recomandă administrarea de heparină cu greutatea moleculară mică, de fondaparinux subcutanat sau de heparină nefracționată i/v. Efectul anticoagulant și clinic poate fi atins la fel de rapid și cu un anticoagulant oral de fază III, nonantagonist al vitaminei K (ACON).

Pentru anticoagularea inițială în EP sunt de preferat heparina cu greutatea moleculară mică și fondaparinuxul, față de heparina nefracționată, deoarece prezintă un risc mai mic de sângerare majoră și de trombocitopenie indusă de heparină. Heparina cu greutatea moleculară mică și fondaparinuxul nu necesită monitorizare a nivelului anti-Xa.

Pentru pacienții cu insuficiență renală avansată [clearance-ul creatininei (CrCl) ≤ 30 ml/min] sau cu obezitate severă de asemenea este rațională anticoagularea cu heparină nefracționată.

În cazul prescrierii heparinei cu greutate moleculară mică pacienților cu CrCl 15-30 ml/min, este necesară o schemă de dozare adaptată.

Tratamentul de reperfuzie. Tromboliza sistemică

Terapia trombolitică ameliorează rapid statutul clinic al pacientului cu EP, reduce obstrucția pulmonară, rezistența vasculară pulmonară, presiunea arterială pulmonară, reduce dilatarea VD la examinarea ecocardiografică, comparativ cu administrarea doar a heparinei nefracționate. Cel mai mare beneficiu este observat atunci când tratamentul este inițiat în primele 48 de ore de la debutul simptomelor, dar tromboliza poate fi totuși utilă și la pacienții care au avut simptome timp de 6-14 zile.

Tabelul 2.9. Regimuri trombolitice, doze și contraindicații

Molecule	Regim de administrare
rtPA	100 mg timp de 2 ore
	0,6 mg/kg timp de 15 minute (doză maximă 50 mg)
Streptokinază	250 000 UI ca doză de încărcare timp de 30 min., urmată de 100 000 UI/h peste 12-24 h
	Regim accelerat: 1,5 milioane UI în 2 ore
Urokinază	4400 UI/kg ca doză de încărcare timp de 10 min., urmată de 4400 UI/kg/h peste 12-24 h
	Regim accelerat: 3 milioane UI în 2 ore

Tabelul 2.10. Contraindicații pentru tromboliză

Absolute
- Antecedente de AVC hemoragic sau AVC de origine necunoscută - Accident vascular cerebral ischemic în ultimele șase luni - Neoplasm al sistemului nervos central - Traumă majoră, intervenție chirurgicală sau răni la cap în ultimele trei săptămâni - Diateză hemoragică - Sângerare activă

Relative
- Atacul ischemic tranzitoriu în ultimele șase luni - Anticoagularea orală - Sarcina sau prima săptămână postpartum - Locurile de puncție necompresibile - Resuscitare traumatică - Hipertensiune arterială refractară (TA sistolică >180 mmHg) - Boală hepatică avansată - Infecție endocardită - Ulcer peptic activ

Tratamentul dirijat prin cateterizare percutană

Reperfuzia mecanică se bazează pe introducerea unui cateter în arterele pulmonare prin abord femural. Pentru fragmentare mecanică, aspirația trombului sau mai frecvent o abordare care combină fragmentarea mecanică sau cu ultrasunete a trombului *in situ* prin tromboliză cu doze reduse. Sunt utilizate diferite tehnici: 1) intervenții prin cateter cu tromboliză (tromboliza dirijată prin cateter, tromboliza dirijată prin cateter asistată cu ultrasunet, trombectomie reolitică plus tromboliză dirijată pe cateter) și 2) intervenții dirijate prin cateter fără tromboliză (trombectomie prin aspirație, trombectomie mecanică, trombectomie reolitică, fragmentarea trombului și metode combinate)^{1,2}.

Embolectomia chirurgicală

Embolectomia chirurgicală în EP acută se efectuează de obicei prin bypass cardiopulmonar, fără clamping aortic încrucișat și stop cardiac cardiogen, urmată de incizia celor două artere pulmonare principale cu îndepărtarea sau aspirarea cheagurilor proaspete. Experiența recentă pare să sprijine combinarea oxigenării prin membrană extracorporală (suport vital extracorporal) ECMO cu embolectomie chirurgicală, în special la pacienții cu EP cu risc înalt cu sau fără necesitate de resuscitare cardiopulmonară.

Recomandări pentru tratamentul EP cu risc înalt în faza acută

Recomandări	Clasă	Nivel
La pacienții cu EP cu risc înalt se recomandă inițierea fără întârziere a anticoagulării cu heparină nefracționată (bolus), cu ajustarea dozelor în funcție de masa corporală.	I	C
Pacienților cu EP cu risc înalt se recomandă tromboliza sistemică.	I	B
Embolectomia chirurgicală pulmonară se recomandă pacienților care au contraindicații la tromboliză sau tromboliza a eșuat.	I	C
Tratamentul percutanat dirijat prin cateter este de luat în considerare la pacienții cu EP cu risc înalt care au contraindicații la tromboliză sau tromboliza a eșuat.	IIa	C
Norepinefrina și/sau dobutamina de luat în considerare la pacienții cu EP cu risc înalt.	IIa	C

Oxygenare prin membrană extracorporală (suport vital extracorporal), în asocieri cu embolectomia chirurgicală sau cu tratamentul dirijat prin cateter, de luat în considerare pentru pacienții cu EP și cu colaps circulator refractar sau stop cardiac.	IIb	C
--	-----	---

Anticoagularea inițială. Anticoagularea parenterală

Pacienților cu EP și cu instabilitate hemodinamică, cu decompensare care necesită inițial tratament de reperfuzie, se recomandă continuarea tratamentului prin administrarea heparinei nefracționată. Dozele de heparină nefracționată vor fi ajustate în funcție de timpul tromboplastinei parțial activate. În *Tabelul 2.11* este prezentată modalitatea de monitorizare și de ajustare a dozelor în funcție de timpul de tromboplastină parțial activată.

Tabelul 2.11. Ajustarea dozei de heparină nefracționată

Timp de tromboplastină parțial activată	
<35 s (<1,2 x control)	80 U/kg bolus, crește viteza de perfuzie cu 4 U/kg/h
35-45 s (1,2-1,5 x control)	40 U/kg bolus, crește viteza de perfuzie cu 2 U/kg/h
46-70 s (1,5-2,3 x control)	Fără modificări
71-90 s (2,3-3,0 x control)	Reduceți viteza de perfuzie cu 2 U/kg/h
>90 s (>3,0 x control)	Opriți perfuzia timp de 1 oră, apoi reduceți viteza de perfuzie cu 3 U/kg/h

Ajustarea dozei UFH în funcție de greutate se face pe baza timpului de tromboplastină parțială activată (adaptat din Raschke și colab.). U = unități

Tratamentul EP la pacienții cu EP cu risc intermediar sau mic (fără risc înalt)

Pentru majoritatea cazurilor de EP acută fără compromitere hemodinamică, anticoagularea parenterală sau orală (fără tehnici de reperfuzie) este un tratament adecvat. Pacienții normotensivi cu cel puțin un indicator de risc crescut legat de EP sau cu afecțiuni agravante sau comorbidități, ar trebui să fie spitalizați (*Figura 2.7*). Pacienții cu semne de disfuncție a VD la ecocardiografie sau cu APTC și cu un test pozitiv de troponine, trebuie monitorizați în primele ore sau zile, având în vedere riscul decompensării hemodinamice precoce și colapsul circulator.

Pacienților cu embolie pulmonară cu risc intermediar nu este recomandat tratamentul de reperfuzie primară de rutină, în special tromboliza sistemică cu doză completă, ca urmare a unui risc potențial de complicații hemoragice care pun viața în pericol. Terapia trombolitică de salvare sau, alternativ, embolectomia chirurgicală sau tratamentul percutanat dirijat prin cateter trebuie rezervat pacienților care în evoluția ulterioară a EP dezvoltă semne de instabilitate hemodinamică.

La pacienții cu EP cu risc intermediar-înalt se recomandă anticoagulare cu HGMM în primele 2-3 zile și dacă sunt stabili se va asocia anticoagularea orală cu AVK. Pentru pacienții cu insuficiență renală avansată [clearance-ul creatininei (CrCl) $\leq 30 \text{ ml/min}$] sau cu obezitate severă este rațională anticoagularea cu heparină nefracționată.

Recomandări pentru tratamentul de fază acută la pacienții cu EP cu risc intermediar sau mic

Recomandări	Clasă	Nivel
Inițierea anticoagulării		
Se recomandă inițierea anticoagulării fără întârziere la pacienții cu probabilitate clinică înaltă sau intermediară de EP, care sunt în proces de evaluare și de stabilire a diagnosticului.	I	C
Dacă a fost inițiată anticoagularea parenterală, se recomandă heparine cu greutate moleculară joasă sau fondaparinux (fără a administra heparină nefracționată).	I	A
Pentru pacienții cu EP eligibili pentru ACON (apixaban, dabigatran, edoxaban sau rivaroxaban), se recomandă de preferat tratamentul cu ACON.	I	A
Dacă se decide continuarea tratamentului cu AVK, la tratamentul anticoagulant parenteral (heparine sau fondaparinux) se va asocia administrarea AVK până la atingerea INR în limite 2,0-3,0. Apoi se continuă doar cu administrarea de AVK cu menținerea INR recomandat.	I	A
ACON nu se recomandă pacienților cu insuficiență renală, în sarcină și lactație, și pacienților cu sindrom de anticorpi antifosfolipidici.	III	C
Tratamentul de reperfuție		
Pacienților cu deteriorare hemodinamică pe fundal de tratament anticoagulant este recomandată terapia trombolitică de salvare.	I	B
Pentru pacienții cu deteriorare hemodinamică pe fundal de tratament anticoagulant ca alternativă terapiei trombolitice de salvare este de luat în considerare embolectomia chirurgicală sau tratamentul dirijat prin cateter.	IIa	C
Folosirea de rutină a trombolizei sistemice primare nu este recomandată pacienților cu risc intermediar și mic de EP.	III	B

Managementul emboliei pulmonare cu risc mic: triajul pentru externare precoce și tratament la domiciliu

Ca regulă generală, trebuie luată în considerare externarea precoce a unui pacient cu EP acută și continuarea tratamentului anticoagulant la domiciliu, dacă sunt îndeplinite următoarele criterii: 1) riscul de deces precoce legat de EP sau de complicații grave este scăzut; 2) nu există comorbidități sau afecțiuni agravante și 3) pacientul are posibilitate să beneficieze de îngrijire ambulatorie adecvată și de tratament anticoagulant, având în vedere complianța (anticipată) și posibilitățile oferite de sistemul de asistență medicală și de infrastructură socială.

Lista de verificare a parametrilor clinici sau răspunsurile la întrebări obținute de la pacient integrează aspecte ale severității EP, comorbiditățile și fezabilita-

tea tratamentului la domiciliu și reprezintă Criteriile Hestia (*Tabelul 2.12*). Dacă răspunsul la una sau la mai multe dintre întrebări este „da”, pacientul nu poate fi externat precoce.

Tabelul 2.12. Criteriile de excludere Hestia

Criterii/întrebări
Pacientul este instabil din punct de vedere hemodinamic? ^a
Este necesară tromboliza sau embolectomia?
Este prezentă sângerare activă sau risc crescut de sângerare? ^b
Este necesară oxigenoterapia mai mult de 24 de ore pentru a menține saturația de oxigen > 90%?
EP a fost diagnosticată în timpul tratamentului anticoagulant?
Durere severă care necesită medicație analgezică i.v. pentru mai mult de 24 de ore?
Prezența cauzei medicale sau sociale pentru administrarea tratamentului în spital timp de >24 de ore (infecție, malignitate sau lipsa sistemului de asistență)?
Pacientul are un CrCl <30 ml/min? ^c
Pacientul are insuficiență hepatică severă?
Pacienta este însărcinată?
Pacientul are un istoric documentat de trombocitopenie indusă de heparină?

a – TA sistolică <100 mmHg cu ritm cardiac >100 b.p.m.; condiție care impune admiterea în unitatea de terapie intensivă.

b – sângerare gastrointestinală în ultimele 14 zile, accident vascular cerebral recent (cu <4 săptămâni), intervenție chirurgicală recentă (cu <2 săptămâni), coagulopatie sau trombocitopenie (număr de trombocite <75 109/L), hipertensiune arterială necontrolată (TA sistolică >180 mmHg sau TA diastolică >110 mmHg).

c – CrCl calculat conform formulei Cockcroft Gault.

Recomandări pentru externarea precoce și tratamentul la domiciliu a pacienților cu EP

Recomandări	Clasă	Nivel
La pacienții cu EP cu risc mic, trebuie de luat în considerare externarea precoce și continuarea tratamentului la domiciliu, dacă este posibilă o îngrijire adecvată și continuarea tratamentului anticoagulant în condiții de ambulator.	Ila	A

Având în vedere dovezile existente și luând în considerare 1) scenariul catastrofal al morții timpurii dacă un pacient cu EP acută este considerat în mod fals a fi cu risc scăzut din motive clinice și externat precoce și 2) evaluarea incompletă prin ecocardiografie a dimensiunii și a funcției VD la prezentare sau pe APTC efectuat pentru diagnosticul EP, este necesar de a exclude disfuncția VD și prezența trombilor intracardiaci dacă este planificată externarea imediată sau precoce (în primele 24-48 de ore).

Anticoagulante orale directe (ACON) nonantagoniste ale vitaminei K

Anticoagulantele orale directe (ACON) sunt molecule mici care inhibă direct un factor de coagulare activat, trombina pentru dabigatran și factorul Xa

pentru rivaroxaban, apixaban și edoxaban. Datorită biodisponibilității și farmacocineticii lor previzibile, ACON pot fi administrate în doze fixe fără monitorizare de rutină de laborator. Comparativ cu antagoniștii vitaminei K (AVK), există mai puține interacțiuni atunci când ACON sunt administrate concomitent cu alte medicamente.

Antagoniștii vitaminei K (AVK)

Atunci când se inițiază anticoagularea cu heparină nefracționată, cu heparină cu greutate moleculară mică sau cu fondaparinux, aceasta trebuie continuată ≥ 5 zile în paralel cu administrarea anticoagulantului oral (AVK) timp de 2 zile consecutive și până la atingerea nivelului-țintă al raportului internațional normalizat (INR 2-3). Doza zilnică este ajustată în funcție de valoarea INR în următoarele 5-7 zile, vizând un nivel INR de 2.0-3.0.

Filtre de venă cavă

Scopul utilizării filtrelor de venă cavă este de a preveni pătrunderea cheagurilor de sânge în circulația pulmonară. Majoritatea dispozitivelor utilizate în prezent sunt introduse percutanat și pot fi recuperate după câteva săptămâni/luni sau lăsate pe termen îndelungat, dacă este necesar. Indicațiile includ TEV și contraindicația absolută pentru tratamentul anticoagulant, EP recurentă în ciuda anticoagulării adecvate și în profilaxia primară la pacienții cu risc crescut de TEV. Indicația pentru plasarea unui filtru venos la pacienții cu TVP proximală recentă (<1 lună) și o contraindicație absolută la tratamentul anticoagulant se bazează în principal pe riscul ridicat de EP recurentă și lipsa altor opțiuni de tratament.

Complicațiile asociate cu filtrele de venă cavă sunt frecvente și uneori serioase. Un reviu al literaturii a evidențiat penetrarea peretelui venos în 1699 (19%) din 9002 de proceduri; din acestea, 19% au prezentat afectarea organelor adiacente și $\geq 8\%$ simptomatice. Complicațiile letale au fost rare (2 cazuri), dar 5% dintre pacienți au necesitat intervenții majore precum extragerea chirurgicală a filtrului, plasarea stentului endovascular sau embolizarea, extragerea filtrului permanent sau nefrostomia percutanată sau plasarea de stent ureteral¹¹. Alte complicații raportate includ ruptura filtrului și/sau embolizarea și TVP cu extindere până la vena cavă.

Recomandări pentru filtrele de venă cavă inferioară

Recomandări	Clasă	Nivel
Filtrele de venă cavă inferioară (VCI) ar trebui să fie luate în considerare la pacienții cu EP acută și cu contraindicații absolute pentru anticoagulare.	IIa	C
Filtrele de VCI ar trebui să fie luate în considerare în cazul EP recurente în ciuda tratamentului anticoagulant.	IIa	C
Folosirea de rutină a filtrelor de VCI nu se recomandă.	III	A

Echipa multidisciplinară de embolie pulmonară

Conceptul de echipă multidisciplinară de răspuns rapid pentru gestionarea pacienților cu EP „severă” (EP cu risc înalt și cazuri selectate de risc intermediar) a fost propus în SUA, cu o acceptare și implementare tot mai largă de către comunitatea medicală în spitalele din Europa și din întreaga lume. Echipa multidisciplinară reunește specialiști de diferite discipline inclusiv, cardiologie, pneumologie, hematologie, angiologie, anestezie/terapie intensivă, chirurgie cardiotoracică și radiologie (intervențională). Echipa se întrunește în timp real (față în față sau prin conferință web) pentru a îmbunătăți procesul decizional clinic. Această modalitate permite formularea unui plan de tratament și facilitează implementarea imediată a acestuia. Componenta și modul de funcționare a acestei echipe pentru gestionarea EP acute depinde de posibilitățile și de experiența fiecărui spital.

Recomandări pentru echipa multidisciplinară de EP

Recomandări	Clasă	Nivel
Crearea echipei multidisciplinare și elaborarea programului pentru managementul EP cu risc înalt sau intermediar trebuie luată în considerare în funcție de posibilitățile și de experiența fiecărui spital.	Ila	C

Tratamentul de durată și profilaxia recurenței

Scopul anticoagulării de durată în caz de EP acută este de a finaliza tratamentul episodului acut și de a preveni reapariția TEV pe termen lung.

Incidența TEV recurente nu pare să depindă de manifestările clinice ale primului eveniment (adică este similară după EP și TVP proximală). Însă, la pacienții care au suportat o EP, TEV recidivează mai frecvent ca EP, în timp ce la pacienții care au avut o TVP, aceasta tinde să apară mai frecvent tot ca TVP. Rata de letalitate a TEV recurente la pacienții care au avut anterior o EP este de două ori mai mare decât cea a recidivei TEV după TVP.

Toți pacienții cu EP ar trebui să primească tratament anticoagulant ≥ 3 luni. După întreruperea tratamentului anticoagulant, riscul de recidivă poate fi similar, dacă anticoagulantele sunt oprite după 3-6 luni, în comparație cu perioade mai lungi de tratament (de exemplu, 12-24 de luni). Tratamentul anticoagulant oral de durată reduce riscul de TEV recurentă cu $\leq 90\%$, dar este posibil riscul de sângerare.

Anticoagulantele orale sunt foarte eficiente în profilaxia recidivelor de TEV în timpul tratamentului, dar nu elimină riscul de recidivă ulterioară după întreruperea tratamentului. În acest context, din punct de vedere clinic, este important cum selectăm candidații pentru tratament de durată sau anticoagulare nedeterminată. Implicarea pacientului în procesul de luare a deciziilor este crucial pentru optimizarea și menținerea aderenței la tratament.

Evaluarea riscului de recidivă a tromboembolismului venos

După întreruperea tratamentului, riscul de TEV recurentă depinde de caracteristicile indicelui de EP (evenimentului TEV). Studiile randomizate efectuate în ultimii 15 ani, care au studiat profilaxia secundară a TEV, au selectat câteva grupe de pacienți pe baza riscului de recidivă a TEV după întreruperea tratamentului anticoagulant:

1. pacienți cu un factor de risc puternic (major) tranzitor sau reversibil, cel mai frecvent o intervenție chirurgicală sau o traumă majoră, care poate fi identificat ca fiind responsabil pentru episodul acut (indice);
2. pacienții la care episodul acut ar putea fi explicat parțial prin prezența unui factor tranzitor slab (minor) sau a unui factor de risc reversibil, sau dacă persistă un factor de risc nonmalign pentru tromboză;
3. pacienții la care episodul acut a apărut în absența oricărui factor de risc identificabil;
4. pacienți cu unul sau mai multe episoade anterioare de TEV și cei cu statut protrombotic înalt persistent cum ar fi sindromul de anticorpi antifosfolipidici;
5. pacienți cu cancer activ.

În *Tabelul 2.13* sunt prezentate exemple de factori de risc tranzitori/reversibili pentru TEV clasificați în funcție de riscul de recurență pe termen lung.

Tabelul 2.13. Factorii de risc tranzitori/reversibili pentru TEV clasificați în funcție de riscul de recurență pe termen lung

Riscul estimat de recurență pe termen lung	Categoriile factorilor de risc pentru indicele de EP	Exemple
Redus (<3% pe an)	Factori de risc majori tranzitori sau reversibili asociați cu un risc mai mare de 10 ori pentru apariția evenimentului indice TEV (comparativ cu pacienți fără factor de risc)	• Chirurgie cu anestezie generală > 30 min. • Internare în spital (doar folosirea băii) pentru ≥3 zile din cauza unei boli acute sau exacerbarea acută a unei boli cronice • Traume cu fracturi
Intermediar (3–8% pe an)	Factori de risc tranzitori sau reversibili asociați cu un risc de ≤10 ori mai mare pentru apariția TEV	• Intervenții chirurgicale minore (cu anestezie generală <30 min.) • Internarea în spital pentru <3 zile cu o boală acută • Terapie cu estrogeni/contracepție • Sarcina sau lăuză • Externare din spital la ≥3 zile după o boală acută • Leziunea piciorului (fără fractură) asociată cu reducerea mobilității pentru ≥3 zile • Cursă lungă de zbor

	Factori de risc persistenți non-maligni	• Boală inflamatorie a intestinului • Boală autoimună activă
	Factori de risc neidentificabili	
Ridicat (>8% pe an)		• Cancer activ • Unul sau mai multe episoade anterioare de TEV în absența unui factor major tranzitor sau reversibil • Sindromul anticorpilor antifosfolipidici.

Riscul de sângerare dependent de anticoagulant

Riscul de sângerare majoră este mai mare în prima lună de tratament anti-coagulant, iar apoi scade și rămâne stabil în timp.

Factorii de risc pentru sângerare includ:

1. vârsta înaintată (> 75 de ani);
2. sângerare anterioară (dacă nu este asociată cu o cauză reversibilă sau tratabilă) sau anemie;
3. cancer activ;
4. accident vascular cerebral suportat anterior, hemoragic sau ischemic;
5. boală cronică renală sau hepatică;
6. terapie antiplachetară concomitentă sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (de evitat, dacă posibil);
7. alte boli grave acute sau cronice;
8. controlul neadecvat al anticoagulării.

Riscul de sângerare al pacientului trebuie evaluat, fie prin judecată implicită după evaluarea factorilor de risc individuali, fie prin utilizarea unui scor de risc de sângerare, la momentul inițierii tratamentului anticoagulant. Acesta ar trebui să fie reevaluat periodic (de exemplu, o dată pe an la pacienții cu risc scăzut și la fiecare trei sau șase luni la pacienții cu risc crescut de sângerare). Evaluarea riscurilor de sângerare ar trebui utilizată pentru a identifica și trata factorii de risc de sângerare modificabili și poate influența luarea deciziilor cu privire la durata și regimul/doza tratamentului anticoagulant după EP acută.

Toți pacienții cu EP trebuie tratați cu anticoagulante pentru ≥ 3 luni. Echilibrul dintre riscul de recurență a TEV și cel de sângerare, care a fost folosit pentru selectarea candidaților pentru anticoagulare extinsă după un prim eveniment de TEV în era AVK, este în prezent revizuit în baza ratei mai mici de sângerare la administrarea AKON. Cu toate acestea, tratamentul cu ACON nu este lipsit de riscuri. În prezent, ACON nu sunt o alternativă la AVK pentru pacienții cu sindrom antifosfolipidic.

Recomandări pentru regimul și durata anticoagulării după embolie pulmonară la pacienții fără cancer

Recomandări	Clasă	Nivel
Pentru toți pacienții cu PE se recomandă anticoagularea terapeutică timp de ≥ 3 luni	I	A
Pacienți la care se recomandă întreruperea anticoagulării după trei luni		
Pentru pacienții cu prima EP/TEV secundară unui factor de risc major tranzitoriu/reversibil, întreruperea tratamentului oral se recomandă anticoagularea mai mult de trei luni.	I	B
Pacienți la care se recomandă prelungirea anticoagulării peste 3 luni		
Tratamentul anticoagulant oral pe durată nedeterminată este recomandat pacienților care prezintă TEV recurent (adică, cu cel puțin un episod anterior de EP sau de TVP) fără legătură cu un factor de risc major tranzitoriu sau reversibil	I	B
Tratamentul anticoagulant oral cu un AVK pe o perioadă nedeterminată este recomandat pacienților cu sindrom de anticorpi antifosfolipidici	I	B
Pacienții la care trebuie luată în considerare prelungirea anticoagulării peste trei luni		
Ar trebui luată în considerare anticoagularea orală prelungită pe durată nedeterminată pentru pacienții cu un prim episod de EP și fără factor de risc identificabil.	IIa	A
Ar trebui luată în considerare anticoagularea orală prelungită pe durată nedeterminată la pacienții cu un prim episod de EP asociat cu un factor de risc persistent altul decât sindromul de anticorpi antifosfolipidici.	IIa	C
Ar trebui luată în considerare anticoagularea orală prelungită pe durată nedeterminată la pacienții cu un prim episod de EP asociat cu un factor de risc minor tranzitoriu sau reversibil.	IIa	C
Doza de ACON în anticoagulare prelungită		
Dacă se decide anticoagularea orală extinsă după EP la un pacient fără cancer, o doză redusă de ACON apixaban (2,5 mg b.i.d.) sau rivaroxaban (10 mg o.d.) ar trebui luată în considerare după șase luni de anticoagulare terapeutică.	IIa	A
Tratament prelungit cu agenți antitrombotici alternativi		
La pacienții care refuză să ia sau nu pot tolera orice formă de anticoagulate orale, aspirina sau sulodexidul pot fi luați în considerare pentru profilaxia prelungită a TEV	IIb	B
Urmărirea pacientului sub anticoagulare		
La pacienții care necesită anticoagulare prelungită, se recomandă reevaluare regulată a toleranței și a aderenței la tratament, a funcției hepatice și renale și a riscului de sângerare.	I	C

BIBLIOGRAFIE

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* (2020) 41, 543603 ESC GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehz405
2. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): supplementary data *European Heart Journal* (2019) 00, 119 ESC GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehz405
3. Tromboembolismul pulmonar Protocol clinic național PCN-148
4. Mic tratat de Cardiologie. Carmen Ginghină. București, 2017.
5. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, Nieto R, Fernandez S, Zamorano JL, Monreal M, Torbicki A, Yusen RD, Jimenez D. Prognostic significance of right heart thrombi in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017;151:409416
6. Barrios D, Rosa-Salazar V, Jime'nez D, Morillo R, Muriel A, Del Toro J, Lopez- Jime'nez L, Farge-Bancel D, Yusen R, Monreal M; RIETE investigators. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2016;48:13771385.
7. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdonczyk O, Kozłowska M, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Palczewski P, Grudzka K, Krupa M, Koc M, Pruszczyk P. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:907913.
8. Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barron M, Otero R, Nauffal D, Valle R, Monreal M, Yusen RD, Jime'nez D; PROTECT and RIETE Investigators. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2014;12:10201027.
9. Corsi F, Lebreton G, Brechot N, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet JL, Luyt CE, Lepince P, Chastre J, Combes A, Schmidt M. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2017;21:76.
10. Meneveau N, Guillon B, Planquette B, Piton G, Kimmoun A, Gaide-Chevronnay L, Aissaoui N, Neuschwander A, Zogheib E, Dupont H, Pili-Floury S, Ecartot F, Schiele F, Deye N, de Prost N, Favory R, Girard P, Cristinar M, Ferre A, Meyer G, Capellier G, Sanchez O. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J* 2018;39:41964204.
11. Jia Z, Wu A, Tam M, Spain J, McKinney JM, Wang W. Caval penetration by inferior vena cava filters: a systematic literature review of clinical significance and management. *Circulation* 2015;132:944952
12. Carlos R Martinez Licha, Chelsea M McCurdy, Sarina Masso Maldonado, Lawrence S Lee. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Apr 20;26(2):65-71. doi: 10.5761/atcs.ra.19-00158.
13. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Buller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2019;17:645–656.
14. Saleh B, Paul C, Combes X et al. Pulmonary embolism after a long-haul flight. *Intern Emerg Med* 2021.

15. Boon G, Bogaard HJ, Klok FA. Essential aspects of the follow-up after acute pulmonary embolism: an illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4: 958–968.
16. Frederikus A. Klok, Walter Ageno, Cihan Ay, Magnus Bačck, Stefano Barco, Laurent Bertolotti, Cecilia Becattini, Jørn Carlsen, Marion Delcroix, Nick van Es, Menno V. Huisman, Luis Jara-Palomares, Stavros Konstantinides, Irene Lang, Guy Meyer, Fionnuala Ní Aíle, Stephan Rosenkranz, and Piotr Pruszczyk. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society *European Heart Journal* (2022) 43, 183–189. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab816>.

Capitolul 3. INSUFICIENȚA CARDIACĂ CRONICĂ

*Livi Grib, Snejana Vetrilă, Silvia Filimon, Viorica Ochișor,
Valeriu Cuciuc, Diana Fetco-Mereuță, Virginia Cașcaval*

IC este o fază cronică comună a insuficienței funcționale cardiace secundară multor etiologii, iar pacienții cu IC prezintă numeroase simptome care le afectează calitatea vieții, inclusiv dispnee, oboseală, toleranță slabă la efort și retenție de lichide. Deși cauzele care stau la baza IC variază în funcție de gen, de vârstă, de etnie, de comorbidități și de mediu, majoritatea cazurilor rămân prevenibile. IC este asociată cu o morbiditate și o mortalitate crescută și constituie o povară substanțială pentru sistemul de sănătate.

IC este o cauză principală de spitalizare în rândul adulților și vârstnicilor. În SUA, costurile medicale totale pentru pacienții cu IC sunt de așteptat să crească al de la 20,9 miliarde USD în 2012 până la 53,1 miliarde USD până în 2030. Îmbunătățirile în managementul medical al factorilor de risc pentru IC au stabilizat incidența acestei boli în multe țări [1].

3.1. Definiție

Insuficiența cardiacă (IC) este un sindrom clinic determinat de incapacitatea cordului de a asigura debitul circulator corespunzător acoperirii necesităților metabolice ale organismului sau o anomalie cardiacă structurală/funcțională care duce la un debit cardiac inadecvat sau la un debit cardiac adecvat secundar activării neurohormonale compensatorii și creșterii presiunii de umplere a ventriculului stâng [21].

Conform definiției emise de Ghidul Societății Europene de Cardiologie (SEC), IC reprezintă un sindrom care întrunește următoarele criterii:

- A. Simptome* ale insuficienței cardiace (dispnee în repaus sau în efort, fatigabilitate, astenie, edeme periferice).
- B. Semne tipice* de insuficiență cardiacă (tahicardie, tahipnee, raluri pulmonare, lichid pleural, creșterea presiunii venoase jugulare, edeme, hepatomegalie).
- C. Dovezi obiective* de anomalii cardiace structurale și/sau funcționale în repaus sau în timpul efortului (cardiomegalie, galop protodiastolic, sufluri cardiace, modificări la ecocardiografie (EcoCG), creșterea peptidului natriuretic).

Terminologie

În baza manifestărilor clinice, la prezentarea pacientului cu insuficiență cardiacă deosebir:

- **IC acută** – instalarea rapidă a semnelor și/sau a simptomelor de IC
- **IC cronică** – sindrom clinic ce s-a dezvoltat treptat ca urmare a unui proces care afectează progresiv funcția cardiacă
- **IC cu afectarea cordului stâng** (implicat VS) presupune manifestări de congestie venoasă pulmonară
- **IC cu afectarea cordului drept** (implicat VD) – manifestată prin congestie sistemică (retenție de lichid în ficat, intestine, membre inferioare).
- **Insuficiență cardiacă congestivă (IC globală)** presupune prezența manifestărilor de congestie pulmonară și sistemică.
- **IC sistolică** apare atunci când cordul este dilatat, contracția VS este afectată și fracția de ejeție este redusă ($FE < 40\%$).
- **IC diastolică** (numită și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție normală) presupune dimensiuni normale ale cordului, funcția sistolică este păstrată, dar VS este rigid (este alterată funcția de relaxare a cordului) și se umple cu mai puțin sânge decât în mod normal. Pentru a funcționa normal ca și pompă, el va depune un efort suplimentar care, în timp, va provoca dezvoltarea disfuncției sistolice.

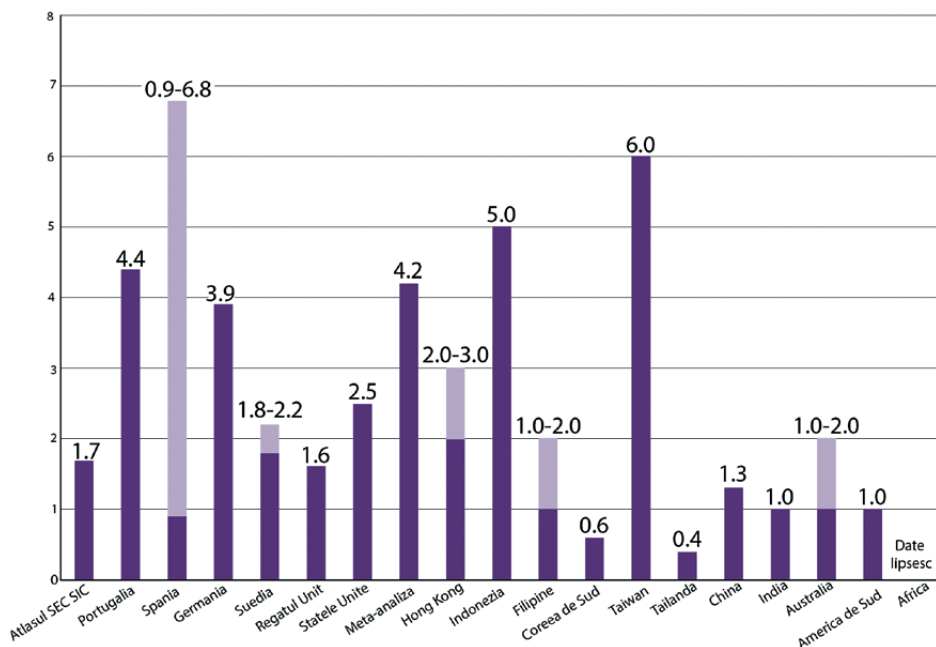


Figura 3.1. Prevalența insuficienței cardiace la nivel mondial.
HFA, Heart Failure Association; UK, United Kingdom; US, United States

3.2. Epidemiologie

Insuficiența cardiacă a fost definită ca o pandemie globală, cu 64,3 milioane de persoane estimate să sufere de IC la nivel mondial în 2017. Prevalența IC este de așteptat să crească din cauza îmbunătățirii supraviețuirii în urma stabilirii diagnosticului IC asociată cu disponibilitatea tratamentelor care salvează vieți, bazate pe dovezi și speranța generală de viață mai lungă a populației generale [22]. Un rezumat al prevalenței estimate a IC în diferite țări este prezentat în *Figura 3.1.* [23]

Vârsta este un factor determinant major al IC. Prevalența generală a IC crește cu vârsta, afectând 6-10% dintre persoanele cu vârsta peste 60 de ani, crescând la peste 10% printre pacienții cu vârsta de 70 de ani. Studiul Framingham Heart a arătat că prevalența IC este de 8 la 1000 de bărbați cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 de ani, cu o creștere la 66 la 1000 de bărbați cu vârsta cuprinsă între 80 și 89 de ani.[26] Riscul de a dezvolta IC la vârsta de 55 de ani este de 33% pentru bărbați și de 28% pentru femei.

Prevalența IC variază și în funcție de fenotipurile bazate pe FEVS. În Registrul ESC pe termen lung (ESC-HF-LT), 60% dintre pacienți au fost clasificați cu IC cu FE redusă ($FE < 40\%$), 24% – cu IC FE ușor redusă ($EF\ 40\text{--}49\%$) și 16% – cu IC FE păstrată ($FE \geq 50\%$). [24]

Registrul global notează, de asemenea, o predilecție pentru o rasă, prevalența IC fiind cu 25% mai mare la pacienții de rasă neagră decât la cei de rasă albă. IC este încă principala cauză a spitalizării la populația vârstnică și reprezintă 8,5% din decesele legate de bolile cardiovasculare din Statele Unite. [27]

Se consideră că prevalența globală a IC este în creștere, parțial din cauza faptului că terapiile actuale ale afecțiunilor cardiace, precum infarctul miocardic acut (IMA), valvulopatiile și aritmiile, au crescut supraviețuirea în populație. Deși se pare că prevalența IC FE redusă este cel mai probabil să rămână stabilă sau chiar să scadă datorită tratamentelor îmbunătățite ale cardiopatiei ischemice, prevalența IC FE păstrată este în creștere constantă și poate deveni cea mai comună formă de IC în viitor. [21]

În timp ce prevalența indică proporția populației generale afectate de IC într-un anumit interval de timp, incidența reflectă numărul de cazuri de IC nou diagnosticate într-o anumită perioadă de timp (*Figura 3.2*) [23]. Datele privind incidența IC și tendințele sale temporale sunt, în general, mai limitate și inconsecvente în comparație cu măsurile de prevalență. În țările dezvoltate, ratele de incidență ale IC au atins un platou în ultimele decenii și acum scad substanțial. [25]

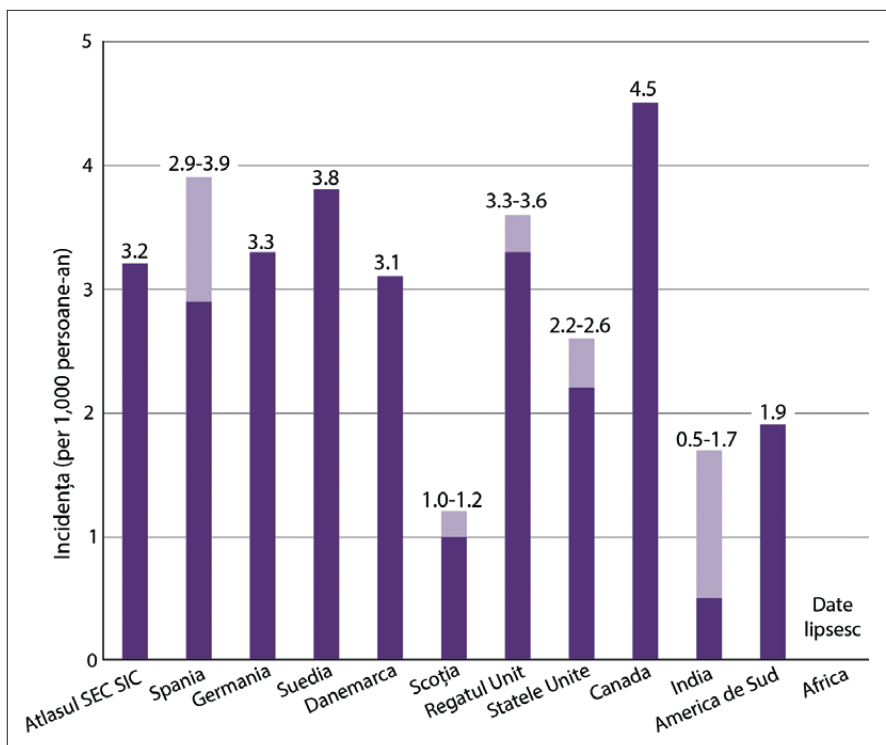


Figura 3.2. Incidența insuficienței cardiace la nivel mondial. HFA, Asociația pentru insuficiență cardiacă; Marea Britanie, Regatul Unit; SUA, Statele Unite

Incidența IC la bărbați se dublează cu fiecare creștere de vârstă de 10 ani după vârsta de 65 de ani, în timp ce la femei, pentru aceeași cohortă de vârstă, incidența se triplează. Bărbații au rate mai mari de patologie cardiacă și de IC decât femeile din întreaga lume. [1, 27]

3.3. Etiologie

IC este o boală plurifactorială. Cele mai frecvente patru boli responsabile pentru aproximativ 2/3 din cazurile de IC sunt: boala cardiacă ischemică, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), boala cardiacă hipertensivă și boala cardiacă reumatică. Țările cu venituri mai mari au rate mai mari de boli cardiace ischemice și de BPCO, iar cele cu venituri mai mici au rate mai mari de boli de cord hipertensiv, cardiomiopatie, boli cardiace reumatice și miocardită. [2, 3]

Orice afecțiune, care produce modificări structurale sau funcționale ale cordului, predispune la apariția IC (Tabelul 3.1). Deși etiologia IC la pacienții cu FE păstrată diferă de cea a IC la pacienții cu FE scăzută, între cauzele acestor două afecțiuni există un grad considerabil de suprapunere. În țările industria-

lizate, cardiopatia ischemică (CPI) a devenit cauza predominantă atât la genul masculin, cât și la cel feminin și este responsabilă pentru 60-75% din cazurile de IC. Incidența crește în țările în curs de dezvoltare, pe măsură ce se adoptă o dietă și un stil de viață mai occidental, iar îngrijirea medicală îmbunătățită scade povara infecțioasă în aceste țări (miocardita este adesea legată de infecție) [2].

Hipertensiunea arterială contribuie la dezvoltarea IC la 75% din pacienți, fiind o cauză importantă de IC la populațiile africane și afro-americane. Hipertensiunea arterială provoacă IC chiar și în absența CAD sau a bolii cardiace ischemice, inducând stres mecanic prin supraîncărcare crescută și modificări neurohormonale care cresc masa ventriculară. HTA este, de asemenea, puternic asociată cu alte comorbidități pentru dezvoltarea IC, iar tratarea agresivă a acesteia reduce incidența IC [2].

Cardiopatia reumaticală rămâne principala cauză de IC în Africa și în Asia, mai ales la persoane tinere. Este cauzată de un răspuns imun la streptococul de grup A și provoacă în principal stenoza mitrală și aortică.[4] Cea mai frecventă cauză generală a bolii valvulare este degenerarea legată de vârstă, iar valva aortică este cea mai frecvent afectată. Femeile sunt mai predispuse să sufere de boală reumatică a valvei mitrale sau de prolaps de valvă mitrală, în timp la bărbați prevalează afecțiunile valvei aortice, cum ar fi regurgitarea sau stenoza. Endocardita este, de asemenea, mai frecventă la bărbați.

Cardiomiopatia inflamatorie cel mai frecvent este cauzată de infecția virală. Alte cauze sunt infecțiile bacteriene, fungice sau protozoice, substanțele toxice sau medicamentoase precum și boli mediate imun. Boala Chagas este cauzată de *Trypanosoma cruzi*, care este endemică în America Latină, și provoacă frecvent miocardită, cardiomiopatie și IC. Alți agenți virali ai miocarditei și ai cardiomiopatiei inflamatorii pot fi adenovirusurile, enterovirusurile, virusul herpetic uman tip 6, virusul Epstein-Barr și citomegalovirusul. Virusurile pot activa, de asemenea, miocardita autoimună, inclusiv HIV, virusul hepatitei C, virusurile gripale A și B, coronavirusurile (inclusiv COVID-19). Atunci când sunt asociate cu IC, aceste afecțiuni tind să aibă un prognostic prost. [6]

Cardiomiopatiile infiltrative determină un model de cardiomiopatie restrictivă (similar cu varianta de cardiomiopatie restrictivă determinată genetic), care se remarcă prin funcția sistolică ventriculară normală, dar cu disfuncție diastolică și cu dinamică restrictivă de umplere a VS și a VD. [5, 7]

Amiloidoza cardiacă rezultă din depozitele de proteine pliate greșit în miocard; aceasta duce la separarea cardiomiocitelor, la toxicitate celulară și la rigiditatea țesuturilor. Pacienții sunt dependenți de preîncărcare și predispuși la hipotensiune arterială simptomatică. În prezent, tamifidis este singurul medicament care previne amiloidoza cardiacă, dar nu inversează depunerea de amiloid. Costul său ridicat, de asemenea, limitează utilizarea acestui medicament. [8]

Hemocromatoza cardiacă este prezentă la 15% până la 20% dintre pacienții cu hemocromatoză ereditară. Această afecțiune se prezintă inițial cu un model restrictiv, dar se dezvoltă în disfuncție sistolică biventriculară. [7] Pacienții cu cardiomiopatie restrictivă pot dezvolta hipotensiune arterială atunci când sunt tratați cu medicamente tradiționale pentru IC din cauza dependenței de preîncărcare, așa că trebuie să fie precauți pentru a evita hipoperfuzia sistemică. [9]

Takotsubo sau cardiomiopatia indusă de stres este o cauză subrecunoscută a IC care provoacă anomalii tranzitorii ale peretelui VS, fără o localizare într-un anumit teritoriu vascular. Sunt propuse mai multe mecanisme fiziopatologice, inclusiv vasospasmul coronarian, disfuncția microcirculatorie și activarea crescută a sistemului nervos simpatic. Această afecțiune este tratată cu medicamente tipice pentru IC cu adăugarea, în anumite situații clinice cu anomalii de mișcare a peretelui VS, de medicamente antitrombotice. Cazurile recunoscute au crescut semnificativ în timpul pandemiei de COVID-19. [10], [11].

Obezitatea este o cauză principală a IC la pacienții cu vârsta sub 40 de ani, conform „Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity” (studiul CHARM). Până la 10% din cazurile de IC sunt atribuite obezității. Pacienții cu obezitate au mai multe șanse de a avea IC cu FE păstrată, posibil secundară citokinelor produse de țesutul adipos, cum ar fi IL-1b, IL-8 și TNF α . De asemenea, țesutul adipos degradează peptidele natriuretice [13], [14], [15].

Tireotoxicoza este o cauză rară a IC, în ciuda inițierii unei stări circulatorii hiperdinamice. Acest lucru se poate explica parțial prin activarea axei renină-angiotensină-aldosteron, care determină retenția de sodiu și de apă, precum și reglarea creșterii agentului de stimulare a eritropoietinei, ambele provocând creșterea volumului sangvin. Tahicardia susținută, cu sau fără fibrilație atrială, poate provoca de asemenea IC [17].

Anemia reprezintă un factor asociat frecvent cu creșterea riscului de IC în multe țări în curs de dezvoltare. Pe măsură ce aceste țări înregistrează creșteri socioeconomice, epidemiologia IC devine similară cu cea din Europa de Vest și din America de Nord, iar CPI devine principala (și practic singura) cauză a IC.

Contribuția diabetului zaharat la dezvoltarea IC nu este complet înțeleasă, deși acesta accelerează progresarea aterosclerozei și este adeseori asociat cu hipertensiunea arterială.

În 20-30% din cazurile de IC cu FE scăzută, baza etiologică exactă nu se cunoaște, diagnosticul fiind desemnat ca cardiomiopatie nonischemică, dilatativă sau idiopatică (dacă nu a fost identificată cauza).

Cardiomiopatia este un grup eterogen de boli caracterizate prin ventricule mărite cu funcție afectată care nu sunt legate de cauze secundare, cum ar fi boala cardiacă ischemică, boala valvulară cardiacă, hipertensiunea arterială sau bolile

cardiace congenitale. Cele mai frecvente tipuri de cardiomiopatii sunt CMD, CMH, CMR, VS non compact, CAVD. [5] În plus față de IC, cardiomiopatia se poate prezenta ca aritmie sau ca moarte cardiacă subită, îngreunând și mai mult identificarea tulburărilor de bază. De aceea, și ar trebui luat în calcul istoricul familial detaliat de moarte subită cardiacă, în special la rudele de gradul I mai mari de 35 de ani. Multe dintre aceste afecțiuni au o bază genetică, de exemplu, peste 50 de gene contribuie numai la dezvoltarea cardiomiopatiei dilatative. Mulți factori negenetici de asemenea modifică simptomele clinice ale IC. Printre acești factori se numără DZ, expunerea la toxice sau sarcina, boala Fabry, o boală rară de stocare a glicogenului care poate provoca simptome de IC printr-un model de cardiomiopatie hipertrofică. [2, 5]

Cardiomiopatia peripartum este o cauză semnificativă a mortalității materne. În timpul sarcinii, debitul cardiac este crescut cu 20% până la 30% din cauza creșterii frecvenței cardiace și a volumului sangvin. IC poate fi rezultatul disfuncției sistolice a VS în timpul sarcinii târzii, postpartum sau până la câteva luni după naștere. Există probabil o componentă genetică de bază, mai frecventă la femeile cu vârsta maternă avansată, de rasă neagră și cu sarcini multifetale. Dacă sunt prezente anomalii de mișcare a peretelui VS, anticoagularea este esențială din cauza stării de hipercoagulare cauzată de sarcină. Recuperarea este variabilă în funcție de regiunea globală și se corelează invers cu EF redusă. [12]

Tahicardia și aritmia pot induce o stare de IC cu debit scăzut. Există de obicei dilatarea tuturor camerelor cardiace și conservarea sau subțierea grosimii peretelui biventricular, însoțite de modificări electrofiziologice, inclusiv durata prelungită și amplitudinea scăzută a potențialelor de acțiune în miocite. Toți acești factori induc răspunsul neurohormonal tipic care provoacă IC. Aceste modificări sunt adesea reversibile din cauza hibernării miocardice. [16]

Insuficiența cardiacă cu debit cardiac înalt poate fi asociată cu deficiența de tiamină, întâlnită în principal în rândul pacienților vârstnici, fără adăpost sau care consumă abuz alcool. Deficitul de tiamină determină scăderea producției de ATP cu acumularea de adenzină, care determină vasodilatație sistemică, ceea ce duce la scăderea rezistenței vasculare sistemice și la creșterea debitului cardiac, care favorizează slăbirea miocardului și scăderea FE. Utilizarea diureticelor poate provoca, de asemenea, pierderi urinare de tiamină, agravând și mai mult situația. [18], [19]

Alte cauze comune ale insuficienței cardiace cu debit înalt sunt obezitatea, bolile hepatice și șunturile arteriovenoase. Modificările fiziologice cauzale sunt scăderea postîncărcării (adică rezistența vasculară sistemică) și creșterea metabolismului care se pot prezenta adesea cu FE păstrată, congestie pulmonară, presiuni de umplere crescute și peptide natriuretice crescute. [20]

Tabelul 3.1. Factorii cauzali ai insuficienței cardiace (Ghidul SEC, 2016)

PATOLOGIA MIOCARDULUI		
Boală cardiacă ischemică	Cicatrice a miocardului/ sechele postinfarctice	
	Miocard <i>stunning</i> /hibernant	
	Boală a arterelor coronare epicardice	
	Microcirculație coronariană patologică	
	Disfuncție endotelială	
Leziune toxică	Abuz de substanțe stimulente	Alcool, cocaină, amfetamină, steroizi anabolici
	Metale grele	Cupru, fier, plumb, cobalt.
	Medicamente	Medicamente citostatice (de exemplu, antraciclone), imunomodulatoare (de exemplu, interferoni monoclonali, anticorpi precum trastuzumab, cetuximab), antidepressive, antiaritmice, nesteroidiene, antiinflamatoare, anestezice.
	Radiație	
Leziuni inflamatorii și mediate imun	Cauzat de infecție	Bacterii, ciuperci, protozoare, paraziți (boala Chagas), rickettsii, virusuri (HIV/SIDA).
	Nelegat de infecție	Miocardită limfocitară / cu celule gigantice, boli autoimune (de exemplu, boala Graves, artrită reumatoidă, boli ale țesutului conjunctiv, în principal lupus eritematos sistemic), hipersensibilitate și miocardita eozinofilică (Churg – Strauss).
Infiltrații	Legat de malignitate	Infiltrație și metastaze
	Nu are legătură cu malignitatea	Amiloidoză, sarcoidoză, hemocromatoză (fierul), bolile de depozitare a glicogenului (de exemplu, boala Pompe), boli de depozitare lizozomală (de exemplu, boala Fabry).
Tulburări metabolice	Hormonale	Patologia tiroidei, paratiroidei, acromegalie, deficiențe a hormonului de creștere, hipercolesterolemie, boala Conn, boala Addison, diabetul zaharat, sindromul metabolic, feocromocitomul, sarcină și peripartum.
	Nutriționale	Deficiențe de tiamină, L-carnitină, seleniu, fier, fosfați, calciu, malnutriție complexă (de exemplu, malignitate, SIDA, anorexie nervoasă), obezitate.
Patologii genetice	Diverse forme	Cardiomiopatie hipertrofică, dilatativă, ventricul stâng necompact, cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept, cardiomiopatie restrictivă, distrofii musculare și laminopatii.

CONDIȚII ANORMALE DE ÎNCĂRCARE		
Hipertensiune arterială		
Defecte valvulare și structurale ale miocardului	Dobândite	Afecțiuni ale valvei mitrale, aortice, tricuspidiene și pulmonare.
	Congenitale	Defecte ale septului atrial, ventriculare ș.a.
Patologia pericardului și a endomiocardului	Pericardice	Pericardită constrictivă Efuziune pericardică
	Endomiocardice	Sindrom hipereozinofilic, fibroză endomiocardială, fibroelastoza endocardială
Stări de debit crescut		Anemie severă, septicemie, tireotxicoză, boala Paget, fistulă arteriovenoasă, sarcină.
Supraîncărcare de volum		Insuficiență renală, supraîncărcare de lichid iatrogenă.
ARITMII		
Tahiaritmii		Aritmii atriale, ventriculare.
Bradiaritmii		Boala nodului sinusal, dereglări de conductibilitate.

3.4. Mecanisme fiziopatogenetice implicate în dezvoltarea insuficienței cardiace

IC reprezintă o boală progresivă inițiată după un eveniment-cheie (*index event*) care fie produce leziuni ale miocardului (cu pierdere consecutivă de miocite cardiace funcționale), fie perturbă capacitatea miocardului de a genera forță (afectând astfel contracția normală a inimii). Indiferent de natura evenimentelor cauzale, o proprietate comună a cărora este producerea, într-un fel sau altul, *scăderea capacității de pompă* a inimii. În majoritatea cazurilor, pacienții rămân asimptomatici sau prezintă doar simptome minime după diminuarea inițială a capacității de pompă a cordului sau simptomele apar numai după ce disfuncția cardiacă a fost prezentă un anumit timp.

Mecanisme compensatorii

Deși motivele exacte pentru care pacienții cu disfuncția VS rămân asimptomatici nu se cunosc cu certitudine, o explicație plauzibilă este că în prezența leziunilor cardiace și/sau a disfuncției VS sunt activate numeroase *mecanisme compensatorii* care susțin și modulează funcția VS timp de mai multe luni sau chiar ani.

Mecanismele compensatorii, identificate până la momentul actual, sunt (1) activarea *sistemului renină-angiotensină-aldosteron* (RSS) și a *sistemului nervos adrenergic*, responsabile pentru menținerea debitului cardiac prin creșterea retenției de sare și de apă (2), și a contractilității miocardice. În plus, crește secreția unor molecule vasodilatatoare precum peptidele natriuretice atrială și cerebrală (ANP și BNP), prostaglandinele (PGE₂ și PGI₂) și oxidului nitric (NO), care contracarează vasoconstricția periferică excesivă (*Figura 3.3*) [28]

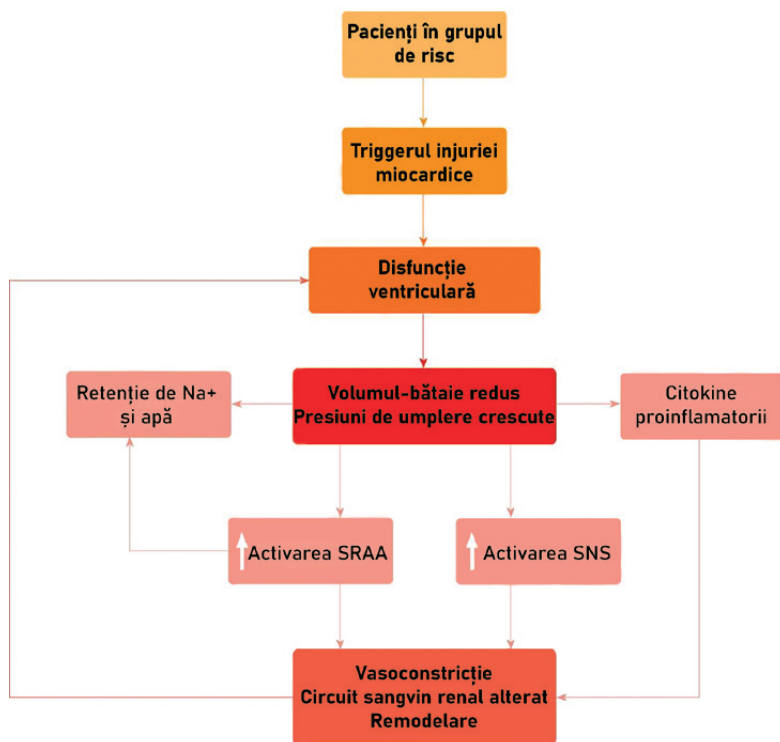


Figura 3.3. Mecanisme fiziopatologice ale insuficienței cardiace cronice.
RAAS – sistem renină-angiotensină-aldosteron; SNS – sistemul nervos simpatic

Fondul genetic, vârsta și factorii de mediu pot influența aceste mecanisme compensatorii, care au capacitatea de a modula funcția VS într-un anumit interval fiziologic/homeostatic, astfel încât capacitatea funcțională a pacientului este conservată sau se reduce doar în mică măsură. Însă la un moment dat apar simptome ale insuficienței cardiace, iar morbiditatea și mortalitatea cresc abrupt. Deși mecanismele precise, care sunt responsabile pentru această tranziție nu se cunosc, evoluția către IC simptomatică este însoțită de activarea crescută a *sistemelor neurohormonal, adrenergic și citokinetice*, cu producerea consecutivă a unor modificări adaptive miocardice denumite colectiv *remodelarea VS*.

Remodelarea VS

Remodelarea ventriculară se referă la modificările masei, volumului, formei și compoziției VS produse în urma proceselor de îmbătrânire sănătoasă, a unor leziuni cardiace și/sau în condiții anormale de încărcare hemodinamică (Figura 3.4). În stadiul A al insuficienței cardiace, VS este expus la creșterea tensiunii arteriale, la diabet, la obezitate, la lipsa de efort, ceea ce duce la creșterea raportului masă/volum VS (remodelare concentrică). În stadiul B al IC, procesele fiziopatologice activate în stadiul A continuă, iar remodelarea micro- și

macrostructurală a VS devin mai severe. În această etapă, pot fi individualizate două fenotipuri: FE păstrată și FE redusă. Acesta din urmă poate fi legat de un infarct miocardic ca o consecință a factorilor de risc descriși anterior, deși există și cazul fenotipului de ejeție redusă cu cardiomiopatie dilatativă neischemică care nu este menționată aici. [35]

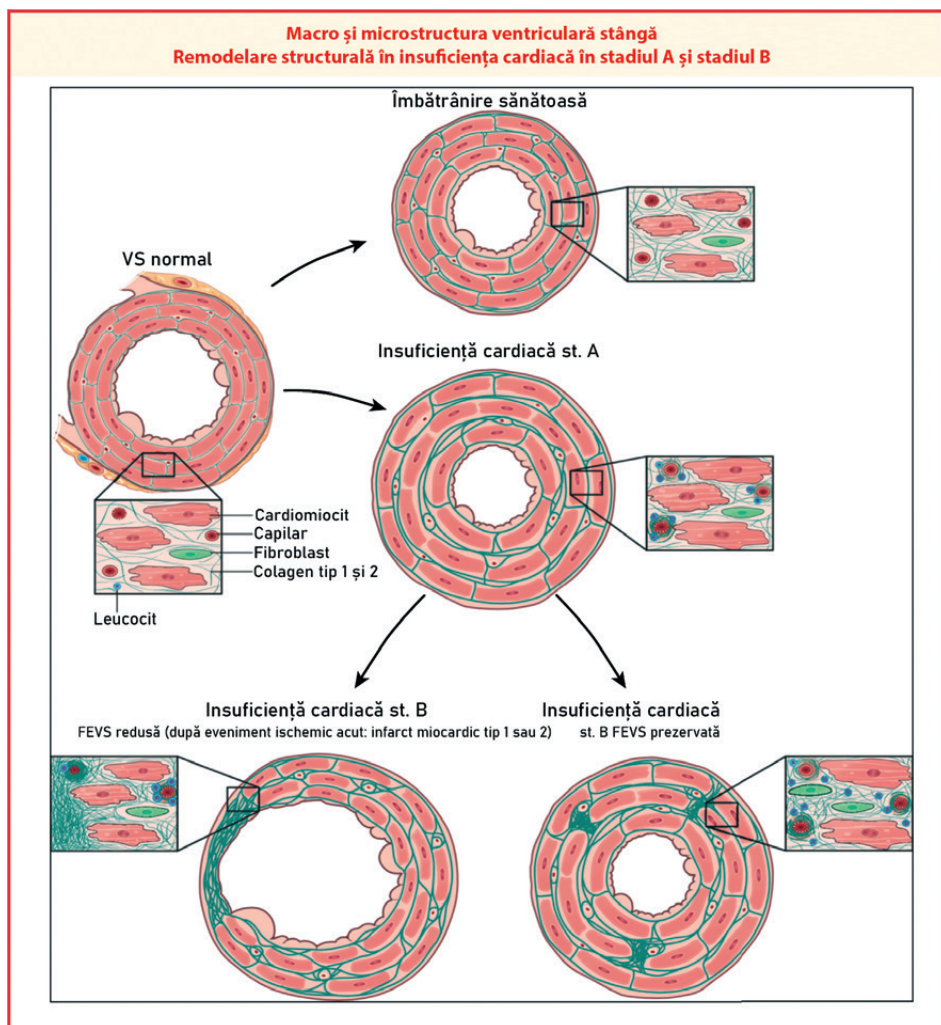


Figura 3.4. Remodelarea macro- și microstructurală a ventriculului stâng în îmbătrânirea sănătoasă: insuficiența cardiacă în stadiile A și B

Remodelarea VS apare și ca răspuns la o serie de evenimente complexe care se desfășoară la nivel celular și molecular. Acestea includ: (1) *hipertrofia miocitelor*; (2) *modificări ale proprietăților contractile ale miocitelor*; (3) *scăderea progresivă a numărului de miocite prin necroză, apoptoză și autofagie*;

(4) *desensibilizare β -adrenergică*; (5) *anomalii ale metabolismului și ale producției de energie la nivel miocardic*; (6) *reorganizarea matricei extracelulare*, cu dezagregarea colagenului organizat structural în jurul miocitelor și înlocuirea acestuia cu o matrice colagenică interstițială care nu asigură suport structural pentru miocite (*Figura 3.5A*) [29].

Stimuli biologici pentru aceste modificări profunde sunt distensia mecanică a miocitelor, neurohormonii circulanți (de exemplu, norepinefrină, angiotensină II), citokinele inflamatorii [de exemplu, factori de creștere tumorală (TNF)], alte peptide și factori de creștere (de exemplu, endotelină) și specii reactive de oxigen (de exemplu, superoxid, NO) (*Figura 3.5B*).

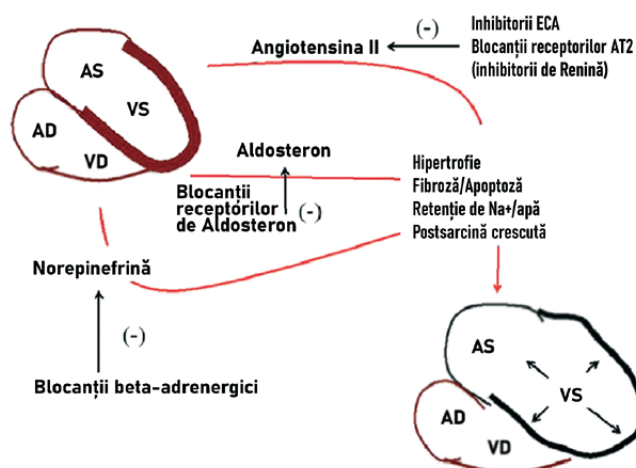


Figura 3.5A. Activarea neurohormonală și remodelarea ventriculară

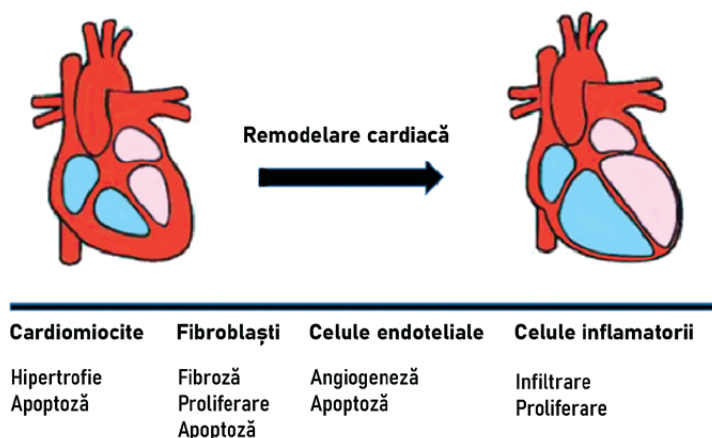


Figura 3.5B. Celule potențiale care participă în procesul de remodelare a VS

Remodelarea VS contribuie în mod independent la progresarea IC în virtutea dificultăților mecanice asociate cu modificările de geometrie ale VS remodelat. De exemplu, schimbarea formei VS de la elipsoidală în sferică, în cursul procesului de remodelare, determină mărirea stresului parietal de-a lungul meridianelor VS, fapt care creează un obstacol mecanic suplimentar pe care cordul insuficient trebuie să-l depășească.

În afară de creșterea volumului telediastolic al VS, pe măsură ce se dilată, perețele acestuia se subțiază. O a doua consecință importantă a creșterii sfericității ventriculului este îndepărtarea mușchilor papilari între ei și apariția incompetenței valvei mitrale cu insuficiență mitrală funcțională. În afara diminuării fluxului sangvin anterograd, insuficiența mitrală determină și agravarea supraîncărcării hemodinamice ventriculare. Considerate împreună, dificultățile mecanice asociate cu remodelarea VS duc la diminuarea debitului cardiac util, la accentuarea dilatației (distensiei) VS și creșterea supraîncărcării hemodinamice, toate aceste elemente fiind suficiente pentru a induce progresarea IC (*Figura 3.6*). [30]

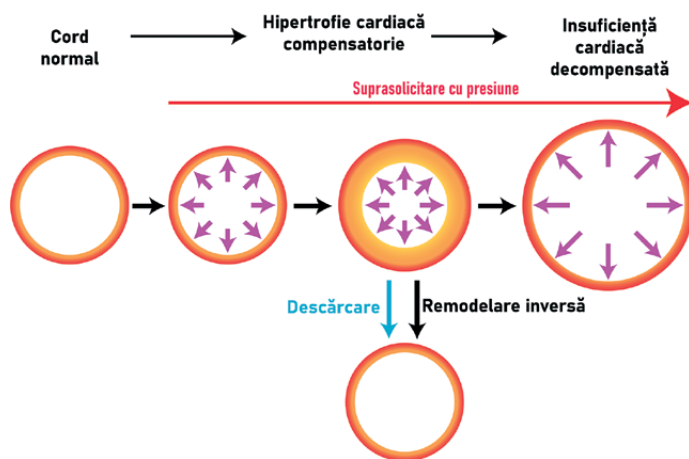


Figura 3.6. Modificări funcționale și structurale în remodelare cardiacă

Scăderea debitului cardiac stimulează sistemul neuroendocrin cu o eliberare de epinefrină, norepinefrină, endotelină-1 (ET-1) și vasopresină. Acești mediatori provoacă vasoconstricție, ceea ce duce la creșterea postîncărcării. Se atestă și o creștere a adenozin monofosfatului ciclic (cAMP), care determină o creștere a calciului citosolic în miocite. Corespunzător crește contractilitatea miocardică, prevenind în continuare relaxarea miocardică. Creșterea volumului postîncărcare și contractilitatea miocardică, cu relaxarea miocardică afectată, cresc necesarul de oxigen miocardic. Această nevoie paradoxală de creștere a debitului cardiac pentru a satisface cererea miocardică duce, în cele din urmă,

la moartea celulelor miocardice și la apoptoză. Pe măsură ce apoptoza continuă, o scădere a debitului cardiac cu o cerere crescută duce la un ciclu perpetuant de stimulare neurohumorală crescută și răspunsuri hemodinamice și miocardice maladaptative. [31]

Pierderea miocitelor scade FE (contractilitatea cardiacă), ceea ce duce la golirea incompletă a VS. Creșterea volumului și presiunii VS provoacă congestie pulmonară. [32]

Hipoperfuzia renală determină eliberarea hormonului antidiuretic (ADH), potențând în continuare retenția de sodiu și de apă. Creșterea presiunii venoase centrale și intraabdominale determină scăderea fluxului sangvin renal, scăderea suplimentară a RFG. IC decompensată se caracterizează prin vasoconstricție periferică și creșterea livrării preîncărcării la inima supraîncărcată. Peptidele natriuretice BNP și ANP secretate sunt inefficiente pentru contracararea excesului de retenție de sodiu și de apă [33].

Neprilizina este o enzimă care descompune mai mulți hormoni, inclusiv BNP, ANP și bradikinină; vizează mai multe terapii noi. Se utilizează întotdeauna împreună cu un blocant al receptorilor angiotensinei, deoarece crește nivelurile de angiotensină II, iar atunci când se administrează cu un IECA, provoacă angioedem semnificativ. [34]

Disfuncție sistolică și diastolică

Insuficiența cardiacă poate fi rezultatul disfuncției sistolice ventriculare stângi sau al disfuncției diastolice, deși ambele anomalii sunt adesea prezente împreună (*Figura 6A și 6B*).

Disfuncția sistolică

Insuficiența cardiacă sistolică rezultă din incapacitatea cordului de a expulza sângele în mod normal din cauza contracției ventriculare stângi deprimăte. Ventriculul stâng este dilatat, există pierdere de miocite și fibroză, ceea ce duce la reducerea FEVS. Numeroase afecțiuni pot provoca leziuni ale miocardului VS și pot duce la insuficiența cardiacă sistolică. Cea mai frecventă dintre aceste afecțiuni este boala coronariană aterosclerotică cu infarct miocardic și cu ischemie cardiacă cronică (*Figura 3.7A*). Alte cauze comune includ HTA, cardiomiopatie familială și idiopatică; miocardită virală; boala cardiacă valvulară, cum ar fi stenoza aortică, insuficiența aortică și insuficiența mitrală; cardiomiopatie peripartum; sindromul de balonare apical tranzitoriu (cardiomiopatie Takotsubo); cardiomiopatie ca urmare a chimioterapiei canceroase cardiotoxice. Cauze mai puțin frecvente sunt cardiomiopatia alcoolică, diabetică și cea observată la unii pacienți cu hipertiroidism sau cu obezitate severă (*Tabelul 3.2*). [36]

Tabelul 3.2. Cauze posibile ale insuficienței cardiace și mecanismele lor dominante

IC cu fracție de ejeție redusă ($\leq 40\%$)	
Boală coronariană • Infarct miocardic ^a • Ischemie miocardică ^a Suprasolicitare cronică de presiune • Hipertensiune arterială ^a • Stenoze valvulare ^a Suprasolicitare cronică de volum • Regurgitări valvulare • Șunturi intracardiace • Fistule arteriovenoase • Șunt cardiac (stânga-dreapta) • Șunt extracardiac	Cardiomiopatie dilatativă nonischemică • Afecțiuni familiale/ereditare • Boli infiltrative ^a • Leziuni induse de substanțe toxice/medicamente • Boli metabolice • Infecții virale • Boala Chagas Tulburări de ritm și frecvență • Bradiaritmii cronice • Tahiaritmii cronice
IC cu fracție de ejeție păstrată a VS (40-50%)	
Hipertofie patologică • Primară (cardiomiopatii hipertrofice) • Secundară (hipertensiune arterială) • Îmbătrânire	Cardiomiopatie restrictivă • Boli infiltrative (amiloidoză, sarcoidoză) • Boli de depozitare (hemocromatoză) • Fibroză • Afecțiuni endomiocardice
Boala cardiacă pulmonară	
Cord pulmonar Afecțiuni ale vaselor pulmonare	
Stări cu debit crescut	
Tulburări metabolice • Tireotxicoză • Tulburări nutriționale (beri-beri)	Stări asociate cu necesar sangvin tisular crescut • Șunt arteriovenos sistemic • Anemie cronică

^a Notă: Indică afecțiuni care pot cauza și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție a VS păstrată.

Disfuncția diastolică

Insuficiența cardiacă diastolică este cauzată de o reducere a complianței VS, ceea ce duce la umplerea diastolică afectată, o presiune diastolică mai mare a ventriculului stâng și o presiune crescută a capilarului pulmonar (PCWP). Relaxarea miocardică este un proces dependent de ATP, care este reglat prin captarea calciului din citoplasmă în reticulul sarcoplasmatic sub acțiunea Ca^{2+} – adenozin-trifosfatazei reticulului sarcoplasmatic și prin extruziunea calciului de către pompele sarcolemale. Dacă umplerea VS este întârziată din cauza diminuării complianței (de exemplu, din cauza hipertrofiei sau fibrozei), presiunile de umplere a VS vor rămâne în mod similar crescute la finalul diastolei. Presiunea de umplere telediastolică a VS crescută duce la mărirea presiunii pulmonare, fapt care contribuie la dispnee manifestată de pacienții cu disfuncție diastolică.

Insuficiența cardiacă diastolică mai este denumită insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată sau insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeecție normală. Disfuncția diastolică primară este de obicei observată la pacienții cu hipertensiune arterială și cu cardiomiopatie hipertrofică sau restrictivă (*Figura 3.7B*). Poate apărea și într-o varietate de alte tulburări clinice, cu o prevalență deosebit de ridicată la populația în vârstă. În Studiul Helsinki Aging, 51% dintre pacienții de 75-86 de ani aveau IC diastolică. [37]

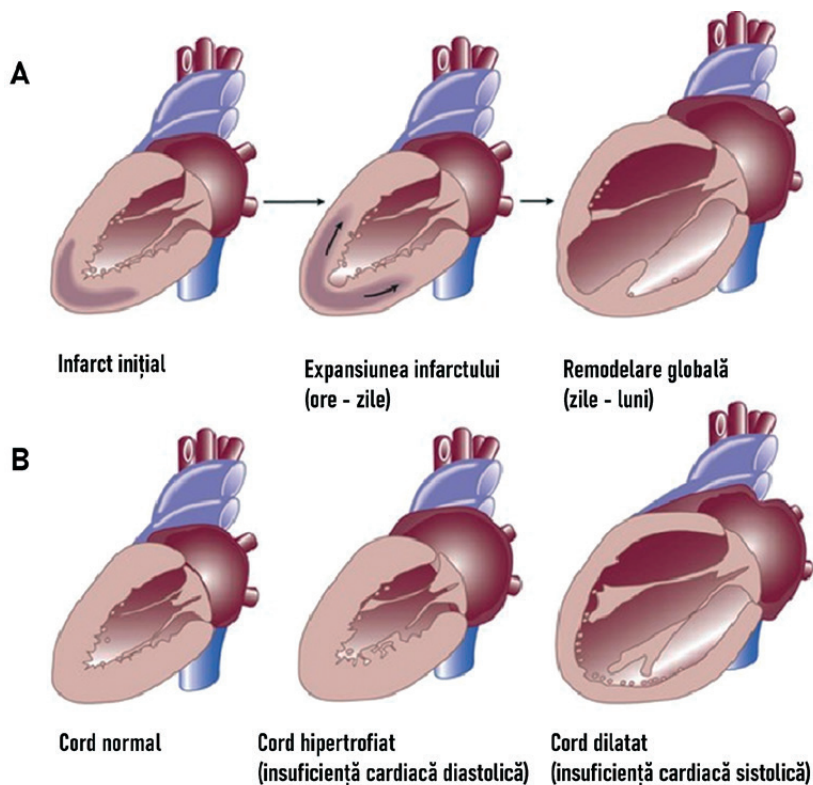


Figura 3.7. A – remodelarea ventriculului stâng după infarct miocardic acut, rezultând o dilatare a VS cu disfuncție sistolică globală;

B – remodelarea ventriculară în insuficiența cardiacă diastolică și sistolică.

Se observă diferențele în morfologia VS în insuficiența cardiacă diastolică versus insuficiența cardiacă sistolică.

Coexistența disfuncției sistolice și diastolice

Acum este clar recunoscut faptul că toți pacienții cu insuficiență cardiacă au anomalii atât în funcție de sistolă, cât și de diastolică. Diferențele semnificative între disfuncția sistolică și diastolică justifică separarea lor în două grupuri diferite. Caracteristicile IC sistolică și diastolică sunt expuse în *Tabelul 3.3* [98].

Tabelul 3.3. Caracteristicile IC sistolică și IC diastolică

Parametrii	Insuficiență cardiacă diastolică	Insuficiență cardiacă sistolică
Dimensiunea cavității VS	Normală sau scăzută	Crescută
Masa ventriculului stâng	Crescută	Crescută
Raport masă/cavitate	Crescut	Normal sau scăzut
Grosimea peretelui	Crescută	Scăzută
Stress telediastolic	Crescut	Crescut
Stress telesistolic	Normal	Crescut
Volum telediastolic	Normal	Crescut
Volum telesistolic	Normal sau scăzut	Crescut
Fracția de ejeție	Normală	Scăzută
Disincronism mecanic	Poate fi prezent	Poate fi prezent
Forma și geometria VS	De obicei rămâne neschimbată	Sferică

Nu există nicio îndoială că o FE păstrată nu indică neapărat prezența unei contractilități normale miocardice sau chiar ventriculare. [37]

Clasificarea insuficienței cardiace cronice

Clasificarea NYHA și a ACC/AHA

În 1928, clasificarea funcțională *New York Heart Association* (NYHA) a fost propusă pentru a diferenția severitatea insuficienței cardiace pe baza simptomelor. În acest sistem, severitatea variază de la fără limitare a activității funcționale (Clasa I), limitare ușoară a activității funcționale (Clasa II), limitare marcată a activității funcționale (Clasa III) până la prezența simptomelor în repaus (Clasa IV) (Tabelul 3.4). Deși util pentru a caracteriza afectarea funcțională a unui pacient în orice moment și pentru a oferi un indice care se coreleze cu prognosticul, sistemul este limitat de potențialul ca clasa unui pacient fie să se agraveze, fie să se îmbunătățească rapid ca răspuns la exacerbările acute sau la tratamente (Figura 3.7).

Clasificarea funcțională NYHA este un predictor independent al mortalității și este utilizat pe scară largă în practica clinică [28].

Tabelul 3.4. Clasificarea NYHA a IC (New York Heart Association)

Capacitate funcțională	Evaluare obiectivă
Clasa I	Pacienți cu boală cardiacă, dar fără limitare a activității fizice. Efortul fizic obișnuit nu produce oboseală exagerată, palpitații, dispnee sau durere anginoasă.

Clasa II	Pacienți cu boală cardiacă ce determină limitare ușoară a activității fizice. Se simt confortabil în repaus. Efortul fizic obișnuit produce oboseală, palpitații, dispnee sau durere anginoasă.
Clasa III	Pacienți cu boală cardiacă ce determină limitare marcată a activității fizice. Se simt confortabil în repaus. Efortul fizic de intensitate mai mică decât în mod obișnuit produce oboseală, palpitații, dispnee sau durere anginoasă.
Clasa IV	Pacienți cu boală care nu le permite desfășurarea niciunei activități fizice fără disconfort. Simptomele de insuficiență cardiacă sau sindromul anginos pot fi prezente chiar și în repaus. Disconfortul se accentuează când pacientul încearcă să efectueze un efort fizic.

În timp ce clasa funcțională NYHA poate crește și scădea, etapele ACCF/AHA (A–D) pot avansa, de obicei, cu o insuficiență cardiacă structurală și funcțională mai mare (*Figura 3.7A*)

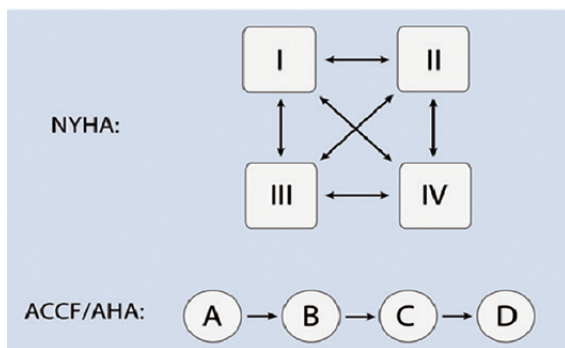


Fig. 3.7A. Stadiile ACC/AHA ale insuficienței cardiace în comparație cu clasificarea NYHA

Pentru a aborda parțial acest potențial de fluctuație în clasificarea pacienților NYHA, în 2001, American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association (ACCF/AHA) a publicat o stadializare cu patru componente a insuficienței cardiace, în care progresarea are loc într-o singură direcție, cuprinzând factorii de risc (etapa A), până la boala cardiacă în stadiu terminal (Stadiul D). Această clasificare a fost actualizată în 2013 (*Tabelul 3.5*).

Tabelul 3.5. Clasificarea insuficienței cardiace cronice după stadii (ACCF/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association)

Stadiul A	Risc pentru apariția IC (prezența factorilor de risc de exemplu, HTA, DZ, administrare de droguri cardiotoxice). Fără modificări structurale cardiace ale miocardului, ale pericardului sau ale valvelor. Fără semne sau simptome de IC
Stadiul B	Prezintă modificări structurale cardiace compatibile cu apariția IC (de exemplu, HVS, dilatări cardiace, valvulopatii asimptomatice). Fără semne sau simptome de IC.

Stadiul C	IC simptomatică (în prezent sau anterior) ca urmare a unor modificări structurale cardiace.
Stadiul D	Modificări structurale cardiace avansate asociate cu simptome severe de IC în repaus în pofida tratamentului optim.

Clasa funcțională anterioară NYHA (*New York Heart Association*), bazată exclusiv pe simptome, poate descrie și starea funcțională actuală a unui pacient în stadiile de la B până la D, mai ales în stadiul C. Totuși, oricare dintre cele trei clasei simptomatice NYHA (clasa II, III sau IV) poate să apară, să fie rezolvată și să reapară în mod repetat (*Figura 3.7B*).

ACC/AHA:

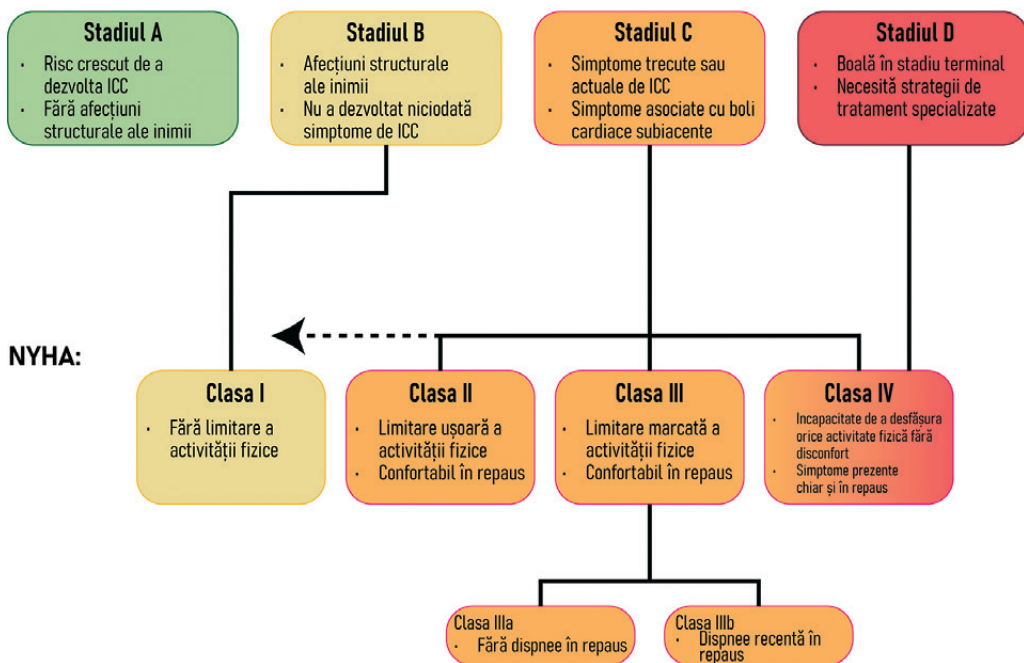


Figura 3.7B. Stadiile ACC/AHA ale IC în comparație cu clasificarea NYHA. Cu tratament, un pacient cu insuficiență cardiacă poate deveni asimptomatic, dar va rămâne în stadiul C

Stadiul B este definit ca dezvoltarea unei boli cardiace structurale la pacienții care nu manifestă niciodată simptome sau semne de insuficiență cardiacă. Majoritatea pacienților cu un diagnostic de insuficiență cardiacă cu simptome anterioare sau actuale sunt considerați ca stadiul C. Aproximativ 1% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă au progresat într-un stadiu avansat D.

Clasificarea insuficienței cardiace în funcție de fracția de ejeecție

Fracția de ejeecție (FE), măsură a procentului de sânge pompat pe contracție din ventriculul stâng, este folosit pentru a diferenția două cele mai comune tipuri de IC. În ghidul SEC din 2021, sunt evidențiate două fenotipuri distincte de IC pe baza măsurării fracției de ejeecție a ventriculului stâng (*Tabelul 3.6*) (FEVS).

Tabelul 3.6. Definiția insuficienței cardiace după fracția de ejeecție a VS, ghidul SEC (2021) [39]

Tipul IC		IC cu FE redusă HfrEF	IC cu FE ușor redușă HFmrEF	IC cu FE păstrată
Criterii	1.	Simptome ± semne	Simptome ± semne	Simptome ± semne
	2.	FEVS ≤ 40%	FEVS 41-49%	FEVS ≥ 50%
	3.	-	-	Dovezi obiective de anormalități structurale și/sau funcționale cardiace confirmate prin prezența disfuncției diastolice a VS /creșterea presiunii de umplere a VS, inclusiv creșterea peptidelor natriuretice

Semnele și/sau simptomele clinice de IC pot lipsi la pacienții cu IC în stadiile timpurii și FE păstrată sau la unii pacienți tratați cu diuretice.

Caracteristici demografice și clinice. Comorbidități asociate cu IC

Caracteristicile demografice și clinice ale IC diferă considerabil între categoriile de IC bazate pe FEVS (*Tabelul 3.7*). Printre pacienții cu IC cu FE păstrată, comparativ cu IC cu FE redusă, prevalează persoanele mai în vârstă, de gen feminin, cu hipertensiune arterială, cu obezitate, FA (32%) și anemie (40%) și care suferă mai des de comorbidități, cum ar fi boala cronică de rinichi (30%), boala pulmonară cronică (14%), boala valvulară, cancer. În IC cu FE redusă, principalul determinant este boala coronariană [76]. DZ este foarte răspândit la pacienții cu IC de toate trei fenotipuri, adică ~30% [92], iar pacienții cu IC cu FE păstrată au mai rar hiperlipidemie, boală arterială periferică și boală cerebrovasculară [86].

În două studii din registrul ESC-HF-LT cu date ecocardiografice privind FEVS și bolile valvulare moderate până la severe, IC cu FE păstrată părea să fie diferită de IC cu FE redusă ușor și IC cu FE redusă, regurgitarea tricuspidiană izolată și stenoza aortică fiind mai frecvente în IC cu FE păstrată, insuficiența mitrală mai răspândită la pacienți cu FE redusă și insuficiența aortică având o distribuție similară în toate categoriile de IC [77].

Tabelul 3.7. Caracteristicile și prognosticul IC cu FE redusă, IC cu FE ușor redusă și IC cu FE păstrată

	ICFEr	ICFEmr	ICFEp
Caracteristici			
Vârsta	↑	↑↑	↑↑↑
Femei	↓↓	↓	↑
Boala ischemică a cordului	↑↑↑	↑↑↑	↑
FiA	↑	↑↑	↑↑↑
Hipertensiune	↑	↑↑	↑↑↑
Diabet	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Boala cronică renală	↑↑	↑↑	↑↑↑
Nivelul peptidului natriuretic	↑↑↑	↑	↑
Boala valvulară cardiacă			
Regurgitare mitrală	↑↑↑	↑↑	↑
Regurgitare tricuspida	↑	↑	↑↑
Stenoza aortică	↑	↑	↑↑
Regurgitare aortică	↑	↑	↑

În ceea ce privește datele demografice, s-a raportat că persoanele de rasă neagră sunt mai puțin susceptibile de a avea FE păstrată, în comparație cu persoanele de rasă albă [84]. Pacienții cu IC cu FE păstrată fumează mai puțin, dar beau alcool mai des decât pacienții cu IC cu FE redusă [85].

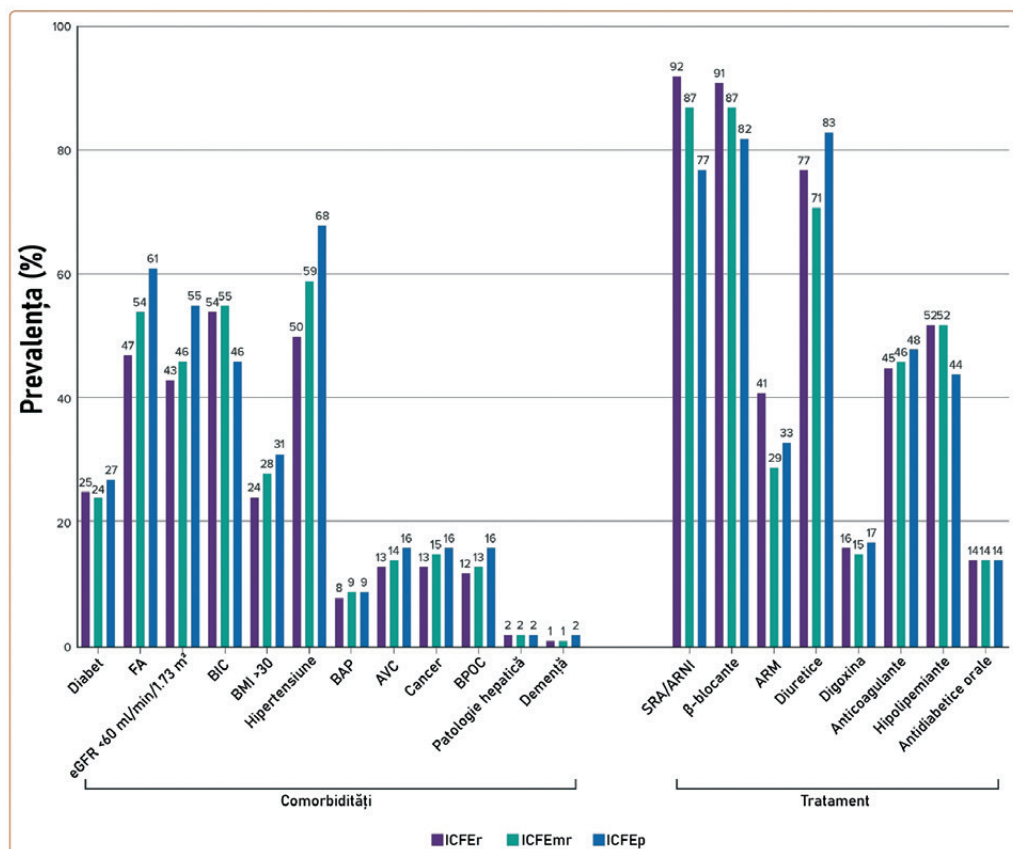
Prevalența diferitor comorbidități și a tratamentelor IC și non-IC în rândul pacienților cu IC stratificată prin FEVS este prezentată în *Figura 3.8* [87].

3.5. Diagnosticul și managementul insuficienței cardiace cronice

Tabloul clinic

Simptomele și semnele nu au suficientă acuratețe pentru a fi utilizate singure la stabilirea diagnosticului de IC. Simptomele principale ale IC sunt *fatigabilitatea și dispneea*.

Deși în mod tradițional fatigabilitatea a fost atribuită debitului cardiac scăzut, probabil că la apariția acestui simptom contribuie și anomaliile musculaturii scheletice, precum și alte comorbidități noncardiace (de exemplu, anemie). În stadiile incipiente ale IC, dispneea apare doar în cursul efortului; însă, pe măsură ce boala progresează, dispneea se instalează la activități tot mai ușoare și, în final, este prezentă chiar și în repaus. Originea dispneei în IC este cel mai probabil multifactorială. Cel mai important mecanism este congestia pulmonară cu acumulare de fluid la nivel interstițial sau intraalveolar, fapt care activează receptorii J juxtacapilari, iar aceștia, la rândul lor, induc respirația rapidă



BPOC - Bronhopneumopatie obstructivă cronică, eGFR - rata filtrării glomerulare estimată, IC - Insuficiență cardiacă, ICFEmr - IC cu FE moderat redusă, ICFEp - IC cu FE prezervată, ICFEr - IC cu FE redusă, BIC - boala ischemică cardiacă, ARM - antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi, BAP - boala arterelor periferice, SRA/ARNI - inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron/inhibitori ai receptorilor de neprilizină ai angiotensinei

Figura 3.8. Distribuția principalelor comorbidități cardiovasculare și noncardiovasculare, și a tratamentelor pentru insuficiență cardiacă și noninsuficiență cardiacă în spectrul FE

și superficială caracteristică pentru dispneea de origine cardiacă. Alți factori care contribuie la dispneea de efort sunt: diminuarea complianței pulmonare, creșterea rezistenței în căile respiratorii, oboseala mușchilor respiratori și/sau a diafragmei și anemia. Este posibil ca dispneea să apară mai rar după debutul insuficienței ventriculare drepte (VD) și al insuficienței tricuspidiene.

Tabelul 3.8. Simptome și semne tipice ale insuficienței cardiace [39]

Simptome	Semne
Tipice	Mai specifice
Dificultăți de respirație (dispnee) Ortopnee Dispnee paroxistică nocturnă Toleranță redusă la efort Fatigabilitate, oboseală, timp crescut de recuperare după efort Umflarea gleznelor	Presiune venoasă jugulară crescută Reflux hepatojugular Zgomot III cardiac (galop) Șoc apexian deplasat lateral
Mai puțin tipice	Mai puțin specifice
Tuse nocturnă Wheezing Senzație de balonare Pierderea poftei de mâncare Confuzie (mai ales la vârstnici) Depresie Palpitații Amețeală Sincopă Bendopneea	Creștere în greutate (>2 kg/săptămână) Scădere în greutate (în IC avansată) Topirea țesuturilor (cașexie) Suflu cardiac Edem periferic (glezna, sacral, scrotal) Raluri crepitante pulmonare Revărsat pleural Tahicardie Puls neregulat Tahipnee Respirația Cheyne-Stokes Hepatomegalie Ascită Extremități reci Oliguria Presiunea pulsului scăzută

Ortopneea, definită ca dispnee apărută în decubit dorsal, reprezintă de obicei o manifestare care apare mai tardiv decât dispneea de efort în cursul evoluției IC. Aceasta reprezintă consecința redistribuirii fluidului din circulația centrală, cu creșterea consecutivă a presiunii în capilarele pulmonare. Ortopneea se ameliorează în general prin trecerea în șezut sau prin dormit pe mai multe perne. Deși este un simptom relativ specific al IC, aceasta poate apărea și la pacienții cu obezitate abdominală sau cu ascită, precum și la persoane cu boli pulmonare în cazul cărora mecanica ventilatorie este mai bună în șezut.

Dispneea paroxistică nocturnă (DPN) desemnează episoadele acute de dispnee severă și tuse care apar în general noaptea și trezesc pacientul din somn, de obicei la 1-3 ore după culcare. DPN se manifestă prin tuse sau wheezing (posibil din cauza presiunii crescute în arterele bronșice, care determină comprimarea căilor respiratorii), precum și prin edem pulmonar interstițial care produce creșterea presiunii în căile respiratorii. În timp ce ortopneea poate fi ameliorată prin adoptarea poziției în șezut la marginea patului, cu picioarele

în poziție declivă, pacienții cu DPN prezintă adeseori tuse și wheezing persistente chiar și după ce s-au ridicat.

Tusea nocturnă reprezintă o manifestare frecventă a acestui proces și este un simptom al IC trecut frecvent cu vederea.

Astmul cardiac este strâns înrudit cu DPN și se caracterizează prin wheezing secundar bronhospasmului; trebuie diferențiat de astmul primar și de cauzele pulmonare de wheezing.

Respirația Cheyne-Stokes, numită și respirație periodică sau respirație ciliară, apare frecvent în formele avansate de IC și, de obicei, se asociază cu un debit cardiac scăzut. Această respirație este cauzată de diminuarea sensibilității centrului respirator la P_{CO_2} arterială. În faza de apnee, P_{CO_2} arterială scade, iar P_{CO_2} arterială crește. Aceste modificări ale conținutului arterial de gaze stimulează centrul respirator, ceea ce duce la hiperventilație și la hipocapnie, urmată de recurența apneei. Respirația Cheyne-Stokes poate fi percepută de pacient sau de familia acestuia ca dispnee severă sau oprire temporară a respirației.

Alte simptome. Pacienții cu IC pot prezenta și simptome gastrointestinale. Anorexia, greața și sațietatea precoce, asociate cu durere abdominală și senzație de plenitudine, sunt acuze frecvente care ar putea fi secundare edemului parietal intestinal și/sau congestiei hepatice. Congestia ficatului și distensia capsulei hepatice pot induce durere în cadranul abdominal superior drept. La pacienți cu IC severă, mai ales vârstnici cu arterioscleroză cerebrală și perfuzie cerebrală scăzută, pot fi observate uneori simptome neurologice precum confuzie, dezorientare, tulburări ale somnului și ale stării de dispoziție. Nicturia este frecventă și poate contribui la insomnie.

Examenul fizic

Examinarea clinică atentă este întotdeauna indicată în cadrul evaluării pacienților cu IC. Obiectivul examinării este identificarea cauzei IC, precum și evaluarea severității sindromului. Alte obiective importante ale examinării fizice sunt obținerea de informații suplimentare despre profilul hemodinamic și răspunsul la tratament, precum și determinarea prognosticului.

Inspekția generală în IC ușoară sau moderată. Tabloul clinic este normal în repaus, cu excepția faptului că pacientul se simte inconfortabil când stă culcat mai mult decât câteva minute. În formele mai severe de IC, pacientul respiră dificil și uneori nu își poate termina propozițiile din cauza dispneei. Tensiunea arterială sistolică este normală sau ridicată în IC precoce, dar în general este scăzută în IC avansată din cauza disfuncției severe a VS. Presiunea pulsului scade din cauza diminuării volumului bătaie. Tahicardia sinusală este un semn nespecific cauzat de accentuarea activității adrenergice. Vasoconstricția periferică produce extremități reci, cianoză a buzelor, a paturilor unghiale și este cauzată de activitatea adrenergică excesivă.

Examinarea venelor jugulare permite estimarea presiunii atriale drepte. Presiunea venoasă jugulară se evaluează cel mai bine în poziția pacientului în decubit dorsal, înclinat la 45° și se cuantifică în centimetri de apă (valoarea normală este ≤ 8 cm); se măsoară înălțimea în centimetri a coloanei de sânge venos vizibilă deasupra unghiului sternal și la valoarea obținută se adaugă 5 cm. În stadiile precoce ale IC, presiunea venoasă este normală în repaus, dar crește până la valori anormale după aplicarea de presiune susținută (~aproximativ un minut) la nivel abdominal (reflux abdomenogugular pozitiv). Undele v gigantice indică prezența regurgitației tricuspidiene.

Examinarea pulmonară

Ralurile pulmonare (crepitațiile) sunt consecința transsudării de fluid din spațiul intravascular în alveole. La pacienții cu edem pulmonar, ralurile se auscultă la nivelul ambelor câmpuri pulmonare și sunt însoțite de wheezing expirator (astm cardiac). Când sunt prezente la persoane fără afecțiuni pulmonare, ralurile sunt specifice pentru IC. Este important de avut în vedere că ralurile sunt frecvent absente la pacienții cu IC cronică – inclusiv când presiunile de umplere ale VS sunt crescute – din cauza creșterii drenajului limfatic al fluidului alveolar. Efuziunile pleurale apar din cauza creșterii presiunii în capilarele pleurale, cu transsudarea consecutivă a fluidului în cavitățile pleurale. Deoarece venele pleurale drenează atât în circulația sistemică, cât și în cea pulmonară, efuziunile pleurale apar cel mai frecvent în caz de insuficiență biventriculară. Deși revărsatele pleurale sunt adeseori bilaterale în IC, atunci când sunt unilaterale apar mai frecvent pe partea dreaptă.

Examinarea cardiacă

Examinarea cordului – deși este esențială – adeseori nu oferă informații utile despre severitatea IC. În caz de cardiomegalie, punctul de impuls maxim (PIM) apare deplasat mai jos de spațiul intercostal V și/sau lateral de linia medioclaviculară, fiind palpabil la nivelul a două spații intercostale. Hipertrofia severă de VS produce un impuls apical susținut. La unii pacienți, zgomotul cardiac trei (S_3) este auzibil și palpabil la nivelul apexului. Pacienții cu dilatație sau cu hipertrofie ventriculară dreaptă pot avea impuls parasternal stâng prelungit, prezent pe toată durata sistolei. Zgomotul trei (sau *galopul protodiastolic*) este prezent, de cele mai multe ori, la pacienții cu supraîncărcare de volum, care au tahicardie și tahipnee, și adeseori indică disfuncție hemodinamică severă. Zgomotul cardiac patru (S_4) nu este un indicator specific de IC, dar de obicei este prezent la pacienți cu disfuncție diastolică. Suflurile de insuficiență mitrală și de insuficiență tricuspidiană sunt frecvent prezente la pacienți cu IC avansată.

Abdomenul și extremitățile

Hepatomegalia este un semn important la pacienții cu IC. Când aceasta este prezentă, ficatul mărit este adeseori sensibil și poate pulsa în cursul sistolei, dacă

există insuficiență tricuspidiană. Ascita – un semn tardiv – apare din cauza creșterii presiunii în venele hepatice și în venele care drenează peritoneul. Icterul, de asemenea un semn tardiv în IC, este consecința disfuncției hepatice, secundare congestiei hepatice și hipoxiei hepatocelulare, și se asociază cu creșterea bilirubinei directe și indirecte.

Edemul periferic este o manifestare reprezentativă a IC, însă reprezintă un semn nespecific și de obicei este absent la pacienții tratați cu diuretice. La pacienții cu IC, acesta este de obicei simetric și localizat în zonele declive (predominant la nivelul gleznelor și în regiunea pretibială la pacienții în ambulatoriu), iar la presiune digitală lasă godeu. În cazul persoanelor imobilizate la pat, edemul se localizează în regiunea sacrală (*edem presacral*) și la nivelul scrotului. Edemul persistent poate fi asociat cu indurație cutanată și cu modificări de pigmentare ale tegumentelor.

În formele cronice severe de IC poate apărea *scădere ponderală marcată și cașexie*. Deși mecanismul cașexiei nu a fost înțeles în totalitate, acesta este foarte probabil multifactorial și include creșterea ratei metabolice de repaus; anorexie, greață și vărsături din cauza hepatomegaliei congestive și a plinitudinii abdominale; creșterea concentrațiilor circulante de citokine (de exemplu, TNF); perturbarea absorbției intestinale din cauza congestiei venelor intestinale. Când este prezentă, cașexia reprezintă un factor de prognostic negativ

Pacienții cu IC pot acuza o gamă largă de simptome, cele mai frecvente sunt enumerate în Tabelul 3.8. Deși niciuna dintre acestea nu este complet sensibilă sau specifică pentru identificarea prezenței congestiei severe (Tabelul 3.9), unele sunt mai fiabile decât altele pentru această indicație.

Tabelul 3.9. Sensibilitatea și specificitatea istoricului și a examenului fizic pentru diagnosticarea presiunilor de umplere crescute la pacienții cu insuficiență cardiacă [38]

Based on data from Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, et al: Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial.

Circ Heart Fail 1:170, 2008

Caracteristica	Frecvența	Sensibilitate	Specificitate
Raluri (auscultate peste $\geq 1/3$ de câmp pulmonar)	26/192	15	89
S3	123/192	62	32
Ascită (moderată/masivă)	31/192	21	92
Edem ($\geq 2+$)	73/192	41	66
Ortopnee (necesită ≥ 2 perne)	157/192	86	25
Hepatomegalie (marginea hepatică palpabilă la >4 degete sub rebordul costal)	23/191	15	93
Reflux hepatojugular	147/186	83	27
PVJ ≥ 12 mmHg	101/186	65	64
PVJ < 8 mmHg	18/186	4.3	81

Diagnosticul pozitiv în insuficiență cardiacă

Diagnosticul de IC este relativ ușor când pacientul prezintă semnele și simptomele clasice ale bolii, însă acestea nu au specificitate și nici sensibilitate pentru această boală (*Tabelul 3.8*). De aceea, un element-cheie în stabilirea diagnosticului este existența unui indice înalt de suspiciune, în special la pacienții cu risc înalt (*Figura 3.9*). Când acești pacienți prezintă semne sau simptome de IC se recomandă efectuarea unor investigații de laborator adiționale (*Tabelul 3.10*).

Tabelul 3.10. Teste de diagnostic recomandate la toți pacienții cu suspiciune de IC

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
BNP/NT-proBNP ^c	I	B
ECG 12-derivații	I	C
Ecocardiografia transtoracică	I	C
Radiografia toracică (raze X)	I	C
Teste de sânge de rutină pentru comorbidități, inclusiv hemoleucograma completă, uree și electroliți, funcția tiroidiană, glucoza a jeun și HbA _{1c} . lipidele, starea fierului (TSAT și feritina)	I	C
<i>BNP = peptidul natriuretic de tip B; ECG = electrocardiograma;</i> <i>HbA_{1c} = hemoglobina glicată; NT-proBNP = peptidul natriuretic de tip pro-B N-terminal;</i> <i>TSAT = saturația transferinei.</i> ^a Clasă de recomandare. ^b Nivel de evidență.		

3.6. Investigații de laborator de rutină

La pacienții cu IC debutată recent, precum și la cei cu IC cronică și decompensată acută, se recomandă efectuarea hemoleucogramei și dozarea electroliților, a azotului sangvin, creatininei serice și a enzimelor hepatice, precum și realizarea unui sumar de urină. La pacienți selectați se recomandă investigații pentru a depista diabetul zaharat (glicemia după repaus alimentar sau efectuarea unui test de toleranță la glucoză), dislipidemia (dozarea lipidelor sangvine după repaus alimentar) și anomalii tiroidiene (dozarea hormonului stimulator tiroidian).

Biomarkeri

Nivelurile circulante de peptide natriuretice reprezintă instrumente adjuvante utile pentru diagnosticarea pacienților cu IC. Atât peptida natriuretică de tip B (BNP), cât și pro-BNP N terminală – substanțe eliberate de celulele cordului insuficient – reprezintă markeri relativ sensibili pentru prezența IC cu FE scăzută și cu FE păstrată. Însă este important de avut în vedere că nivelurile de peptide

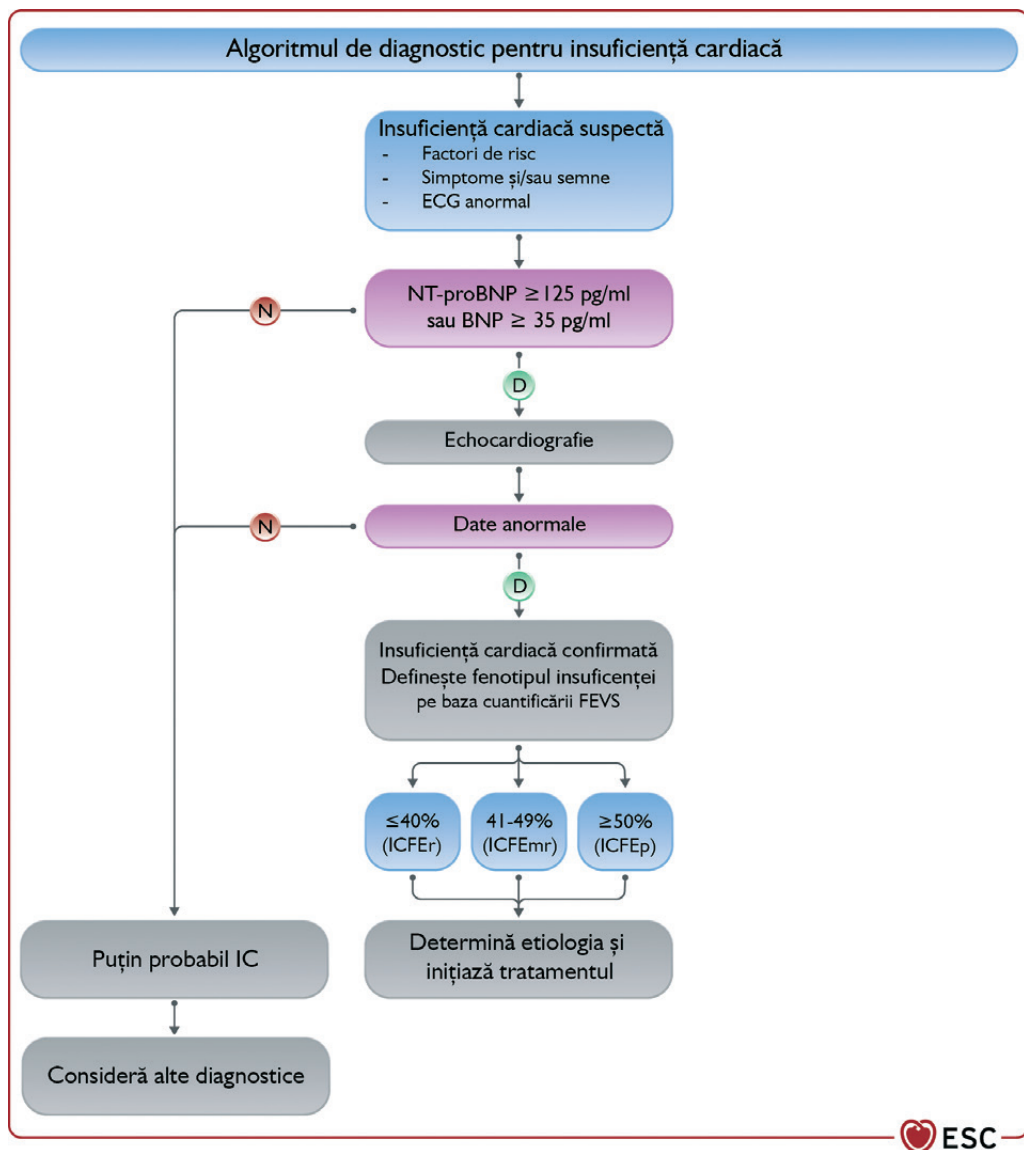


Figura 3.9. Algoritmul de diagnostic pentru insuficiență cardiacă.

IC – insuficiență cardiacă; BNP – peptid natriuretic de tip B; ECG = electrocardiogramă; IC-FEur – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă; IC-FEP – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; IC-FER – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; FEVS – fracția de ejeție a ventriculului stâng; NT-proBNP – peptid natriuretic tip pro-B azot-terminal. Rezultatele ecocardiografice anormale sunt descrise mai detaliat în secțiunile respective referitoare la IC-FER (secțiunea 5), IC-FEur (secțiunea 7) și IC-FEP (secțiunea 8). *European J of Heart Fail*, Volume: 24, Issue: 1, Pages: 4-131, First published: 27 January 2022, DOI: (10.1002/ehf.2333)

natriuretice cresc odată cu vârsta și, în caz de disfuncție renală, sunt mai mari la femei și pot fi crescute în IC dreaptă, indiferent de etiologia acesteia.

Concentrațiile pot fi în mod fals scăzute la pacienții cu obezitate și uneori se normalizează la pacienții care primesc tratament adecvat. Concentrația normală a peptidelor natriuretice la un pacient netratat este extrem de utilă pentru excluderea diagnosticului de IC.

Alți biomarkeri – precum troponinele T și I, proteina C reactivă, receptorii pentru TNF și acidul uric – pot fi crescuți în caz de IC și oferă informații prognostice importante.

Dozările repetate ale unuia sau ale mai multor biomarkeri ar putea în viitor să contribuie la ghidarea terapiei pentru IC, însă la momentul actual nu sunt recomandate în acest scop.

Electrocardiograma (ECG)

Efectuarea unei evaluări ECG cu 12 derivații este indicată de rutină (*Figura 3.10*). ECG este foarte importantă, deoarece permite evaluarea ritmului cardiac, determinarea prezenței hipertrofiei VS sau a unui IM vechi (prezența sau absența undelor Q), precum și determinarea duratei complexului QRS pentru a stabili dacă pacientul evaluat ar putea obține beneficii dacă s-ar efectua terapie de resincronizare (vezi mai jos). ECG normală exclude practic disfuncția sistolică a VS.

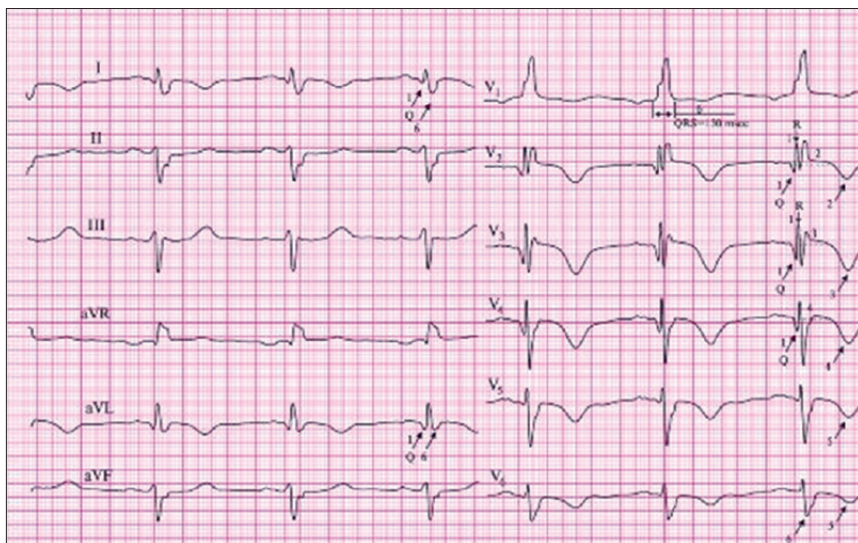


Figura 3.10. Infarct miocardic vechi în regiunea anteroseptală complicat cu bloc complet de ramură dreaptă a f. His și a ramurii anterioare stângi f. His.

Radiografia toracică

Aceasta oferă informații utile despre dimensiunile și forma cordului, precum și despre starea vaselor pulmonare, și totodată poate identifica eventuale cauze noncardiace ale simptomelor pacientului. Ea este necesară pentru a diagnostica/exclude patologii pulmonare alternative, care ar putea fi cauza dispneei, pentru determinarea congestiei/edemului pulmonar, în special la pacienții cu IC acută. Deși pacienții cu IC acută prezintă semne de hipertensiune pulmonară, edem interstițial și/sau edem pulmonar, la majoritatea pacienților cu IC cronică aceste manifestări sunt absente. (Figura 3.11).

Absența unor astfel de modificări la pacienți cu IC cronică reflectă capacitatea crescută a vaselor limfatice de a transporta fluidul interstițial și/sau pulmonar.

Pacienți cu insuficiență cardiacă ușoară (presiunea venoasă pulmonară 15 la 20 mmHg) arată redistribuirea fluxului de sânge spre vârf (cefalizare). Pacienți cu edem pulmonar interstițial (presiune venoasă pulmonară 20-30 mmHg) prezintă edem peribronșic sau perivascular (linii Kerley). Mai mult de atât, pacienții avansați prezintă edem pulmonar alveolar (presiune venoasă pulmonară: ≥ 30 mmHg) cu umbră fluture.

Evaluarea funcției VS

Evaluarea imagistică neinvazivă a cordului este esențială pentru diagnosticarea, evaluarea și tratamentul IC. Cel mai util test este ecocardiografia 2-D/Doppler care permite efectuarea unei evaluări semicantitative a dimensiunilor și a funcționării VS, precum și stabilirea prezenței sau a absenței anomaliilor de motilitate a valvelor și/sau a unor zone parietale ventriculare (fapt care ar indica un IM vechi). Prezența dilatației atriale stângi și a hipertrofiei VS, alături de anomalii ale umplerii diastolice VS (identificate prin ecografie Doppler color și pulsată), este utilă pentru evaluarea IC cu FE conservată. Ecocardiografia 2-D/Doppler este, de asemenea, neprețuită pentru măsurarea dimensiunilor VD și a presiunilor pulmonare, elemente critice în cadrul evaluării și al tratamentului cordului pulmonar (vezi mai jos).

RMN permite efectuarea unei analize comprehensive a anatomiei și a funcționalității cardiace și la momentul actual reprezintă standardul de aur pentru evaluarea masei și a volumului VS.

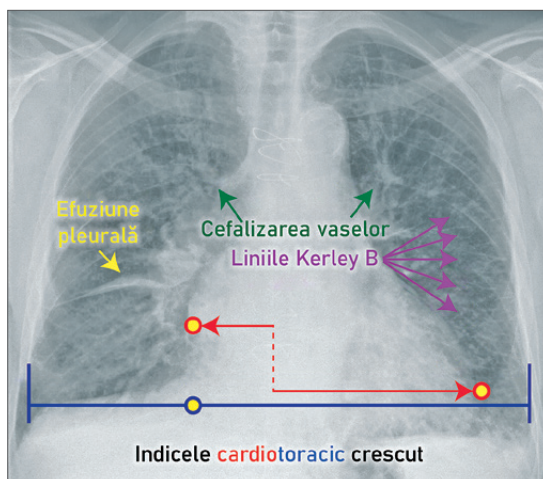


Figura 3.11. Radiografie cutiei toracice a pacientului cu ICA

Cel mai util indicator al funcției VS este FE (raportul dintre volumul bătaie și volumul telediastolic). Deoarece FE este ușor de măsurat prin metode neinvazive și reprezintă un concept ușor de înțeles, acest parametru a fost acceptat pe scară largă de clinicieni (*Figura 3.12*).

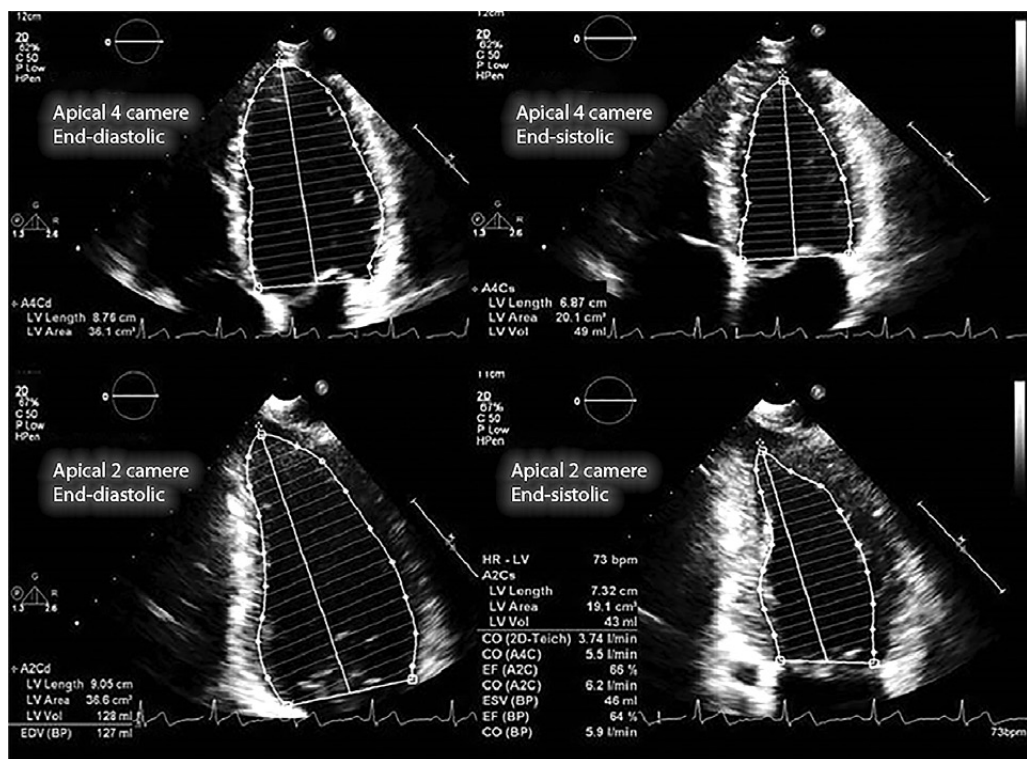


Figura 3.12. Metoda Simpson Biplan în calcularea FE în 2-D/Doppler ecocardiografia [41]

Din păcate, FE are numeroase limitări când este considerată o măsură a contractilității, deoarece este influențată de variații ale postsarcinii și/sau ale presarcinii. De exemplu, FEVS crește în caz de insuficiență mitrală din cauza propulsării sângelui în atrul stâng, aflat la presiune scăzută. Cu toate acestea, cu excepțiile indicate mai sus, când FE este normală ($\geq 50\%$) funcția sistolică este de obicei adecvată, iar când FE este mult scăzută ($< 30\text{-}40\%$), contractilitatea este de asemenea diminuată.

Testul de efort

Efectuarea unui test de efort (pe covorul rulant sau cicloergometru) nu este recomandată de rutină la pacienții cu IC, însă este utilă pentru evaluarea necesității transplantului cardiac la pacienți cu IC cronică avansată. Captarea maximă de oxigen (VO_2) < 14 ml/kg/min este asociată cu prognostic relativ rezervat.

Pacienții cu $VO_2 < 14$ ml/kg supraviețuiesc mai mult dacă sunt tratați prin transplant și nu medicamentos.

Imagistică noninvazivă de stres

RMN, ECO CG de stres, SPECT (tomografie computerizată cu emisie de un singur foton), PET (tomografie cu emisie de pozitroni) pot fi luate în considerare pentru evaluarea ischemiei miocardice și a viabilității miocardului la pacienții cu IC și cu boală coronariană, înainte de a lua decizia despre revascularizare (Figura 3.13).

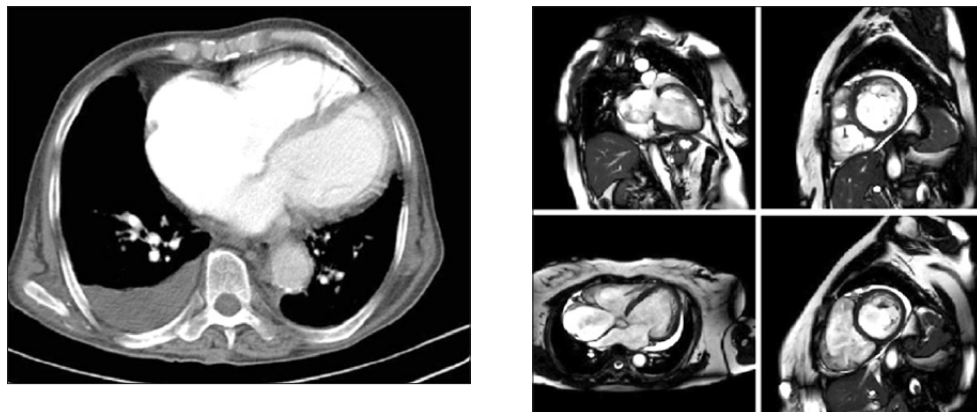


Figura 3.13. ICMc – metodă utilă în evaluarea precisă a volumului, a dimensiunilor camerelor și a funcției ventriculare, a stadiului bolii cardiace valvulare în detaliu, în evaluarea bolilor cardiace congenitale complexe. Instrumentul poate fi folosit și pentru evaluarea neinvazivă a unor afecțiuni cum ar fi miocardita, cardiomiopatia dilatativă, cardiomiopatia infiltrativă sau displazia ventriculară dreaptă aritmogenă

Coronarangiografia

Coronarografia invazivă se recomandă pacienților cu ischemie la testele noninvazive și dacă sunt cu IC și cu angină pectorală rezistentă la terapia medicamentoasă, dacă a fost demonstrată prezența aritmiei ventriculare simptomatice sau sunt supraviețuitori ai stopului cardiac pentru a stabili diagnosticul de boală coronariană și a aprecia severitatea acesteia (Figura 3.14).

Formularea diagnosticului

Formularea diagnosticului de insuficiență cardiacă trebuie să fie însoțită întotdeauna de diagnosticul bolii de bază, care a dus la apariția și evoluția IC. Aceasta de obicei este o anomalie a miocardului, a endocardului, a pericardului, o patologie a valvelor, dereglări de ritm cardiac care provoacă disfuncție ventriculară sistolică și/sau diastolică.

Diagnostic diferențial

IC trebuie diferențiată de (1) afecțiuni cu congestie circulatorie secundară retenției anormale de sare și de apă, însă neasociate cu anomalii structurale sau

funcționale cardiace (de exemplu, insuficiență renală) și (2) de cauze noncardiace de edem pulmonar (de exemplu, sindrom de detresă respiratorie acută). La majoritatea pacienților care prezintă semne și simptome clasice de IC, stabilirea diagnosticului nu prezintă dificultăți. Însă chiar și clinicienii cu experiență au dificultăți în a diferenția dispneea cardiacă de cea cauzată de afecțiuni pulmonare (Figura 3.15).



Figura 3.14. Angiografie coronariană în diagnosticarea cauzei probabile a IC

În această situație pot fi utile testele imagistice cardiace neinvazive, biomarkerii, testele funcționale pulmonare și radiografia toracică. Concentrația foarte scăzută a BNP sau a pro-BNP N-terminale permit excluderea cauzei cardiace a dispneei în astfel de situații. Edemul de la nivelul gleznelor poate fi cauzat de varice, de obezitate, de afecțiuni renale sau de efecte gravitaționale. Când IC apare la pacienți cu FE păstrată, poate fi dificil de stabilit contribuția relativă a IC la dispneea cauzată de o boală pulmonară și/sau de obezitate.

3.7. Tactica de tratament în insuficiența cardiacă cronică

Insuficiența cardiacă este o boală incurabilă care trebuie tratată pe viață. Tratamentul poate îmbunătăți semnele și simptomele insuficienței cardiace, și poate consolida inima. Prin abordarea cauzelor care stau la baza IC, este posibilă corecția acesteia. De exemplu, prin reglarea valvelor cardiace și monitorizarea ritmului cardiac. Pentru mulți pacienți, tratamentul insuficienței cardiace implică utilizarea de medicamente adecvate și, în unele cazuri, de substanțe care ajustă în mod corespunzător FCC și funcția contractilă [40].

Tratamentul nemedicamentos

Măsuri generale

Se recomandă controlul factorilor de risc precum hipertensiunea arterială, boala coronariană, diabetul zaharat, anemia sau apneea de somn, deoarece acestea tind să influențeze progresarea și exacerbară IC.

Schema de evaluare a dispneei

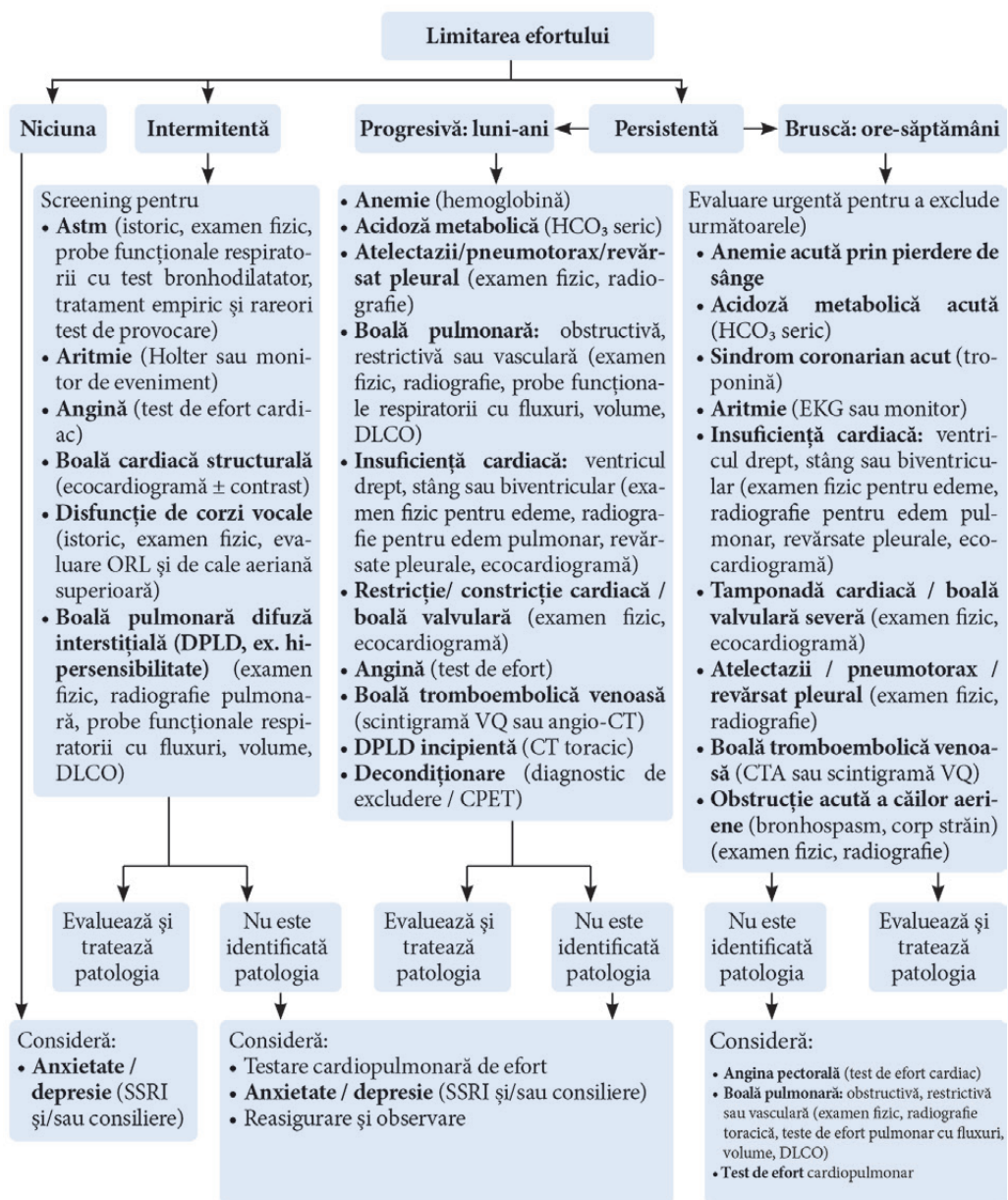


Figura 3.15. Diagnosticul diferențial al dispneei după limitarea efortului fizic

Pacienții cu IC trebuie instruiți să abandoneze fumatul și să limiteze consumul de alcool la două doze standard pe zi la bărbați și una la femei. În cazul celor suspecți că ar avea cardiomiopatie indusă de alcool, ar trebui să renunțe definitiv la consumului de etanol pe o perioadă nedefinită.

Extremele de temperatură și efortul fizic ridicat ar trebui evitate. Medicamente ce agravează IC ar trebui evitate (*Tabelul 3.11*). De exemplu, antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) – cum ar fi inhibitorii ciclooxygenazei 2 – nu sunt recomandate la pacienții cu IC, deoarece riscul de insuficiență renală și retenția de lichide sunt puternic crescute în prezența funcției renale reduse sau a terapiei cu inhibitorii ECA.

Se recomandă vaccinarea antigripală și antipneumococică pentru a preveni infecțiile respiratorii. De importanță egală este informarea pacientului și a familiei în legătură cu IC, importanța unei diete corecte, precum și a respectării regimului medical. Este utilă supravegherea în regim ambulatoriu de către o asistentă specializată, precum și supravegherea în clinici specializate pentru tratarea pacienților cu IC, în special cu forme avansate de boală.

Tabelul 3.11. Factorii care ar putea precipita decompensarea acută la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică

• Nerespectarea regimului alimentar • Ischemie miocardică/infarct miocardic • Aritmii (tahicardie sau bradicardie) • Întreruperea tratamentului pentru IC • Infecții • Anemie • Inițierea unor tratamente care agravează IC • Blocante ale canalelor de calciu (verapamil, diltiazem) • Beta-blocante	• AINS • Agenți antiaritmici [toți agenții din clasa I, Sotalol (clasa III)] • Anticorpi anti-TNF • Consum de alcool • Sarcină • Agravarea hipertensiunii arteriale • Insuficiență valvulară acută
---	--

Activitatea fizică

Deși efortul fizic intensiv nu este recomandat în IC, activitatea fizică moderată efectuată în mod regulat s-a dovedit benefică la pacienții cu IC cronică clase I-III NYHA. În cazul pacienților euvolemici, exercițiile izotonice regulate, precum mersul pe jos sau pedalatul la o bicicletă staționară, ar trebui încurajate în funcție de toleranță. Unele studii clinice, care au evaluat impactul efortului fizic, au dovedit că se poate obține reducerea simptomelor, creșterea capacității de efort și îmbunătățirea calității și a duratei vieții. Beneficiile scăderii ponderale prin limitarea aportului caloric nu au fost dovedite în mod cert.

Dieta

Limitarea aportului de sodiu la 5 g/zi este recomandată pentru toți pacienții cu IC și cu FE normală sau scăzută. O restricție mai severă (< 2 g/zi) poate fi avută în vedere în caz de IC moderată sau severă. Restricția lichidiană în general nu este necesară decât dacă pacientul dezvoltă hiponatriemie (< 130 mEq/L), care poate apărea din cauza activării sistemului renină-angiotensină, a secreției

excesive de hormon antidiuretic sau a pierderilor de sare în exces față de pierderile de apă din cauza tratamentului diuretic. Limitarea aportului hidric (2 litri/zi) ar trebui luată în considerare la pacienții cu hiponatriemie și la cei în cazul cărora retenția lichidiană este dificil de controlat în ciuda dozelor înalte de diuretice și a restricției sodice.

Tratamentul medicamentos

Tratamentul IC cu fracție de ejeție redusă ($\leq 40\%$)

Sunt trei obiective majore ale tratamentului pentru pacienții cu IC cu FE redusă: (i) reducerea mortalității, (ii) prevenirea spitalizărilor recurente din cauza agravării IC și (iii) îmbunătățirea statusului clinic, a capacității funcționale și a calității vieții (QOL). Pe *Figura 3.16* este reprezentat algoritmul terapeutic în cazul pacienților cu IC cu FE redusă, inclusiv utilizarea medicamentelor și a dispozitivelor, pentru indicațiile de clasa I pentru reducerea mortalității (fie toate cauzele, fie de cauză CV). [39].

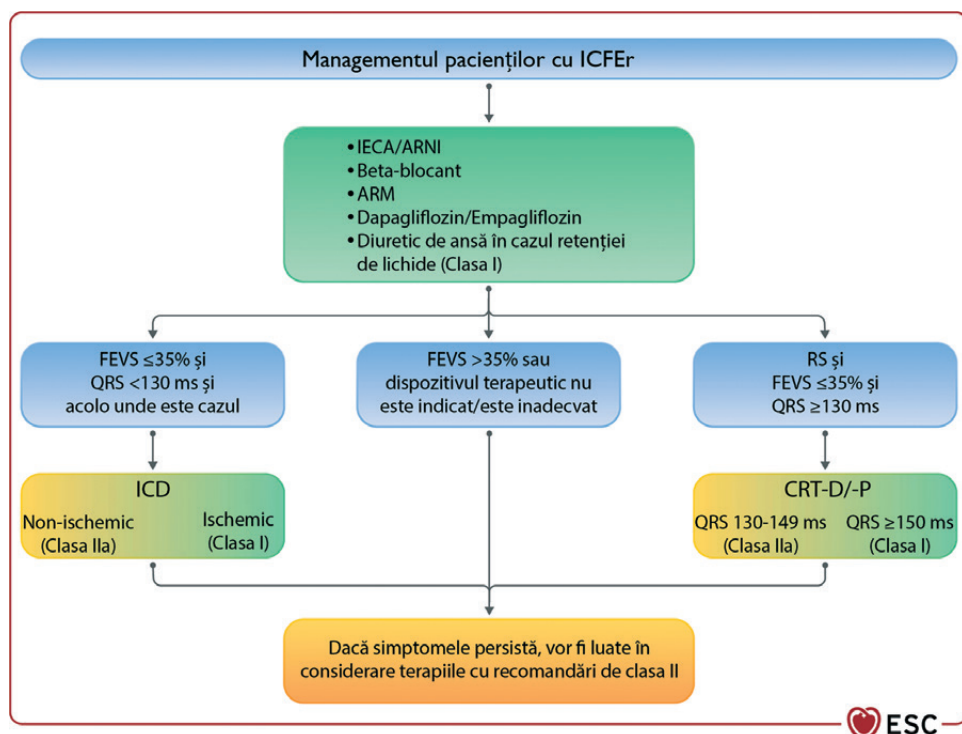


Figura 3.16. Algoritmul terapeutic al terapiei de clasa I

Prevenirea progresării bolii. Medicamentele care interferează cu activarea excesivă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a sistemului adrenergic pot ameliora simptomele de IC cu FE scăzută prin stabilizarea și/sau inversarea

remodelării cardiace. În această privință, IECA și beta-blocantele s-au impus ca element de bază ale terapiei moderne pentru IC cu FE scăzută.

Medicamente recomandate tuturor pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă. (Cei patru piloni ai terapiei medicale optime pacienților cu FE redusă.)

Inhibitorii IECA. Există foarte multe dovezi care susțin folosirea IECA la pacienți simptomatici și asimptomatici cu FE scăzută (< 40%). IECA stabilizează remodelarea VS, ameliorează simptomele, reduc ratele de spitalizare și cresc supraviețuirea. Studiul CONSENSUS a arătat o reducere cu 18% a riscului absolut al mortalității cu enalapril în comparație cu placebo în rândul pacienților cu FE redusă cu simptome de clasa IV NYHA după șase luni de follow-up. Studiile ulterioare au arătat rezultate consistente la pacienții cu simptome de clasa II și III NYHA. O tendință de supraviețuire crescută a fost observată, de asemenea, cu dinitratul de isosorbid și cu hidralazina. În două studii, V-HeFT și V-HeFT II, tratamentul cu enalapril a redus mortalitatea cu 7% în comparație cu dinitratul de isosorbid și hidralazina. Studiul SAVE a arătat, o scădere cu 19% a mortalității cu captopril în comparație cu placebo, precum și o reducere semnificativă a disfuncției ventriculare secundare ischemiei. Pe baza acestor studii, IECA sunt considerați o recomandare de clasa I la pacienții cu IC FE redusă [43]

Deoarece retenția lichidiană poate atenua efectele IECA, este preferabil să se optimizeze doza de diuretic înainte de inițierea tratamentului cu un IECA. Însă poate fi necesară reducerea dozei de diuretic înainte de a începe terapia, pentru a preveni hipotensiunea simptomatică. Tratamentul cu IECA ar trebui inițiat cu doze mici care vor fi mărite progresiv, în funcție de toleranța pacientului. Dozele de IECA ar trebui crescute până când se ajunge la valorile dovedite a fi eficiente în studiile clinice. Dozele mai mari sunt mai eficiente decât dozele mici în ceea ce privește prevenirea spitalizărilor.

Efecte adverse. Majoritatea efectelor adverse sunt determinate de blocarea sistemului renină-angiotensină. Diminuarea presiunii sangvine și azotemia ușoară, care pot apărea la începutul tratamentului, sunt, în general, bine tolerate și nu necesită scăderea dozelor de IECA. Însă dacă hipotensiunea arterială produce vertij sau dacă disfuncția renală devine severă, reducerea dozelor devine necesară. Retenția de potasiu ar putea, de asemenea, fi problematică la pacienții care primesc suplimente cu potasiu sau diuretice care economisesc potasiul. Retenția de potasiu care nu răspunde la aceste măsuri poate impune reducerea dozei de IECA.

Efectele secundare ale IECA, determinate de creșterea nivelului de chinină, includ tuse seacă (10-15% dintre pacienți) și angioedem (1% dintre pacienți). La persoanele care nu pot tolera IECA din cauza tusei sau a angioedemului, pentru prima linie de tratament se recomandă folosirea blocanților receptorilor angiotensinei (BRA).

Blocanții receptorilor angiotensinei. Aceste medicamente sunt bine tolerate de pacienții care nu pot primi IECA din cauza tusei, a erupțiilor cutanate sau a angioedemului. BRA ar trebui folosite la pacienți simptomatici și asimptomatici cu FE < 40% care nu pot primi IECA din alte motive decât hiperkaliemie sau insuficiența renală. Când se administrează împreună cu beta-blocante, BRA inversează procesul de remodelare al VS, ameliorează simptomele pacienților, previn spitalizările și cresc supraviețuirea.

Studiul Val-HeFT a arătat că combinarea IECA cu BRA ar putea provoca insuficiență renală acută și deși reduce morbiditatea, nu ameliorează mortalitatea. În 2003, studiul (CHARM) „Candesartanul în insuficiența cardiacă” a demonstrat o reducere semnificativă a rezultatului compozit de spitalizare pentru IC sau a mortalității CV la pacienții NYHA de clasa II până la clasa IV cu FE redusă tratați cu candesartan în comparație cu cei tratați cu placebo. În consecință, BRA sunt considerați o recomandare de clasa I la pacienții cu IC cu FE redusă [43].

Efecte adverse. Atât IECA, cât și BRA au efecte similare asupra presiunii sangvine, a funcției renale și a nivelului de potasiu. Prin urmare, complicațiile precum hipotensiune simptomatică, azotemie și hiperkaliemie sunt similare pentru ambele clase de medicamente.

Inhibitorii de neprilizină și ai receptorilor angiotensinei – sacubitril/valsartan – se recomandă pentru a reduce riscul de spitalizări și de deces la pacienții ambulatori cu FE redusă a VS, la care persistă simptomele de IC în ciuda tratamentului optim cu IECA, cu beta-blocante și cu antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi (AMR).

Este o clasă nouă de medicamente, o moleculă combinată din valsartan și sacubitril. Sacubitrilul este inhibitor de neprilizină (metaloendopeptidază membranară) – enzimă responsabilă de degradarea BNP care inactivează peptidele natriuretice, bradichinina, adrenomedulina etc. Inhibarea neprilizinei amplifică mecanismele compensatorii ale BNP (sporește diureza, natriureza; reduce vasoconstricția periferică, retenția de sodiu, retenția hidrică și hipertrofia miocardului).

În studiul PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan, un ARNI, a arătat superioritate față de enalapril în reducerea spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă agravată, mortalitatea de cauză CV și mortalitatea de orice cauză la pacienții ambulatori cu FEVS $\leq 40\%$ (modificată la $\leq 35\%$ în cursul studiului). Studiul a fost întrerupt mai devreme din cauza unei reduceri de 20% a riscului relativ a rezultatului compozit al mortalității CV sau a spitalizării pentru IC și a unei reduceri de 16% a riscului relativ al mortalității de toate cauzele cu ARNI comparativ cu enalaprilul, în plus față de terapiile standard în IC cu FE redusă.

Compararea efectului sacubitril-valsartan versus enalapril asupra peptidei natriuretice de tip N (NT) pro B (BNP) (NT-proBNP) la pacienții stabiliți

dintr-un episod de insuficiență cardiacă acută (PIONEER-HF) a arătat că acest tratament este sigur și mai eficient în reducerea nivelurilor de NT-proBNP decât IECA în rândul pacienților spitalizați pentru IC acută decompensată, inclusiv pacienții care nu au primit IECA/BRA. [44]

Efectele adverse sunt similare cu cele ale BRA și ale IECA (hipotensiune, hiperpotasemie, tuse, vertije, mai rar angioedem și reacții de hipersensibilitate).

Beta-blocantele. Terapia cu beta-blocante reprezintă un progres major în tratamentul pacienților cu IC cu FE scăzută. Aceste medicamente interferează cu efectele negative ale activării susținute a sistemului nervos adrenergic prin antagonizarea competitivă a unuia sau a mai multor receptori adrenergici (α_1 , β_1 și β_2). Deși există numeroase beneficii potențiale ale blocării tuturor acestor receptori, majoritatea efectelor negative ale activării adrenergice sunt mediate de receptorii de tip β_1 .

În Studiul privind administrarea bisoprololului în insuficiența cardiacă (CIBIS) s-a înregistrat reducerea spitalizărilor și a mortalității prin IC. Aceste beneficii au fost remarcate doar la unele beta-blocante, inclusiv metoprolol, carvedilol și bisoprolol, și nu ca efect de clasă.

Studiul CIBIS-II a comparat bisoprololul cu placebo în IC cu FE redusă la pacienții cu clasa funcțională III-IV după *New York Heart Association* (NYHA) și a demonstrat o valoare absolută de 5% a reducerii riscului de mortalitate de toate cauzele. În mod similar, rezultatele obținute la tratarea pacienților cu FE redusă cu metoprolol comparativ cu placebo au arătat o reducere de 34% a riscului relativ al mortalității de orice cauză.

În 2002, în studiul *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival* (COPERNICUS s-a constatat că carvedilolul reduce ratele anuale de mortalitate, spitalizările pentru IC și șoc cardiogen în comparație cu placebo la pacienții cu IC cu FE redusă).

Studiile directe a trei beta-blocante – metoprolol, carvedilol și bisoprolol – au arătat beneficii similare. Reducerea mortalității și a morbidității la pacienții cu IC cu FE redusă s-a înregistrat când beta-blocantele sunt adăugate la tratamentul cu IECA și cu diuretice. Există un consens că tratamentul concomitent cu IECA și cu beta-blocantele poate fi inițiat cât mai precoce de la stabilirea diagnosticului de IC cu FE redusă simptomatică. Nu există dovezi care să favorizeze inițierea tratamentului cu beta-blocant înaintea IECA sau viceversa. [42] Când se administrează împreună cu IECA, beta-blocantele inversează remodelarea VS, ameliorează simptomele pacienților, previn spitalizările și cresc supraviețuirea. Prin urmare, beta-blocantele sunt indicate pentru pacienții cu IC simptomatică sau asimptomatică și cu FE < 40%.

La fel ca în cazul tratamentului cu IECA, administrarea de beta-blocante ar trebui începută cu doze mici, urmată de mărirea progresivă a acestora dacă

dozele mici sunt bine tolerate. Dozele ar trebui mărite treptat (titrate) până când sunt similare cu cele dovedite a fie eficace în cardul studiilor clinice. Spre deosebire de IECA, ale căror doze pot fi mărite relativ rapid, titrarea beta-blocantelor nu ar trebui realizată la intervale mai mici de două săptămâni, deoarece inițierea și/sau creșterea rapidă a dozelor acestor agenți pot agrava retenția lichidiană din cauza diminuării suportului adrenergic pentru inimă și sistemul circulator. Prin urmare, este important să se optimizeze doza de diuretic înainte de a începe terapia cu beta-blocante.

Probabilitatea apariției retenției lichidiene este maximă în primele trei-cinci zile de tratament și se manifestă prin mărirea greutateii corporale și/sau simptome de agravare a IC. Retenția crescută de lichid se poate trata prin creșterea dozei de diuretice. La unii pacienți, doza de beta-blocant trebuie redusă, uneori fiind necesară întreruperea administrării ca rezultat al apariției reacțiilor adverse.

Contrar raportărilor inițiale, rezultatele combinate ale studiilor clinice sugerează că terapia cu beta-blocante este bine tolerată de majoritatea ($\geq 85\%$) pacienților cu IC, inclusiv de cei cu boli asociate precum diabet zaharat, boală pulmonară obstructivă cronică și boală vasculară periferică. Există și un subgrup de pacienți (10-15%) la care intoleranța la beta-blocante persistă și se manifestă prin agravarea retenției lichidiene, a hipotensiunii sau a bradicardiei.

Efectele adverse ale beta-blocantelor sunt asociate în general cu complicațiile predictibile determinate de interferența cu sistemul nervos adrenergic. Aceste reacții apar în primele câteva zile de la inițierea terapiei și răspund la ajustarea dozelor de medicamente concomitente, după cum a fost descris mai sus. Terapia cu beta-blocante poate duce la bradicardie și/sau poate exacerba blocul atrioventricular. Prin urmare, doza de beta-blocant ar trebui redusă sau stopată administrarea dacă frecvența cardiacă scade < 50 bătăi/min sau dacă apare bloc atrioventricular de gradul doi sau trei ori hipotensiune simptomatică. Beta-blocantele nu sunt recomandate pentru pacienții cu astm și bronhospasm activ. Beta-blocantele care blochează și receptorii α_1 pot cauza și reacții adverse secundare vasodilatației.

Antagoniștii aldosteronului. Clasificate ca diuretice care economisesc potasiul, medicamentele care blochează efectele aldosteronului (spironolactonă și eplerenonă) au efecte benefice independente de efectele acestor agenți asupra echilibrului sodiului, împiedicând astfel retenția de sodiu și apă. *The Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) a demonstrat o reducere a riscului absolut cu 11% în mortalitatea de orice cauză și o reducere a riscului relativ de 35% în spitalizarea pacienților cu IC cu FE redusă atunci când au fost tratați cu spironolactonă comparativ cu placebo. Acest studiu a arătat, de asemenea, o capacitate funcțională îmbunătățită la pacienții cu FEVS $< 35\%$ și la clasele III și IV NYHA.

Rezultatele studiului *The Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) [50,51] indică o reducere a riscului relativ de mortalitate prin IC cu 15% la folosirea eplerenonei. Studiul *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure* (EMPHASIS-HF) a arătat rezultate consistente care au confirmat importanța antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi în IC cu FE redusă, considerată o recomandare de clasa I pentru pacienții cu IC cu FE < 35% și cu simptome de clasa II până la clasa IV NYHA, și care primesc terapie standard ce constă din diuretice, IECA și beta-blocante. Doza antagonistului de aldosteron ar trebui crescută până când ajunge la valori similare cu cele dovedite a fi eficace în studiile clinice.

Efecte adverse. Problema principală în cazul tratamentului cu antagoniști ai aldosteronului este apariția hiperkaliemiei potențial fatale, care se observă mai frecvent la pacienți ce primesc suplimente cu potasiu sau care au insuficiență renală. Antagoniștii aldosteronului nu sunt recomandați când creatinina serică este > 2,5 mg/dl (sau clearanceul la creatinină este < 30 ml/min) sau când potasiul seric este > 5 mmol/l. La 10-15% dintre pacienții tratați cu spironolactonă poate apărea ginecomastie dureroasă, situație în care aceasta poate fi înlocuită cu eplerenonă.

Inhibitori ai cotransportorului sodiu-glucoză 2 (SGLT2i)

Inhibitorii cotransportorului sodiu-glucoză-2 (SGLT2i) vizează cotransportatorul sodiu-glucoză-2 exprimat în tubii proximali timpurii din rinichi, care este responsabil pentru cea mai mare parte a filtrării renale a glucozei (*Figura 3.17*). Aceste medicamente au fost utilizate inițial ca agenți antihiperglicemici la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. [45]

Studiul DAPA-HF a investigat efectele pe termen lung ale dapagliflozinei (inhibitor de SGLT2) comparativ cu placebo, în condiții de tratament medical optim (TMO), asupra morbidității și a mortalității la pacienții ambulatorii cu IC cu FE redusă. În studiu au fost incluși pacienți din clasele II-IV NYHA cu FEVS ≤ 40% în pofida TMO. Tratamentul cu dapagliflozină s-a soldat cu reducerea cu 26% a obiectivului primar compus din IC agravată (spitalizare sau prezentare în urgență ce a necesitat tratament i.v. pentru IC) sau deces de cauză CV. Ambele componente au fost semnificativ reduse. Mai mult decât atât, dapagliflozina a redus și mortalitatea de orice cauză, a ameliorat simptomele de IC, a îmbunătățit performanța fizică și QOL la pacienții simptomatici cu IC cu FE redusă. Beneficiile au fost observate precoce după inițierea tratamentului cu dapagliflozină și reducerea riscului absolut a fost mai mare.

Ulterior, studiul EMPEROR-Reduced a arătat că empagliflozina reduce cu 25% obiectivul primar compus din deces de cauză CV sau spitalizare pentru IC la pacienții cu simptome din clasele II-IV NYHA și FEVS ≤ 40% în pofida TMO [39].

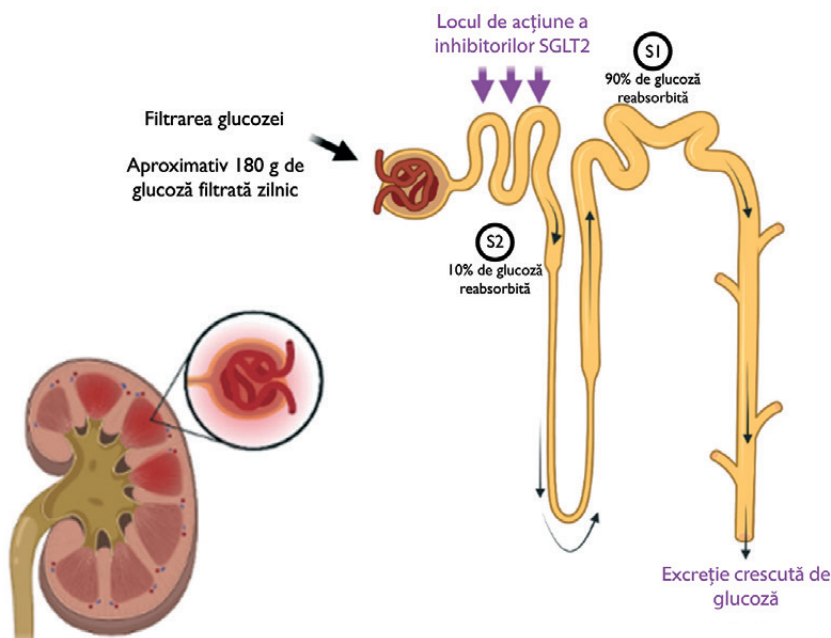


Figura 3.17. Mecanismul acțiunii inhibitorilor SGLT2. Au fost propuse puține mecanisme pentru a explica îmbunătățirea rezultatelor IC de către i SGLT2. iSGLT2 provoacă diureză osmotică și natriureză, care pot reduce preîncărcarea cardiacă. Mecanismele suplimentare sugerate includ vasodilatația directă și scăderea tensiunii arteriale, proprietăți antiinflamatorii și creșterea hematocritului [46]

O metaanaliză, care combină studiile DAPA-HF și EMPEROR-Reduced, a constatat o reducere cu 13% a mortalității de toate cauzele, o reducere cu 14% a deceselor CV, indiferent de terapia de fond și o reducere cu 31% a riscului de prima spitalizare din cauza IC [47].

Sotagliflozinul este un nou medicament antidiabetic oral cu o afinitate unică de legare la dublu receptor pentru SGLT1 și SGLT2 [48]. Studiul randomizat controlat (RCT) SOLOIST-WHF a evaluat utilizarea precoce a sotagliflozinului la pacienții diabetici cu IC cu FE redusă, fie înainte, fie în decurs de trei zile de la externare după un episod de IC decompensată. Studiul a demonstrat o reducere semnificativă a obiectivului primar combinat de deces CV, spitalizare din cauza IC sau vizite urgente pentru managementul IC.

Ertugliflozinul este un alt nou inhibitor al SGLT2 care a fost evaluat pentru rezultatele CV la pacienții diabetici în studiul VERTIS-CV [49].

European Society of Cardiology (ESC) heart failure guidelines 2021 recomandă dapagliflozinul sau Empagliflozinul suplimentar la tratamentul medicamentos optimal cu un inhibitor ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un inhibitor al receptorului de angiotensină-neprilizină (ARNI), beta-blocan-

te și antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (AMR) pentru pacienții cu IC cu fracție de ejeție redusă indiferent de starea diabetului zaharat. Proprietățile natriuretice ale inhibitorilor SGLT2 pot oferi beneficii suplimentare în reducerea congestiei și poate permite o reducere a diureticului de ansă. [39]

Terapia cu inhibitori ai SGLT2 poate crește riscul de recidivă pentru infecții fungice genitale. O mică reducere a RFG după inițiere este de așteptat și este reversibilă, și nu ar trebui să ducă la renunțarea prematură la administrarea medicamentului (*Tabelul 3.12*).

Tabelul 3.12. Tactica de dozare a medicamentelor din grupa iSGLT2

Agent	Doza zilnică inițială	Ținta dozei zilnice	Comentarii
Empagliflozin	10 mg o dată pe zi	10 mg o dată pe zi	Beneficii vizibile la pacienții cu eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m ²
Dapagliflozin	10 mg o dată pe zi	10 mg o dată pe zi	Nu inițiați când eGFR < 25 ml/min/1.73 m ² , totuși, dacă pacientul este stabil, tratamentul poate fi continuat. Nu necesită ajustarea dozei, dacă eGFR ≥ 25 ml/min/m ²

Alte medicamente recomandate sau de luat în considerare la pacienți selectați cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă (*Tabelul 3.13*)

Diureticele. Multe dintre manifestările clinice ale IC moderate sau severe sunt consecința retenției hidrosaline excesive care duce la expansiune de volum și la simptome congestive. Diureticele sunt singurele medicamente care permit controlul adecvat al retenției fluide în formele avansate de IC și ar trebui folosite pentru a normaliza și a menține volumul la pacienții cu simptome congestive (dispnee, ortopnee, edem) sau cu semne de presiune de umplere crescută (raluri, distensie a venelor jugulare sau edeme periferice).

Furosemidul, torasemida și bumetanida acționează la nivelul ansei Henle (diuretice de ansă) prin inhibarea reversibilă a reabsorbției ionilor de Na⁺, de K⁺ și de Cl⁻ în porțiunea groasă ascendentă a ansei Henle; tiazidele și metolazona reduc absorbția ionilor de Na⁺ și de Cl⁻ în prima jumătate a tubului contort distal, iar diureticele care economisesc potasiul – precum spironolactona – acționează la nivelul ductului colector.

Deși toate diureticele cresc excreția de sodiu și volumul urinar, ele diferă în ceea ce privește potența și proprietățile farmacologice. În timp ce diureticele de ansă măresc excreția fracționată de sodiu cu 20-25%, diureticele tiazidice o cresc doar cu 5-10% și tind să își piardă eficacitatea la pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă (creatinina $> 2,5$ mg/gl). Prin urmare, diureticele de ansă sunt medicamentele utilizate în general pentru normalizarea volumului la pacienții cu IC.

Tabelul 3.13. Alte medicamente recomandate sau de luat în considerare la pacienți selectați cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă

Recomandări	Clasă	Nivel
Diuretice de ansă		
Diureticele sunt recomandate pacienților cu IC-FER cu semne și/sau simptome de congestie pentru ameliorarea simptomelor de IC, îmbunătățirea capacității de efort și reducerea spitalizărilor pentru IC. 137	I	C
BRA		
Un BRAC este recomandat pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces CV la pacienții simptomatici ce nu pot tolera IECA sau ARNI (pacienții ar trebui să fie sub tratament cu betablocant și ARM). 138	I	B
Inhibitorul de canal If		
Ivabradina ar trebui luată în considerare la pacienții simptomatici cu FEVS $\leq$ 35%, în RS și cu o frecvență cardiacă de repaus $\geq$ 70 bpm. în pofida tratamentului cu o doză recomandată de betablocant (sau cu o doză maximă tolerată), IECA/(sau ARNI) și un ARM, pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și decesului CV. 139	IIa	B
Ivabradina ar trebui luată în considerare la pacienții simptomatici cu FEVS $\leq$ 35%, în RS și cu o frecvență cardiacă de repaus $\geq$ 70 bpm. care nu pot tolera sau care au contraindicații pentru betablocante, pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și decesul CV. Pacienții ar trebui să fie sub tratament cu IECA (sau ARNI) și un ARM. 140	IIa	C
Stimulatorul guanilat-ciclazei solubile		
Vericiguatul poate fi luat în considerare la pacienții în clasă NYHA II-IV care au avut IC agravată în pofida tratamentului cu IECA (sau ARNI), betablocant și un ARM pentru reducerea riscului de mortalitate CV sau spitalizare pentru IC. 141	IIb	B
Hidralazina și isosorbid dinitratul		
Hidralazina și isosorbid dinitratul ar trebui luate în considerație la pacienții de rasă neagră cu FEVS $\leq$ 35% sau FEVS $<$ 45% și ventricul stâng dilatat, aflați în clasa NYHA III-IV în pofida tratamentului cu IECA (sau ARNI), betablocant și un ARM, pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC și deces. 142	IIa	B
Hidralazina și isosorbid dinitratul ar putea fi luate în considerație la pacienții simptomatici cu IC-FER care nu pot tolera niciunul dintre IECA, BRA sau ARNI (sau acestea sunt contraindicate) pentru reducerea riscului de deces. 143	IIb	B
Digoxin		
Digoxinul ar putea fi luat în considerare la pacienții cu IC-FER simptomatică în ritm sinusal în pofida tratamentului cu IECA (sau ARNI), betablocant și un ARM, pentru reducerea riscului de spitalizare (atât de orice cauză, cât și pentru IC). 144	IIb	B

Tratamentul diuretic ar trebui inițiat cu doze mici (Tabelul 3.14) care apoi se cresc cu atenție până la ameliorarea simptomelor de supraîncărcare lichidiană, încercând să se ajungă la „greutatea uscată” a pacientului. Pentru a atinge acest deziderat sunt necesare numeroase ajustări ale dozelor pe parcursul mai multor zile (uneori săptămâni, la pacienți cu supraîncărcare lichidiană severă).

Administrarea intravenoasă de diuretice ar putea fi necesară pentru ameliorarea rapidă a congestiei și poate fi efectuată în siguranță, inclusiv în regim ambulatoriu. După ameliorarea congestiei, tratamentul diuretic ar trebui continuat pentru a preveni recurența retenției hidrosaline.

Efecte adverse. Diureticele au potențialul de a produce depleție de electroliți și de volum, precum și de a agrava azotemia. În plus, ele pot accentua activarea neurohormonală și evoluția bolii.

Unul din cele mai importante efecte adverse ale tratamentului diuretic este modificarea homeostaziei potasiului (hipokaliemie sau hiperkaliemie), care mărește riscul de aritmii cardiace potențial fatale. În general, atât diureticele de ansă, cât cele tiazidice produc hipokaliemie, în timp ce spironolactona, eplerenona și triamterenul cauzează hiperkaliemie.

Tabelul 3.14. Medicamente folosite pentru tratamentul insuficienței cardiace (FE<40%)

	Doză de inițiere	Doză maximă
Diuretice		
Furosemid	20-40 mg × 1-2/zi	400mg/zi ^a
Torasemid	10-20 mg × 1-2/zi	200 mg/zi ^a
Bumetanid	0,5-1,0 mg × 1-2/zi	10 mg/zi ^a
Hidrloclortiazid	25 mg	100 mg/zi ^a
Metolazon	2,5-5,0 mg × 1-2/zi	20 mg/zi ^a
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei		
Captopril	6,25 mg × 3/zi	50 mg × 3/zi
Enalapril	2,5 mg × 2/zi	10 mg × 2/zi
Lisinopril	2,5-5,0 mg × 2/zi	20-35 mg/zi
Ramipril	0,5 mg/zi	2,5-5 mg × 2/zi
Trandolapril		4 mg/zi
Blocante ale receptorilor pentru angiotensină		
Valsartan	40 mg × 2/zi	160 mg × 2/zi
Candesartan	4 mg/zi	32 mg/zi
Irbesartan	75 mg/zi	300 mg/zi ^b
Losartan	12,5 mg/zi	50 mg/zi
Inhibitorii de neprilizină și a receptorilor angiotensinei –		
Sacubitril/valsartan	49-51 mg × 2 ori/zi	97/103mg × 2 ori
Beta-blocant		
Carvedilol	3,125 mg × 2/zi	25-50 mg × 2/zi
Bisoprolol	1,25 mg/zi	10 mg/zi
Metoprolol succinat CR	12,5-25 mg/zi	Doză țintă 200 mg/zi
Nebivolol	1,25 mg/zi	10 mg/zi
Inhibitorul canalelor IF		
Ivabradina	5 mg X 2 ori /zi	7,5 mg × 2 ori/zi
Terapii adiționale		
Spironolactonă	12,5-25 mg/zi	25-50 mg/zi
Eplerenonă	25 mg/zi	50 mg/zi
Combinație	10-25 mg/10 mg × 3/zi	75 mg/40 mg × 3/zi
Hidralazină/isosorbid dinitrat		
Doză fixă de hidralazină/ isosorbid dinitrat	37,5 mg/20 mg (o tabletă) × 3/zi	75 mg/ 40 mg (două tablete) × 3/zi
Digoxină	0,125 mg/zi	≤0,375 mg/zi ^b

^a Doza trebuie titrată până la reducerea simptomelor de congestie ale pacientului.

^b Doza-țintă nu este stabilită.

Ivabradina (inhibitor al canalelor IF). Studiul SHIFT (tratamentul insuficienței cardiace sistolice cu inhibitorul canalelor If – ivabradină) care a implicat pacienți cu IC cu FE redusă clasa funcțională II–IV NYHA cu o frecvență

cardiacă de repaus ≥ 70 și cel puțin o spitalizare pentru IC în anul precedent a demonstrat o reducere de 18% a riscului relativ în rezultatul compozit al mortalității prin IC sau a spitalizării din cauza IC [36].

Adăugarea ivabradinei este considerată o recomandare de clasa IIa de către Societatea Europeană de CardiologieV (ESC) de reducere a spitalizării pentru IC la pacienții simptomatici cu IC cu FE redusă clasele II-IV NYHA în ciuda tratamentului cu IECA, cu beta-blocante și cu un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi sau la pacienții care nu tolerează sau au contraindicații la beta-blocante.

Reacțiile adverse cele mai frecvente la ivabradină, fenomenele luminoase (fosfene) și bradicardia, sunt dependente de doză și în legătură cu efectul farmacologic al medicamentului.

Tratamentul simptomatic

După cum a fost menționat mai sus, un IECA (sau un BRA) plus un beta-blocant ar trebui să reprezinte terapia standard de fond pentru pacienții cu IC și cu FEVS scăzută. La persoanele cu simptome persistente sau progresive, în ciuda terapiei optimizate, ar trebui luate în considerare alte medicamente. Agenții, care pot fi folosiți ca terapie adițională, includ combinația hidralazină/isosorbid dinitrat sau digitală.

Digoxina este recomandată la pacienții cu disfuncție sistolică a VS și cu fibrilație atrială concomitentă, și ar trebui luată în considerare la pacienții care au semne și simptome de IC la un tratament standard cu IECA și cu beta-blocante.

În studiul DIG, efectul global al digoxinei asupra mortalității a fost neutru. Terapia cu digoxină este inițiată și continuată cu doze de 0,125-0,25 mg/zi, iar nivelul seric al acesteia se recomandă a fi menținut $< 1,0$ ng/ml, în special la pacienți vârstnici, cu disfuncție renală sau foarte slabi.

Utilizarea digoxinei a fost limitată, deoarece agentul are un indice terapeutic îngust și necesită o monitorizare atentă. Digoxina poate duce la multe reacții adverse (*Tabelul 3.15*) și are multiple interacțiuni medicamentoase (*Anexa 2*). În ciuda limitărilor, digoxina are încă un loc în terapia IC, FA și numeroase utilizări off-label. Ea este considerată terapie adjuvantă, mai degrabă decât terapie de primă linie.

Combinația dintre hidralazină și isosorbid dinitrat. Această combinație poate fi luată în considerare la pacienții simptomatici cu IC cu FE redusă care nu pot tolera niciunul dintre reprezentanții IECA, ARNI sau BRA (sau acestea sunt contraindicate) pentru reducerea mortalității. Recomandarea se bazează pe studiul relativ mic *Veterans Administration Cooperative Study*, care a inclus doar pacienți de gen masculin cu IC cu FE redusă simptomatică, tratați cu digoxină și cu diuretice.

Tabelul 3.15. Reacții adverse frecvente ale digoxinei

Reacții adverse noncardiace	Reacții adverse cardiace
Anorexie	Aritmii ventriculare
Greață/Vomă	Bloc atrioventricular
Durere abdominală	Aritmii atriale
Tulburări vizuale, halouri, fotofobie, vedere roșu-verde sau galben-verde	Bradicardie sinusală
Oboeală, slăbiciune	
Confuzie, delir, psihoze	

Recomandarea combinării IECA cu dinitrat de isosorbid și cu hidralazină se bazează pe studiul *African American Heart Failure Trial* (A-HeFT), care demonstrează o supraviețuire îmbunătățită cu 4% și o reducere cu 33% a primei spitalizări la pacienții cu IC cu FE redusă [52].

Stimulatorul solubil al guanilat-ciclazei. Vericiguatul aparține unei noi clase de medicamente numite stimulatori solubili de guanilat ciclază (sGC). sGC este o enzimă care interacționează cu oxidul nitric (NO) pentru a produce guanozin monofosfat ciclic (cGMP). Calea de semnalizare NO-sGC-cGMP rezultată îmbunătățește relaxarea diastolică și reduce hipertrofia, inflamația și fibroza. Afectarea acestei căi, ca urmare a unor afecțiuni precum insuficiența cardiacă, crește disfuncția miocardică și vasculară.

Vericiguatul acționează ca un stimulator direct al sGC independent de NO. Poate fi eficient în restabilirea căii de semnalizare NO-sGC-cGMP într-o stare de NO scăzută. Creșterea sGC și restabilirea căii de semnalizare NO-sGC-cGMP poate induce relaxarea vaselor de sânge și îmbunătăți disfuncția miocardică și vasculară [53], [54].

Studiul VICTORIA a evaluat eficiența și siguranța stimulatorului oral al guanilat-ciclazei solubile, vericiguatul, la pacienții cu FEVS redusă și cu IC recent decompensată. Incidența obiectivului primar de deces de cauză CV sau spitalizare pentru IC a fost mai scăzută în rândul celor care au primit vericiguat, comparativ cu cei care au primit placebo. Nu au fost identificate reduceri ale mortalității de orice cauză sau cea CV. Așadar, vericiguatul ar putea fi administrat în plus față de terapia standard a IC cu FE redusă, pentru reducerea riscului de mortalitate CV și a spitalizărilor pentru IC. [39]

Activatorul miozinei cardiace. Studiul GALACTIC-HF a evaluat eficiența și siguranța activatorului miozinei cardiace, omecamtiv mecarbil, la pacienții cu IC-FE redusă spitalizați și tratați ambulator. Nu s-a produs o reducere semnificativă a mortalității CV. În prezent, acest medicament nu este indicat în tratamen-

tu IC. În viitor ar putea fi considerat un supliment la terapia standard în IC cu FE redusă, pentru reducerea riscului de mortalitate CV și a spitalizărilor pentru IC [39].

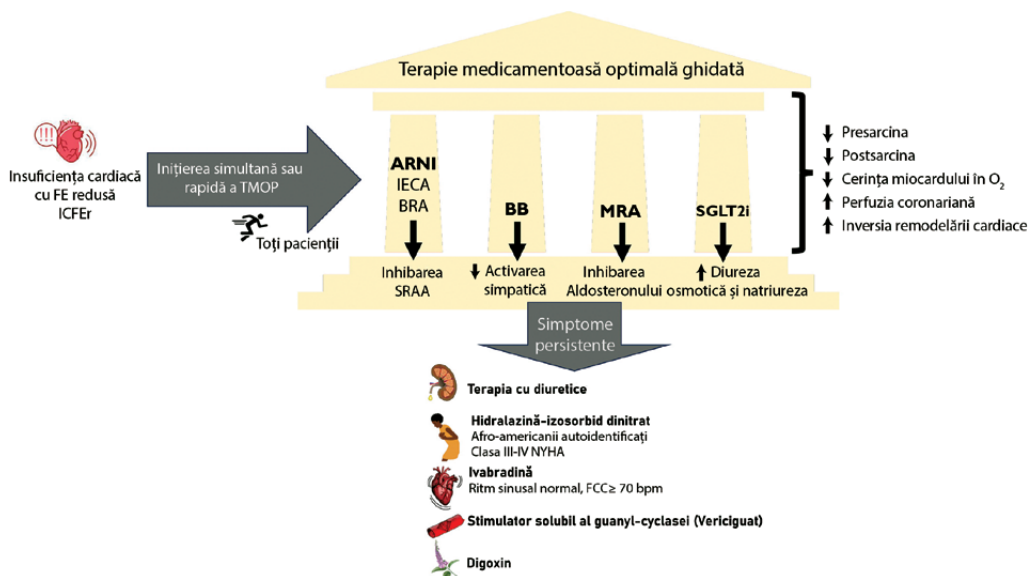


Figura 3.18. Rezumatul managementului fenotipic al insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă

Anticoagulante și antiagregante plachetare

O metaanaliză a nouă studii indică faptul că persoanele cu FA au un risc de aproape cinci ori mai mare de a dezvolta IC [58]. Pacienții cu IC au risc crescut de evenimente trombotice arteriale și venoase. În studiile clinice, care au înrolat pacienți cu IC, rata accidentelor vasculare a fost cuprinsă între 1,3% și 2,4% pe an. Se consideră că disfuncția VS determină stază relativă a sângelui în camerele cardiace dilatate, ceea ce crește riscul de formare a trombozelor. Conform scorului CHA2DS2VASc, majoritatea pacienților cu FA și cu IC au indicații pentru anticoagularea cu un antagonist al vitaminei K sau cu anticoagulante orale directe (NOAC), dacă nu sunt contraindicate [60].

Tratamentul cu anticoagulante orale inhibitori de vitamină K (warfarină, acenocumarol) este recomandat persoanelor cu IC și cu fibrilație atrială cronică sau paroxistică [valoarea-țintă a raportului normalizat internațional (INR) este de 2,0-3,0], sau cu antecedente de embolie sistemică, sau pulmonară (inclusiv accident vascular sau accident ischemic tranzitoriu). Pacienții cu cardiomiopatie ischemică simptomatică sau asimptomatică și cu IM anterior extins produs recent sau cu IM recent, asociat cu prezența unui tromb în VS, ar trebui tratați cu

warfarină (INR țintă 2,0-3,0) în primele trei luni după IM, cu excepția situațiilor în care acest medicament este contraindicat. Nu sunt comparații directe ale celor patru NOAC disponibile (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) pentru FA sau IC. Comparativ cu warfarina, la pacienții cu IC, NOAC au redus rata accidentului vascular cerebral/emboliei sistemice cu 14%, sângerările majore cu 23% și sângerările intracraniene cu 57% [61].

Ghidul 2022 AHA/ACC/HFSA *Heart Failure Management Guideline* pentru IC nu recomandă tratamentul anticoagulării la pacienții cu FE redusă, cu excepția cazului în care există o indicație clară pentru aceasta, cum ar fi tromboembolismul venos, fibrilația atrială, un eveniment tromboembolic anterior sau un eveniment cardioembolic (clasa 3 – fără beneficii, nivel B-R) [55].

Recent, studii randomizate controlate și metaanalize au demonstrat eficacitatea ablației cu cateter (AC) în îmbunătățirea supraviețuirii, spitalizărilor din cauza IC, capacității funcționale și calității vieții (QOL), cu siguranță acceptabilă, la pacienții cu FA și cu IC cu FE redusă [57]. *The 2020 European Society of Cardiology/European Association of Cardio-Thoracic Surgery AF guidelines* recomandă însă continuarea anticoagulării orale cu Warfarină sau un DOAC timp de cel puțin două luni după ablație [62].

Aspirina se recomandă pentru pacienții cu IC și cu boală cardiacă ischemică în scopul prevenirii IM și a decesului. Însă este preferabil a se folosi doze mici de aspirină (75 sau 81 mg), deoarece la doze mai mare există riscul de agravare a IC. În cazul prezenței contraindicațiilor pentru administrarea aspirinei, se va recomanda clopidogrel 75 mg.

Tratamentul aritmiilor cardiace

Conform studiului *Framingham Heart Study*, cca 40% dintre persoanele cu FA sau cu IC vor dezvolta cealaltă afecțiune [59]. Fibrilația atrială apare la 15-30% dintre pacienții cu IC și reprezintă o cauză frecventă de decompensare cardiacă. Majoritatea agenților antiaritmici, cu excepția amiodaronei și a dofetilidei, au efecte inotrope negative și sunt proaritmici.

Amiodarona este un antiaritmie din clasa a III-a cu efecte inotrope și/sau proaritmice minime sau negative și eficacitate împotriva majorității aritmiilor supraventriculare. Ea este medicamentul de elecție pentru restabilirea și menținerea ritmului sinus, putând chiar ameliora rata de succes a cardioversiei electrice la pacienți cu IC. La pacienții care iau warfarină, amiodarona mărește nivelul de fenitoină și de digoxină, și crește INR. Prin urmare, în cazul inițierii terapiei cu amiodaronă este adeseori necesară reducerea dozelor acestor medicamente cu până la 50%. Riscul de efecte adverse – cum ar fi hipertiroidie, hipotiroidie, fibroză pulmonară și hepatită – este relativ scăzut, în special dacă dozele de amiodaronă sunt mici (100-200 mg/zi).

Nu sunt date că menținerea ritmului sinusal cu terapie medicală sau cu cardioversii repetate prezintă avantaje de supraviețuire în comparație cu controlul frecvenței cardiace la pacienți cu fibrilație atrială, dar strategiile de control al frecvenței și al ritmului pot îmbunătăți simptomele și pot preveni exacerbarile IC [63].

Controlul frecvenței poate fi dificil de realizat doar cu terapia farmacologică. Deși beta-blocantele pot controla frecvența ventriculară la pacienții cu IC și cu FE redusă și cu FA, beneficiile lor asupra mortalității de orice cauză au fost observate numai la pacienții cu IC în ritm sinusal [64]. Digoxina combinată cu β -blocante poate ajuta la controlul ratei mortalității la pacienții cu FA, iar de una singură a fost asociată cu o mortalitate crescută, de aceea se utilizează mai mult la o populație mai bolnavă și mai în vârstă [65].

Antagoniștii de calciu nu sunt recomandați pentru controlul ratei FA în IC cu FE redusă.

The 2020 European Society of Cardiology/European Association of Cardio-Thoracic Surgery AF guidelines recomandă „o frecvență cardiacă în repaus de <110 bpm (adică controlul indulgent al frecvenței) ca țintă inițială a frecvenței cardiace pentru terapia de control al frecvenței (Clasa IIa; nivel de evidență B) la pacienții cu FA, dar pledează pentru o strategie mai strictă de control a frecvenței în prezența simptomelor sau a deteriorării FEVS [62]. Dar în programul *Get With The Guidelines HF*, pacienții cu control indulgent (<110 bpm) față de strict (<80 bpm) al frecvenței de repaus în FA s-au descurcat mai rău [66].

Deficitul de fier

Pe baza studiilor și a metaanalizelor, suplimentarea i.v. cu fier este acum recomandată la pacienții cu IC cu FE redusă sau redusă ușor și cu deficit de fier, pentru a îmbunătăți simptomele și calitatea vieții, și ar trebui luată în considerare pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza IC (*Tabelul 3.15*). Deficitul de fier a fost diagnosticat printr-o saturație scăzută a transferinei ($<20\%$) sau o concentrație scăzută a feritinei serice (<100 $\mu\text{g/L}$) [56].

Terapia cu dispozitive cardiace

Defibrilatoarele cardiace implantabile sunt foarte eficace pentru tratamentul recurențelor de tahicardie ventriculară susținută și/sau sincopă cardiacă, și pot fi folosite ca terapie unică sau în asociere cu amiodaronă și/sau cu un beta-blocant. Aritmiile ventriculare nu ar trebui tratate cu un agent antiaritmie în absența montării unui ICD.

Un procent crescut de decese în rândul pacienților cu IC, în special cu simptome mai ușoare, apar brusc și pe neașteptate. Multe din acestea pot fi cauzate de tulburări electrice, inclusiv aritmii ventriculare, bradicardie și asistolă. Tratamentele, care îmbunătățesc sau întârzie progresarea bolii CV, au arătat reducerea ratei anuale de moarte subită, dar nu tratează evenimentele aritmice atunci când apar [39].

Tabelul 3.15. Recomandări privind managementul deficitului de fier la pacienți cu IC

Recomandări	Clasă	Nivel
Suplimentarea cu fier intravenos este recomandată la pacienții simptomatici cu ICfEr și ICfEmr care asociază deficit de fier, pentru ameliorarea simptomelor de IC și îmbunătățirea calității vieții.	I	A
Se poate lua în considerare suplimentarea de fier intravenos cu carboximaltoză ferică sau derisomaltoză ferică la pacienții simptomatici cu ICfEr și ICfEmr care asociază deficit de fier, pentru a reduce riscul de spitalizare pentru HF.	IIa	A

Terapia cu dispozitive cardiace a devenit o altă opțiune pentru IC. Unele tipuri de dispozitive, cum ar fi defibrilatorul cardiovertor implantabil (ICD), terapia de resincronizare cardiacă (CRT) și dispozitivele de asistență ventriculară stângă (LVAD) au fost studiate mai mult de 20 de ani (*Anexa 3*) [68]. Mai multe studii randomizate controlate (RCT) au demonstrat că aceste dispozitive pot aduce beneficii anumitor pacienți cu IC și pot servi drept tratament de primă linie pentru anumite tipuri de IC. Pe de altă parte, o serie de dispozitive noi, precum pompa intraaortică, dispozitivul de șunt interatrial și dispozitivul de modulare a contractilității cardiace (CCM), vizează în mod direct anomaliile patofiziologice sau anatomice asociate IC, demonstrând avantaje specifice dispozitivului. Prin urmare, revizuirile periodice ale progreselor cercetării acestor dispozitive noi sunt necesare pentru a ghida tratamentul și gestionarea IC [67].

La noile terapii cu dispozitive în managementul IC cu FE redusă se referă monitorizarea de la distanță, dispozitivele electronice implantabile cardiovasculare (CIED), modularea contractilității cardiace (CCM), terapia de modulare autonomă și intervenții transcater pentru regurgitarea mitrală și tricuspidiană (*Figura 3.19*).

Resincronizarea cardiacă. Aproximativ o treime dintre pacienții cu FE scăzută și cu IC simptomatică (clasa III-IV NYHA) prezintă o durată a QRS ≥ 130 ms. Această anomalie de conducere inter- sau intraventriculară a fost folosită pentru identificarea pacienților cu asincronism de contracție ventriculară. Consecințele mecanice ale asincronismului ventricular includ: umplere ventriculară suboptimală, reducerea contractilității VS, creșterea duratei (și a severității) insuficienței mitrale și a mișcării paradoxale a pereților ventriculari.

Stimularea biventriculară, numită și *terapie de resincronizare cardiacă* (TRC), stimulează ambele ventricule aproape simultan și ameliorează astfel coordonarea contracției ventriculare, cu reducerea severității insuficienței mitrale. Adăugarea TRC la tratamentul farmacologic optim al pacienților cu ritm sinus, scade semnificativ mortalitatea și rata spitalizărilor, determină inversarea remodelării VS și ameliorează calitatea vieții, capacitatea de efort. Prin urmare, TRC

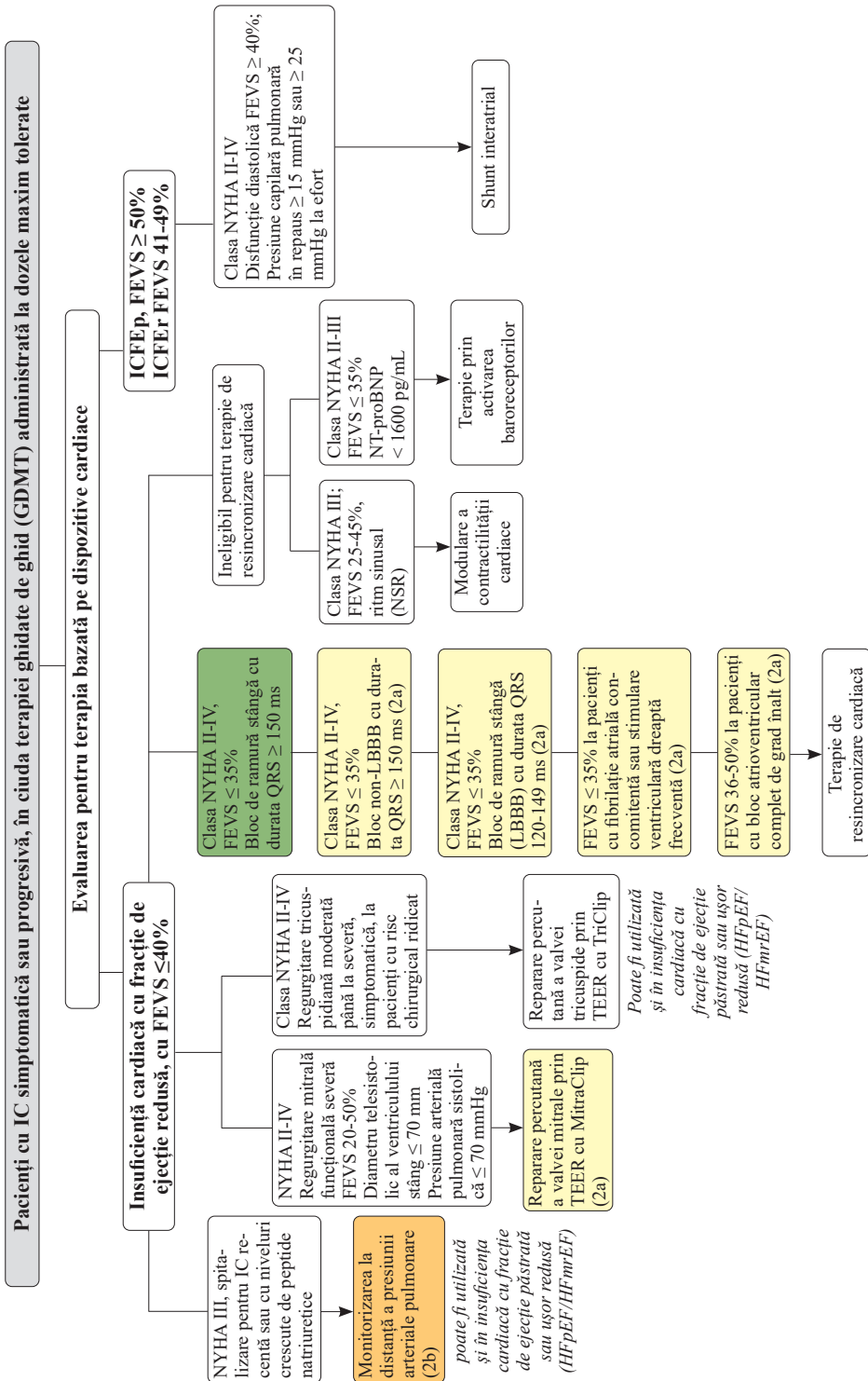


Figura 3.19. Terapii bazate pe dispozitive cardiace folosite în managementul insuficienței cardiace cronice

este recomandată la pacienții în ritm sinusal cu FEVS $\leq 35\%$ și durata QRS $\geq 130\text{ms}$, precum și la cei care continuă să prezinte simptome (clasa III-IV NYHA), în pofida terapiei medicamentoase optime.

Defibrilatoare cardiace implantabile (DCI). Implantarea profilactică a unui DCI la pacienți cu IC ușoară sau moderată (clasa II-III NYHA) a redus incidența morții subite cardiace în caz de cardiomiopatie ischemică sau nonischemică.

Indicațiile pentru implantarea unui ICD sunt: pacienți cu IC clasa II-III NYHA și FEVS $\leq 35\%$ care deja primesc terapie medicamentoasă optimă constituită dintr-un IECA (sau BRA), un beta-blocant și un antagonist de aldosteron. Când există indicație, ICD poate fi combinat cu un stimulator biventricular.

Modularea contractilității cardiace (CCM) este o terapie bazată pe dispozitiv care implică livrarea de semnale electrice de înaltă tensiune, neexcitatoare, către peretele septal ventricular drept în timpul perioadei refractare miocardice absolute. Datele rezultate din numeroase TRC au arătat beneficiul clinic al terapiei CCM la pacienții cu IC cu FE redusă simptomatică, inclusiv îmbunătățirea stării funcționale și a calității vieții cu o reducere a spitalizărilor pentru IC. [69]

Studiul FIX-HF-5C (*Evaluate Safety and Efficacy of the OPTIMIZER System in Subjects With Moderate-to-Severe Heart Failure*) bazat pe pacienți cu simptome de clasa III-IV NYHA, FEVS 25% până la 45% și durată QRS $<130\text{ ms}$, fie la CCM, fie la terapie medicală, a demonstrat că la pacienții randomizați în brațul CCM s-a îmbunătățit capacitatea de efort și calitatea vieții măsurată prin MLWHFQ (Chestionarul *Minnesota Living With HF*) [70].

Terapia de activare a baroreceptorilor (TAB) furnizează impulsuri electrice către sinusul carotidian prin intermediul unui generator de impulsuri bazat pe dispozitivul implantat. Aceste impulsuri activează baroreceptorii și manipulează sistemul autonom nervos, determinând astfel o reducere a tonusului simpatic și o creștere a tonusului vagal parasimpatic.

În prezent, sistemul Barostim NEO este cel mai utilizat dispozitiv BAT care a fost evaluat în studiul pivot, prospectiv, multicentric, randomizat BeAT-HF (terapia de activare baroreflex pentru insuficiență cardiacă). Randomizarea a 408 pacienți cu IC cu FE redusă simptomatică (actuală sau recentă, clasa III NYHA) cu FEVS $\leq 35\%$, BeAT-HF a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a stării funcționale și a scorurilor MLWHFQ QoL, distanța de mers pe jos de 6 minute (6MWD) și o reducere a nivelurilor NT – proBNP la șase luni de urmărire la pacienții randomizați la BAT și brațul de terapie medicală versus control (numai terapie medicală) [71]. Pe baza acestor rezultate, sistemul Barostim NEO a primit aprobarea FDA în 2019 pentru pacienții cu IC cu FE redusă simptomatică.

că (clasa NYHA II-III) cu FEVS $\leq 35\%$, în ciuda GDMT maxim tolerat, care nu sunt eligibili pentru TCR, cu niveluri NT-proBNP < 1600 pg /mL [72].

Intervenții transcater pentru insuficiența mitrală și tricuspidiană. Insuficiența mitrală funcțională (sau secundară) apare frecvent la pacienții cu IC cu FE redusă din cauza remodelării și dilatației VS, ceea ce provoacă mișcare anormală și coaptare afectată a cuspidelor valvulare, rezultând jeturi excentrice de regurgitare [73].

Dispozitivul MitraClip, urmând principiile TEER (repararea transcaterului de la margine la margine), creează o valvă mitrală cu orificiu dublu prin implementarea unui clip de livrare care aproximează cuspidale mitrale la locul regurgitației. Studiul de referință deschis, randomizat, COAPT, a demonstrat o reducere semnificativă a HFH și a mortalității de toate cauzele la 24 de luni la pacienții cu IC cu FE redusă simptomatică persistentă și regurgitare mitrală funcțională severă tratați cu MitraClip și cu terapie medicală dirijată de ghid optimă, în comparație cu terapie medicală dirijată de ghid optimă singură [74].

Rezultatele COAPT au favorizat aprobarea MitraClip, în 2019, în SUA pentru regurgitare mitrală funcțională, care ar trebui luată în considerare pentru pacienții cu IC cu FE redusă simptomatică (clasa NYHA II-IV) cu FEVS între 20% și 50%, și regurgitare mitrală moderată până la severă, în ciuda terapiei medicale dirijată de ghid [72].

Regurgitare tricuspida (RT) severă este, de asemenea, puternic asociată cu supraviețuirea slabă pe termen lung și QoL proastă. Dispozitivul TriClip (Abbott) este un sistem TEER minim invaziv, o terapie sigură și eficientă pentru pacienții cu RT severă care funcționează similar cu dispozitivul MitraClip, atenuând eventual necesitatea bypassului cardiopulmonar sau a intervenției chirurgicale cardiace [75].

Datele rezultate din studiul TRILUMINATE Pivotal au arătat că sistemul TriClip a fost sigur și eficient în tratamentul TR sever, demonstrând o îmbunătățire semnificativă a scorurilor QoL și o reducere a severității TR de la sever la moderat sau mai puțin la 87% dintre pacienți randomizați la lotul pacienților cu TriClip TEER față de 4,8% în grupul de control cu tratament medicamentos la 30 de zile. Această reducere a rămas stabilă la un an de urmărire [75].

Tratamentul IC cu fracție de ejeție ușor redusă (40-49%) și păstrată a VS ($\geq 50\%$)

În ciuda volumului mare de informație cu privire la evaluarea și tratamentul IC cu FE scăzută, pentru tratamentul pacienților cu IC cu FE păstrată nu există terapii farmacologice sau dispozitive dovedite a fi eficace și/sau aprobate. Prin urmare, se recomandă ca eforturile terapeutice inițiale să fie orientate, pe cât posibil, împotriva bolii de bază (de exemplu, ischemie miocardică, hipertensiune

ne arterială) asociată cu IC cu FE intermediară și păstrată, evaluarea și corijarea comorbidităților cardiovasculare și noncardiovasculare.

Factorii precipitanți – cum ar fi tahicardia sau fibrilația atrială – ar trebui tratați cât mai curând posibil prin controlul frecvenței cardiace și restaurarea ritmului sinus, când este cazul. Dispneea se tratează prin reducerea volemiei (limitarea aportului de sodiu și administrarea de diuretice), scăderea volumului sangvin central (nitrați) sau diminuarea activității neurohormonale folosind IECA, BRA și/sau beta-blocante. Tratamentul cu diuretice și nitrați ar trebui inițiat cu doze mici, pentru a evita hipotensiunea arterială și oboseala.

Este importantă evaluarea și corijarea patologiilor asociate care pot agrava evoluția IC (managementul cancerului, controlul glicemiei la persoanele cu diabet zaharat, tratarea gutei, artritei, corijarea hipo-/hiperpotasemiei, tratamentul hiperlipidemiei, patologiei renale, pulmonare, evaluarea și corijarea anemiei etc.)

Conform datelor noi din ESC 2023 *Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*, bazate pe studii DAPA-HF (*Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure*) și DELIVER (*Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure*), nu există dovezi că efectul dapagliflozinului ar fi diferit în funcție de fracția de ejeecție și această grupă de tratament este recomandată la pacienții cu FE ușor redusă și FE păstrată, pentru a reduce rata spitalizării și decesul din cauza IC [56].

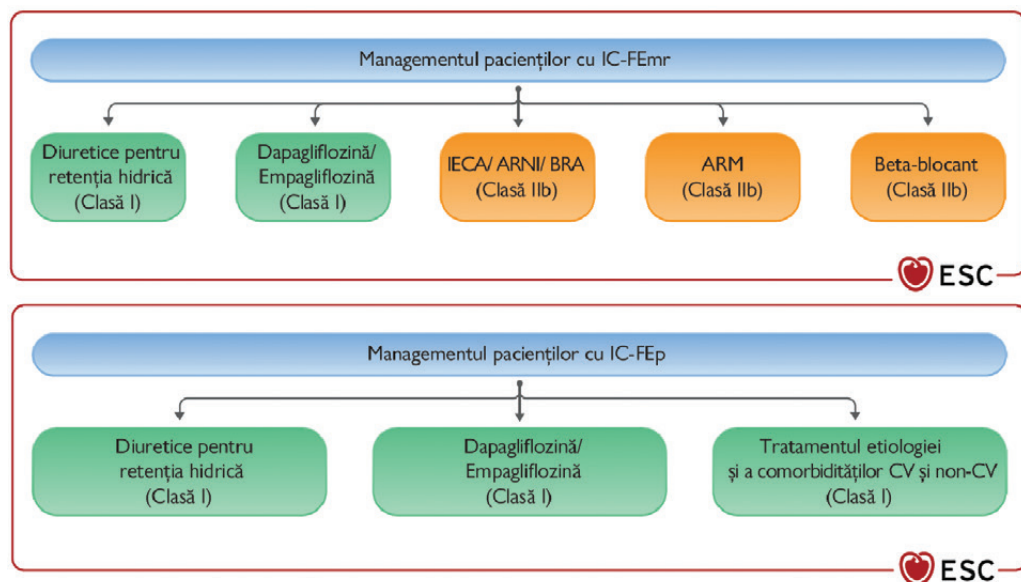


Figura 3.20. Managementul pacienților cu IC cu FE redusă ușor și cu FE păstrată

De reținut!

- ! • *Cei patru piloni – ACE-I/ARNI, un beta-blocant, un MRA și un iSGLT2 – sunt recomandați ca terapie de bază pentru pacienți cu ICC cu FE redusă, cu excepția cazului în care medicamentele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.*
- *ARNI pot înlocui ACE-I la pacienți care rămân simptomatici la ACE-I, la beta-blocante și la MRA, fiind considerați ca terapie de prima linie în loc de un ACE-I.*
- *Blocanții receptorilor angiotensinei (BRA) încă sunt utilizați la pacienții intoleranți la ACE-I sau la ARNI.*
- *IECA/ARNI, beta-blocantele și ARM pot fi luate în considerare la pacienții cu IC cu FE redusă ușor.*
- *Cotransportorul sodiu-glucoză 2 (iSGLT2), dapagliflozinul sau empagliflozinul, adăugat la terapia cu ACE-I/ARNI/beta-blocant/ MRA a redus riscul de deces CV și agravarea IC la pacienții cu IC cu FE redusă, dacă nu este contraindicat sau nu este tolerat.*
- *Dapagliflozinul sau empagliflozinul sunt recomandate tuturor pacienților cu IC deja tratată cu un ACE-I/ARNI, un beta-blocant și un MRA, indiferent dacă au sau nu diabet.*
- *ICD-urile sunt recomandate la pacienți selectați cu IC-FER de etiologie ischemică și ar trebui luate în considerare la cei cu etiologie nonischemică.*
- *CRT-P/D este recomandată la pacienții cu ICFER, în ritm sinusal, cu BRS ≥ 150 ms și ar trebui luată în considerare la cei cu BRS ≥ 130 -149 ms sau nonBRS ≥ 150 ms.*

Spitalizarea pacienților cu IC

IC este cea mai frecventă cauză de spitalizare în rândul persoanelor cu vârsta peste 65 de ani [93]. Aproximativ 30-40% dintre pacienții cu IC au un istoric de spitalizare anterioară pentru IC și până la 50% sunt (re)internați în decurs de un an de la diagnosticul inițial de IC [94]. Spre deosebire de datele de mortalitate, care au fost contradictorii, marea majoritate a dovezilor din medii variabile indică faptul că riscul de spitalizare în IC este independent de FE și că pacienți cu IC cu FE păstrată au risc mai mare de (re)spitalizare, comparativ cu cei cu IC cu FE redusă și redusă ușor [79].

Un studiu din cohorta *Olmsted County Minnesota* a demonstrat că spitalizările la pacienții cu IC au avut o rată de incidență de 1,34 per persoană-an, determinată în mare parte de cauze non-CV (63%). Ratele totale de spitalizare au fost similare, indiferent de FE, cu unele dovezi ale unei rate mai mari de spitalizări CV în rândul pacienților cu IC cu FE redusă, compensată de o rată mai mare de spitalizări non-CV printre pacienții cu IC FE păstrată [95]. Incidența mai multor rezultate relevante într-o populație de pacienți cu IC stratificată pe categorii de FE este prezentată în *Figura 3.21* [96].

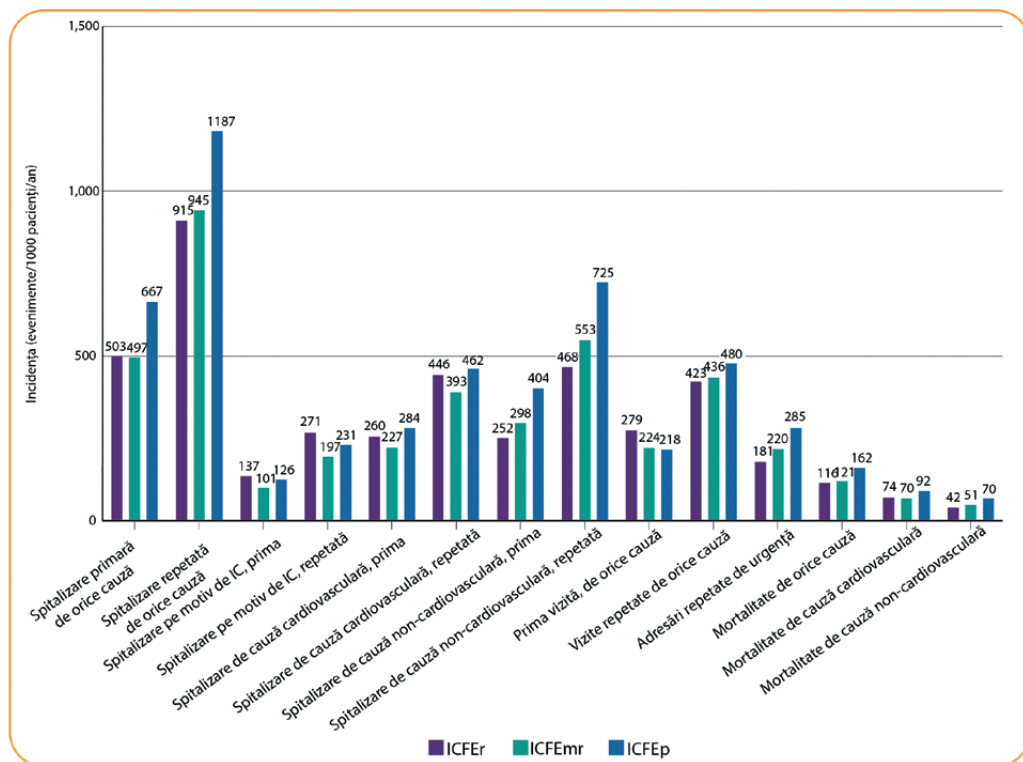


Figura 3.21. Incidența rezultatelor relevante ale insuficienței cardiace la populația cu insuficiență cardiacă în categoriile de fracțiuni de ejeție

Prognosticul IC

Potrivit Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC), în decembrie 2015, rata deceselor legate de IC a scăzut de la 103,1 decese la 100000 de locuitori în 2000 la 89,5 în 2009, dar în 2014 a crescut la 96,9. Raportul a menționat că tendința corelează cu o trecere de la boala coronariană ca cauză principală a deceselor prin IC la boli metabolice și de alte cauze noncardiace, cum ar fi obezitatea, diabetul, bolile maligne, pulmonare cronice și renale [78].

O analiză suplimentară din registrul ESC-HF-LT a arătat că mortalitatea la un an a fost de 8,8% la pacienții ambulatori cu IC cu FE redusă, de 7,6% la pacienți cu FE redusă ușor și de 6,3% la pacienți cu FE păstrată, adică mai mare în lotul pacienți cu FE redusă și redusă ușor, comparativ cu IC cu FE păstrată. Cea mai mare proporție de decese prin boli CV la 1 an a fost observată la pacienții cu IC cu FE redusă (53,5%), urmați de cei cu IC cu FE redusă ușor (50,6%) și cu IC cu FE păstrată (47,2%).

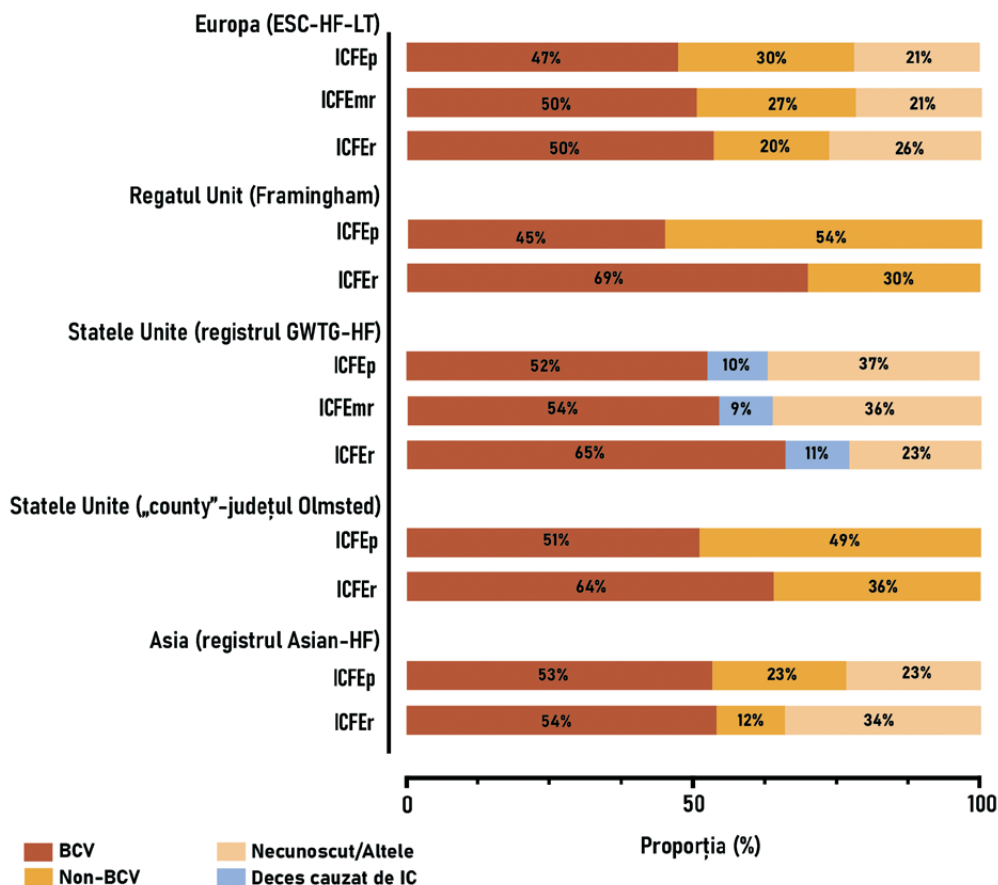


Figura 3.22. Cauzele decesului pacienților cu insuficiență cardiacă la nivel mondial. a – proporția deceselor de toate cauzele la 1 an; b – proporția deceselor de toate cauzele la 5 ani; BCV – moarte cardiovasculară; IC – insuficiență cardiacă.

Definiții ale fenotipurilor HF conform surselor de date: Europa (ESC-HF-LT): HFrEF EF 50%; Marea Britanie (Framingham): HFrEF EF ≤ 40%, HFpEF EF > 40%; SUA (Registrul GWTG-HF): HFrEF EF ≤ 40%, HFmrEF EF 41–49%, HFpEF EF ≥ 50%; SUA (Olmsted): HFrEF EF < 50%, EF ≥ 50%; Asia (Registrul HF din Asia): HFpEF EF < 40%, HFpEF EF ≥ 50%

Mai multe studii au arătat impactul factorilor socio-economici asupra prognosticului IC. În REPORT-HF, care a cuprins 18102 pacienți cu IC din 358 de centre din 44 de țări, pacienții cu IC FE păstrată au avut rate mai scăzute de mortalitate la un an în comparație cu pacienții cu IC cu FE redusă pentru toate nivelurile de venit din țară [80].

Studiul *Global Group in Chronic Heart Failure* (MAGGIC), care reunește datele din 31 de studii observaționale și clinice, a arătat că pacienții cu IC cu

FE păstrată au un risc de deces cu 32% mai mic în comparație cu pacienți cu IC cu FE redusă [81]. Într-o revizuire sistematică, care analizează datele de la 1,5 milioane de pacienți cu IC cronică sau stabilă în orice mediu ambulatoriu din 60 de studii din țări cu venituri mari din ultimii 70 de ani, supraviețuirea la 5 ani cu IC cu FE redusă a fost mai mică în comparație cu FE mixtă, dar nu s-au înregistrat diferențe de supraviețuire pentru IC cu FE păstrată, în comparație cu IC cu FE redusă la un an și la 5 ani [82].

Există dovezi că morbiditățile coexistente sunt predominante și semnificative clinic pentru IC și toate fenotipurile de FEVS, deoarece împreună cu modificatorii de boală determină fenotipul și rezultatul IC [83].

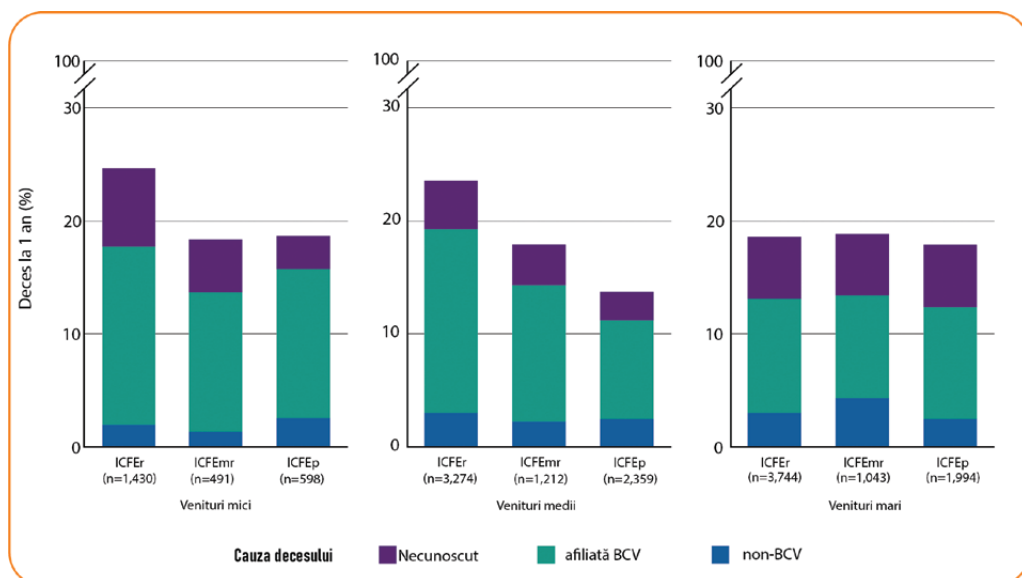


Figura 3.23. Ratele de mortalitate după un an, stratificate la subtipul de insuficiență cardiacă și nivelul veniturilor din țară

Deși decesul CV este predominant în IC, în ultimele două decenii se atestă o schimbare treptată către decesul non-CV. Într-o cohortă spaniolă de pacienți cu IC cu FE redusă și cu IC cu FE păstrată, decesele non-CV au reprezentat 17,4% din totalul deceselor din 2002 și 65,8% din 2018. Printre cauzele non-cardiace ale decesului pacienților cu IC au prevalat cancerul, urmat de infecții și de boli respiratorii. În special, proporția deceselor CV a scăzut în timp, ceea ce a fost explicat în principal prin scăderea riscului de moarte subită cardiacă, fără modificarea ratei deceselor pentru infarct miocardic sau accident vascular cerebral [88].

O scădere de-a lungul timpului a riscului de moarte subită cardiacă printre pacienții cu IC a fost demonstrată și în două analize ale datelor din studiile de

reper IC cu FE redusă. [89] Un raport din SUA, care analizează cauzele de deces pentru perioada 2000-2014, confirmă o creștere a mortalității non-CV la pacienții cu IC >45 de ani [90].

În urma analizei aproximativ a 90 000 de pacienți din Marea Britanie cu un prim diagnostic de IC între 2002 și 2013, s-a constatat că riscul de deces CV a scăzut cu 27%, în timp ce riscul de deces non-CV a crescut cu 22%, cancerul, afecțiunile respiratorii și infecțiile fiind principalele cauze [91].

ANEXA 1.

Studii randomizate care studiază grupul de pacienți cu o fracție de ejeție a ventriculului stâng (LVEF) $\leq 40\%$.

A – studiile cu medicamente anterioare modificatoare ale bolii și B – cele cu clase de medicamente mai recente încorporate în ghidurile ESC 2021.

A. Medicamente modificatoare de boală utilizate anterior

Clasa de medicamente	Studiu clinic	Număr de participanți	Rezultat principal (hazard ratio, valoarea p)	Rezultat(e) secundar(e) (hazard ratio, valoarea p)
IECA/BRA	CONSENSUS (1987) Enalapril vs placebo	253	Mortalitate prin orice cauză – reducere cu 40% la șase luni comparativ cu placebo	
	Tratamentul SOLVD (1991) Enalapril vs placebo	2569	Mortalitatea prin orice cauză redusă cu enalapril (0,84; p=0,004)	Mortalitate prin orice cauză / spitalizare pentru IC (0,74; p<0,0001)
	ATLAS (1999) Lisinopril – doză mare vs doză mică	3164	Mortalitate prin orice cauză (0,92; p=0,13; reducere nesemnificativă)	Deces CV (0,90; p=0,07, nesemnificativ); Mortalitate prin orice cauză / spitalizare CV; Deces CV / spitalizare CV (0,85; p<0,001)
	CHARM-added (2003) Candesartan și IECA vs placebo și IECA	2548	Deces CV sau spitalizare pentru IC (0,85; p=0,01)	
	CHARM-alternative (2003) Candesartan vs placebo (fără IECA)	2028	Deces CV sau spitalizare pentru IC (0,77; p<0,001)	
Beta-blocante	CIBIS-II(1999) Bisoprolol vs placebo	2647	Mortalitate prin orice cauză (0,66; p<0,0001)	Reducerea morții subite (0,56; p=0,0011)
	COPERNICUS (2001) Carvedilol vs placebo	2289	Mortalitate prin orice cauză (0,65; p<0,001)	Mortalitate prin orice cauză / spitalizare (0,76; p<0,001)
	SENIORS (2005) Nebivolol vs placebo la pacienți >70 ani	2128	Mortalitate prin orice cauză sau spitalizare CV (0,86; p=0,04)	
Blocanții receptorilor aldosteronului	RALES (1999) Spironolactona vs placebo	822	Mortalitate prin orice cauză (0,70; p<0,001)	
	EMPHASIS	2737	Deces CV sau spitalizare pentru IC (0,63; p<0,001)	

B. Clase de medicamente mai recente

Clasa de medicamente	Studiu clinic	Număr de participanți	Rezultat principal (hazard ratio, valoarea p)	Rezultat(e) secundar(e) (hazard ratio, valoarea p)
ARNI Inhibitori SGLT2	PARADIGM HF (2014) ¹³ Enalapril vs. sacubitril/valsartan	8,442	Deces CV sau spitalizare pentru IC (0.80, p<0.001)	
	DAPA HF (2019) ¹⁴ Dapagliflozină vs. placebo	4,744	Agravarea IC sau deces CV, cu sau fără diabet (0.74, p<0.001)	
	DAPA CKD (2020) ¹⁵	4,094	≥50% ↓ a eGFR sau ESRD sau deces de cauză renală/ CV (0,61, p<0,001)	≥50% ↓ eGFR sau ESRD sau deces renal (0.56, p<0.001). Spitalizări pentru IC sau deces CV (0.71, p=0.009). Deces orice cauză (0.69, p=0.004)
	EMPEROR-Reduced (2020) ¹⁶ Empagliflozină vs. placebo	3,730	Agravarea IC sau deces CV, cu sau fără diabet (0.75, p<0.001)	Spitalizare pentru IC (0.70, p<0.001). Rezultat renal compozit (0.50)

Legendă : ECA = enzimă de conversie a angiotensinei; ARB = blocant al receptorilor de angiotensină; ARNI = inhibitor al receptorilor de angiotensină-neprilizină; CV = cardiovascular; eGFR = rată estimată de filtrare glomerulară; ESC = Societatea Europeană de Cardiologie; ESRD = boală renală în stadiu terminal; IC = insuficiență cardiacă

ANEXA 2.

Digoxină: interacțiuni medicamentoase și reacții adverse

Medicament precipitant	Efect asupra concentrației digoxinei	Comentarii
Alprazolam	Crește	Pacienții vârstnici pot avea niveluri crescute ale digoxinei serice. Mecanism: clearance renal redus. Se recomandă monitorizarea toxicității.
Săruri de aluminiu (hidroxid de aluminiu, magaldrat)	Scade	Absorbția digoxinei este scăzută. Se recomandă administrarea digoxinei cu 2 ore înainte.
Amfotericină B	Crește	Hipokaliemia indusă de amfotericină B poate crește toxicitatea digoxinei.
Anti-aritmice (amiodaronă, dronedaronă, propafenonă, chinidină)	Crește	Aceste medicamente inhibă P-gp, reducând clearance-ul digoxinei. Se recomandă reducerea dozei cu 30–50% la inițiere tratamentului cu antiaritmice.
Anticolinergice	Crește	Scăderea motilității GI poate crește absorbția digoxinei.
Antineoplazice (bleomicină, carmustină, ciclofosamidă, citarabină, doxorubicină, metotrexat, vincristină)	Scade	Scăderea absorbției GI duce la scăderea concentrației de digoxină. Se recomandă substituirea formelor lichide de digoxină cu forme solide.
Antifungice azolice (itraconazol, ketoconazol)	Crește	Inhibarea metabolismului și clearance-ului digoxinei → concentrații crescute; se recomandă monitorizarea și o posibilă reducere a dozei de digoxină.
Beta-blocante	Crește	Digoxina + beta-blocante încetinesc conducerea AV și scad frecvența cardiacă → risc de bradicardie. Carvedilol poate crește concentrația de digoxină, măbind riscul de toxicitate. Se recomandă monitorizarea concentrației de digoxină și a frecvenței cardiace. În cazul administrării la copii se consideră reducerea dozei cu 25%
Sechestranti ai acizilor biliari	Scade	Se leagă de digoxină → scad absorbția GI și intrarea în circuitul enterohepatic. Se recomandă administrarea separată.
ACC (diltiazem, nifedipină, verapamil)	Crește	ACC non-DHP (verapamil, diltiazem) în combinație sunt utile în controlul FA, dar efectele adiționale pot cauza bloc de nod AV. Diltiazem, nisoldipina și verapamil pot crește concentrațiile digoxinei prin inhibarea clearance-ului renal/extrarenal. Se recomandă monitorizarea concentrației serice de digoxină și ajustarea dozei în conformitate cu situația.

Medicament precipitant	Efect asupra concentrației digoxinei	Comentarii
Corticosteroizi	Crește	Tulburările electrolitice induse pot crește predispoziția la aritmii digitale. Se recomandă monitorizarea suplimentară a potasiului și magneziului.
Diuretice de ansă (furosemid)	Crește	Diureticele pot produce tulburări electrolitice: hipokaliemie și hipomagneziemie → risc crescut de aritmii digitale. Se recomandă monitorizarea suplimentară a nivelului de potasiu și magneziu.
Antibiotice macrolide (azitromicină, claritromicină, eritromicină)	Crește	Antibioticele reduc inactivarea digoxinei în intestin → creștere biodisponibilitate. Efectele antibioticelor pot persista timp de o săptămână.
Metoclopramid	Scade	Crește motilitatea GI, scade absorbția digoxinei.
Diuretice ce economisesc potasiu (amilorid, spironolactonă)	Crește/scade	Pot reduce efectul inotrop pozitiv al digoxinei, iar concentrația serică de digoxină poate crește; spironolactona interferează cu testele rezultând în concentrații fals elevate.
Chinină	Crește	Administrarea concomitentă scade clearance-ul biliar al digoxinei → crește concentrația serică și riscul toxicității.
Rifampicină	Scade	Induce clearance-ul digoxinei → scade nivelul seric.
ISRS (fluoxetină, paroxetină)	Crește	Poate înlocui digoxina din legătura cu proteina plasmatică → crește nivelul seric.
Sunătoare	Scade	Inductor P-gp → crește metabolismul digoxinei → scade concentrația.
Sucralfat	Scade	Administrarea concomitentă duce la scăderea concentrației și eficienței digoxinei. Administrarea la ≥ 2 ore distanță.
Simpatomimetice (dopamină, epinefrină)	Crește	Poate crește riscul aritmiilor; mecanism necunoscut.
Telmisartan	Crește	Coadministrarea crește cu 50% nivelul maxim și cu 20% nivelul minim al digoxinei, poate cauza toxicitate.
Tetraciclina	Crește	Poate modifica flora GI → crește absorbția digoxinei.
Diuretice tiazidice (hidroclorotiazidă)	Crește	Tulburările electrolitice induse de diureticele tiazidice pot crește toxicitatea digoxinei; monitorizați K ⁺ și Mg ²⁺ .
Thionamide (metimazol, propiltiouracil)	Crește	Pacienții hipertiroidieni trecuți la eutiroidie au clearance scăzut al digoxinei → niveluri crescute de digoxină serică.
Hormon tiroidian (levotiroxină)	Scade	Pacienții hipotiroidieni deveniți eutiroidieni au clearance crescut → niveluri reduse de digoxină serică.
Antagoniști ai receptorilor vasopresinei (conivaptan)	Crește	Conivaptan scade clearance-ul digoxinei, respectiv crește concentrațiile digoxinei serice → risc de toxicitate.

ANEXA 3.

Rezumatul al terapiilor actuale în tratamentul insuficienței cardiace cronice bazate pe dispozitive medicale

Dispozitive	Mecanism	Răspuns	Criterii de includere	Dovezi critice	Rezultatul clinic	Aproba- rea FDA
CardioMEMS cu monitorizare la distanță	Monitorizarea continuă a presiunii în artera pulmonară	Spitalizare pentru IC în decurs de 12 luni BNP sau NT-proBNP crescut	- Spitalizare pentru IC în decurs de 12 luni - BNP sau NT-proBNP crescut	CHAMPION GUIDE-HF	↓HFH ↓↑ HFH și mortalitatea cu utilizarea optimă GDMT	✓
Cordella				PROACTIVE-HF	N/A	
Dispozitive electrice cardiovasculare implantabile						
Terapie de resin- cronicare cardiacă (CRT)	Stimulare biventriculară	Reduce disincronia ven- triculară Îmbunătățește funcția VS Induce remodelarea ven- triculară inversă	- NYHA II-IV, FEVS $\leq 35\%$, BRSFH cu QRS ≥ 150 ms - FE a VS 36-50% cu bloc CV de grad înalt sau complet - IC simptomatică cu FE redusă, NYHA II-IV, fără BRSFH cu QRS ≥ 150 ms - Cardiomiopatie genetică aritmică cu risc înalt de moarte cardiacă subită - Sarcină mare a stimulării ventriculare	MIRACLE COMPANION CARE-IF REVERSE MADIT-CRT RAFT	16MWD, QoL, FEVS, remodelarea VS ↓clasa NYHA, HFH și mortalitatea	✓
Modularea contractilității cardiace						
Sistemul OPTIMIZER Smart CE	Transmiterea de semna- le electrice neexcitatorii către peretele septal al VS în timpul perioadei refractare miocardice absolute	Îmbunătățirea contractili- tății miocardice. ↑ capacității miocardului de a gestiona Ca^{2+} și expresia genelor	NYHA III-IV, FEVS 25-45%, în RSN care rămân simptomatici în ciuda GDMT ma- xim tolerat și nu sunt eligibili pentru CRT	FIX-HF-5C CCM-REG	↑Peak VO ₂ , 6MWD, QoL ↓ clasa NYHA, HFH și mortalitatea	✓
Terapia de modulare autonomă						
Sistemul Barostim NEO	Stimularea electrică pulsată a sinusului carotidian	Activarea baroreceptorilor. Reducerea tonusului simpatic. Creșterea tonu- sului vagal parasimpatic	- NYHA II-III, FEVS $\leq 35\%$ cu NT-proBNP <1600pg/MI care rămân simptomatici în ciu- da GDMT maxim tolerat și nu sunt eligibili pentru CRT - IC cronică cu simptome NYHA II-III pe GDMT maxim tolerat	BeAT-HF	↑statutul funcțional, QoL, 6MWD ↓NT-proBNP 97% rata fără MACE	✓
Enopace (sistemul Harmony)	Stimularea electrică pulsată a aortei descen- dente			ENDO-HF	N/A	
MobiusHD	Implant endovascular conceput pentru re- modelarea sinusului carotidian		FEVS $\leq 40\%$ cu simptome NYHA II-III în ciuda GDMT maxim tolerat, NT-proBNP ≥ 400 pg/MI, 6MWD 150-400m	HF-FIM	N/A	
Intervenții tran- scateter pentru valvulopatii. MitraClip	Reparare percutanată, transcateter, edge-to-edge prin apropierea cus- pelor valvelor cu clame	Reduce regurgitarea mi- trală funcțională severă	RM simptomatică moderat-severă sau severă, FEVS 20-50% cu NYHA II-IV în ciuda GDMT optimal	COAPT	↓HFH anualizată și mor- talitatea de toate cauzele pe parcursul a 5 ani de urmărire ↓severitatea RM funcționale	✓

TriClip	Reduce regurgitarea tricuspidă funcțională severă	• RT simptomatice severă cu simptome NYHA II-IV pe GDMT stabil ≥ 30 d, risc M&M mediu sau înalt cu operația valvei tricuspide	TRILUMINATE	↑QoL (calitatea vieții) ↓severitatea RTr ↔ HFH sau deces rata MACE 1,7%
Dispozitive de șunt interatrial pe bază de implant				
Dispozitiv de șunt intraatrial (IASD)	Dispozitiv de șunt implantat în septul interstăng prin asigurarea unui flux atrial stângadreapta dependent de presiune.	• Simptome NYHA II-III, FEVS $\geq 40\%$ cu disfuncție diastolică, efort fizic PCWP ≥ 25 mm Hg, RAP ≥ 5 mm Hg • Simptome NYHA II-IV cu ICC, pe GDMT maxim tolerat • NYHA II- cel puțin o internare pentru IC și BNP > 300 pg/ml sau NT-proBNP ≥ 1500 pg/mL • NYHA III-IV- cel puțin o internare pentru IC sau BNP > 300 pg/ml sau NT-proBNP ≥ 1500 pg/mL	REDUCE-LAP-HF II RESPONDER-HF	↔ HFH sau deces
Sistem de șunt cu unda V		• NYHA II- cel puțin o internare pentru IC și BNP > 300 pg/ml sau NT-proBNP ≥ 1500 pg/mL • NYHA III-IV- cel puțin o internare pentru IC sau BNP > 300 pg/ml sau NT-proBNP ≥ 1500 pg/mL	RELIEVE-HF	↑QoL (primii 97 pacienți)
Regulator de flux atrial (AFR)	AFR: asigură un flux atrial bidirecțional	• Pacienți cu IC simptomatice NYHA III-IV, FE redusă sau păstrată, cu PCWP în repaus ≥ 15 mmHg sau ≥ 25 mmHg în timpul efortului fizic	PRELIEVE FROST-HF AFieR	↑QoL, 6MWD ↓NT-proBNP, PCWP, clasa NYHA
Sistem de șunt transcater APRURE	Șunt implantat între atrul stâng și sinusul coronar	• NYHA II (cu istoric de NYHA III) sau NYHA III-IV cu simptome și HFH sau intensificare diuretică și creștere calificată a BNP sau NT-proBNP • GDMT stabil 3 luni • PCWP în repaus ≥ 15 mmHg și ≥ 25 mmHg în timpul efortului	Alt-FLOW US	↑QoL, status de sănătate, ↓NT-proBNP, PCWP, clasa NYHA
Dispozitive de șunt interatrial fără implant permanent				
Sistemul A/Leviant	Ablajie interatrială ghidată prin radiofrecvență (RAIAS) pentru a crea un șunt interatrial fără plasarea unui implant permanent	• Simptomatice HF+EF/HFmrEF/HFpEF cu LVEF $\geq 40\%$ și NYHA II-III/IV, LAP în efort ≥ 25 mmHg, PCWP în efort < 18 mmHg • HF simptomatic cronic cu NYHA II-IV pe tratament GDMT stabil sau HFH în ultimul an + toleranță redusă la efort /mLAP în efort > 15 mmHg și PCWP-RAP ≥ 5 mmHg	ALLAY-HF*	N/A
Sistemul NoYA			NoYA RAISE Trial II**	N/A

6MWD – distanța parcursă în 6 minute; BNP – peptid natriuretic de tip B; FMR – regurgitare mitrală funcțională; GDMT – terapie medicală ghidată de recomandări; HF – insuficiență cardiacă; HFH – spitalizare pentru insuficiență cardiacă; HFmrEF – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; LAP – presiune atrială stângă; LBBB – bloc de ramură stângă; LV – ventricul stâng; LVEF – fracția de ejeție a ventriculului stâng; MACE – evenimente cardiace adverse majore; MANCE – evenimente adverse neurologice majore; M&M – morbiditate și mortalitate; MR – regurgitare mitrală; NSR – ritm sinusal normal; NT-proBNP – pro-peptid natriuretic de tip B N-terminal; NYHA – New York Heart Association; PCWP – presiunea capilară pulmonară blocată; PVR – rezistența vasculară pulmonară; QoL – calitatea vieții; RAP – presiune atrială dreaptă; RV – ventricul drept; SCD – moarte cardiacă subită; TR – regurgitare tricuspidiană

BIBLIOGRAFIE

1. Ziaecian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Jun;13(6):368-78. doi: 10.1038/nrcardio.2016.25. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26935038; PMCID: PMC4868779.
2. Ziaecian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Jun;13(6):368-78. [PMC free article] [PubMed]
3. Lind L, Ingelsson M, Sundstrom J, Ärnlöv J. Impact of risk factors for major cardiovascular diseases: a comparison of life-time observational and Mendelian randomisation findings. *Open Heart*. 2021 Sep;8(2) [PMC free article] [PubMed]
4. Noubiap JJ, Agbor VN, Bigna JJ, Kaze AD, Nyaga UF, Mayosi BM. Prevalence and progression of rheumatic heart disease: a global systematic review and meta-analysis of population-based echocardiographic studies. *Sci Rep*. 2019 Nov 19;9(1):17022. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
5. Kim KH, Pereira NL. Genetics of Cardiomyopathy: Clinical and Mechanistic Implications for Heart Failure. *Korean Circ J*. 2021 Oct;51(10):797-836. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
6. Rezkalla SH, Kloner RA. Viral myocarditis: 1917-2020: From the Influenza A to the COVID-19 pandemics. *Trends Cardiovasc Med*. 2021 Apr;31(3):163-169. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
7. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017 Sep 15; 121(7):819-837. [PubMed] [Reference list]
8. Shams P, Ahmed I. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 30, 2023. Cardiac Amyloidosis. [PubMed] [Reference list]
9. Brown KN, Pendela VS, Ahmed I, Diaz RR. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 30, 2023. Restrictive Cardiomyopathy. [PubMed] [Reference list]
10. Matta AG, Carrié D. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Principles of Management of Takotsubo Cardiomyopathy: A Review. *Med Sci Monit*. 2023 Mar 06;29:e939020. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
11. Ahmad SA, Brito D, Khalid N, Ibrahim MA. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): May 22, 2023. Takotsubo Cardiomyopathy. [PubMed] [Reference list]
12. DeFilippis EM, Beale A, Martyn T, Agarwal A, Elkayam U, Lam CSP, Hsich E. Heart Failure Subtypes and Cardiomyopathies in Women. *Circ Res*. 2022 Feb 18;130(4):436-454. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
13. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, MacDonald MR, Solomon SD, Granger CB, Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Petrie MC, McMurray JJ. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: The CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Nov 12;62(20):1845-54. [PubMed] [Reference list]
14. Sciomer S, Moscucci F, Salvioni E, Marchese G, Bussotti M, Corrà U, Piepoli MF. Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Dec;27(2_suppl):46-51. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
15. Volpe M, Gallo G. Obesity and cardiovascular disease: An executive document on pathophysiological and clinical links promoted by the Italian Society of Cardiovascular Prevention

- (SIPREC). *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1136340. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
16. Kim DY, Kim SH, Ryu KH. Tachycardia induced Cardiomyopathy. *Korean Circ J*. 2019 Sep;49(9):808-817. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
 17. Anakwue RC, Onwubere BJ, Anisiuba BC, Ikeh VO, Mbah A, Ike SO. Congestive heart failure in subjects with thyrotoxicosis in a black community. *Vasc Health Risk Manag*. 2010 Aug 09;6:473-7. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
 18. Schoenenberger AW, Schoenenberger-Berzins R, der Maur CA, Suter PM, Vergopoulos A, Erne P. Thiamine supplementation in symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Clin Res Cardiol*. 2012 Mar;101(3):159-64. [PubMed] [Reference list]
 19. DiNicolantonio JJ, Liu J, O’Keefe JH. Thiamine and Cardiovascular Disease: A Literature Review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 May-Jun;61(1):27-32. [PubMed] [Reference list]
 20. Reddy YNV, Melenovsky V, Redfield MM, Nishimura RA, Borlaug BA. High-Output Heart Failure: A 15-Year Experience. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Aug 02;68(5):473-482. [PubMed] [Reference list]
 21. Gianluigi Savarese, Peter Moritz Becher, Lars H Lund, Petar Seferovic, Giuseppe M C Rosano, Andrew J S Coats, Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology, *Cardiovascular Research*, Volume 118, Issue 17, December 2022, Pages 3272–3287, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
 22. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789–1858.
 23. Lars H Lund, Karolinska Institutet, Solna, S1:02, 171 76 Stockholm, Sweden. E: lars.lund@ki.se *Cardiac Failure Review* 2023;9:e11. DOI:<https://doi.org/10.15420/cfr.2023.05>
 24. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574–85.
 25. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572–580.
 26. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct;22(4 Suppl A):6A-13A. [PubMed] [Reference list]
 27. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Mackey RH, Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 07;135(10):e146-e603. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
 28. Ivana Sopek Merkaš, Ana Marija Slišковиć, Nenad Lakušić Current concept in the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with congestive heart failure July 2021 *World Journal of Cardiology* 13(7):183-203 13(7):183-203 DOI:10.4330/wjc.v13.i7.18

29. John J.V. McMurray, M.D. Systolic Heart Failure. January 21, 2010 N Engl J Med 2010;362:228-238 DOI: 10.1056/NEJMcp0909392 VOL. 362 NO. 3
30. Autophagy during cardiac remodeling Nishida, Kazuhiko et al. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, june 2016, Volume 95, 11 – 18
31. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Pathol. 2012 Sep-Oct;21(5):365-71. [PubMed] [Reference list]
32. Ait Mou Y, Bollensdorff C, Cazorla O, Magdi Y, de Tombe PP. Exploring cardiac biophysical properties. Glob Cardiol Sci Pract. 2015;2015:10. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
33. Abassi Z, Khoury EE, Karram T, Aronson D. Edema formation in congestive heart failure and the underlying mechanisms. Front Cardiovasc Med. 2022;9:933215. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
34. Prausmüller S, Arfsten H, Spinka G, Freitag C, Bartko PE, Goliasch G, Strunk G, Pavo N, Hülsmann M. Plasma Natriuretic Peptides Displays No Relevant Association With Neurohumoral Activation in Chronic HFrEF. J Am Heart Assoc. 2020 Jun 02;9(11):e015071. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
35. Pezel, T, Viallon, M, Croisille, P. et al. Imaging Interstitial Fibrosis, Left Ventricular Remodeling, and Function in Stage A and B Heart Failure. J Am Coll Cardiol Img. 2021 May, 14 (5) 1038–1052. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.036>
36. Jessup M, Brozena S: Heart failure. N Engl J Med 2003;348:2007-2018.)
37. Fahad Aziz, I Luqman-Arfath Thazhatauveetil-Kunhahamed, I Chijioke Enweluzo, I Misbah Zaeem Failure with Preserved EF: A bird eye view JNMA I VOL 52 I NO. 6 I ISSUE 190 I APR-JUN, 2013405Heart
38. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume 10th Edition – August 21, 2014 Authors: Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow 473-483
39. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Dec 21;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670. PMID: 34447992.
40. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. Card Fail Rev. 2017;3(1):7–11.
41. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y, et al. Left Ventricular Ejection Fraction. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-
42. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P, CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with Bisoprolol followed by enalapril, as compared with the poposiți sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation 2005;112:2426-2435.
43. Rahamim, Eldad, Dean Nachman, Oren Yagel, Merav Yarkoni, Gabby Elbaz-Greener, Offer Amir, and Rabea Asleh. 2021. „Contemporary Pillars of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Medical Therapy” Journal of Clinical Medicine 10, no. 19: 4409. <https://doi.org/10.3390/jcm10194409>

44. Velazquez, E.J.; Morrow, D.A.; DeVore, A.D.; Ambrosy, A.P.; Duffy, C.I.; McCague, K.; Hernandez, A.F.; Rocha, R.A.; Braunwald, E. Rationale and design of the comparison of sacubitril/valsartan versus Enalapril on Effect on natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in patients stabilized from an acute Heart Failure episode (PIONEER-HF) trial. *Am. Heart J.* 2018, 198, 145–151. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
45. Vallon, V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu. Rev. Med.* 2015, 66, 255–270. [Google Scholar] [CrossRef]
46. Li, H.; Shin, S.E.; Seo, M.S.; An, J.R.; Choi, I.W.; Jung, W.K.; Firth, A.L.; Lee, D.S.; Yim, M.J.; Choi, G.; et al. The anti-diabetic drug Dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci.* 2018, 197, 46–55. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
47. Bhatt, D.L.; Szarek, M.; Steg, P.G.; Cannon, C.P.; Leiter, L.A.; McGuire, D.K.; Lewis, J.B.; Riddle, M.C.; Voors, A.A.; Metra, M.; et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2021, 384, 117–128. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
48. Bhatt, D.L.; Szarek, M.; Steg, P.G.; Cannon, C.P.; Leiter, L.A.; McGuire, D.K.; Lewis, J.B.; Riddle, M.C.; Voors, A.A.; Metra, M.; et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2021, 384, 117–128. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
49. Cannon, C.P.; Pratley, R.; Dagogo-Jack, S.; Mancuso, J.; Huyck, S.; Masiukiewicz, U.; Charbonnel, B.; Frederich, R.; Gallo, S.; Cosentino, F.; et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 1425–1435. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
50. Pitt, B.; Remme, W.; Zannad, F.; Neaton, J.; Martinez, F.; Roniker, B.; Bittman, R.; Hurley, S.; Kleiman, J.; Gatlin, M.; et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 1309–1321. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
51. Zannad, F.; McMurray, J.J.; Krum, H.; van Veldhuisen, D.J.; Swedberg, K.; Shi, H.; Vincent, J.; Pocock, S.J.; Pitt, B.; Group, E.-H.S. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N. Engl. J. Med.* 2011, 364, 11–21. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
52. Taylor, A.L.; Ziesche, S.; Yancy, C.; Carson, P.; D’Agostino, R., Jr.; Ferdinand, K.; Taylor, M.; Adams, K.; Sabolinski, M.; Worcel, M.; et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351, 2049–2057. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
53. Kansakar S, Guragain A, Verma D, et al. Soluble guanylate cyclase stimulators in heart failure. *Cureus* 2021;13:e17781.
54. Hulot JS, Trochu JN, Donal E, et al. Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22:1847-55.
55. Heidenreich PA, Bozkurt B, et al 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: *Circulation.* 2022 May 3;145(18):e1033. doi: 10.1161/CIR.0000000000001073. Erratum in: *Circulation.* 2022 Sep 27;146(13):e185. doi: 10.1161/CIR.0000000000001097. Erratum

- in: *Circulation*. 2023 Apr 4;147(14):e674. doi: 10.1161/CIR.0000000000001142. PMID: 35363499.
56. Theresa A McDonagh, Marco Metra, et al ESC Scientific Document Group , 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3627–3639, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
 57. Marrouche, NF, Brachmann, J, Andresen, D, Siebels, J, Boersma, L, Jordaens, L, Merkely, B, Pokushalov, E, Sanders, P, Proff, J, et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417–427. doi: 10.1056/NEJMoa1707855
 58. Ruddox, V, Sandven, I, Munkhaugen, J, Skattebu, J, Edvardsen, T, Otterstad, JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:1555–1566. doi: 10.1177/2047487317715769
 59. Wang, TJ, Larson, MG, Levy, D, Vasan, RS, Leip, EP, Wolf, PA, D'Agostino, RB, Murabito, JM, Kannel, WB, Benjamin, EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:2920–2925. doi: 10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E
 60. January, CT, Wann, LS, Alpert, JS, Calkins, H, Cigarroa, JE, Cleveland, JC, Jr, Conti, JB, Ellinor, PT, Ezekowitz, MD, Field, ME, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:e199–e267. doi: 10.1161/CIR.0000000000000041
 61. Savarese, G, Giugliano, RP, Rosano, GM, McMurray, J, Magnani, G, Filippatos, G, Dellegrotaglie, S, Lund, LH, Trimarco, B, Perrone-Filardi, P. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2016;4:870–880. doi: 10.1016/j.jchf.2016.07.012
 62. Hindricks, G, Potpara, T, Dagres, N, Arbelo, E, Bax, JJ, Blomstrom-Lundqvist, C, Boriani, G, Castella, M, Dan, GA, Dilaveris, PE, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
 63. CIRCULATION: ARRHYTHMIA AND ELECTROPHYSIOLOGY Volume 14 • Number 7 • July 2021 Pages: e000078
 64. Kotecha, D, Holmes, J, Krum, H, Altman, DG, Manzano, L, Cleland, JG, Lip, GY, Coats, AJ, Andersson, B, Kirchhof, P, et al; Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235–2243. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8
 65. Lopes, RD, Rordorf, R, De Ferrari, GM, Leonardi, S, Thomas, L, Wojdyla, DM, Ridefelt, P, Lawrence, JH, De Caterina, R, Vinereanu, D, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1063–1074. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.060
 66. Hess, PL, Sheng, S, Matsouaka, R, DeVore, AD, Heidenreich, PA, Yancy, CW, Bhatt, DL, Allen, LA, Peterson, PN, Ho, PM, et al. Strict versus lenient versus poor rate control among

- patients with atrial fibrillation and heart failure (from the Get With The Guidelines – Heart Failure Program). *Am J Cardiol.* 2020;125:894–900. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.12.025
67. Tang R, Chang Y, Song J. Advances in novel devices for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2023 Mar;28(2):331-345. doi: 10.1007/s10741-022-10293-z. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36792818.
68. Andrew H. Nguyen, Madelyn Hurwitz S. Sinha, at al., Medical Management and Device-Based Therapies in Chronic Heart Failure, *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*, Volume 2, Issue 6, Part B, 2023, 101206, ISSN 2772-9303.
69. Z.I. Sharif, V. Galand, W.J. Hucker, J.P. Singh Evolving cardiac electrical therapies for advanced heart failure patients *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 14 (4) (2021), Article e009668.
70. F. Giallauria, G. Cuomo, A. Parlato, N.Y. Raval, J. Kuschyk, A.J. Stewart Coats A comprehensive individual patient data meta-analysis of the effects of cardiac contractility modulation on functional capacity and heart failure-related quality of life., *ESC Heart Fail*, 7 (5) (2020), pp. 2922-2932
71. M.R. Zile, J. Lindenfeld, F.A. Weaver, et al. Baroreflex activation therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction *J Am Coll Cardiol*, 76 (1) (2020), pp. 1-13, 10.1016/j.jacc.2020.05.015
72. M. Fudim, W.T. Abraham, R.S. von Bardeleben, et al. Device therapy in chronic heart failure: JACC state-of-the-art review *J Am Coll Cardiol*, 78 (9) (2021), pp. 931-956, 10.1016/j.jacc.2021.06.040
73. M.I. Brener, N. Uriel, D. Burkhoff Left ventricular volume reduction and reshaping as a treatment option for heart failure *Struct Heart*, 4 (4) (2020), pp. 264-283, 10.1080/24748706.2020.1777359
74. G.W. Stone, J. Lindenfeld, W.T. Abraham, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure *N Engl J Med*, 379 (24) (2018), pp. 2307-2318, 10.1056/NEJMoal806640
75. P. Sorajja, B. Whisenant, N. Hamid, et al. Transcatheter repair for patients with tricuspid regurgitation *N Engl J Med*, 388 (20) (2023), pp. 1833-1842, 10.1056/NEJMoal2300525
76. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574–85.
77. Adamo M, Chioncel O, Benson L, et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of heart failure patients with or without isolated or combined mitral and tricuspid regurgitation: insight from the ESC-HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2023. epub ahead of press. PubMed
78. Malik A, Brito D, Vaqar S, et al. Congestive Heart Failure. [Updated 2023 Nov 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/>
79. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574–1585.
80. Tromp J, Bamadhaj S, Cleland JGF, et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. *Lancet Glob Health* 2020;8:e411–22.
81. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404–13

82. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1306–25.
83. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ, et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J*. 2019;40(26):2155–63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz158>.
84. Gurwitz JH, Magid DJ, Smith DH, et al. Contemporary prevalence and correlates of incident heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Med* 2013;126:393–400.
85. Abid L, Charfeddine S, Kammoun I, et al. Epidemiology of heart failure and long-term follow-up outcomes in a north-African population: results from the NATIONAL Tunisian Registry of Heart Failure (NATURE-HF). *PLoS One* 2021;16:e0251658.
86. Lindmark K, Boman K, Olofsson M, et al. Epidemiology of heart failure and trends in diagnostic work-up: a retrospective, population-based cohort study in Sweden. *Clin Epidemiol* 2019;11:231–44.
87. Stolfo D, Lund LH, Benson L, et al. Persistent high burden of heart failure across the ejection fraction spectrum in a nationwide setting. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e026708.
88. Moliner P, Lupón J, Antonio M, Domingo M, Santiago-Vacas E, Zamora E, Cediél G, Santesmases J, Díez-Quevedo C, Troya MI, Boldó M, Altmir S, Alonso N, González B, Núñez J, Bayes-Genis A. Trends in modes of death in heart failure over the last two decades: less sudden death but cancer deaths on the rise. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1259–1266.
89. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, Dargie HJ, Granger CB, Kjekshus J, Kober L, Latini R, Maggioni AP, Packer M, Pitt B, Solomon SD, Swedberg K, Tavazzi L, Wikstrand J, Zannad F, Zile MR, McMurray JJV. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med* 2017;377:41–51.
90. Ni H, Xu J. Recent trends in heart failure-related mortality: United States, 2000–2014. *NCHS Data Brief* 2015;231:1–8.
91. Conrad N, Judge A, Canoy D, Tran J, Pinho-Gomes AC, Millett ERC, Salimi-Khorshidi G, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in mortality after incident heart failure: a longitudinal analysis of 86000 individuals. *JAMA Cardiol* 2019;4:1102–1111.
92. Gianluigi Savarese, Peter Moritz Becher, Lars H Lund, Petar Seferovic, Giuseppe M C Rosano, Andrew J S Coats, Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology, *Cardiovascular Research*, Volume 118, Issue 17, December 2022, Pages 3272–3287,
93. Azad N, Lemay G. Management of chronic heart failure in the older population. *J Geriatr Cardiol* 2014;11:329–37.
94. Nichols GA, Reynolds K, Kimes TM, et al. Comparison of risk of re-hospitalization, all-cause mortality, and medical care resource utilization in patients with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 2015;116:1088–92.
95. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996–1004.
96. Stolfo D, Lund LH, Benson L, et al. Persistent high burden of heart failure across the ejection fraction spectrum in a nationwide setting. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e026708.
97. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7–11.
98. Chatterjee, K., & Massie, B.M. (2007). Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *Journal of cardiac failure*, 13 7, 569-76.

Capitolul 4. INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ

*Lucia Gîrbu, Livi Grib, Alexandra Grejdieru,
Andrei Grib, Valeriu Cuciuc*

4.1. Definiția insuficienței cardiace acute

Insuficiența cardiacă acută (ICA) este un sindrom clinic complex cauzat de afectarea structurală sau funcțională a inimii. Se manifestă prin incapacitatea inimii de a genera un flux sangvin adaptat, ce ar asigura un aport de oxigen și de substanțe nutritive suficient pentru satisfacerea necesităților de moment ale metabolismului aerob al sistemelor de organe, sau asigură aceste necesități prin creșterea presiunii de umplere a camerelor cordului [1, 2].

4.2. Epidemiologia insuficienței cardiace acute

ICA este o problemă majoră și globală de sănătate publică, iar anomaliile fiziopatologice care apar cu insuficiența cardiacă (IC) afectează semnificativ calitatea vieții pacientului. ICA este una din cauzele principale de mortalitate și de morbiditate care necesită evaluare urgentă cu inițierea sau intensificarea cât mai rapidă a tratamentului, incluzând terapia intravenoasă sau unele proceduri.

În registrele de IC din Europa și din SUA se menționează următoarele date [2, 3, 4]:

- Vârsta medie a pacienților cu ICA este de 70-73 de ani.
- Distribuție egală pe genuri.
- Etiologia ischemică este cea mai frecventă.
- Istoric cunoscut de IC la 65-75% din pacienți.
- Hipotensiune arterială $\leq 8\%$, inclusiv pacienți cu șoc cardiogen (ȘC) care reprezintă $\leq 1-2\%$.
- ȘC este cea mai severă formă a ICA cu mortalitatea intraspitalicească între 30-50%.
- EFHS II (EuroHeart Failure Survey II) [5]: 63% IC cronică decompensată și 37% ICA de novo.
- 50% cu fracție de ejeție (FE) redusă și 50% cu FE păstrată [6, 7].

Stările comorbide ale ICA pot fi cardiovasculare și noncardiovasculare. Istoricul cardiovascular cuprinde de obicei: hipertensiunea arterială (HTA) (~70% dintre pacienți), boala acută coronariană (BAC) (~50–60%) și fibrilația atrială (FA) (~30–40%) [3].

Comorbiditățile noncardiovasculare includ diabetul zaharat (DZ) (~40%), disfuncția renală (~20-30%) [7], boală pulmonară cronică obstructivă (BPCO)

(~20-30%) și anemia (~15-30%). Un număr semnificativ de pacienți cu ICA (~35-40%) au FE a ventriculului stâng (VS) păstrată [3, 7]. Acești pacienți sunt de obicei mai în vârstă de 75 de ani, de gen feminin (~60% dintre pacienți) și mai puțin afectați de BAC, dar suferă mai frecvent de HTA și de DZ [3].

Incidența insuficienței cardiace acute

ICA este cea mai frecventă cauză de internare neplanificată în spital a pacienților și necesită evaluare urgentă cu inițierea sau intensificarea cât mai rapidă a tratamentului, incluzând terapia intravenoasă sau unele proceduri. Conform Ghidului ESC din 2021, ICA este principala cauză de spitalizare la pacienții cu vârsta >65 de ani [2], asociată cu o rată crescută de mortalitate și de respitalizare. Mortalitatea intraspitalicească din cauza ICA constituie 4-10%, iar după externare, mortalitatea la 1 an variază de la 25% până la 30% cu o rată de peste 45% decese sau reinternări [2].

Factorii cauzali ai insuficienței cardiace acute [6, 8]:

- Sindrom coronarian acut (SCA).
- Tahiaritmii (fibrilație sau flutter atrial (FIA), tahicardie ventriculară (TV)).
- Creștere excesivă a valorilor tensiunii arteriale (TA).
- Infecții (pneumonii, endocardită infecțioasă, septicemie).
- Intoleranță la medicamente, la sare, la lichide.
- Bradiaritmie.
- Substanțe toxice (alcool, droguri).
- Administrarea unor medicamente (antiinflamatoare nesteroidiene, corticosteroizi, substanțe inotrop negative, cardiotoxice, chimioterapie).
- Exacerbarea BPCO.
- Embolia pulmonară.
- Chirurgie și complicații perioperatorii.
- Creșterea activității simpatice, cardiomiopatie de stres.
- Dereglări metabolice/hormonale (disfuncție tiroidiană, cetoza diabetică, disfuncții adrenalice).
- Anemie severă.
- Anomalii legate de sarcină și peripartum.
- Accident vascular cerebral.
- Cauze mecanice acute: ruptură de miocard în SCA (ruptură de perete, defect de sept interventricular, regurgitare mitrală acută), traumă a toracelui sau intervenție pe cord, insuficiență acută a valvei native sau protezate secundară endocarditei, disecția aortei sau tromboză.

În *Tabelul 1* sunt prezentate cele mai frecvente cauze ale ICA în dependență funcție de disfuncția cardiacă și afectarea ventriculară [1].

Tabelul 4.1. Cauzele cele mai frecvente ale ICA

Insuficiența acută de VS	SCA, ischemia miocardică acută, disecția de aortă, insuficiența valvei mitrale, stenoza valvei aortale.
Insuficiența acută de VD	Trombembolia arterei pulmonare (TEAP) [9], embolia aeriană, embolia cu lichid amniotic, ventilarea pulmonară artificială cu presiune pozitivă excesivă.
ICA globală	Hipovolemia severă, dereglările de ritm (TV, BAV gr. III), miocarditele, cardiomiopatia hipertrofică și cea dilatativă, sepsisul.
Disfuncția diastolică	1. Miocard rigid: HTA, hipertrofie miocardică, ischemie cardiacă, stenoza aortică. 2. Compresie externă: constricție sau efuziune pericardică [10], pneumotorace compresiv, pleurezie masivă, presiune intraabdominală crescută. 3. Disritmii sau valvulopatii: TV, blocuri cardiace, FA, stenoza mitrală. 4. Interferență ventriculară: hipertensiune pulmonară, ventilare artificială cu presiune end-expiratorie pozitivă excesivă.

Clasificările insuficienței cardiace acute

În ICA „pură” [1] lipsesc mecanismele de compensare, caracteristice pentru insuficiența cardiacă cronică (ICC), ca de exemplu: hipertrofia ventriculară, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. ICA poate fi asociată la ICC în acest caz, mecanismele acute de compensare fiind „suprapuse” celor cronice.

În funcție de afectarea cardiacă, ICA se clasifică în insuficiența părții drepte sau stângi a cordului, care se poate manifesta în sistolă, diastolă sau pe toată durata ciclului cardiac (insuficiență sistolo-diastolică). Deseori se poate dezvolta insuficiență de funcție biventriculară, concomitent sau succesiv (ICA globală).

Important este că ICA nu întotdeauna presupune și un debit cardiac (DC) scăzut, poate fi și cu un DC crescut în: sepsis, hipertiroidism, anemie cronică, fistule arteriovenoase, hipercapnie. ICA poate decurge și fără insuficiența contractilă, cca 40% din bolnavi prezentând o funcție contractilă normală. Cauza constă în disfuncția diastolică – descreșterea complianței ventriculare (capacității de întindere). În acest caz, o umplere cardiacă insuficientă compromite formarea DC, în timp ce forța de contracție este normală.

Detectarea disfuncției sistolice și a celei diastolice joacă un rol important în tratamentul adecvat „țintit”: administrarea de inotropi în disfuncția diastolică pe fon de contractilitate normală va conduce, inevitabil, la agravarea stării pacientului.

Consecințele IC depind de camera cardiacă primar afectată (adică stânga sau dreaptă). O caracteristică importantă a sistemului circulator este faptul că ventriculele stâng și drept acționează ca două pompe care sunt conectate în serie. Pentru a funcționa eficient, ventriculele stâng și drept trebuie să mențină un debit egal. Deși evenimentul inițial care duce la IC poate fi în primul rând la origine

ventriculară stângă sau dreaptă, IC pe termen lung implică de obicei ambele ventricule.

Clasificarea ICA în funcție de afectarea ventriculară

ICA de ventricul stâng. Caracteristicile clinice ale IC stângi rezultă în primul rând dintr-o scădere a DC, cu o scădere a fluxului sangvin periferic și o acumulare progresivă de sânge în circulația pulmonară. Afectarea funcției VS implică o scădere a ejectării sângelui în circulația sistemică, o creștere a presiunilor telediastolice ale VS și ale AS, și congestia circulației pulmonare. Când presiunea de filtrare în capilarele pulmonare (în mod normal aproximativ 10 mmHg) depășește presiunea osmotică capilară (în mod normal aproximativ 25 mmHg), există o mutare a lichidului intravascular în interstițiul plămânului și dezvoltarea edemului pulmonar.

Un episod de edem pulmonar apare adesea noaptea, după ce persoana a fost reclintată de ceva timp și forțele gravitaționale au fost eliminate din sistemul circulator. Apoi, lichidul de edem, care a fost sechestrat în extremitățile inferioare în timpul zilei, este readus în compartimentul vascular și redistribuit în circulația pulmonară.

Cele mai frecvente cauze ale disfuncției VS sunt HTA și infarctul miocardic acut (IMA). Insuficiența cardiacă a VS și congestia pulmonară se pot dezvolta foarte rapid la persoanele cu IMA. Chiar și atunci când zona infarctată este mică, poate exista o zonă înconjurătoare a țesutului ischemic, ceea ce poate duce la zone mari de hipokinezie sau de akinezie a peretelui ventricular și debut rapid al congestiei pulmonare și a edemului.

O altă cauză a IC stângi este defectul valvular, cum ar fi stenoza sau regurgitarea valvei aortice sau mitrale. Aceste defecte valvulare cresc activitatea inimii stângi și duc, în cele din urmă, la IC, dacă nu sunt tratate.

ICA de ventricul drept. Principalele caracteristici clinice ale IC drepte diferă de cele ale IC stângi, în condițiile congestiei pulmonară minimă, și a implicării pronunțate a sistemelor venoase sistemice și hepatice. IC dreaptă este de obicei consecința IC stângi, în care o creștere a volumului de sânge pulmonar produce o sarcină crescută pe partea dreaptă a inimii.

IC izolată dreaptă este mai puțin frecventă și apare la persoanele cu boală pulmonară intrinsecă sau cu o rezistență vasculară pulmonară sporită rezultată din hipertensiunea pulmonară. Poate apărea și la persoanele cu boală valvulară pulmonară sau tricuspida, cu infarct ventricular drept și cardiomiopatie. Defecțele cardiace congenitale cu șunt cardiac dreapta-stânga pot provoca și IC izolată dreaptă.

Când IC dreaptă apare ca răspuns la boala pulmonară cronică, aceasta este denumită cord pulmonar. IC dreaptă afectează capacitatea de a muta sângele din

circulația venoasă sistemică în circulația pulmonară. În consecință, atunci când VD nu reușește, există o reducere a cantității de sânge înaintat din circulația venoasă sistemică în circulația pulmonară și apoi în partea stângă a inimii, ceea ce determină o creștere a presiunii telediastolice a VD, a celei atriale drepte și sistemice.

Un efect major al IC drepte este dezvoltarea edemului periferic. Din cauza efectelor gravitației, edemul este cel mai pronunțat în părțile declive ale corpului – în extremitățile inferioare atunci când persoana se află în poziție verticală, și în zona deasupra sacrului, când persoana este în poziție orizontală. IC dreaptă produce, de asemenea, congestia viscerală. Pe măsură ce distensia venoasă progresează, sângele se reține în venele hepatice care se scurg în vena cavă inferioară și ficatul devine congestionat. Aceasta poate provoca hepatomegalie și durere în cadranul superior drept. În insuficiența severă și prelungită dreaptă, funcția hepatică este afectată și celulele hepatice pot muri. Congestia circulației portale poate duce și la apariția splenomegaliei și la dezvoltarea ascitei.

Congestia tractului gastrointestinal poate interfera cu digestia și absorbția substanțelor nutritive, provocând anorexie și disconfort abdominal. În IC dreaptă severă, venele jugulare externe devin distinse și pot fi vizualizate atunci când persoana se află șezând sau chiar în picioare.

ICA globală (biventriculară). Când sunt implicate ambele ventricule, concomitent sau succesiv pe termen lung, deseori se poate dezvolta ICA globală.

Disfuncția diastolică. Deși IC este asociată frecvent cu funcția sistolică afectată, în aproximativ 40% până la 50% din cazuri funcția sistolică este păstrată și IC rezultă dintr-o incapacitate de a se umple suficient VS în timpul diastolei. Printre afecțiunile care provoacă disfuncția diastolică se numără cele care împiedică expansiunea ventriculului (de exemplu, revărsat pericardic, pericardită constrictivă), cele care cresc grosimea peretelui ventricular și reduc dimensiunea camerei (de exemplu, hipertrofia miocardică, cardiomiopatia hipertrofică) și cele care întârzie relaxarea diastolică a ventriculului (de exemplu, îmbătrânirea, bolile cardiace ischemice).

Diagnosticul IC diastolice include **trei condiții** obligatorii simultane: 1) prezența semnelor sau a simptomelor de IC; 2) prezența unei funcții sistolice a VS normale sau ușor reduse (FE VS păstrată >45-50%); 3) semne de afectare a relaxării, a umplerii VS sau creșterea rigidității VS.

Prevalența insuficienței diastolice crește odată cu vârsta și este mai frecventă la femei, la persoanele cu obezitate, cu HTA și cu DZ. Îmbătrânirea este adesea însoțită de o întârziere a relaxării inimii în timpul diastolei, astfel încât umplerea diastolică începe în timp ce ventriculul este încă rigid și rezistent la întindere.

Clasificarea ICA în funcție de manifestările clinice și de răspunsul la tratament

ICA de novo (prevalență 15-20%): fără istoric de IC, actuala internare fiind prima manifestare a IC și se prezintă cu semne de congestie pulmonară apărute acut. În comparație cu ICA decompensată, în ICA de novo mortalitatea intraspitalicească este mai mare, dar cu o rată a mortalității și respitalizării postexternare mai scăzută [2].

ICA decompensată sau **ICC în exacerbare** (prevalență 70-80%): agravare progresivă a simptomatologiei, cu TA sistolică (TAS) normală sau ușor crescută și istoric de ICC cu spitalizări și semne de congestie sistemică.

Tabelul 4.2. Diferențele dintre ICA decompensată și ICA de novo [11]

	ICC acut decompensată	ICA de novo
Caracteristica pacientului	Populație mai în vârstă, stare generală mai gravă și constatări de laborator. Istoric cunoscut de ICC	Fără antecedente de IC
Comorbidități	Cardiopatie ischemică, BPCO, FA, DZ, boală cerebrovasculară acută (BCVA)/ atac ischemic tranzitoriu, istoric de bypass coronarian și intervenție coronariană percutană (PCI) mai frecvent	Mai puțin frecvent
Declanșarea evenimentelor	Medicație (compliance slabă, rezistență), infecții, dietă (aport excesiv de sodiu), complicații cardiovasculare, intervenții (chirurgicale), medicamente (alcool, digitale)	Ischemie cardiacă sau insuficiență valvulară (IMA, insuficiență mitrală acută), injurii inflamatorii (miocardită virală) și toxice (induse de medicamente)
Prezentare clinică	Dispnee, ortopnee, edem la nivelul membrelor inferioare, ascită, creștere în greutate	ȘC și edem pulmonar acut (EPA)
Fiziopatologia de bază	Congestia vasculară pulmonară și sistemică cauzată de disfuncția VS, activarea neuromorală dezadaptativă, supraîncărcarea cu lichide	Dereglarea hemodinamică acută cauzată de disfuncția sistolică a VS
Mortalitate	Rate mai mari de mortalitate	Rate de mortalitate mai scăzute în comparație cu pacienții cu ICC acut decompensată

ICA avansată (terminală/refractară) (prevalență 5%): refractară la terapiile existente, cu respitalizări pentru simptomatologia cronică severă, rezervă contractilă redusă, disfuncție poliorganică, cu necesitatea în vasoinotropi și cu o mortalitate înaltă [12].

Clasificarea ICA în funcție de prezentarea la unitatea de primiri urgente (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Clasificarea ICA în funcție de prezentarea primară [13, 14]

Istoric de IC	• IC „de novo” • ICC acutizare sau decompensare
TA la internare	• IC hipertensivă • IC cu TA normală • IC cu hipotensiune
Fenotip clinic	• ICC decompensată acut • EPA • IC hipertensivă • ȘC • IC cu DC crescut • IC dreaptă • ICA asociată SCA
Profil hemodinamic	• IC cu prezența/absența congestiei • și/sau profil hemodinamic hipoperfuziei
Prezența ischemiei	• IC ischemică • IC nonischemică
FEVS (AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure, Circulation. 2022, pp. 905-906)	• IC cu FEVS redusă (HFrEF): IC cu FEVS $\leq 40\%$ • IC cu FEVS mediu-redusă (HFmrEF): IC cu FEVS de 41-49% • IC cu FEVS prezervată (HFpEF): IC cu FEVS $\geq 50\%$ • IC cu FEVS îmbunătățită (HFimpEF): IC cu FEVS inițială $\leq 40\%$

Ghioncel, analizând fenotipurile clinice ale pacienților cu ICA internați, a obținut următoarele rezultate (Figura 4.1) [15]. Din toate spitalizările ICC a prevalat în 61,1%, iar ȘC a constituit 2,9%.

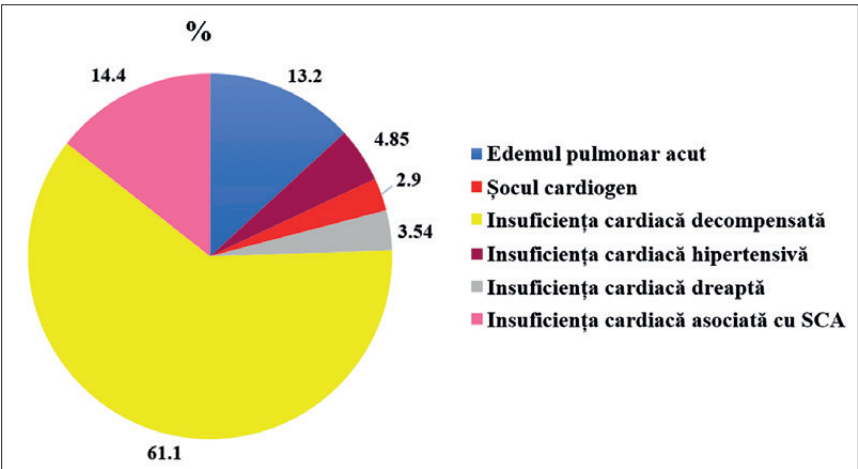


Figura 4.1. Fenotipurile clinice ale pacienților cu ICA [15]

În Ghidul ESC 2021 sunt descrise patru prezentări clinice majore, cu posibilitate de suprapunere între ele, bazate pe prezența semnelor de congestie și/sau hipoperfuzie periferică și necesită tratamente diferite (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Prezentările clinice ale ICA

	Insuficiență cardiacă acută decompensată	Edemul pulmonar acut	Insuficiența ventriculară dreaptă izolată	Șocul cardiogen
Mecanismele principale	Disfuncție de VS Retenție renală de sodiu și de apă	Postsarcină crescută și/ sau disfuncție diastolică predominantă a VS Boala cardiacă valvulară	Disfuncția VD și / sau precapilară pulmonară Hipertensiune	Disfuncție cardiacă severă
Principala cauză a simptomelor	Acumulare de lichid, presiuni intraventriculare crescute	Redistribuiția fluidelor în plămâni și insuficiență respiratorie acută	Presiune venoasă centrală crescută și frecvent hipoperfuzie sistemică	Hipoperfuzie sistemică
Prezentarea clinică principală	Cald și umed sau rece și umed	Cald și umed	Rece și umed	Rece și umed
Debut	Progresiv (zile)	Rapid (ore)	Progresiv sau rapid	Progresiv sau rapid
Principalele anomalii hemodinamice	PTDVS și PCWP ^a Debit cardiac scăzut sau normal TAS normală până la scăzută	PTDVS și PCWP ^a crescute DC normal TAS normal până la mare	PTDVD crescută DC scăzut TAS scăzută	PTDVS și PCWP ^a crescute DC scăzut TAS scăzută
Tratamentul principal	Diuretice Agenți inotropi/ vasopresori (dacă există hipoperfuzie periferică/ hipotensiune) SCM pe termen scurt sau TSR dacă este necesar	O ₂ (CPAP/NIV) Diuretice Vasodilatatoare ^b	Diuretice pentru congestie periferică Agenți inotropi/ vasopresori (în hipoperfuzie periferică / hipotensiune) SCM pe termen scurt sau TSR, dacă este necesar	Agenți inotropi/ vasopresori SCM pe termen scurt TSR dacă este necesar

Clasificarea ICA după Killip în IMA (Tabelul 4.5)**Tabelul 4.5. Clasificarea ICA după Killip [16]**

Clasa funcțională	Modificările clinice	Mortalitatea la 30 de zile
Clasa I	IM necomplicat. Insuficiență cardiacă absentă. Lipsa seninelor clinice de decompensare cardiacă.	5-7%
Clasa II	Insuficiență cardiacă ușoară, moderată. Raluri 1/3 în regiunea inferioară a plămânilor, ritm de galop, turgiscenta jugularelor, tahicardie.	10-17%
Clasa III	Insuficiență cardiacă severă. Edem pulmonar acut. Raluri pe toată aria pulmonară.	20-50%
Clasa IV	Șoc cardiogen. Clinic se manifestă prin hipotensiune sistolică sub 90 mm/Hg, sau MAP <65 mm/Hg. Hipoperfuzie periferică (vazoconstricție periferică – piele rece, umedă, cianoză, diaforeză, oligurie, confuzie, agitație). Tahicardie.	60-80% (incluzând cazuri cu defecte mecanice operate)

O modalitate de clasificare clinică, rapidă („diagnostic în 2 minute”) și larg disponibilă, superpozabilă pe datele hemodinamice cunoscute (congestie și hipoperfuzie tisulară) este clasificarea ICA după Stevenson [17].

Congestia în ICA. Congestia venoasă sistemică este caracteristica centrală a ICA determinată de redistribuirea sângelui de la circulația splanhnică la cea pulmonară și/sau de acumularea anormală de lichid intravascular și interstițial. Congestia venoasă sistemică poate fi asociată cu hipoperfuzie din cauza funcției cardiace deficitare, dar poate apărea și la mulți pacienți cu DC și/sau cu FE a VS păstrată.

Congestia sistemică este piatra de temelie în fiziopatologia ICA care duce la disfuncția organelor, inclusiv a rinichilor, a ficatului, a plămânilor și a intestinelor. Disfuncția de organ în ICA este asociată cu un risc crescut de deces. Insuficiența funcției renale în ICA este adesea secundară creșterii presiunii venoase centrale (PVC) care duce la hipertensiune venoasă și interstițială renală mai mare, care are ca rezultat scăderea ratei de filtrare glomerulară și oligurie.

Creșterea PVC contribuie, de asemenea, la congestia hepatică, care trebuie suspectată în caz de durere abdominală, creșterea fosfatazei alcaline, a bilirubinei și/sau a γ -glutamil transferazei. Hepatita hipoxică poate fi observată în cea mai severă formă de ICA, în special în cadrul ȘC. Creșterea presiunilor de umplere ventriculară duce la creșterea tensiunii peretelui ventricular, la întinderea miocardică și la agravarea progresivă a contractilității cardiace. Creșterea presiunii de umplere în atrul stâng crește presiunea hidrostatică în capilarele pulmo-

nare alveolare, crescând rata de filtrare a fluidului în interstițiul pulmonar către alveole. În cele din urmă, capacitățile de drenaj ale sistemului limfatic al cavităților pleurale sunt depășite rapid de creșterea presiunii venoase, determinând deplasarea de lichid în cavitățile pleurale care se manifestă ca revărsări pleurale. Într-un final, PVC ridicată duce la creșterea presiunii abdominale și la congestie splanhnică cu modificarea permeabilității intestinale, afectarea absorbției nutrienților și malnutriție, creșterea gradientului de oxigenare, provocând leziuni epiteliale, ceea ce are ca rezultat extravazarea de endotoxine care intensifică mediul inflamator și progresarea disfuncțiilor organice.

Hipoperfuzia tisulară în ICA. Activarea sistemului simpatic duce la vasoconstricție periferică, influențează perfuzia coronariană prin creșterea postsarcinii și a tahicardiei, majorează necesitățile miocardului în O_2 și agravează ischemia miocardică. Ulterior, mecanismele compensatorii induc vasodilatație patologică cu eliberarea interleukinei 1 și 6, factorului necrozei tumorale α , oxidului nitric și a peroxinitritului – substanțe cardiotoxice ce agravează vasodilatația patologică. Acest mecanism vicios duce la hipoperfuzie globală, progresând spre insuficiența multiorganică și la deces, dacă nu se întreprind măsuri intensive de tratament prompt, adecvat.

Perfuzia tisulară rezultă din DC și din rezistența vasculară sistemică (RVS), primul parametru fiind influențat de frecvența contracțiilor cardiace (FCC) și de debitul bătaie care, la rândul său, este determinat de presarcină, de postsarcină și de inotropism, în timp ce revascularizarea sistemică vasculară periferică derivă din diametrul vascular, din lungimea vasului și din nivelul de viscozitate al sângelui (*Figura 4.2*).

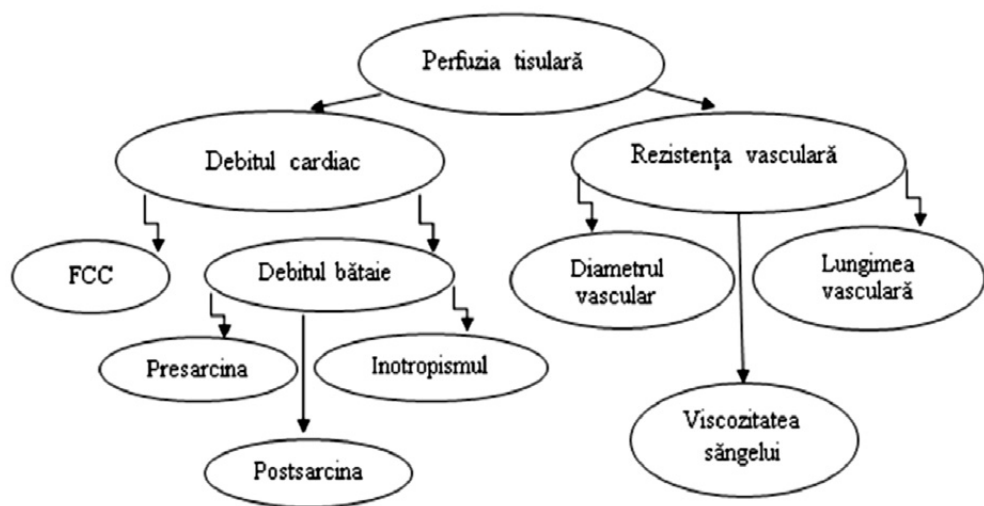


Figura 4.2. Parametrii determinanți ai perfuziei tisulare [18]

Pe baza punctelor-cheie, ce caracterizează ICA – congestia venoasă și perfuzia tisulară – a apărut o modalitate de clasificare clinică a ICA după Stevenson [17].

Tabelul 4.6. Clasificarea ICA după Stevenson

Congestia:	Perfuzia tisulară:
- Ortopnee	- Reducerea presiunii pulsului
- Turgescența jugularelor	- Apariția pulsului alternant
- Raluri subcrepitante	- Hipotensiune arterială
- Reflux hepatojugular	- Extremități reci
- Ascită	- Alterarea statusului mental

Clasificarea ICA după Stevenson:

Clasa I Stevenson – subșetul „uscat și cald” (normal)

Clasa II Stevenson – subșetul „umed și cald” (congestie)

Clasa III Stevenson – subșetul „uscat și rece” (hipoperfuzie)

Clasa IV Stevenson – subșetul „umed și rece” (hipoperfuzie și congestie).

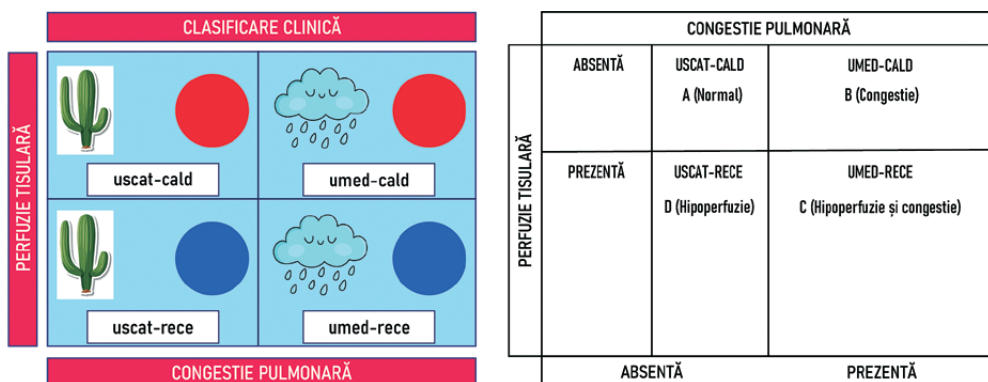


Figura 4.3. Clasificarea ICA după Stevenson [17]

Clasa I Stevenson [19] – subșetul „uscat și cald” (normal). Pacienți fără dovezi de presiune de umplere crescută sau de debit scăzut. Tratamentul este îndreptat spre menținerea unui volum de umplere adecvat și prevenirea progresării bolii.

Clasa II Stevenson [19] – subșetul „umed și cald” (congestie). Pacienții prezintă congestie fără debit scăzut. Primul scop al terapiei este administrarea diureticilor. Pacienții de această clasă pot fi tratați frecvent cu diuretice orale în regim ambulatoriu, mai ales dacă decompensarea este recentă. În lipsa ameliorării, este necesară spitalizarea pentru tratament cu diuretice intravenoase de ansă, uneori se recurge la combinație de diuretice puternice (precum metolazona). Congestia poate fi ameliorată cu vasodilatatoare, cum ar fi nitroglicerina intravenos sau nesiritida.

Clasa III Stevenson [19] – subsetul „uscat și rece” (hipoperfuzie). Pacienții prezintă debit scăzut și fără congestie, la majoritatea congestia nu se manifestă clinic. Acești pacienți, fără dovezi clinice de presiuni de umplere crescute, pot fi timp îndelungat stabili clinic, fără simptomologie. În cazurile în care presiunile de umplere sunt sub valorile normale, trebuie începută terapia de volum, iar când există vasodilatație excesivă, tratamentul cu vasodilatatoare trebuie întrerupt sau redus. Dacă niciuna dintre aceste două afecțiuni nu este prezentă, managementul acestor pacienți este mult mai dificil.

Clasa IV Stevenson [19] – subsetul „umed și rece” (hipoperfuzie și congestive). Pacienții cu acest profil prezintă congestie și debit scăzut. Este necesară „încălzirea apoi uscarea” acestor pacienți reci și umezi, adică îmbunătățirea perfuziei, apoi ameliorarea congestiei. Ameliorarea DC se va face cu inotropi, iar când acesta crește, se inițiază „uscarea” pacientului folosind diuretice. Există dezbateri cu privire la beneficiul relativ al efectelor inotrope și vasodilatatoare, cum ar fi dopamina în doze mici, dobutamina sau milrinona. Nesiritida poate fi utilă și la acest grup de pacienți, iar levosimendanul are efecte inotrope și vasodilatatoare care îmbunătățește DC fără creșterea consumului de oxigen a miocardului.

Clasificarea ICA după Forrester-Diamond-Swan [20]

A fost concepută pentru pacienții cu IMA și cuprinde patru grupe, în funcție de statutul clinic și hemodinamic. Din punct de vedere clinic, pacienții sunt clasificați în funcție de semnele de hipoperfuzie periferică (puls filiform, tegumente umede, reci, cianoză periferică, hipotensiune, tahicardie, confuzie, oligurie) și semnele de congestie pulmonară (raluri, modificări pe radiografia toracică), iar din punct de vedere hemodinamic în funcție de gradul de scădere a indicelui cardiac (CI) ($\leq 2,2$ l/min/m²) și de creștere a presiunii capilare pulmonară (PCP) (>18 mmHg) (*Figura 4.4*).

Clasa I Forrester-Diamond-Swan – normal hemodinamic (pacienții fără semne de hipoperfuzie, cu PCP și cu CI normal): PCP <18 mmHg, CI $>2,2$ l/min/m² cu două subtipuri:

- subtipul IA – bolnavi compensați hemodinamic, fără semne de IC (raluri subcrepitante sau galop ventricular);
- subtipul IB – sindrom hiperkinetic (tahicardie, HTA) fără o altă cauză (febră, pericardită, infecție respiratorie sau urinară etc.). Mortalitate intraspitalicească 2,2-3%.

Clasa II Forrester-Diamond-Swan – congestie pulmonară (pacienții cu semne de hipoperfuzie moderată, cu PCP crescută, iar CI normal): PCP >18 mmHg, CI $>2,2$ l/min/m² - EPA. Mortalitatea intraspitalicească 9-10,1%.

Clasa III Forrester-Diamond-Swan – hipoperfuzie periferică (pacienții cu șoc hipovolemic – semne de hipoperfuzie severă, PCP normală și CI scăzut):

PCP <18 mmHg, CI <2,2 l/min/m². Necesită excluderea cauzelor generatoare de insuficiență a cordului drept – embolia pulmonară, tamponada cardiacă și infarctul VD care induc o instabilitate hemodinamică denumită și „pseudoșoc cardiogen” cu o mortalitate intraspitalicească de 22,4-23%.

Clasa IV Forrester-Diamond-Swan – ȘC (pacienții cu ȘC – semne de hipoperfuzie severă, PCP crescută și CI scăzut): PCP >18 mmHg, CI <2,2 l/min/m². Șocul este de asemenea considerat prezent dacă sunt necesari agenți inotropi administrați intravenos sau balon de contrapulsatie aortică pentru a menține TAS >90 mmHg și un CI >1,8 l/min/m². Mortalitatea intraspitalicească atinge 51-55% (Figura 4.4).

Ghidul ACC/AHA [6] evidențiază două subseturi suplimentare de pacienți cu ICA a VS:

- pacienți care prezintă disfuncție a VS, dar nu un ȘC clasic: PCP >18 mmHg, CI <2,5 l/min/m² și TAS >90 mmHg
- pacienți cu ȘC clasic: PCP >18 mmHg, CI <2,5 l/min/m² și TAS <90 mmHg

Diferența dintre valoarea CI în această clasificare față de valoarea din clasificarea Forrester provine din faptul că cei mai mulți pacienți au deja un suport inotrop înainte de efectuarea cateterismului cardiac drept, măsurarea CI reflectând de fapt stimularea simpatică (Figura 4.4) [21].

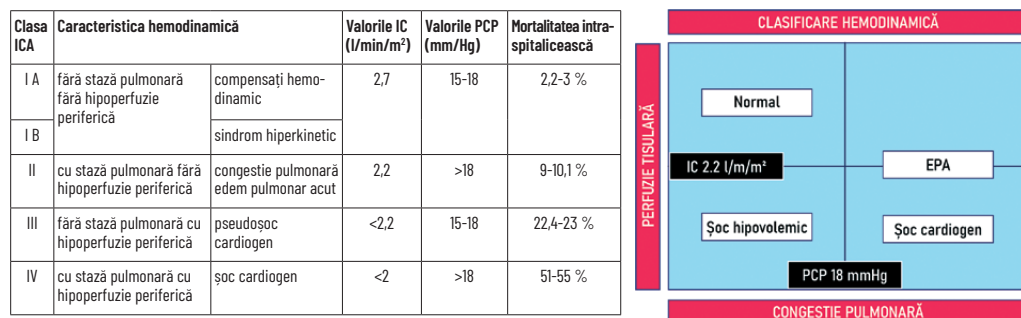


Figura 4.4. Clasificarea Forrester-Diamond-Swan a ICA în funcție de clinică, de PCP și de CI

4.3. Abordări diagnostice ale insuficienței cardiace acute

Diagnosticul de ICA se bazează pe evidențierea semnelor și a simptomelor specifice, confirmat și precizat de istoric, de examenul fizic și prin investigații corespunzătoare precum ECG, radiografia toracică, markerii biologici, analiza gazelor sanguine, EcoCG și MH.

Evaluarea inițială a pacientului trebuie să cuprindă următoarele direcții:

1. Depistarea precoce și diferențierea ICA de o cauză alternativă (ex., TEAP, BPCO, anemie, IRA) [22].

- Existența unui factor precipitant la pacientului cu ICA care ar necesita un tratament imediat și corect (ex., SCA sau disritmii).
- Dacă sindromul prezent este amenințător de viață din cauza hipotensiunii, hipoxemiei sau hipoperfuziei de organe vitale (creier, cord, rinichi etc.).

Manifestările clinice prezente la debutul ICA au fost reactualizate în ghidul European de cardiologie din 2021.

Tabelul 4.7. Factori precipitanți ai ICA [2, 3]

Factori cardiaci	Factori extracardiaci
Ischemie miocardică: SCA. complicații mecanice ale IMA. Infarct de VD	Sindroame hiperkinetice (anemie, hipertiroidie)
Valvulare: stenoze/regurgitări valvulare, leziuni mecanice valvulare acute, ruptură mușchi papilar mitral, endocardite	Noncompliance (regim igienodietetic și/sau medicație); Aport inadecvat de lichide și sare, hipervolemie
Miopatii: cardiomiopatii postpartum, miocardite acute	Infecții (pneumonii sau alte infecții)
Hipertensiune/aritmie: HTA, tulburări de ritm și conducere (tahi- sau bradiaritmie acută)	Disfuncție renală progresivă
Insuficiență circulatorie: tamponada cordului, embolismul pulmonar, diaecție de aortă	Astm bronșic, BPCO în exacerbare
Toxice și medicație inotrop negativă	Abuz alcool, droguri sau medicamente (ex. AINS, corticosteroide)
Embolie pulmonară	Leziuni cerebrovasculare

4.4. Teste de diagnostic la pacienții cu insuficiență cardiacă acută

Tabelul 4.8. Teste de diagnostic la pacienții cu IC acută/exacerbate ESC 2021 [2]

Examinare	Momentul determinării	Rezultatele posibile	Valoarea diagnostică pentru ICA	Indicație
ECG	La internare, pe durata internării, ^{a,b} înaintea externării	Aritmii, ischemie miocardică	Excluderea SCA sau a aritmiilor	Recomandată
Radiografie toracică	La internare, pe durata internării ^a	Congestie, infecție pulmonară	Confirmare	Poate fi luat în considerare
Ecografie pulmonară (LUS)	La internare, pe durata internării ^a , înaintea externării	Congestie	Confirmare	Poate fi luat în considerare
Ecocardiografie	La internare, pe durata internării ^a , înaintea externării	Congestie, disfuncție cardiacă. Cauze mecanice	Majoră	Recomandată

Peptide natriu- retice (BNP, NT-proBNP, MR-proANP)	La internare, în- aintea externării	Congestie	Valoare pre- dictivă negati- vă înaltă	Ar putea fi luat în considerare
Troponina se- rică	La internare	Injurie miocardică	Excluderea SCA	Recomandată
Creatinină se- rică	La internare, în- aintea externării	Disfuncție renală	Niciuna	Recomandat pentru evaluarea prognostică
Electroliți serici (sodiu, potasiu, clor)	La internare, în- aintea externării	Dezechilibre electrolitice	Niciuna	Recomandat pentru evaluarea prognostică și tratament
Examinare	Momentul deter- minării	Rezultatele po- sibile	Valoarea dia- gnostică pentru IC acută	Indicație
Fierul seric, transferina, fe- ritina	înaintea externării	Deficit de fier	Niciuna	Recomandat pentru evaluarea prognostică și tratament
TSH, T₃, T₄	La internare	Hipo-, hipertiroi- dism	Niciuna	Recomandat când este suspectată prezența hipo-, hipertiroidismului
D-dimeri	La internare	Embolie pulmo- nară	Util pentru excluderea emboliei pul- monare	Recomandat când este sus- pectată embolia pulmonară
Procalcitonina	La internare	Pneumonie	Util pentru diagnosticarea pneumoniei	Se poate efectua când este suspec- tată pneumonia
Lactatul	La internare, pe durata internării	Acidoză lactică	Util pentru evaluarea statusului per- fuziei	Recomandat când este suspec- tată hipoperfuzia periferică
Pulsoximetrie și analiza gazelor arteria- le sangvine	La internare, pe durata internării	Insuficiență res- piratorie	Util pentru evaluarea funcției respi- ratori	Recomandat când este suspec- tată insuficiența respiratorie

SCA – sindrom coronarian acut; ICA – insuficiență cardiacă acută; BNP – peptid natriuretic tip B; ECG – electrocardiograma; LUS – ultrasonografie pulmonară; MR-proANP – regiunea mediană a propeptidului natriuretic atrial; NT-proBNP – porțiunea N-terminală pro-B peptidului natriuretic; TSH – hormon de stimulare tiroidiană; a – bazat pe starea clinică; b – monitorizarea ECG continuă poate fi luată în considerare în funcție de starea clinică

Peptidele natriuretice – biomarkerul IC. Biomarkerii sunt semnale date de organism utilizate în practica clinică pentru a stabili diagnosticul, prognosticul, severitatea sau pentru a ghida terapia. Majoritatea acestor markeri reflectă un anumit aspect fiziopatologic al bolii. Biomarkerii din IC pun în evidență diferite căi biologice și procese fiziopatologice cum ar fi suprasarcina de volum sau de presiune, inflamația, remodelarea cu proliferarea matricei extracelulare, tensi-onarea fibrei musculare, activarea neurohormonală, remodelarea ventriculară, metabolismul și injuria miocitară, modificări în metabolismul calciului, apopto-za accelerată și mutațiile genetice [23].

Mușchiul cardiac produce și secretă o familie de hormoni peptidici înrudiți, numiți peptide natriuretice (PN), care au un efect diuretic puternic, natriuretic, asupra mușchiului neted vascular și alte acțiuni neurohumorale care afectea-ză funcția cardiovasculară. PN, o familie de molecule ce include ANP (*peptid natriuretic de tip A sau atrial*), BNP (*peptid natriuretic de tip B sau cerebral*), reprezintă o moleculă de proteină din 32 de aminoacizi, CNP (*peptid natriuretic de tip C*), cu rol în menținerea homeostaziei circulatorii, și DNP (*peptida natriu-retică Dendroaspis*), ce reprezintă o peptidă din 38 de aminoacizi.

CNP, al treilea PN identificat, a fost purificat în 1990, la aproximativ zece ani după descoperirea ANP. CNP este cel mai larg răspândit PN, cu puncte fier-binți care includ creierul, condrocitele și celulele endoteliale. Acționează local, ca un regulator paracrin/autocrin, deoarece este eliminat rapid din circulație și se detestă în concentrații foarte scăzute în plasmă. Nu posedă acțiuni diuretice puternice, observate la ANP și la BNP, dar este bine cunoscut ca un PN puternic dilatator arterial și venos.

DNP, descoperit recent, a fost inițial izolat din veninul șarpelui verde mam-ba (*Dendroaspis angusticeps*), de la care și derivă numele său. Proprietățile struc-turale și funcționale sunt similare cu cele ale ANP, BNP și CNP. DNP, precum și a altor peptide natriuretice; provoacă efecte vasodilatatoare și natriuretice.

ANP, după cum indică și numele, este eliberat din celulele atriale ca răspuns la întinderea atrială, la suprasolicitare cu presiune sau cu volum.

BNP, numit astfel pentru că a fost găsit inițial în extracte din creierul por-cin, este secretată în primul rând de ventricule ca răspuns la creșterea presiunii ventriculare sau la supraîncărcarea cu fluide. BNP este sintetizat sub forma unor precursori (pre-proBNP și pro-BNP) și eliberat din miocardul ventricular în cir-culație ca urmare a stresului parietal prelungit (ca răspuns la creșterea de volum a cavităților cardiace și la supraîncărcarea de presiune în interiorul inimii) în cantități direct proporționale cu severitatea simptomelor și cu gradul de afectare a funcției cardiace.

Timpul de înjumătățire al NT-proBNP este de 60-120 min, iar a BNP – de 18-20 min. Astfel, NT-proBNP are un nivel de circulație mai mare în comparație

cu BNP [24]. Prin urmare, sensibilitatea clinică a NT-proBNP este mai bună și poate detecta stadiul precoce sau ușoare al bolilor cardiace.

Deși PN nu sunt secretate din aceleași camere ale inimii, au funcții foarte asemănătoare. Ca răspuns la creșterea întinderii și a presiunii camerei, acestea promovează natriureza și diureza rapidă, și tranzitorie printr-o creștere a ratei de filtrare glomerulară și o inhibare a reabsorbției tubulare de sodiu și apă.

PN facilitează, de asemenea, interacțiuni complexe cu sistemul neurohormonal, inhibând sistemul nervos simpatic, sistemul renin-angiotensină-aldosteron și vasopresina. În plus, PN afectează în mod direct sistemul nervos central și creierul, inhibând secreția hormonului antidiuretic, apetitul de sare și centrul setei.

Nivelurile circulante ale BNP și ale NT-proBNP sunt crescute la persoanele cu IC, iar concentrațiile acestora sunt bine corelate cu amploarea disfuncției ventriculare, crescând de până la 30 de ori la persoanele cu boli cardiace avansate.

Celulele miocardice stimulate (cum ar fi întinderea mecanică ventriculară) vor produce:

- pre-proBNP – proteină care conține 134 de aminoacizi
- proBNP – conține 108 aminoacizi
- NT-proBNP (scindat din proBNP) – conține 76 de aminoacizi
- BNP – conține 32 de aminoacizi (*Figura 4.5*).

Nivelurile serice ale PN, ce susțin definirea IC, diferă la pacienții ambulatori față de cei internați/decompensați:

- pentru pacienți ambulatori – BNP (pg/ml) ≥ 35 ; NT-proBNP (pg/ml) ≥ 125
- pentru pacienții internați/decompensați – BNP (pg/ml) ≥ 100 ; NT-proBNP (pg/ml) ≥ 300 .

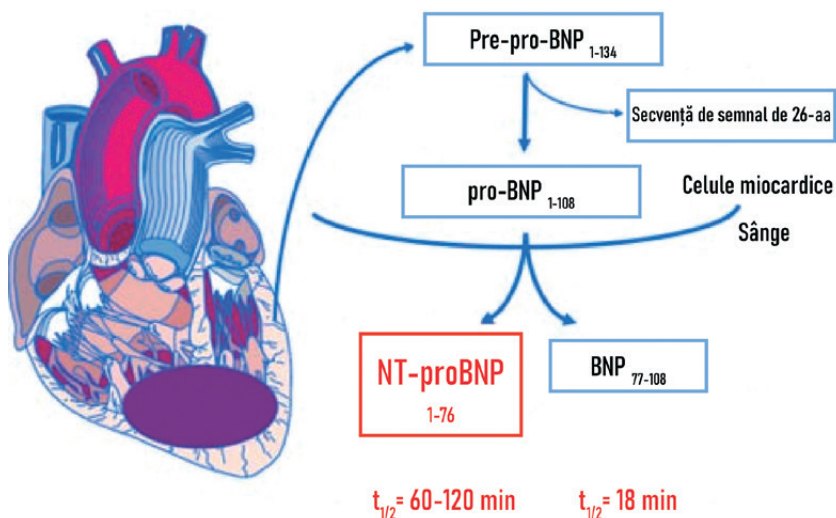


Figura 4.5. Peptidul natriuretic de tip B [24]

Tabelul 4.9. Cauzele nivelurilor crescute de PN, altele decât în diagnosticul primar al IC [8]

Cauza cardiacă:	Cauze noncardiace:	Cauzele nivelului scăzut al PN:
- SCA, IMA - Embolismul pulmonar - Miocardita - Cardiomiopatia hipertrofică - Cardiomiopatia valvulară - Malformații cardiace congenitale - Tahiaritmii atriale sau ventriculare - Contuzie cardiacă tumori sau infiltrate ale cordului - Cardioversie electrică, șocuri generale de CDI - Bolile pericardului - Intervenții invazive sau chirurgicale cu implicarea cordului - Hipertensiune pulmonară, insuficiență VD - Cardiomiopatiile infiltrative	- Vârsta înaintată - BCVA ischemică sau hemoragică - Disfuncție renală - Disfuncție hepatică (în special ciroză hepatică cu ascită) - BPCO - Infecții severe (inclusiv pneumonii și sepsis) - Anemie severă - Dereglări hormonale și metabolice severe (de ex. tireotoxicoză, cetoacidoză diabetică, combustii severe)	- Obezitatea sau IMC crescut - Bolile pericardului cu revărsat pericardic considerabil

4.5. Elemente de fiziologie a aparatului cardiovascular

Componentele transportului de oxigen. Performanța cardiacă (PC) reprezintă capacitatea cordului de a genera un DC adecvat acoperirii nevoilor tisulare. Toate celulele organismului consumă oxigen (VO_2) [1]. Funcția principală a sistemului cardiovascular (inimă și vasele de sânge), este livrarea oxigenului și nutrienților necesari proceselor metabolice din țesuturi, transportarea deșeurilor metabolismului celular spre rinichi și alte organe excretorii pentru eliminarea și transportarea electrolitilor și a hormonilor necesari pentru reglarea funcției organismului (*Figura 4.6*).

Oxigenul nu poate fi consumat, dacă nu este transportat către țesuturi (DO_2) [1-Beli]. Transportul de oxigen este asigurat de mai multe componente: nivelul de hemoglobină (Hb, g/l), saturația cu oxigen a hemoglobinei din sângele arterial (SaO_2 , %), presiunea parțială a oxigenului din sângele arterial (PaO_2 , mmHg) și DC, l/min. (*Tabelul 4.10*).

Relația dintre aceste componente este redată în formula:

$$\text{DO}_2 = \text{DC} \times (1,39 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2) + (0,03 \times \text{PaO}_2), \text{ unde:}$$

- „1,34” – constanta Bünsen (câți ml de O_2 leagă 1g de hemoglobină saturată la 100%);
- „0,003” – cantitatea de oxigen (în ml) dizolvată în 1 l de sânge la o presiune parțială de O_2 de 1 mmHg.

Deci, la un PaO_2 de 100 mmHg, fiecare litru de sânge arterial transportă doar 0,3 ml de O_2 – o cantitate clinic nesemnificativă. În limitele normei $DO_2 = 640-1400 \text{ ml/min}$ ($\sim 1000 \text{ ml/min}$).

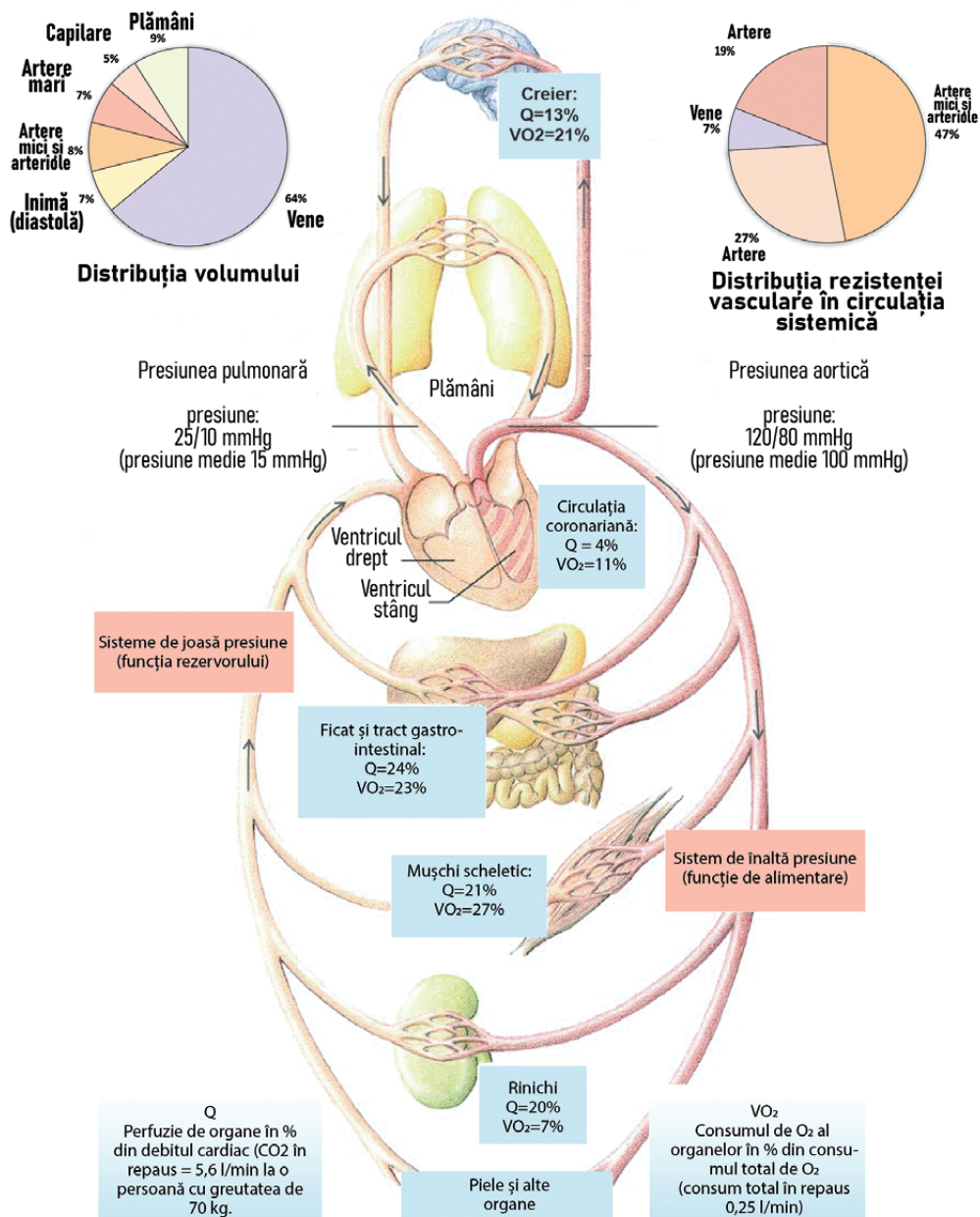


Figura 4.6. Circuitul sistemic și pulmonar. Partea dreaptă pompează sângele către pulmoni, iar partea stângă către circulația sistemică [25]

Toate celulele organismului consumă oxigen – (VO_2) –, care este dependent de cantitatea de O_2 în arteră și venă:

$$VO_2 = DCx (CaO_2 - CvO_2),$$

unde cantitatea arterială și venoasă de O_2 se calculează după formulele:

$$CaO_2 = (1,34 \times Hb \times SaO_2) + (0,03 \times PaO_2)$$

$$CvO_2 = (1,34 \times Hb \times SvO_2) + (0,03 \times PvO_2)$$

Valoarea normală a consumul de O_2 constituie:

$$VO_2 = 180-280 \text{ ml/min } (\sim 250 \text{ ml}).$$

ERO_2 exprimă coeficientul de extracție a oxigenului și reprezintă raportul dintre VO_2/DO_2 :

$$ERO_2 = VO_2/DO_2 \times 100\%,$$

iar parametrul normal fiind de $ERO_2 = 25-35\%$.

În condiții de hipoperfuzie sau de hipoxemie, creșterea ERO_2 este prima linie de compensare. Inima nu are rezerve de creștere a ERO_2 , deoarece și în condiții de repaus ea este maximală (cca 65%). Restabilirea nivelului de hemoglobină prin transfuzie de masă eritocitară, ameliorarea oxigenării sângelui prin oxigenoterapie și ventilare pulmonară artificială sunt tratamente, în cazul dat, și pentru IC.

Tabelul 4.10. Parametrii de oxigenare tisulară [26]

Parametri (abreviere)	Definiție	Valori normale (unități)
Conținutul de oxigen în sângele arterial (CaO_2)	Volumul de oxigen ml/dl sânge $CaO_2 = (Hb \times 1,39 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,0031)$	18,8–22,3 ml/dl
Conținutul de oxigen în sângele venos (CvO_2)	Volumul de oxigen ml/dl sânge $CvO_2 = (Hb \times 1,39 \times SvO_2) + (PvO_2 \times 0,0031)$	12–16 ml/dl
Balanța dintre livrare și necesarul de O_2		
Transportul de O_2 (DO_2)	Volumul de O_2 livrat de VS, calculat după CI $DO_2 = CO \times CaO_2 \times 10$ sau $DO_2 = CO \times (1,39 \times Hb \times SaO_2) \times 10$	640–1400 ml/min
Transportul de O_2 indexat (DO_{2I})	Volumul de O_2 livrat de VS, calculat după CI $DO_{2I} = CI \times CaO_2 \times 10$	500–600 ml/min/m ²
Consumul de O_2 (VO_2)	Volumul de O_2 utilizat tisular, calculat după CO $VO_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2) \times 10$ sau $VO_2 = CO \times (1,39 \times Hb) \times (SaO_2 - SvO_2) \times 10$	180–280 ml/min

Consumul de O₂ indexat (VO₂ I)	Volumul de O ₂ utilizat tisular, calculat după CI $VO_2 I = CI \times (CaO_2 - CvO_2)$	110–160 ml/min/m ²
Aportul de O₂	Volumul de O ₂ preluat de către plămâni din atmosferă	110–160 ml/min/m ²
Necesarul de O₂	Volumul de O ₂ necesar la nivel tisular pentru metabolismul aerob	110–160 ml/min/m ²
Utilizarea O₂ (ERO₂)	Fracția consumată de O ₂ livrat $ERO_2 = (CaO_2 - CvO_2)/CaO_2$ sau $ERO_2 = VO_2 / DO_2$	25–30%
Legendă: CI – indicele cardiac (l/min/ m ²), CO – debit cardiac (l/min); 1,39 – constanța <i>Gyufner</i> (1 g de Hb atașează 1,39 ml de O ₂); 0,0031 – coeficientul Bunsen (coeficientul de dizolvare a O ₂ în plasmă); SaO ₂ – saturația oxihemoglobinei în sângele arterial; SvO ₂ – saturația oxihemoglobinei în sângele venos; Hb – hemoglobina în sânge; PaO ₂ – presiunea parțială a O ₂ în sângele arterial; PvO ₂ – presiunea parțială a O ₂ în sângele venos.		

Componentele debitului cardiac. Eficiența și funcționarea inimii ca pompă se măsoară adesea în ceea ce privește DC sau cantitatea de sânge pe care o pompează inima în fiecare minut. DC este produsul dintre volumul bătaie (VB) și FCC, și poate fi exprimat prin formula:

$$DC = VB \times FCC [27]$$

FCC este reglată de un echilibru între activitatea sistemului nervos simpatic, care produce o creștere a ritmului cardiac, și sistemul nervos parasimpatic, care îl încetinește, în timp ce FE este în funcție de presarcina, postsarcina și contractilitatea miocardică. VB este diferența dintre volumul telediastolic (VTD) și volumul telesistolic (VTS), și are o valoare normală de aproximativ 70 ml la o frecvență de 72 b/min.

Cele două ventricule funcționează ca un sistem de pompe dispuse în serie, de aceea debitul bătaie (sau sistolic) al celor două ventricule trebuie menținut pe termen lung același (legea conservării maselor). DC reprezintă un indice global de estimare a PC, fiind condiționat atât de funcția sistolică a cordului, cât și de cea diastolică. Valoarea DC de repaus este de aproximativ 5-6 l/min, crește de aproximativ 3-4 ori în efortul fizic moderat și de aproximativ 7 ori în efortul fizic maximal.

DC este rezultatul interacțiunii a patru componente: presarcină, postsarcină, ritm-frecvență cardiacă și contractilitate [1]. Fiecare component, la rândul lui, este compus din mai multe elemente. DC variază în funcție de masa corporală și de nevoile metabolice ale țesuturilor. Media DC la adulții normali variază între 3,5 și 8,0 l/min. La sportivii foarte pregătiți, această valoare poate crește până la 32 l/minut în timpul exercițiului maxim. Rezerva cardiacă se referă la procentul maxim de creștere a DC care poate fi obținut peste nivelul normal de repaus. Adultul tânăr normal are o rezervă cardiacă de aproximativ 300% până la 400%.

PC este influențată de cerințele de muncă ale inimii și de capacitatea circulației coronariene de a-și satisface nevoile metabolice.

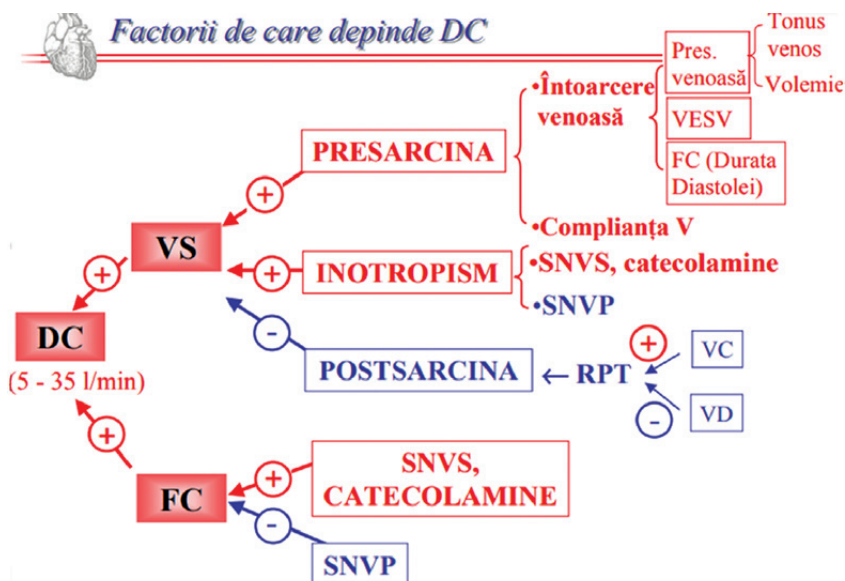


Figura 4.7. Factorii de care depinde DC [1]

Presarcina. Presarcina, sau (pre)încărcarea reprezintă sarcina impusă ventriculului înainte de debutul contracției și se definește ca lungimea fibrei miocardice înainte de contracție. Este cantitatea de sânge pe care inima trebuie să o pompeze cu fiecare bătaie și reprezintă volumul de sânge care întinde fibrele musculare ventriculare la sfârșitul diastolei. Indicele, care estimează presarcina, este VTD (VTS + volumul de sânge venit prin întoarcere venoasă), adică, volumul telediastolic ~ 120ml, și este suma sângelui rămas în inimă la sfârșitul sistolei (volumul telesistolic ~ 50 ml) și revenirea venoasă la inimă.

Conform legii „Frank-Starling”, până la un punct presiunea și volumul de ejeecție (debitul sistolic) cresc direct proporțional cu nivelul de încărcare VTD. Deci, creșterea presarcinii va lărgi către dreapta bucla „volum-presiune” (crește VB), îmbunătățind PC. Forța crescută de contracție, care însoțește o creștere a VTD, este denumită mecanismul Frank-Starling sau legea Starling. Aranjamentul anatomic al filamentelor de actină și de miozină din fibrele musculare miocardice este astfel încât tensiunea sau forța de contracție să fie cea mai mare atunci când fibrele musculare sunt întinse în mod optim, înainte ca inima să înceapă să se contracte.

Forța maximă de contracție și DC se realizează atunci când revenirea venoasă produce o creștere a umplerii telediastolice a VS (adică presarcina), ast-

fel încât fibrele musculare sunt întinse de două ori și jumătate din lungimea lor normală de repaus. Când fibrele musculare sunt întinse până la acest nivel, există o suprapunere optimă a filamentelor de actină și de miozină necesare contracției maxime. Mecanismul Frank-Starling permite inimii să-și ajusteze capacitatea de pompare pentru a se acomoda la diferite niveluri de revenire venoasă (*Figura 4.8*).

Valoarea presarcinii este determinată de returul venos (rezultatul interacțiunii dintre volemie și capacitanța venoasă), iar în condiții clinice prin intermediul presiunii telediastolice a VD (măsurabil cu o sondă Swan-Ganz) sau prin aprecierea volumelor telediastolice ale ventriculelor, măsurabile prin prisma PiCCO sau a EcoCG (transtoracică sau transesofagiană). PVC nu reprezintă presarcina, însă poate reflecta hipovolemia la un pacient cu funcția ventriculară păstrată.

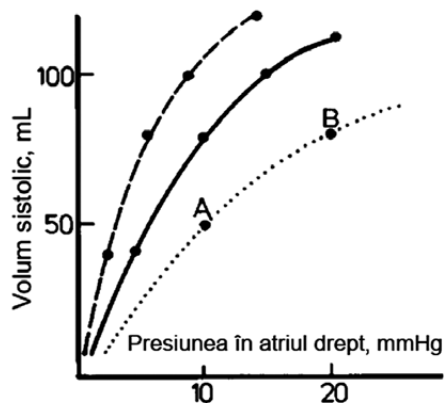


Figura 4.8. Valoarea presarcinii reprezentată de presiunea AD și VS [1- Belii]

1. Linia continuă din mijloc – relația normală dintre presiunea AD și a VS (o perfuzie i/v de 500 ml de soluție fiziologică a dus la o creștere a presiunii atriale cu 4 mmHg și a volumului sistolic, respectiv, cu 20 ml).
2. Linia punctată – funcție diminuată (adică, cei 500 ml perfuzați cresc presiunea atrială cu 6 mmHg, însă VS crește cu numai cu 15 ml).
3. Linia întreruptă – funcția supranormală (o perfuzie de 500 ml de soluție fiziologică crește presiunea atrială cu 2 mmHg, însă VS cu 25 ml).

Postsarcina reprezintă sarcina pe care trebuie să o învingă ventriculul pentru a produce ejecția sângelui în arborele vascular sau presiunea pe care inima trebuie să o genereze pentru a propulsa sângele în aortă. Se numește postsarcină, deoarece este lucrul inimii după începerea contracției.

Presiunea arterială sistemică este principala sursă de postsarcină pentru inima stângă, iar presiunea arterială pulmonară este principala sursă de postsarcină pentru inima dreaptă. Postsarcina VS este de asemenea crescută cu îngustarea (adică stenoza) valvei aortice. De exemplu, în stadiile târzii ale stenozei aortice, VS ar putea avea nevoie să genereze presiuni sistolice de până la 300 mmHg pentru a propulsa sângele prin valva bolnavă. Indicele uzual, care estimează postsarcina, este presiunea sângelui de la nivelul rădăcinii marilor vase – aorta sau artera pulmonară (în practica clinică presiunea arterială medie sistemică sau pulmonară).

Valoarea finală a postsarcinii este determinată de interacțiunea mai multor factori:

- **Presiunea pleurală.** Presiunea pleurală negativă (în special în inspir) crește presiunea ventriculară transmurală, deci crește postsarcina. Dacă valoarea presiunii arteriale scade cu peste 15 mmHg în inspir, apare pulsul paradoxal. Ventilarea pulmonară artificială inversează presiunea pleurală, diminuând, în consecință, postsarcina. De exemplu, tusea produce presiune pleurală pozitivă și poate fi salvatoare pentru un pacient care face episoade de tahicardie ventriculară prin reducerea postsarcinii și asigurării unui DC minim, indispensabil pentru păstrarea cunoștinței.
- **Impedanța și rezistența.** Forța hidraulică totală, care se opune fluxului pulsatil, se numește impedanță. Impedanța rezultă din combinarea a două forțe:
 - a) forța care se opune vitezei de schimbare a fluxului, cunoscută sub numele de *compliance*
 - b) forța care se opune fluxului volumetric, cunoscută sub numele de *rezistență*.

Valoarea complianței nu poate fi apreciată în condiții clinice. Rezistența vasculară se calculează conform legii lui Ohm (identic calculului rezistenței curentului electric): rezistența electrică (R) este direct proporțională scăderii voltajului în circuitul electric și invers proporțională intensității curentului (I): $R = E/I$.

Pentru sistemul cardiovascular, în mod analog calculăm: rezistența vasculară sistemică (RVS) = $(TAM - PVC)/DC$, iar rezistența vasculară pulmonară (RVP) = $(PAPM - PAS)/DC$ [27] (unde TAM – presiunea arterială medie; PVC – presiunea venoasă centrală; PAPM – presiunea medie din artera pulmonară; PAS – presiunea din atriul stâng și DC.

Presarcina, cu toate componentele ei, intră „în mod automat” în cadrul postsarcinii. În condiții clinice, din toate componentele postsarcinii, se poate aprecia doar valoarea rezistenței vasculare (sistemice sau pulmonare). În consecință, nu putem avea la dispoziție o valoare exactă a postsarcinii, ci doar una aproximativă, de consens.

Ritmul și frecvența cardiacă. Un ritm sinusal și o frecvență cardiacă normală (60-90 b/min) sunt indispensabile pentru asigurarea unui DC corect. De exemplu, FA scade cu cca 25% VS, deoarece în lipsa unei contracții atriale normale nu se pompează suficient sânge în ventricul, care să-i creeze o presarcină adecvată înainte de contracție. O tahicardie de ≥ 100 b/min deja nu mai poate asigura un aport suficient de sânge pentru un cord hipertrofiat.

Miocardul VS poate fi perfuzat cu sânge doar în diastolă, iar cel drept – atât în sistolă, cât și în diastolă. O inimă sănătoasă creează un DC maxim la o frecvență de 140 b/min, care scade treptat până la 180 b/min (în diastola scurtă ventriculul nu reușește să se umple). O frecvență cardiacă mai mare de 180 b/min

poate provoca FV. Pentru comparație, în IC debitul începe să scadă la o FCC de 120 b/min. Contractilitatea (inotropismul) reflectă capacitatea ventriculului de a se scurta, fără a depinde de pre- sau postsarcină ($\Rightarrow$ proprietate intrinsecă a miocardului) (Figura 4.9).

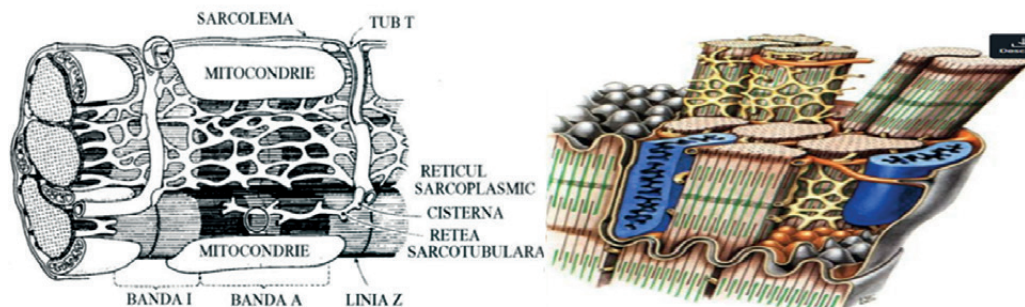


Figura 4.9. Structura și proprietate intrinsecă a fibrei musculare

Contractilitatea miocardică se referă la performanța contractilă a inimii sau la capacitatea elementelor contractile (filamentele de actină și de miozină) ale mușchiului cardiac de a interacționa și de a se scurta împotriva unei sarcini. Performanța ventriculară poate fi reprezentată prin intermediul curbei presiune-volum.

Iusitropismul sau capacitatea ventriculului de a se relaxa în vederea umplerii ventriculare, prezintă aceeași importanță ca și funcția inotropă. Cu cât viteza relaxării izovolumetrice este mai mare, cu atât se realizează și o umplere ventriculară mai bună și o ejecție mai eficientă în cadrul sistolei ventriculare următoare, îmbunătățind PC. Cu cât un ventricul este mai compliant (mai puțin rigid), cu atât distensia pasivă și umplerea ventriculară se realizează mai bine, crescând PC.

Cronotropismul are o influență dublă asupra PC. Așa cum indică formula de calcul, DC poate crește datorită măririi debitului sistolic și/sau FCC. Debitul sistolic (VB) crește până la un punct, cu creșterea FCC (vezi fenomenul „scării pozitive” sau efectul Bowditch). Deci, stimularea funcției cronotrope poate duce, printr-un dublu mecanism, la îmbunătățirea PC.

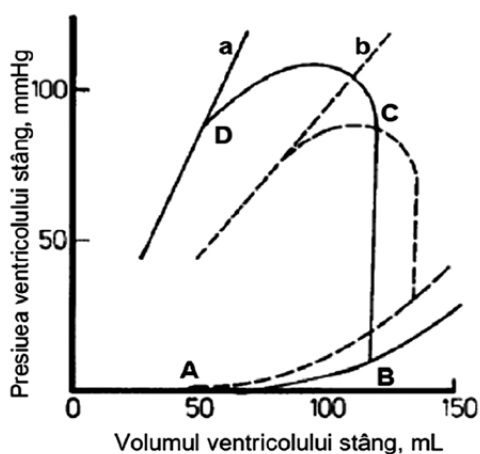


Figura 4.10. Curba presiune-volum a ventriculului stâng

Dromotropismul este de asemenea un determinant important al PC prin influența pe care o exercită asupra funcției inotrope și lusitrope. Căile de conducere preferențiale (specializate), aparținând țesutului excitoconductor, asigură viteze mari de transmitere a impulsului electric. Aceste viteze de conducere sunt cele mai mari la nivel ventricular, unde este necesar să se asigure o uniformizare a contracției în întreaga masă ventriculară (recrutarea simultană a unui număr mare de cardiomiocite pentru a dezvolta la un anumit moment o forță de contracție optimă).

Pe de altă parte, „întârzierea fiziologică” de la nivelul nodulului atrioventricular asigură secvența de activare a celor două etaje cardiace – atrial, respectiv ventricular. Această „blocare” fiziologică tranzitorie a impulsului la nivelul joncțiunii are un rol fundamental în asigurarea funcției lusitrope ventriculare – permite relaxarea protodiastolică și izovolumetrică ventriculară, care generează un gradient presional ce va determina „sucționarea” sângelui atrial în ventricul (umplerea ventriculară pasivă). PC se estimează prin diverși indici care caracterizează funcția sistolică (capacitatea de golire a ventriculului) și funcția diastolică (capacitatea de umplere a ventriculului).

Deci, DC este un indice global al funcției sistolice și a PC, care reflectă activitatea întregului sistem „inimă-vase-sânge circulant” (*Figura 4.11*).

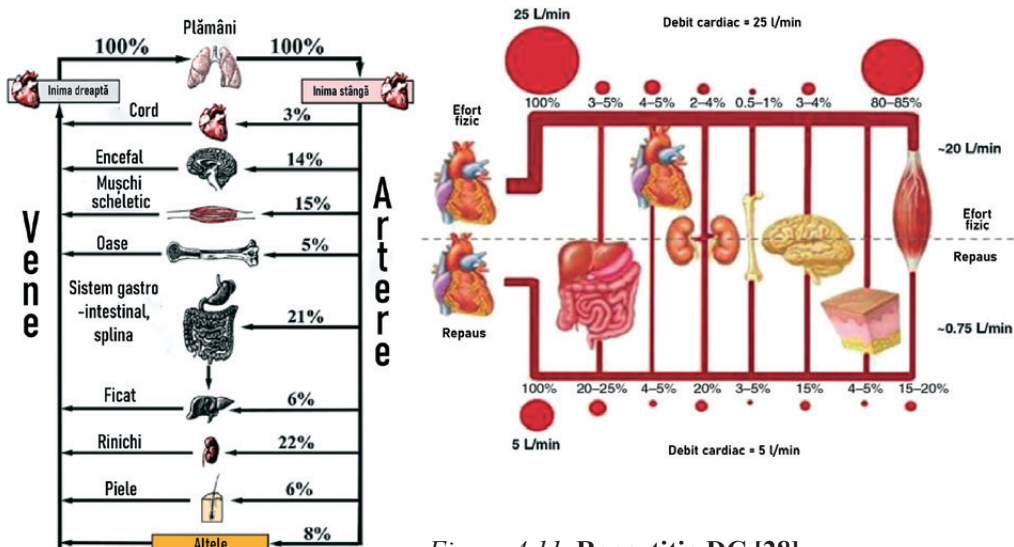


Figura 4.11. Repartiția DC [28]

Contractilitatea crește DC independent de presarcină și postsarcină. Interacțiunea dintre filamentele de actină și miozină în timpul contracției musculare cardiace (de exemplu, atașarea transversală și detașarea) necesită utilizarea ener-

giei furnizate de descompunerea adenozei trifosfat (ATP) și prezența ionilor de calciu (Ca^{2+}). Prin urmare, se consideră că un DC scăzut este rezultatul diminuării contractilității numai după ce au fost excluse alte cauze: hipovolemie, tahicardie, ischemie, valvulopatie, disritmie (Figura 4.12).

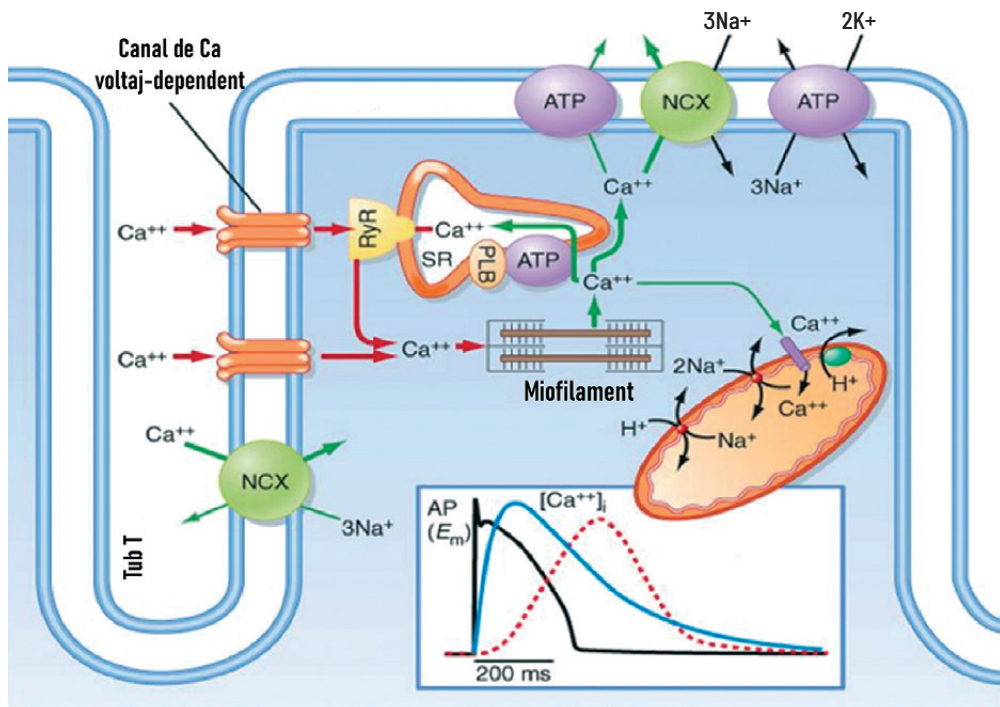


Figura 4.12. Cuplarea excitației-contrației a miocardului care necesită influx de Ca^{++} prin canalele de tip L Ca^{++} în sarcolemă și în tuburile T. Koeppen și Stanton [29]

Fiziopatologia insuficienței cardiace acute. Viziunea asupra mecanismelor fiziopatologice din ICA s-a schimbat considerabil în ultimii ani, a progresat de la una simplistă, cu implicarea hemodinamicii, la conceptul de implicare sistemică și multifactorială în care numeroase mecanisme interacționează. În prezent, hipervolemia, congestia venoasă, disfuncția renală, activarea neurohormonală și creșterea PN, injuria miocitară, inflamația, stresul oxidativ sunt considerați principalii factori ai unei decompensări cardiace. *Mecanismul fiziopatologic a ICA este determinat de incapacitatea de a asigura funcția de pompă: disfuncția sistolică, incapacitatea de a asigura umplerea ventriculară – disfuncția diastolică [30], factori care influențează VB/DC – presarcina, postsarcina și contractilitatea.*

4.6. Formele clinice ale insuficienței cardiace acute.

Descrierea ICA conform sindromului clinic prezentat la pacient

Ghidul European de Cardiologie din 2021 elucidează patru prezentări clinice ale ICA: Insuficiența cardiacă acută decompensată; Edemul pulmonar acut; Insuficiența ventriculară dreaptă izolată și Socul cardiogen. [2, 3]. În *Tabelul 4.11* sunt expuse formele de prezentare a ICA la pacientul internat cu descrierea detaliată a clinicii, a hemodinamicii și a tratamentului specific. [8].

Tabelul 4.11. Formele de prezentare clinică a ICA

	Insuficiență cardiacă acută decompensată	Edemul pulmonar acut	Insuficiența ventriculară dreaptă izolată	Socul cardiogen
Mecanismul de bază	Disfuncție de VS Retenție renală de sodiu și de apă	Postsarcină crescută și/ sau disfuncție diastolică predominantă a VS Boala cardiacă valvulară	Disfuncția VD și/ sau precapilară pulmonară Hipertensiune	Disfuncție cardiacă severă
Cauza principală a simptomelor	Acumulare de lichid, creșterea presiunii intraventriculare	Redistribuirea lichidelor către plămâni și insuficiența respiratorie acută	Creșterea presiunii venoase centrale și adesea hipoperfuzie sistemică	Hipoperfuzie sistemică
Prezentarea clinică principală	Umed și cald (rar umed și rece)	Umed și cald (rar umed și rece)	De obicei ↓	↑
Debutul	Treptat (zile)	Rapid (ore)	Treptat sau rapid	Progresiv sau rapid
Ritmul cardiac (FCC)	↑	↑	De obicei ↓	↑
TAS	Variabil	Variabil	↓	↓
Indicele cardiac	Variabil	Variabil	↓	↓
Hipoperfuzie	+/-	+/-	+	+
PCWP	↑ ↑	↑ ↑ ↑	↓	↑ ↑
Principalele anomalii hemodinamice	PTDVS și PCWPa Debit cardiac scăzut sau normal TAS normală până la scăzută	PTDVS și PCWPa crescute DC normal TAS normal până la mare	PTDVD crescută DC scăzut TAS scăzut	PTDVS și PCWPa crescute DC scăzut TAS scăzut
Tabloul clinic de bază	Umed și cald sau Umed și rece	Cald și umed	Rece și umed	Rece și umed

Tratamentul principal	Diuretice Agenți inotropi/vasopresori (dacă există hipoperfuzie periferică/hipotensiune) SCM pe termen scurt sau TSR dacă este necesar	O ₂ (CPAP/NIV) Diuretice Vasodilatatoare Agenți inotropi/vasopresori (în hipoperfuzie periferică / hipotensiune) SCM pe termen scurt sau TSR, dacă este necesar	Diuretice pentru congestie periferică Agenți inotropi/vasopresori (în hipoperfuzie periferică /hipotensiune) SCM pe termen scurt sau TSR, dacă este necesar	Agenți inotropi/ vasopresori SCM pe termen scurt TSR dacă este necesar
-----------------------	--	--	---	---

CPAP – presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii; IC – insuficiență cardiacă; VS – ventricul stâng; PTDVS – presiunea telediastolică a ventriculului stâng;

SCM – suport circulator mecanic; PCP – presiunea capilarului pulmonar; VD – ventricul drept; PTDVD – presiunea telediastolică a ventriculului drept;

TSR – terapie de substituție renală; TAS – TA sistolică; $\uparrow$: creștere; $\downarrow$: scădere

^a Poate fi normal, dar cu DC scăzut.

^b Profilul rece și umed cu necesar de medicație inotropă și/sau vasopresoare poate apărea rar.

ICC exacerbată sau decompensată este cea mai frecventă formă a ICA, înregistrând 50-70% dintre prezentări. Apare la pacienți cu istoric de IC și cu disfuncție cardiacă documentată anterior cu afectarea FEVS, poate fi afectat și VD. Scopul tratamentului constituie identificarea factorilor precipitați, decongestia și corijarea hipoperfuziei tisulare.

Sunt recomandate vasodilatatoarele și diureticele de ansă. Agenții inotropi pozitivi sunt utilizați în caz de hipotensiune sau de hipoperfuzie tisulară. Profilaxia tromboembolismului (de ex., cu heparine cu masă moleculară mică) este recomandată la pacienții care nu au fost prealabil anticoagulați și care nu au o contraindicație pentru anticoagulare, pentru a reduce riscul de tromboză venoasă profundă și de embolism pulmonar.

Edemul pulmonar acut. Criteriile clinice ale EPA sunt: dispneea, insuficiența respiratorie (hipoxemie-hipercapnie), tahipneea >25 r/min și travaliul respirator crescut. Se inițiază **trei** direcții **de terapie intensivă**: oxigenoterapia cu presiune pozitivă continuă, ventilație noninvazivă cu presiune pozitivă și/sau cu canulă nazală. În al doilea rând se administrează diuretice i/v și în al treilea rând vasodilatatoarele i/v, dacă TAS este normală sau majorată, pentru a reduce postsarcina VS. În cazurile de EPA asociat cu DC scăzut, pentru îmbunătățirea hipoperfuziei tisulare se recomandă medicația inotropă, vasopresoare și/sau SCM. Morfina este recomandată în prezența dispneei însoțită cu dureri și anxietate.

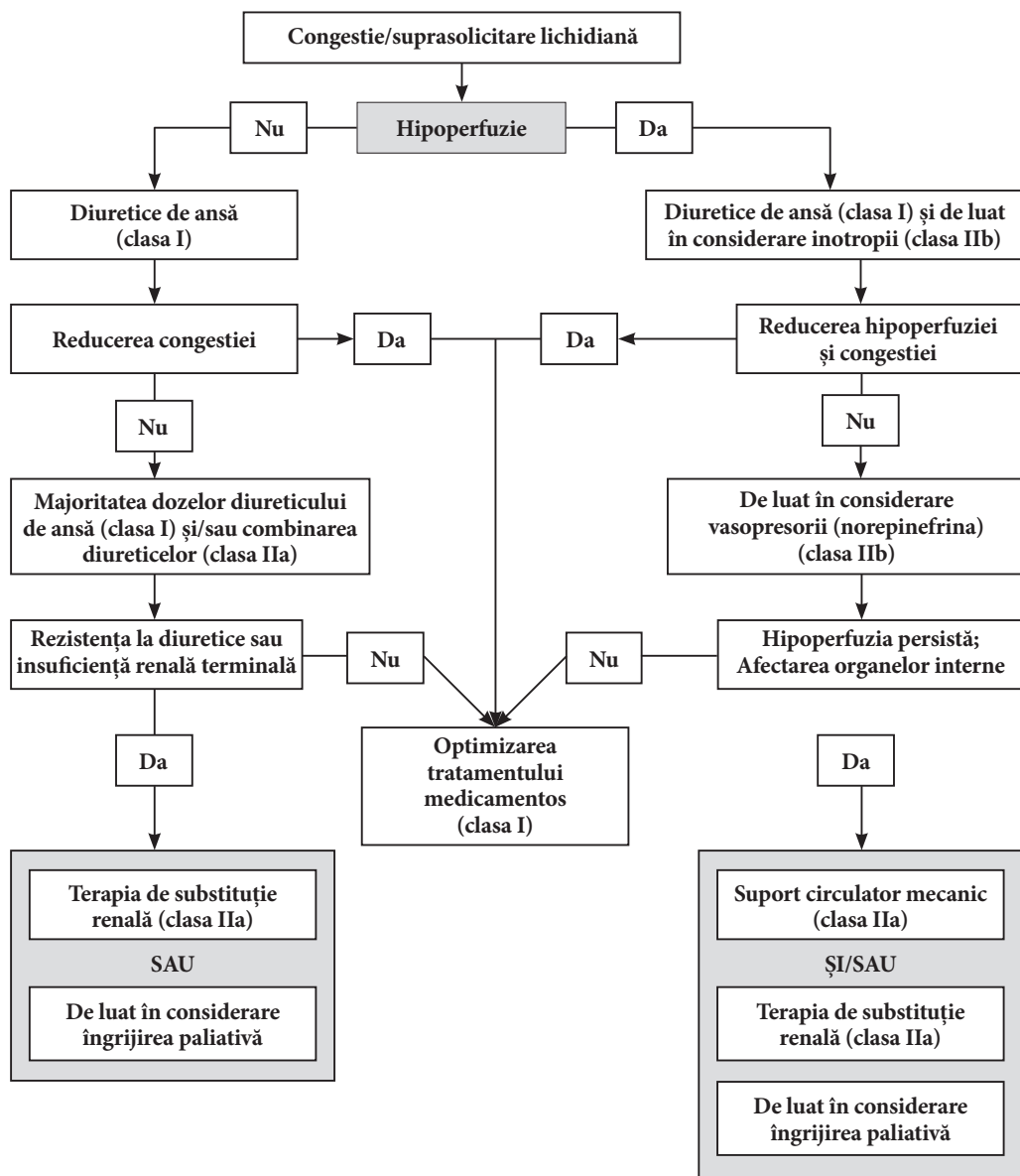


Figura 4.13. Managementul ICA decompensate [8]

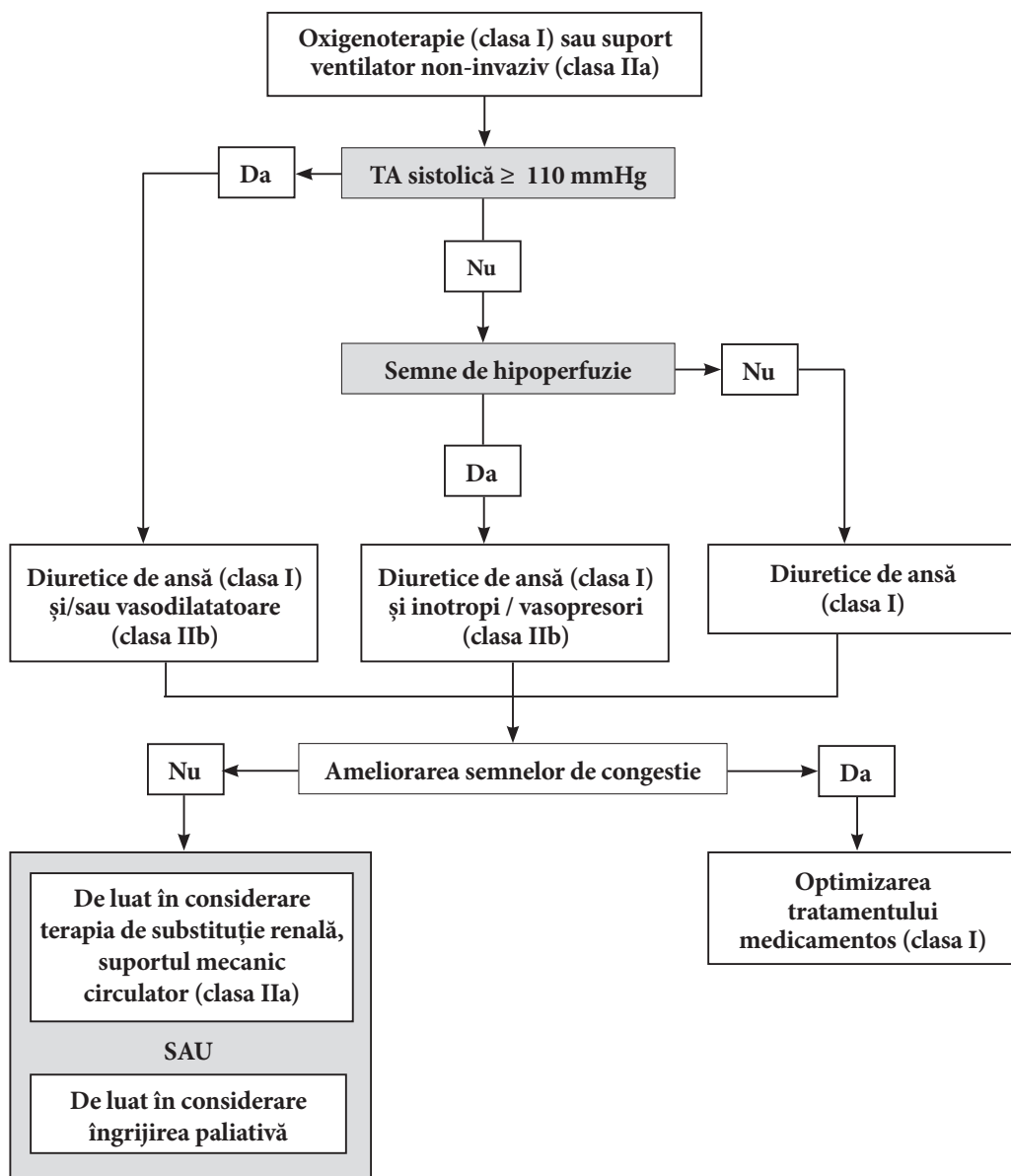


Figura 4.14. Managementul EPA [8]

Insuficiență cardiacă dreaptă izolată. Insuficiența VD, asociată cu presiuni crescute ale VD și ale AD, și cu o congestie sistemică, poate altera și umplerea VS și, în final, să reducă DC sistemic prin interdependența interventriculară. Diureticele sunt frecvent administrate ca medicație de prima linie de tratament pentru congestia venoasă. Noradrenalina și/sau agenții inotrop pozitivi sunt utili-

zați în caz de hipotensiune sau de hipoperfuzie tisulară. Perfuziile de lichide sunt puțin eficiente. În cazul dat sunt preferați agenții inotropi ce reduc presiunile de umplere cardiacă (ex., levosimendan, inhibitorii fosfodiesterazei tip III). Agenții inotropi pot fi asociați, în caz de [31] necesitate, cu noradrenalina, deoarece pot agrava hipotensiunea arterială.

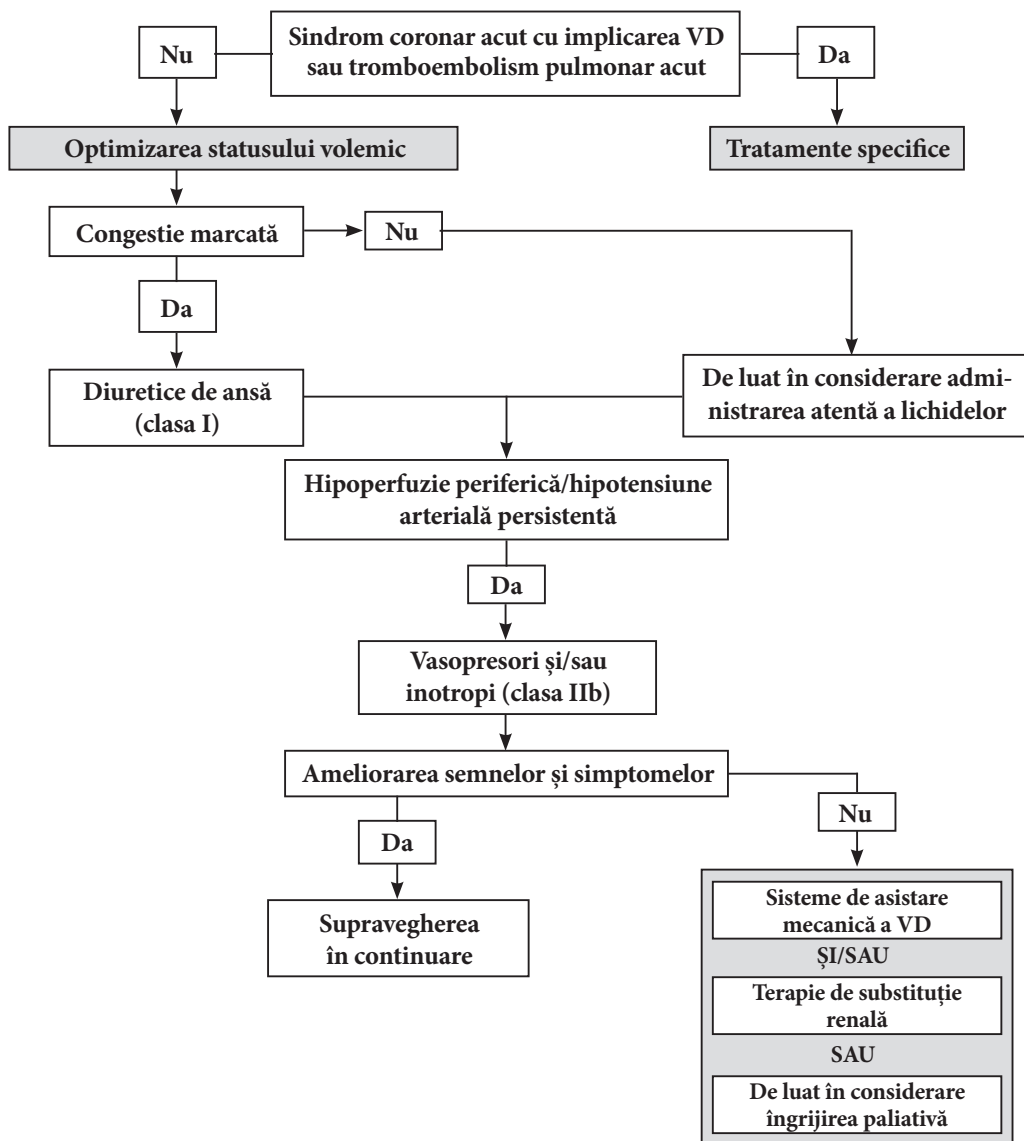


Figura 4.15. Managementul IC dreaptă izolată [8]

Notă: a – agenții inotropi pozitivi se administrează singuri în caz de hipoperfuzie fără hipotensiune arterială.

Șocul cardiogen este un sindrom indus de disfuncția cardiacă primară, ceea ce duce la un DC inadecvat, cuprinzând o stare de hipoperfuzie tisulară și care provoacă MODS și deces. Injuria cardiacă, care provoacă afectarea severă a PC, poate fi acută, ca urmare a pierderii acute a țesutului miocardic (IMA, miocardită), sau poate fi progresivă, așa cum se observă la pacienții cu ICC decompensată, ca rezultat al evoluției naturale a IC avansate și/sau al influenței factorilor precipitanților specifici. Managementul ȘC ar trebui să înceapă cât mai devreme posibil.

Punctele-cheie în ȘC [8]:

1. Efectuarea ECG și a EcoCG în mod urgent la toți pacienții cu ȘC suspectat.
2. Toți pacienții cu ȘC trebuie transferați în centrul medical terțiar, ce dispune de serviciu de cateterism cardiac non-stop.
3. Se recomandă efectuarea coronaroangiografiei de urgență, cu intenția de revascularizare coronariană, în caz de SCA complicat cu ȘC.
4. Se recomandă monitorizarea ECG, TA și prin linie arterială.
5. Perfuzii de lichide (saline sau Ringer (*Natrii chloridum* + *Kalii chloridum* + *Calcii chloridum*) >200 ml/15 – 20 min) sunt recomandate ca tratament de prima linie, dacă nu sunt semne de retenție de lichide.
6. Agenți inotropi pozitivi (dobutamina*) pot fi utilizați, pentru a majora DC.
7. Vasopresori (norepinefrina* este preferabilă) sunt recomandați pentru menținerea TA în prezența semnelor de hipoperfuzie.
8. Suport circulator mecanic (SCM) se recomandă în caz de ȘC refractar (*Figura 4.16*).

4.7. Șocul cardiogen – cea mai severă formă a insuficienței cardiace acute

Definiția șocului cardiogen. Fiind cea mai extremă formă de ICA cu DC scăzut, ce provoacă hipoperfuzie tisulară și insuficiență multiorganică, ȘC constituie principala cauză de deces intraspitalicesc la bolnavii cu IMA, subliniind necesitatea de renovare permanentă a strategiilor de management și de tratament pentru a reduce mortalitatea.

Mecanismul ȘC este determinat de disfuncția cardiacă semnificativă, imposibilitatea menținerii DC, preponderent cauzat de pierderea miocardului viabil. Deci, este un sindrom determinat de incapacitatea cordului de a asigura o perfuzie tisulară adecvată necesităților metabolice și care are drept rezultat disfuncții organice manifestate prin: alterarea statusului mental, confuzie, agitație, hipotensiune, EPA, hipoxemie, cianoză, oligurie [32].

Semnele clinice de DC scăzut sunt relativ ușor de recunoscut: tahicardie, extremități reci, puls depresibil, oligurie (rezultatul reacției secundare catecolaminice cu vasoconstricție severă care tinde să mascheze scăderea DC, menținând TA în anumite limite). Hipotensiunea sistemică este „marker-ul” ȘC.

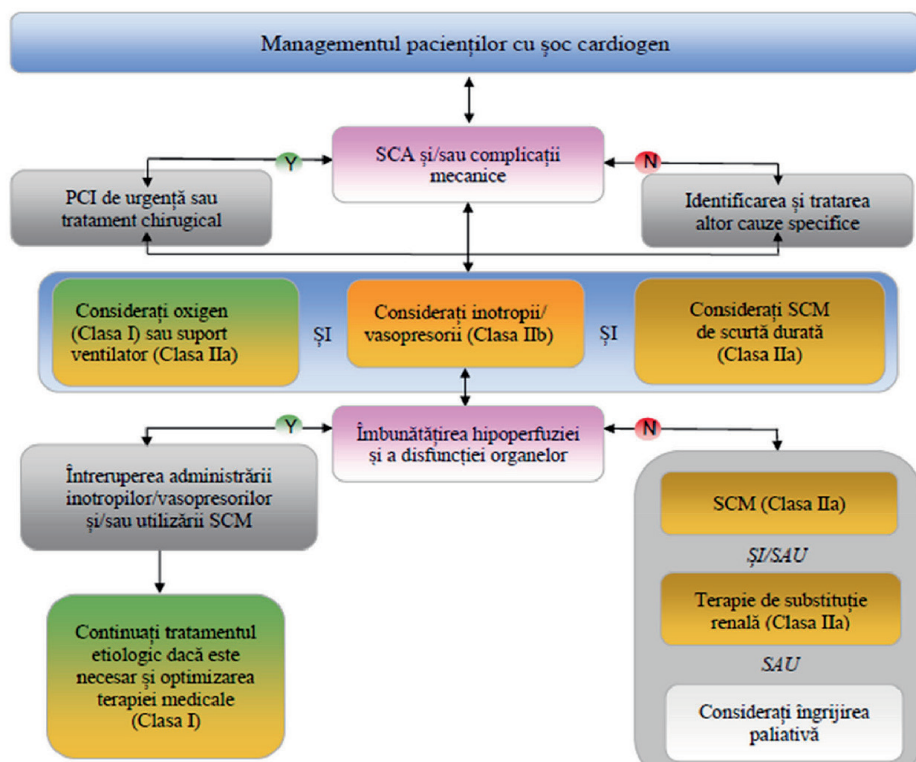


Figura 4.16. Managementul șocului cardiogen [2]

Notă: a – PCI în SCA, pericardiocenteza în tamponada cardiacă, intervenția chirurgicală la valva mitrală în cazul rupturii mușchilor papilari. În cazul rupturii de sept interventricular de luat în considerare SCM ca punte spre transplantul de cord; b – alte cauze includ regurgitări acute de valve, TEAP, infecții, miocardita acută, aritmiile. PCI – intervenție coronariană percutanată. VD – ventriculul drept.

Dintre semnele clinice, cel mai bine cu scăderea DC se corelează scăderea presiunii pulsului (TA diferențială) [4].

Diagnosticul pozitiv al șocului cardiogen presupune recunoașterea **celor 5 semne clinice**: tahicardie, tahipnee, hipotensiune arterială, oligurie și alterarea statusului mental. Diagnosticul pozitiv de ȘC înseamnă excluderea celorlalte tipuri de șoc. Semnele clinice de tegumente reci, transpirații, hipotensiune arterială și puls filiform indică un șoc hipovolemic, adică cu DC redus. Prezența congestiei pulmonare face diferența cu șocul hipovolemic (tot șoc hipodinamic, dar cauzat de scăderea volumului sangvin). Trebuie efectuate o serie de investigații, pentru certitudinea diagnosticului și stabilirea tratamentului adecvat. Aceste investigații presupun măsurarea unor parametri hemodinamici: FCC peste 90 b/min; TAS scăzută sub 90 mmHg; IC↓; PVC↑; PCP ↑; RVS↑ (reflectă prezența vasoconstricției); DO₂↓; VO₂↓; ERO₂↑; SaO₂↓ [32].

Definițiile ȘC din ghidurile contemporane au fost cele stabilite de studiile SHOCK Trial (1999) [34, 35, 36, 37, 38, 33, 6] (*Tabelul 4.11*).

Criteriile diagnostice pentru șocul cardiogen sunt prezentate în *Tabelul 4.11*: TAS <90 mmHg peste 30 min; alterarea statusului mental; oligurie (diureza <0,5 ml/kg timp de 1 oră); prezența parametrilor de laborator: acidoza metabolică, lactatul seric crescut >2 mmol/l, creatinina serică crescută; alterarea parametrilor hemodinamici: hipotensiunea arterială – TAS sub 90 mmHg, TAM sub 70 mmHg sau scăderea TAS cu peste 40 mmHg la adulți sau cu DS sub normalul de vârstă; saturația în O₂ al sângelui venos mixt peste 70%; diferență arteriovenoasă de O₂ crescută (>5,5 ml/dl) [39]; micșorarea CI <2,2 l/min/m², la pacient care necesită suport inotrop sau CI <1,8 l/min/m² la pacient fără suport inotrope; presiuni de umplere ventriculare adecvate sau crescute: PCP >18 mmHg sau presiune end-diastolică a VD >10-15 mmHg și PCP >15 mmHg; modificarea parametrilor ce denotă disfuncția de organe: hipoxemia arterială (PaO₂/FiO₂ sub 300), oliguria acută (debitul urinar sub 0,5 ml/kg/h sau 45 ml/l pentru cel puțin 2 ore), creșterea creatininei cu 0,5 mg/dl; dereglarea coagulării (IRN peste 1,5 sau APTT peste 60 sec), ileus intestinal cu lipsa zgomotelor intestinale, trombocitopenie sub 100000/mm³, hiperbilirubinemie totală (peste 4 mg/dl sau 70 mmol/l).

Diagnosticul etiologic al ȘC presupune aflarea cauzei care a dus la această stare și corectarea acesteia în baza anamnezei și a examenului clinic, a parametrilor hemodinamici, a ECG, dozarea enzimelor cardiace (care cresc în IMA), efectuarea EcoCG și angiografiei coronariene.

Criteriile clinice pentru șocul cardiogen se stabilesc conform ghidurilor în vigoare: TAS <90 mmHg mai mult de 30 min. sau suport vasopresor pentru a menține TAS >90mmHg; TAM <70 mmHg sau TAM <100 mmHg în ciuda resuscitării cu lichide adecvate (cel puțin 1 litru de cristaloizi sau 500 ml de coloizi); Dovadă de deteriorare a organului final: clinic – extremități reci, piele marmorată, oligurie (diureza <0,5 ml/kg timp de 1 oră), modificarea statusului mental, presiune pulsatilă scăzută, prezența unei disfuncții miocardice după excluderea sau corectarea posibililor factori non-miocardici care contribuie la hipoperfuzia tisulară, cum ar fi hipovolemia, hipoxia, aritmia și acidoza (*Figura 4.17*) [18]. Din datele de laborator: acidoză metabolică, lactat seric crescut >2 mmol/l, creatinina serică crescută.

Ghidul AHA/ACC/HFSA (2022) [6] include criteriile decisive clinice și hemodinamice pentru instalarea ȘC (*Tabelul 4.12*):

Criterii clinice [6]:

TAS <90 mmHg timp de >30 min

a. Sau TAM <60 mmHg timp de >30 min.;

b. Sau necesitatea vasopresoarelor pentru a menține TAS ≥90 mmHg sau TAM ≥60 mmHg

Hipoperfuzia definită prin:

- c. Modificarea statusului mental
- d. Extremități reci, piele marmorată
- e. Debitul urinar orar <30 ml/h
- f. Lactat >2 mmol/l

4.8. Criteriile hemodinamice pentru șocul cardiogen

Hipotensiunea arterială (de exemplu, TAS <90 mmHg) este manifestarea clinică primară a ȘC, dar nu este suficientă pentru diagnostic. În plus, hipoperfuzia de organ terminal ar trebui să fie prezentă ca o consecință a disfuncției cardiace. Abordarea ȘC ar trebui să includă recunoașterea sa precoce, evaluarea hemodinamică invazivă atunci când nu există o ameliorare clinică pe fundal de medicație farmacologică specifică și SCM adecvată pentru a îmbunătăți hipoperfuzia tisulară și a preveni complicațiile metabolice.

***Criterii hemodinamice [6]:**

1. **TAS <90 mmHg**
2. **TAM <60 mmHg**
3. **Presiunea capilară pulmonară >15 mmHg**
4. **Alte considerații hemodinamice:**
 - a. Indicele puterii cardiace – CPI ($[CI \times TAM]$) <0,6 W/m²
 - b. Indice de șoc (FCC/TAS) >1,0
 - c. Șoc de VD
 - I. Indicele presiunii arterei pulmonare $[(PSAP-PDAP)/PVC]$ <1,0
 - II. PVC >15 mmHg
 - III. PVC-PCP >0,6.

*Diagnosticul șocului necesită să fie prezent ≥ 1 criterii, împreună cu indicele cardiac <2,0 l/min/m² și TAS <90 mm Hg.

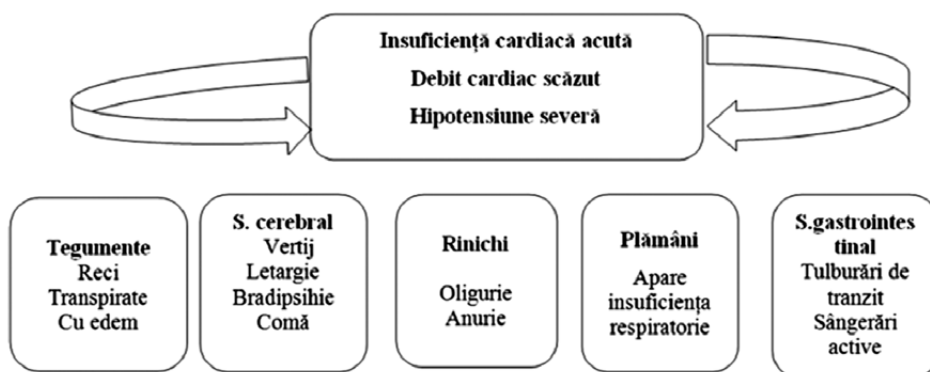


Figura 4.17. Afectarea multiorganică în șocul cardiogen [18]

Parametrii perfuziei tisulare includ: hiperlactatemie peste 2 mmol/l, scăderea „refilului capilar” (reumplerea capilară), $DO_2 < 640 \text{ ml/dl}$, $DO_2 = \text{ctaO}_2 \times DC \times 10$ ($N = 640\text{-}1400 \text{ ml/dl}$), critic $< 300 \text{ ml/dl}$, $VO_2 < 180 \text{ ml/dl}$, $VO_2 = \text{ctaO}_2 (a-v) \times DC \times 10$ ($N = 180\text{-}280 \text{ ml/dl}$), critic $< 100 \text{ ml/dl}$ [40].

Tabelul 4.12. Definiții ale ȘC din ghidurile contemporane

Studiul clinic/ ghid	CS Criteria
SHOCK Trial (1999) ³⁴	● TAS $< 90 \text{ mmHg}$ $> 30 \text{ min}$ sau suport vasopresor pentru a menține TAS $> 90 \text{ mmHg}$ ● Dovezi de deteriorare organică (diureza $< 30 \text{ ml/h}$ sau extremități reci) ● Criterii hemodinamice: CI $< 2,2$ and PCP $> 15 \text{ mmHg}$
IABP-SOAP II (2012) ³⁵	● TAM $< 70 \text{ mmHg}$ sau TAM $< 100 \text{ mmHg}$ în ciuda resuscitării lichide adecvate (cel puțin 1 l de cristaloizi sau 500 ml de coloizi) ● Dovadă de deteriorare a organului final (modificarea statusului mental, piele marmorată, diureza $< 0,5 \text{ ml/kg}$ timp de 1 oră sau lactatul seric $> 2 \text{ mmol/l}$)
EHS-PCI (2012) ³⁶	● TAS $< 90 \text{ mmHg}$ $> 30 \text{ min}$ sau suport vasopresor pentru a menține TAS $> 90 \text{ mmHg}$ ● Dovadă de deteriorare a organului final și presiuni de umplere crescute.
ESC-HF Guidelines (2016) ³⁷	● TAS $< 90 \text{ mmHg}$ cu resuscitare adecvată lichidiană, cu dovezi clinice și de laborator de deteriorare a organului final ● Clinic: extremități reci, oligurie, modificarea statusului mental, presiune pulsativă scăzută. Laborator: acidoză metabolică, lactatul seric crescut, creatinina serică crescută.
KAMIR-NIH (2018) ^{38, 39}	● TAS $< 90 \text{ mmHg}$ $> 30 \text{ min}$ sau intervenție de susținere pentru menținerea TAS $> 90 \text{ mmHg}$ ● Dovadă de deteriorare a organului final (modificarea statusului mental, diureza $< 30 \text{ ml/h}$ sau extremități reci).
AHA/ACC/ HFSA Guideline for the Management of Heart Failure (2022) ⁶	● Criterii clinice: TAS $< 90 \text{ mmHg}$ timp de $> 30 \text{ min}$ a. Sau TAM $< 60 \text{ mmHg}$ timp de $> 30 \text{ min}$ b. Sau necesitatea vasopresoarelor pentru a menține TAS $\geq 90 \text{ mmHg}$ sau TAM $\geq 60 \text{ mmHg}$ ● Hipoperfuzia definită prin: c. Modificarea statusului mental d. Extremități reci, piele marmorată e. Debitul urinar orar $< 30 \text{ ml/h}$ f. Lactat $> 2 \text{ mmol/l}$ ● *Criterii hemodinamice: 1. TAS $< 90 \text{ mmHg}$ 2. TAM $< 60 \text{ mmHg}$ 3. Presiunea capilară pulmonară $> 15 \text{ mmHg}$ 4. Alte considerații hemodinamice: a. Indicele puterii cardiace – CPI ($[CI \times TAM]$) $< 0,6 \text{ W/m}^2$ b. Indice de șoc (FCC/TAS) $> 1,0$ c. șoc de VD I. Indicele presiunii arterei pulmonare $[(PSAP\text{-}PDAP)/PVC] < 1,0$ II. PVC $> 15 \text{ mmHg}$ III. PVC – PCP $> 0,6$

Notă. CI – Indice cardiac; EHS PCI – Registrul de intervenție coronariană percutană Euro Survey; ESC HF – Societatea Europeană de Cardiologie Insuficiență cardiacă; IABP – SOAP II-pompă de balon intraaortic în șoc cardiogen II; KAMIR-NIH – Registrul de infarct miocardic acut din Coreea – Institutele naționale de sănătate; TAM – tensiune arterială medie; PCP – presiune capilară pulmonară; TAS – tensiune arterială sistolică; DC – debit cardiac; PVC – presiune venoasă centrală; FCC – frecvența contracțiilor cardiace; PDAP – presiunea diastolică a arterei pulmonare; PSAP – presiunea sistolică a arterei pulmonare; VD – ventricul drept; K – factorul de conversie =0,0022

*Diagnosticul ȘC necesită să fie prezent ≥ 1 criterii, împreună cu indicele cardiac $< 2,0$ l/min/m² și TAS < 90 mmHg.

Clasificarea șocului cardiogen.

Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare a clasificat ȘC în stadiile: A, B, C, D, E (*Tabelul 4.12, Figura 4.18*).

Tabelul 4.13. Stadiile ȘC conform Societății pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare (SCAI) [41]

Stadii:	Constatări clinice	Markeri de laborator	Hemodinamică
A. Pericol de a dezvolta ȘC normotensiv, perfuzie tisulară normală. Cauza riscului de șoc, cum ar fi IMA mare sau ICA.	PVC normal, Plămâni curați Extremități calde Puls palpabil Fără alterare mentală	Funcția renală normală Lactat normal	TA > 100 mmHg Hemodinamică: normală
B. Început de șoc („pre șoc”) Hipotensiune Perfuzie normală	PVC crescută Raluri prezente Extremități calde Puls palpabil Fără alterare mentală	Funcție renală rezervată Lactat normal BNP crescut	TAS < 90 mmHg, TAM < 60 mmHg sau scăderea a TAS > 30 mmHg față de valoarea inițială FCC > 100 b/min Hemodinamică: CI $\geq 2,2$ l/min/m ²
C. ȘC clasic Hipotensiune Hipoperfuzie	PVC crescută Raluri prezente Tegumentele reci, cianotice, marmorate Pulsul slab sau nu se palpează Alterare mentală Scăderea debitului urinar Insuficiența respiratorie	Funcție renală afectată Lactat crescut BNP crescut TFH crescute Acidoză	TAS < 90 mmHg; TAM < 60 mmHg; > 30 mmHg față de TAS inițială în ciuda medicamentelor și SCM temporar; FCC > 100 b/min Hemodinamică: CI $\leq 2,2$ l/min/m ² ; PCP > 15 mmHg; CPO $< 0,6$ W; IPAP $< 2,0$; PVC-PCP $> 1,0$

D. ȘC Deteriorat Agravarea hipotensiunii arteriale Agravarea hipoperfuziei	PVC crescută Raluri prezente Tegumentele reci, cianotice, marmorate Pulsul slab sau nu se palpează Alterare mentală Scăderea debitului urinar Insuficiența respiratorie	Valori persistente sau cu înrăutățire din etapa C	Creșterea utilizării vasopresorilor sau a SCM pentru a menține TAS și perfuzia tisulară în cadrul hemodinamicii stadiului C.
E. ȘC Extrem Hipotensiune arterială refractară Hipoperfuzie refractară	Stop cardiac (SC) Resuscitare cardiopulmonară (RCP)	Înrăutățirea valorilor de laborator a stadiului C	TA numai cu resuscitare PEA, activitate electrică fără puls (AEP) VT/FV recurentă

BNP – peptida natriuretică cerebrală; CI – indice cardiac; CPO – puterea cardiacă; RCP – resuscitare cardiopulmonară; PVC – presiune venoasă centrală; FCC – frecvența contracțiilor cardiace;

TFH – testele funcției hepatice; TAM – tensiune arterială medie; SCM – suport circulator mecanic; IPAP – indicele de pulsație a arterei pulmonare; PCP – presiune capilară pulmonară; AEP – activitate electrică fără puls; TAS – tensiune arterială sistolică; FV – fibrilație ventriculară; TV – tahicardie ventriculară. Adaptat după Baran D. ș.a., cu permisiunea Periodicals W.



Stadiile SCAI ale Șocului Cardiogen

Adaptat din Declarația de Consens a Expertilor Clinici SCAI privind Clasificarea Șocului Cardiogen
Avizat de ACC, AHA, SCCM și STS

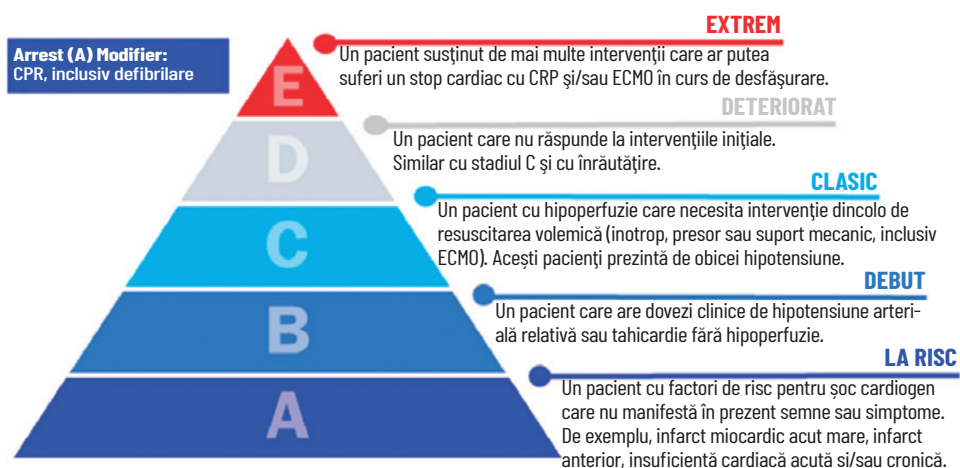


Figura 4.18. Stadiile SCAI ale ȘC [41]

Luând în considerare mortalitatea înaltă la pacienții cu ȘC, am efectuat un studiu prospectiv controlat [42], în care am monitorizat hemodinamica minim invazivă cu PiCCO și noninvazivă cu EcoCG. Prin prisma sistemului PiCCO am obținut parametrii hemodinamici: TAS, TAD, TAM, FCC, DC, volumul sangvin telediastolic global, volumul sângelui intratoracic, ELWI (lichidul pulmonar extravascular indexat), indicele volumului sistolic (SVI), indicele rezistenței vasculare sistemice (SVRI), indicele permeabilității vasculare pulmonare (PVPI) și indicele funcției cardiace (CFI), iar prin EcoCG: diametrul și măsurările volumetrice ale camerelor cordului, grosimea SIV și a PPVS, regurgitarea mitrală și tricuspidiană și am evaluat contractilitatea VS.

Factorii de risc potențiali de deces la pacienții cu șoc cardiogen

Factorii de risc comuni în apariția ȘC. Conform mai multor studii, *disfuncția VS* este cea mai frecventă cauză a apariției ȘC după IMA. Cei mai frecvenți factori de risc (FR) pentru această afecțiune sunt: vârsta înaintată (>65 ani), genul feminin, IMA anterior, AP în anamnezic, boala vasculară periferică, FE a VS <35%, regurgitarea mitrală moderată până la severă, zona mai extinsă de IMA, DZ, deficiența de glucoză, elevarea sau depresia segmentului ST și dovezile ECG de IMA anterior [15].

Conform analizei studiului PURSUIT, la pacienții cu IMA fără elevare de segment ST, care au administrat eptifibatidă, riscul de mortalitate în 30 de zile a fost redus cu 50% [42]. În acest studiu s-au remarcat și alți FR pentru dezvoltarea ȘC, cum ar fi vârsta și prezența depresiei ST pe traseul ECG inițial la pacienții cu IMA și elevarea de segment ST, blocul de ramură stângă, istoricul de HTA, ICA la internare, boala coronariană multivasculară, utilizarea timpurie a beta-blocantelor în IMA extins, utilizarea excesivă a diureticelor, în anumite cazuri determinând epuizarea volumului intravascular, TA sistolică <120 mmHg, tahicardia sinusală, frecvența cardiacă <60 b/min, constatări ale hipoperfuziei la momentul stabilirii diagnosticului de ȘC, cum ar fi: stare de conștiență modificată sau tegumente reci și transpirate, oligurie, ȘC la internare, precum și perioada de timp între apariția simptomelor și restabilirea reperfuziei [18, 42].

Factori de risc specifici în apariția ȘC. Conform etiologiei, o semnificație importantă revine ȘC post IMA. FR specifici pot fi: IMA de VD (vârsta mai tânără, istoricul de IMA anterior, boala coronariană univasculară, IMA de perete anterior mai puțin probabil, supraîncărcarea cu volum) [18]; Regurgitarea mitrală acută (genul feminin, vârsta înaintată, DZ, BCV, maladia coronariană) [21]; Ruptura septală ventriculară (genul masculin, vârsta medie de prezentare 62,5 ani, istoricul comun al IMA, istoricul de HTA); Ruptura de perete liber; Tamponada (sexul feminin, vârsta >55 ani, istoricul de HTA, zona extinsă de IMA, revascularizarea întârziată sau incompletă, fără antecedente de IMA [42].

Identificarea și stratificarea FR potențiali de deces la pacienții cu ȘC a fost o descoperire de bază al studiului nostru [42]. Am obținut 13 FR potențiali de deces la pacienții cu ȘC monitorizați prin PiCCO și 15 la cei monitorizați exclusiv cu EcoCG. Lista parametrilor a constat din datele obiective și clinice; localizarea și profunzimea IMA; dereglările de ritm și de conductibilitate; comorbiditățile; analizele biochimice, EAB, testarea electrolitilor și markerilor specifici; parametrii hemodinamici (TAS <90 mmHg, TAM <65 mmHg, DC <4,0 l/min, FE <40%, PSAP >35 mmHg); măsurările perfuziei tisulare (DO2 ≤250 ml/min, VO2 ≤100 ml/min, ERO2 >30%, ERO2 >60%) și complicațiile ȘC (EPA, edemul cerebral acut (ECA), astmul cardiac, BCVA, insuficiența respiratorie, insuficiența cerebrală, sindromul hepatorenal, insuficiență hepatică, sindromul cardiorenal, IRA, sindromul postresuscitar). În urma testării parametrilor unici din lotul monitorizat cu PiCCO și fără PiCCO (doar EcoCG) am elucidat șase FR comuni semnificativi de deces la pacienții cu ȘC: creatinina >2N, ECA, troponina >2N, NT-proBNP >4N, bilirubina >4N, EPA (Tabelul 4.14) [42].

Tabelul 4.14. Ierarhia factorilor de risc semnificativ comuni identificați la pacienții cu șoc cardiogen, gestați în baza parametrilor oferiți de PiCCO și de EcoCG

n	Parametrul	RR	95%CI	LR	P
1	Creatinina (53-115 mkmol/l) >2N	3,05	1,69-5,54	1,86	0,0002
1	Creatinina (53-115 mkmol/l) >2N	1,48	1,03-2,15	3,67	0,0364
2	Edemul cerebral acut	2,96	1,72-5,14	1,76	0,0001
2	Edemul cerebral acut	1,83	1,39-2,40	2,200	<0,0001
3	Troponina (1 ng/ml) >2N	2,59	1,28-5,28	2,67	0,0083
3	Troponina (1 ng/ml) >2N	2,36	1,02-5,44	2,39	0,0449
4	NT-pro BNP (1200 pg/mL) >4N	7,6	3,36-17,20	1,15	<0,0001
4	NT-pro BNP (1200 pg/mL) >4N	11,00	2,93-41,24	1,10	0,0004
5	Bilirubina (8,5-20,5 mkmol/l) >4N	2,83	1,95-4,11	1,55	<0,0001
5	Bilirubina (8,5-20,5 mkmol/l) >4N	1,67	1,33-2,090	2,50	<0,0001
6	Edemul pulmonar acut	4,05	1,55-10,57	2,21	0,0043
6	Edemul pulmonar acut	25,13	1,64-384,73	1,24	0,0206

Complicațiile șocului cardiogen descrise în literatură sunt divizate în cardiace și noncardiace. Dintre complicațiile cardiace menționăm EPA, IC congestive, ruptura de SIV, perete liber ventricular cu decesul rapid al pacientului, tamponada cardiacă, anomalii valvulare, aritmiile atriale și ventriculare, tulburările de conducere și stopul cardiac [42].

Dintre complicațiile noncardiace sunt descrise tulburările neurologice hipoxice, accidentele vasculare cerebrale, IRA, diselectrolitemiile cu acidoză metabolică, hemoragiile digestive prin ulcere de stres, colitele ischemice, pancreatitele, infarctele mezenterice și splenice. Trebuie luate în considerare și sindroamele de ischemie periferică acută, infecțiile pulmonare precipitate de stază

cronică, plămânii de șoc, insuficiența hepatică cu citoliză și/sau colestază și coagularea intravasculară diseminată stimulată de acidoză și de hipoxie [2, 4].

Complicațiile ȘC sunt frecvente, în special la instalarea și la evoluția ȘC, și deseori finalizează cu deces. Complicațiile cardiace la pacienții cu ȘC din studiul nostru au fost: EPA, disritmiile, blocurile, sindromul postresuscitar (stopul cardiac), TEAP, pericardita. Din complicațiile cardiace, EPA a prevalat în lotul cu EcoCG (73,6%) vs lotul cu PiCCO (48,1%) cu $p=0,0094$ (Figura 4.19). La pacienții din lotul cu PiCCO, aprecierea TDTP pentru monitorizarea ELWI, ne-a permis detectarea precoce a EPA, iar pentru diferențierea EPA cardiogen de cel noncardiogen – determinarea PVPI. Estimarea ELWI și PVPI ne-a oferit decizii terapeutice corecte și prompte, reprezentând un factor important ce a dus la scăderea ratei mortalității și la ameliorarea prognosticului acestor pacienți.

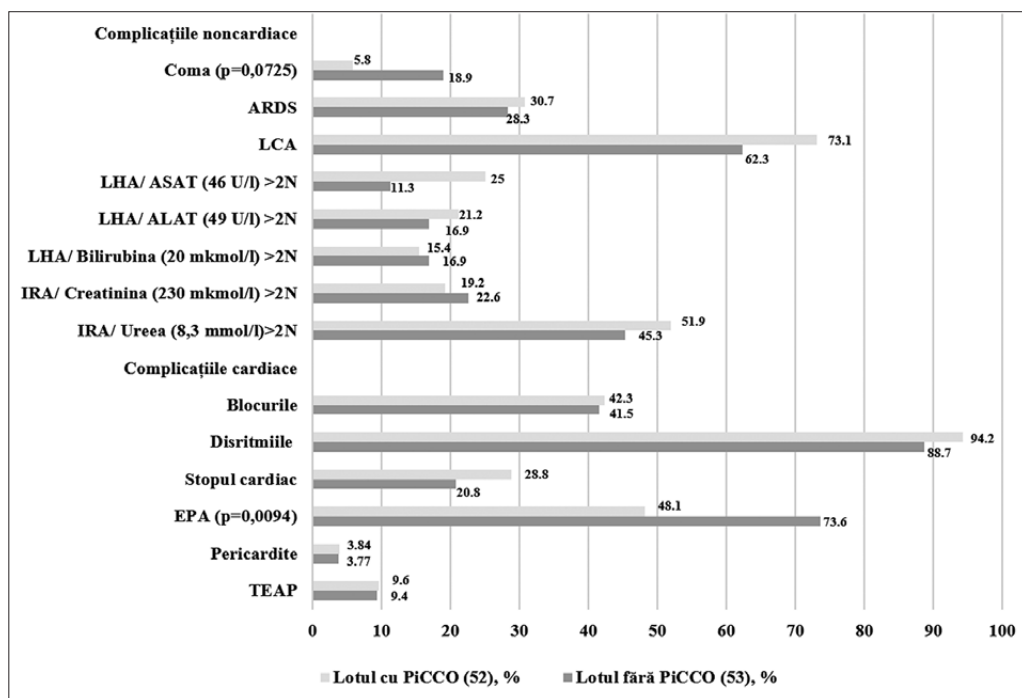


Figura 4.19. Frecvența complicațiilor în loturile cu PiCCO și fără PiCCO

Rata mortalității în șocul cardiogen. Mortalitatea intraspitalicească în caz de ȘC rămâne înaltă și variază între 30-60%, iar jumătate din decese apar în primele 24 de ore de la spitalizare [4]. Mortalitatea la un an este de aproximativ 50-60%, cu 70-80% din decese survenite în primele 30-60 de zile după debutul ȘC, iar a celor cu ȘC postinfarct a rămas neschimbată în ultimii zece ani de 40-50%, cu toate că registre recente din SUA au raportat o scădere a ratei de mortalitate a ȘC de la 36,5% la 38,8% [4].

În studiul nostru din SCM „Sfânta Treime”, rata mortalității generale a fost semnificativ mai mare în lotul pacienților fără PiCCO versus cel cu PiCCO (62,3% vs 36,5%, $p=0,0112$) (Figura 4.20) [42].

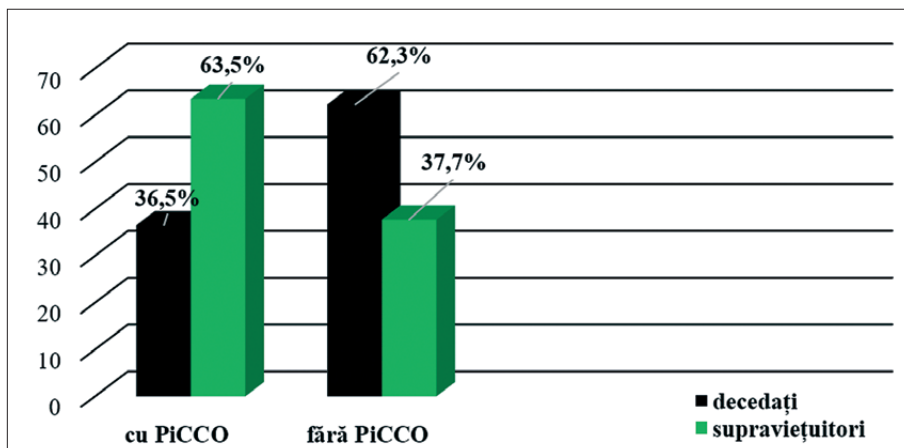


Figura 4.20. Rata mortalității pacienților cu ȘC din lotul cu PiCCO (n=52) vs lotul fără PiCCO, $p=0,0112$ [42]

4.9. Managementul intraspitalicesc al pacienților cu insuficiență cardiacă acută

Evaluarea diagnostică și abordarea terapeutică farmacologică și nonfarmacologică adecvată trebuie începute prompt și în paralel (Figura 4.21) [8]. Triaajul pacienților cu ICA inițial include evaluarea clinică a profilului hemodinamic pentru severitatea congestiei și perfuziei. Gestionarea ICA include recunoașterea pacienților cu ȘC (pentru corijarea hemodinamicii și hipoperfuziei tisulare), SCA (pentru revascularizarea urgentă), EPA și HTA (care necesită tratament urgent pentru reducerea TA). Pacienții cu ICA necesită evaluarea și gestionarea ischemiei, aritmiilor cu ritm rapid sau cu bradicardie, cu tulburări de conducere severe, cauze mecanice acute precum regurgități valvulare acute sau TEAP, infecții, inclusiv miocardită și tamponadă cardiacă. Monitorizarea intraspitalicească depinde de severitatea clinică, de condițiile de tratament și de evoluția intraspitalicească (Figura 4.21), iar managementul ICA diferă în funcție de prezentarea clinică [8].

Monitorizarea hemodinamică la pacienții cu insuficiență cardiacă acută

Monitorizarea pacientului cu ICA trebuie inițiată cât de curând după sosirea pacientului în secția de terapie de urgență, în paralel cu realizarea examenelor și explorărilor necesare de a dovedi etiologia primară (Figura 4.21) [2, 3].

Monitorizarea hemodinamică de bază. La orice pacient în stare critică este obligatorie monitorizarea elementelor de bază care include următorii indici: tensiunea arterială; TAS; TAD și TAM; FCC; înregistrarea ECG; PVC; temperatura și culoarea tegumentelor; timpul de reumplere capilară; pulsoximetria care determină SaO_2 , indicată la toți pacienții instabili aflați sub oxigenoterapie; starea de conștiență; debitul urinar orar; măsurarea și monitorizarea TA [43, 44].

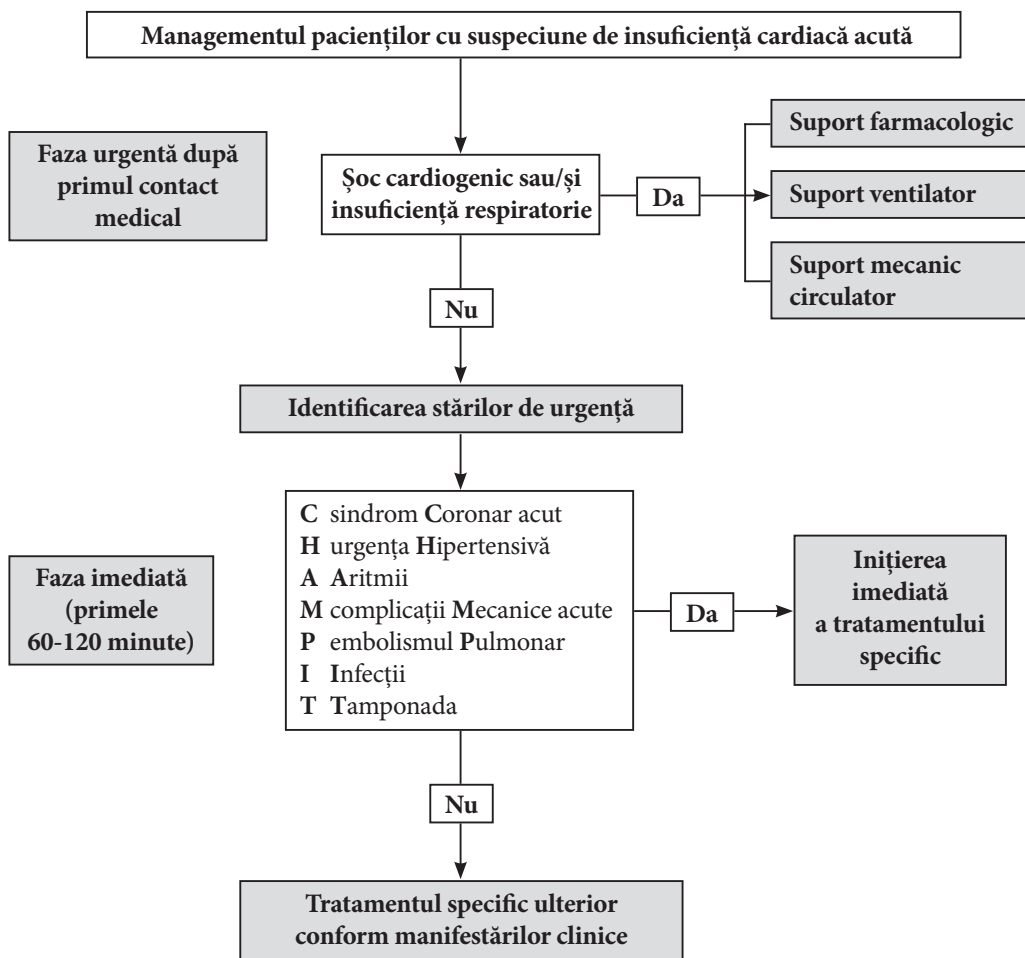


Figura 4.21. Managementul inițial al ICA

Tipurile și nivelul de complexitate a monitorizării necesare variază după caz și depind de severitatea decompensării cardiace și de răspunsul la terapia inițiată.

Monitorizarea hemodinamică avansată (MHA) presupune utilizarea unor parametri multipli, care se pot măsura prin tehnici invazive, minim invazive și

neinvasive, și se calculează în baza unor algoritmi folosind: cateterul înserat în artera pulmonară, sensori speciali și/sau transductorii de presiune, conectați la un cateter arterial și unul venos central sau doar la un cateter arterial, și respectiv, la dispozitivul de monitorizare PiCCO (*Pulse index Contour Continuous Cardiac Output, Pulsion Medical Systems, Germany*), *VolumeView System Cardiac Output Calculation* (VV – CCO).

O serie de parametri se vor exprima sub formă de indice și vor fi adaptați, bazându-se pe suprafața corporală. MHA permite evaluarea: presarcinii, postsarcinii, contractilității miocardice, răspunsului la terapia lichidiană și „excesului” volemic.

Prin MHA determinăm parametrii: PVC; volumul de umplere a VD în diastolă; volumul global în cele patru camere ale cordului: volumul telediastolic global (GEDV), indicele telediastolic global (GEDI); presiunea în artera pulmonară în sistolă/diastolă/medie; PCP; parametri ce evaluează răspunsul la lichide: variația volumului sistolic (SVV), variația presiunii pulsative (PPV), indicele volumului sistolic (SVI), indicele volumului total toracic (ITBW); volumele din cavitățile cardiace și din circulația pulmonară; parametri ce evaluează postsarcina: rezistența vasculară sistemică (RVS), RVSI; rezistența și indicele de rezistență în circulația pulmonară (RVP/RVPI); parametri ce evaluează contractilitatea: FE a VD și VS, fracția de ejecție globală (GEF) și indicele global de contractilitate (GFI) etc.; parametri fluxului de sânge oxigenat: DC/CI; stroke volume sau volumul bătaie/indicele volumului bătaie (SV/SVI); parametri de oxigenare tisulară: saturația în oxigen a sângelui mixt pulmonar (SVO_2); saturația în oxigen a sângelui venos la nivel central ($ScVO_2$); DO_2/DO_{2I} ; VO_2/VO_{2I} ; funcția organelor (doar cu anumite sisteme de monitorizare): pulmonar – prezența EPA: EVLW; PVPI, care diferențiază tipul de EPA cardiogen sau noncardiogen.

Pentru MHA este important faptul că cateterul de arteră pulmonară sau diversele sisteme de monitorizare invazivă și mai puțin invazive permit evaluarea DC și a altor parametri descriși anterior, mai ales modificarea acestora în timp și sub influența tratamentului aplicat. Acești parametri sunt utili pentru ghidarea terapiei la pacienții cu hipoperfuzie tisulară, instabilitate hemodinamică privind lichidele, substanțele vasoactive, cardiotonicele în scopul optimizării perfuziei tisulare. Răspunsul la administrarea lichidiană este ghidat de o serie de parametri hemodinamici, cunoscut fiind faptul ca nu toți pacienții hemodinamic instabili au nevoie de lichide pentru corectarea instabilității care poate fi apreciată nu doar macrohemodinamic (DC, RVS), dar și la nivelul microcirculației: evaluând gradul de oxigenare tisulară (SVO_2 , DO_2 , VO_2 , ERO_2) [45, 46]. Parametrii evaluați prin MHA, descriși anterior, cu normele acestora sunt reprezentați în *Tabelele 4.14 și 4.15*.

Tabelul 4.15. Parametrii de performanță cardiacă [47]

Parametri (abrevieri)	Definiții, formule	Valori normale (unități)
Contractilitatea inimii stângi (dPmx)		1200-1800 mmHg/s
Fracția de ejeție globală (GEF)	$GEF = 4 \times SV / GEDV \times 100$	25-35%
Fracția de ejeție a VD (RVEF)	$FE = (VTDVD - VTSVD) / VTDVD \times 100$	50-70%
Fracția de ejeție a VS (LVEF)	$FE = (VTDVS - VTSVS) / VTDVS \times 100$	50-70%
Indicele funcției cardiace (CFI)	$CFI = CO / GEDV$	4,5-6,5 l/min.
Indicele puterii cardiace (CIP)	$CIP = MAP \times CI \times K$	0,5-0,7 W/m ²
The legend: K – the conversion factor = 0,0022		

Tabelul 4.16. Parametrii de oxigenare tisulară [26- PERNY, J., 2014]

Parametri (abreviere)	Definiție	Valori normale (unități)
Conținutul de oxigen în sângele arterial (CaO₂)	Volumul de oxigen ml/dl sânge $CaO_2 = (Hb \times 1,39 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,0031)$	18,8-22,3 ml/dl
Conținutul de oxigen în sângele venos (CvO₂)	Volumul de oxigen ml/dl sânge $CvO_2 = (Hb \times 1,39 \times SvO_2) + (PvO_2 \times 0,0031)$	12-16 ml/dl
Balanța dintre livrare și necesarul de O₂		
Transportul de O₂ (DO₂)	Volumul de O ₂ livrat de VS, calculat după CI $DO_2 = CO \times CaO_2 \times 10$ sau $DO_2 = CO \times (1,39 \times Hb \times SaO_2) \times 10$.	640-1400 ml/min
Transportul de O₂ indexat (DO₂I)	Volumul de O ₂ livrat de VS, calculat după CI $DO_2I = CI \times CaO_2 \times 10$	500-600 ml/min/m ²
Consumul de O₂ (VO₂)	Volumul de O ₂ utilizat tisular, calculat după CO $VO_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2) \times 10$ sau $VO_2 = CO (139 \times Hb) \times (SaO_2 - SvO_2) \times 10$	180-280 ml/min
Consumul de O₂ indexat (VO₂ I)	Volumul de O ₂ utilizat tisular, calculat după CI $VO_2I = CI \times (CaO_2 - CvO_2)$.	110-160 ml/min/ m ²
Aportul de O₂	Volumul de O ₂ preluat de către plămâni din atmosferă	110-160 ml/min/ m ²
Necesarul de O₂	Volumul de O ₂ necesar la nivel tisular pentru metabolismul aerob	110-160 ml/min/m ²
Utilizarea O₂ (ERO₂)	Fracția consumată de O ₂ livrat $ERO_2 = (CaO_2 - CvO_2) / CaO_2$ sau $ERO_2 = VO_2 / DO_2$	25-30%
Legendă: CI – indicele cardiac (l/min/ m²), CO – debit cardiac (l/min) 1,39 – constanta Gyufner (1 g de Hb atașează 1,39 ml de O₂)		

0,0031 – coeficientul Bunsen (coeficientul de dizolvare a O_2 în plasmă)

SaO_2 – saturația oxihemoglobinei în sângele arterial

SaO_2 – saturația oxihemoglobinei în sângele venos

Hb – hemoglobina în sânge

PaO_2 – presiunea parțială a O_2 în sângele arterial

PvO_2 – presiunea parțială a O_2 în sângele venos

Monitorizarea parametrilor volumetrici. Metoda termodiluției transpulmonare (TDTP) permite evaluarea unor parametri volumetrici care țin de structurile toracice: ITTV, volumul pulmonar termal (*pulmonary thermal volume* (PTV)), GEDV, volumul de sânge intratoracic (ITBV), EVLW, PVPI, volumul telediastolic al ventriculului drept (*right ventricular end-diastolic volume* (RVEDV)).

Indicele ITTV reprezintă volumul de distribuție al indicatorului folosit pentru termodiluție în cele patru camere ale cordului și în plămâni (volumul intravascular pulmonar, volumul interstițial pulmonar și volumul alveolar). Componenta pulmonară a ITTV este prezentată prin PTV, iar cea cardiacă prin GEDV și se calculează prin diferență ($GEDV = ITTV - PTV$). Deoarece GEDV este o măsură a volumului de sânge în cele patru camere, aceasta se poate considera o valoare volumetrică a presarcinii, RVEDV de asemenea este o măsură volumetrică a presarcinii. Dacă se efectuează raportarea GEDV la suprafață corporală, se obține valoarea indexată, *global end-diastolic volume index* (GEDI), cu unitatea de măsură practică mai mare.

Volumul de sânge în vasele toracice din cavitățile cardiace și din vasele pulmonare se calculează prin înmulțirea GEDV cu 1,25, dacă se raportează la suprafața corporală se obține valoarea indexată – *intrathoracic blood volume index* (ITBI). Cel mai important dintre parametrii volumetrici este EVLW, deoarece acesta corelează cu gradul de EPA, prin acumularea de lichide în spațiul interstițial pulmonar sau în cel alveolar. Valoarea indexată – EVLWI se utilizează în practică pentru identificarea EPA, ghidarea terapiei volemeice, alături de parametrii care corelează cu responsivitatea la fluide [44].

Indicele de permeabilitate vasculară pulmonară este raportul dintre EVLW și PTV, și reflectă gradul de permeabilitate al membranei alveolo-capilare. Acest indice va fi crescut în EPA acut noncardiogen, caracteristic pacientului septic și v-a fi normal în EPA cardiogen [47].

În *Tabelul 4.17* sunt prezentate normativele parametrilor volumetrici prin MHA PiCCO.

Tabelul 4.17. Valorile normale ale parametrilor volumetrici

Parametrul (abreviere)	Valoarea normală (unități)
Apa extrapulmonară (EVLWI)	3-7 ml/kg
Indicele de permeabilitate vasculară pulmonară (PVPI)	1-3
Volumul global diastolic indexat (GEDV)	600-800 ml/m ²
Volumul intratoracic indexat (ITBI)	850-1000 ml/m ²
Volumul telediastolic al VD (RVEDVI)	60-100 m ²

Deci, evaluarea statusului hemodinamic este un moment-cheie în anestezia și în terapia intensivă la pacienții cu ICA.

Scopurile monitoringului funcției cardiovasculare sunt: detectarea cât mai precoce a perfuziei tisulare neadecvate și menținerea ei în limitele normale; titrarea terapiei inovasopresoare spre o țintă hemodinamică specifică la pacienții instabili; diferențierea între disfuncțiile de organe [1].

Monitorizarea celui mai important parametru hemodinamic este fluxul sangvin la nivelul unui țesut dat. Scopul MH constă în: diagnosticarea procesului patologic răspunzător de starea pacientului, realizarea unui management terapeutic adecvat, evaluarea răspunsului la terapia aplicată și prevenirea instalării unor complicații [48, 49, 50].

Principalele indicații ale MH sunt: diagnosticarea stării de șoc, disfuncției de organe, sepsisului, afecțiunilor pulmonare de tip ARDS și EPA, măsurarea DC, determinarea statusului volemic, instabilității hemodinamice și evaluarea răspunsului la tratament.

Monitorizarea invazivă a hemodinamicii cu Swan-Ganz. Deoarece măsurarea fluxului sangvin în țesuturi este practic imposibilă, se utilizează surogatul fluxului – presiunile, apreciate cu ajutorul sondei Swan-Ganz (monitorizare invazivă), ce reprezintă un cateter arterial pulmonar (CAP), cateter flotant cu balon, care măsoară atât presiunile în vena cavă superioară, AD, VD și artera pulmonară, cât și DC. Actualmente, folosirea CAP este recomandată doar în situații speciale, precum sunt pacienții cu afecțiune cardiacă și pulmonară concomitentă, la care măsurătorile echo/doppler este dificil de realizat, sau la pacienții instabili hemodinamic și care nu răspund în mod favorabil tratamentului convențional, precum și pacienții la care coexistă congestia și hipoperfuzia.

CAP este conectat pentru a evalua încărcarea lichidiană optimă a ventriculelor și pentru a ghida terapia vasoactivă și inotropic pozitivă. Întrucât frecvența complicațiilor crește direct proporțional cu durata folosirii CAP, utilizarea acestuia este limitată, tot mai frecvent se recurge la monitorizarea minim invazivă.

În condiții clinice, unul din parametrii cei mai importanți este DC, apreciat termodiluție, realizabilă prin intermediul sondei Swan-Ganz (*Figura 4.23*).

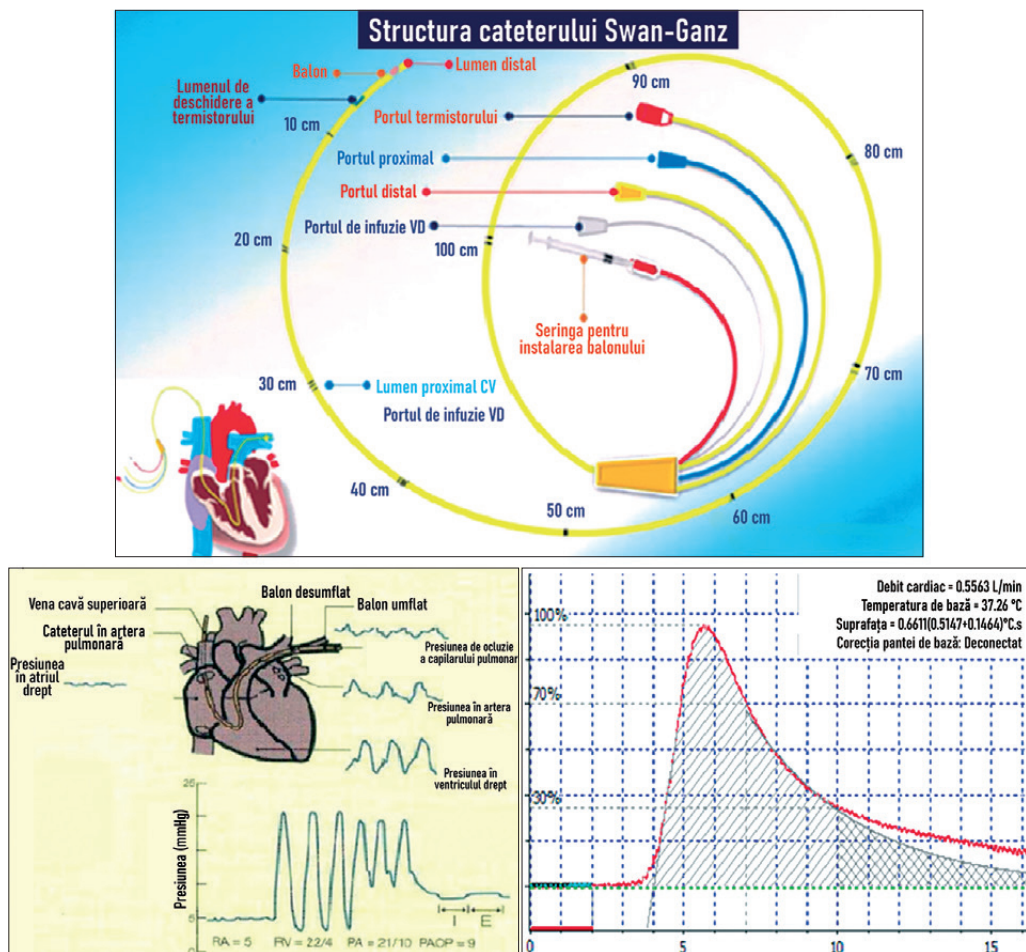


Figura 4.22. Conectarea cateterului în artera pulmonară

Cu ajutorul sondei Swan-Ganz se pot măsura și presiunile din camerele cordului, iar soft-ul monitorului hemodinamic calculează automat parametrii hemodinamici derivați. Cateterul Swan-Ganz se poate menține până la 72 de ore, dar poate provoca și unele complicații.

În ultimii 20 de ani au fost dezvoltate mai multe tehnici alternative de MH, neinvazive sau minim invazive: ecocardiografia, doppler-ul trans-esofagian, PiCCO, LiDCO (*Lithium Diluted Cardiac Output*), NiCO (*Novamatrix-Respi-ronics*, USA), bioimpedanța electrică toracică [1-Beli A].

Monitorizarea minim invazivă cu PiCCO. Monitorizarea DC pe baza analizei unei pulsului arterial se poate realiza cu sistemele minim invazive: PiCCO, *VolumeView System Cardiac Output Calculation* (VV – CCO) sau LiDCO. Aspectul unei pulsului este esențială pentru o analiză corectă a acestuia prin PiCCO și nu prin sistemele LiDCO.

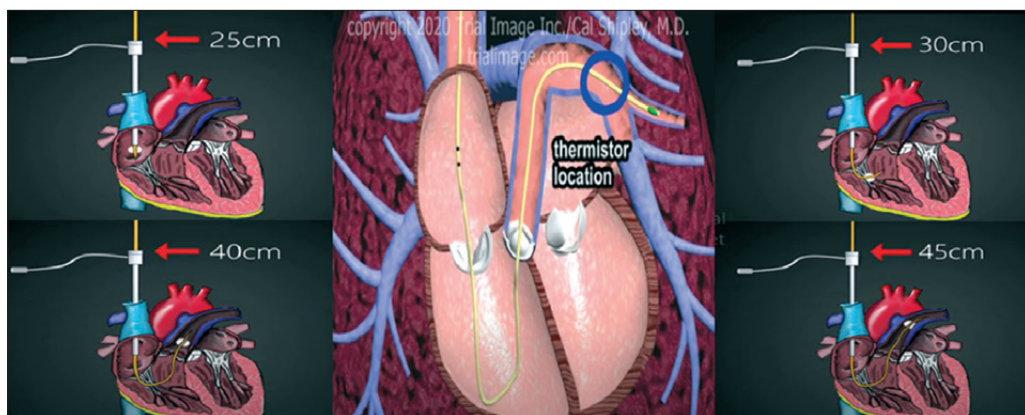


Figura 4.23. Aprecierea DC prin metoda termodiluției cu ajutorul sondei Swan-Ganz

Descrierea sistemului PiCCO. Sistemul este constituit din: cateter PiCCO, transductor de presiune, monitor PiCCO. Cateterul PiCCO reprezintă o linie arterială cu un termistor la capăt, care asigură o MH completă prin analiza conturului unde de presiune arterială, cu o înregistrare continuă a parametrilor cardiaci utilizând o versiune modificată a algoritmului Wesseling combinată cu o tehnică transpulmonară termodiluantă.

Metoda de înserare/utilizare a PiCCO. Metoda minim invazivă PiCCO constă în plasarea cateterelor venos subclavian și arterial femural (preferabil), apoi atașarea dispozitivul PiCCO prin intermediul unui transductor de presiune la monitorul PiCCO. După introducerea datelor biometrice a pacientului se efectuează TDTP, care constă în administrarea unui volum de soluție salină rece (15-20 ml) cu temperatura $< 8^{\circ}\text{C}$ prin portul central venos de injecție.

Sistemul PiCCO detectează diferența de temperatură, generând o curbă la care se aplică ecuația lui Stewart Hamilton și PiCCO care ne oferă DC, parametrii hemodinamici derivați indexați la caracteristicile corporale ale pacientului. Alte măsuri generate includ: GEDI, volumul sângelui intratoracic, ELWI (un indicator sensibil al EPA), TA, FCC, VS, RVS și CI [42] (Tabelul 4.18).

Tabelul 4.18. Parametrii hemodinamici, volumetrici oferiți de PiCCO

Parametrii măsurați	Limitele normei	Caracteristica
CI	3-5 l/min/m ²	Indicele cardiac. Cantitatea de sânge pompat de cord în minut raportat la o unitate de suprafață corporală, reprezintă fluxul sangvin global
SVI	40-60 ml/m ²	Indicele volumului sistolic. Cantitatea de sânge expulzat pe parcursul unei sistole raportat la suprafața corporală. VS este independent față de presarcină, postsarcină și contractilitate.

GEDI	680-800 ml/m ²	Indicele volumului telediastolic global ce determină presarcina.
SVV	<10	Apreciază responsivitatea organismului la administrarea de fluide. SVV reprezintă variația presiunii sistolice în timpul ciclului respirator la pacientul ventilat mecanic. $SVV\% = 100 \times [(SV_{\max} - SV_{\min}) / (SV_{\max} + SV_{\min})/2]$
PPV	<10	Variația presiunii pulsului. PPV este diferența dintre presiunea maximă și presiunea minimă a pulsului în cursul unui ciclu respirator. $PPV\% = 100 \times [(PP_{\max} - PP_{\min}) / (PP_{\max} + PP_{\min})/2]$
SVRI	1700-2400 dyn*s*cm ⁻⁵ * m ²	Indicele rezistenței vasculare sistemice – determinantul postsarcinii.
GEF	25-35%	Fracția de ejeție globală. Procentul din volumul sângelui ejectat la o singură contracție.
CFI	4,5-6,5 l/min	Indicele fracției cardiace. Permite estimarea contractilității cordului. Reprezintă relația dintre flux (DC) și volumul presarcinii (GEDV).
CPI	0,5-0,7 W/ m ²	Indicele puterii cardiace. Puterea VS exprimată în Watt, reprezintă produsul dintre TAM și DC. În studiile clinice se consideră a fi cel mai puternic indicator al mortalității intraspitalicești.
dPmax	900-1200 mmHg/s	Contractilitatea VS. Cuantificarea modificării curbei de presiune aortică. Cu cât panta este mai abruptă, cu atât contractilitatea este mai mare.
ELWI	3-7 ml/kg	Indicele apei extravasculare toracice. Permite aprecierea edemului pulmonar, fiind un indice mult mai relevant decât manifestările clinice și radiografia toracică.
PVPI	1,0-3,0 – edem cardiogen >3 – edem de permeabilitate	Indicele permeabilității vasculare pulmonare. Permite determinarea originii edemului. De origine cardiacă la supraîncărcarea vaselor cu lichid, iar cel de permeabilitate la creșterea permeabilității vasculare de cauză diferită.

Această tehnologie este primul analizor al formei de undă al presiunii arteriale calibrat introdusă în practica clinică.

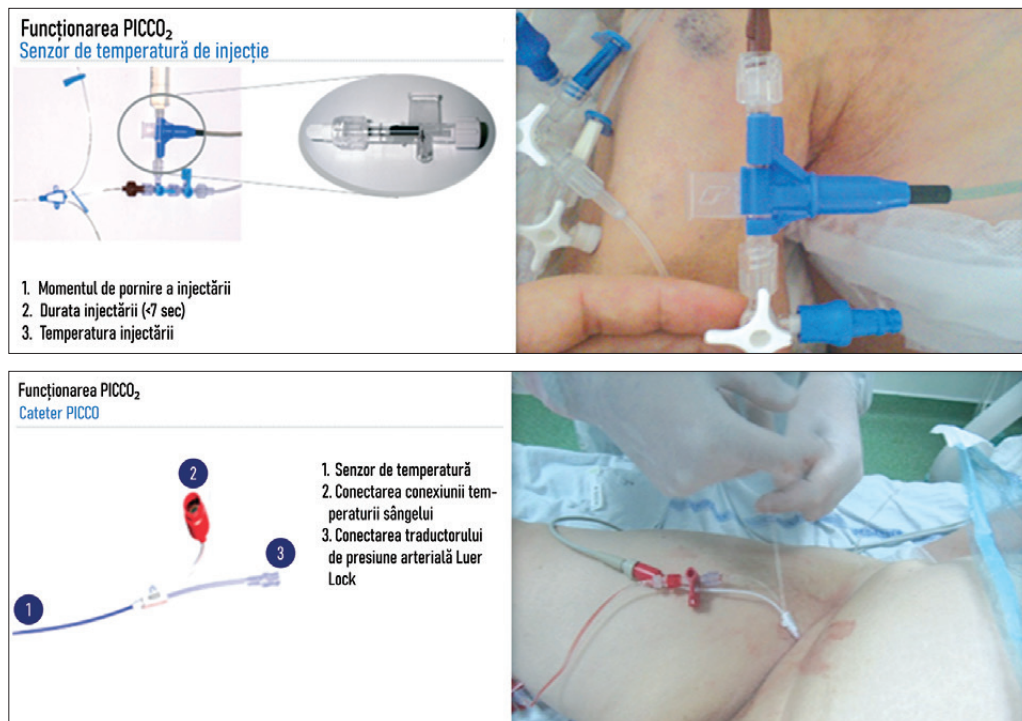


Figura 4.24. Instalarea sistemului PiCCO. Cateterizarea venei subclaviene (1) și arterei femurale (2) [42]

Calibrarea inițială constă în măsurarea DC prin metoda TDTP.

Termodiluția transpulmonară

Principiul metodei. Pentru efectuarea TDTP, se injectează bolus ser fiziologic rece, la 0-7 °C, în lumenul CVC, iar modificarea de temperatură sesizată de termistor este folosită pentru calculul DC (se face o medie a celor două-trei măsurători). Injectăm serul fiziologic rapid, timp de 7s, fără întrerupere, cu putere și viteză uniformă, repetând manevra dată de trei ori. Sistemul PiCCO detectează diferența de temperatură, generând o curbă de disipare la care, pentru calcularea DC, se aplică ecuația lui Stewart Hamilton.

Se recomandă efectuarea măsurătorilor cel puțin o dată la 8 ore, pentru a calibra monitorul, și atunci când apar modificări în statusul hemodinamic al pacientului sau când se modifică dozele de suport vasopresor și inotrop. Respectiv, tehnica de TDTP calculează măsurările volumetrice ale presarcinii și DC.

Analiza conturului pulsativ oferă un DC continuu și o variație a volumului bătaie. Deci, PiCCO nu numai că oferă informații despre DC, dar poate estima măsurări pentru evaluarea presarcinii, contractilității și calcularea ELWI. Deși aceste măsurări sunt derivate din calcule, ele pot fi utilizate în combinație cu evaluarea clinică.

Monitorul PiCCO permite estimarea continuă a DC, bătaie cu bătaie, prin analiza curbei de puls – practic acest monitor utilizează niște algoritmi prestabiliți, derivați din curba de puls și din parametrii antropometrici, pentru a calcula DC în manieră continuă, fără a necesita calibrare (*Figura 4.25*). Gradul de precizie este evident mai uniform, frecvență respiratorie constantă, și un volum curent de 8-10 ml/kg.

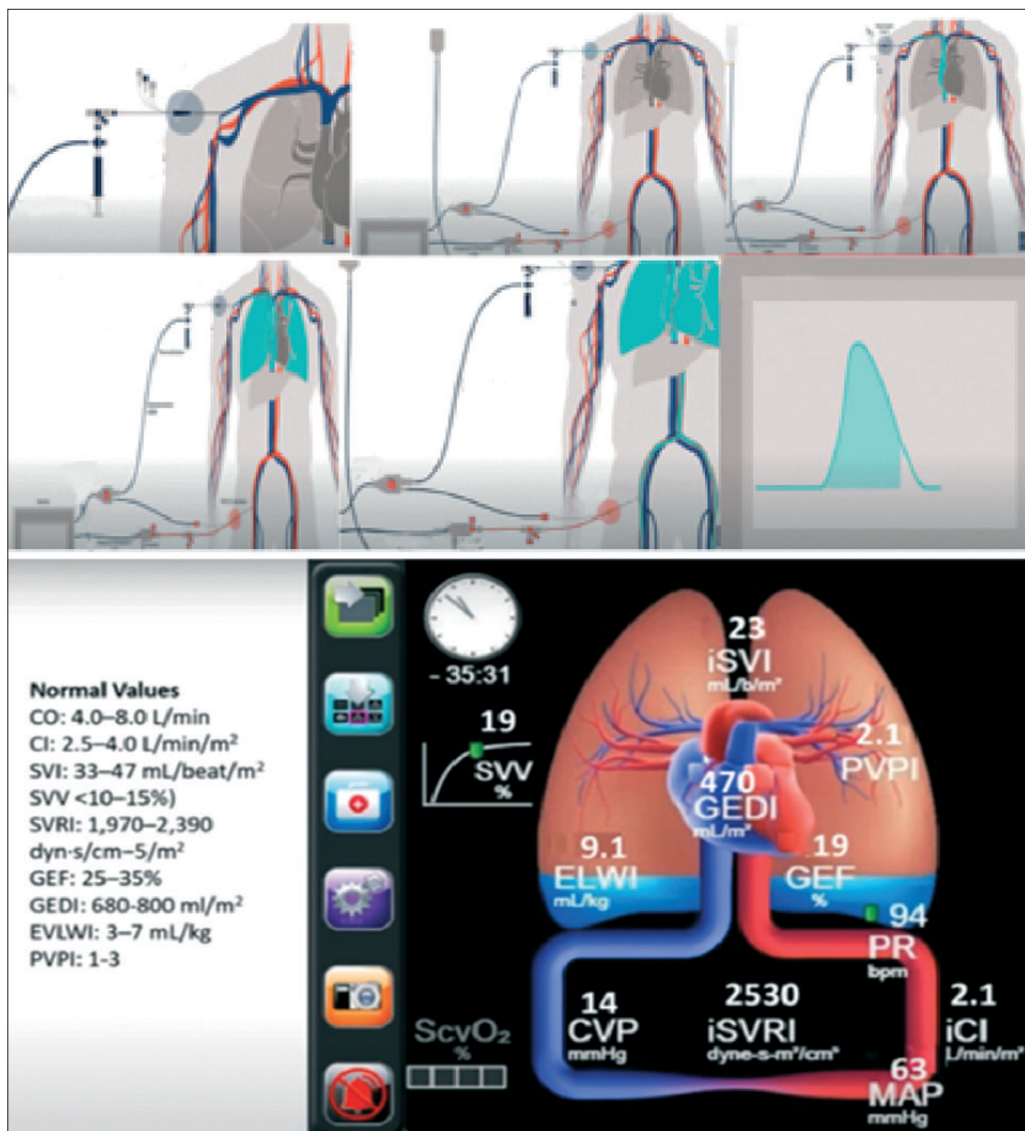


Figura 4.25. Tehnica efectuării TDTP și parametrii hemodinamici oferiți de PiCCO

Oxygenoterapia și suportul respirator. La pacientul cu ICA se recomandă monitorizarea continuă a saturației transcutanate a oxigenului arterial, măsurarea pH-ului sangvin și a presiunii bioxidului de carbon (inclusiv lactatul), totodată administrarea de oxigen nu ar trebui utilizată de rutină la pacienții nonhipoxemici, deoarece determină vasoconstricție și reducerea DC. Prioritatea principală în tratamentul pacienților cu ICA este obținerea unor niveluri adecvate de oxigenare la nivel celular cu scop de a preveni disfuncția de organ și instalarea insuficienței multiorganice. Oxygenoterapia este recomandată pentru corectarea hipoxemiei la pacienții cu ICA, la $\text{SpO}_2 < 90\%$ sau $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$. În cazul BPCO, hiperoxigenarea poate agrava dezechilibrul ventilație-perfuzie, cu suprimarea ventilației și poate duce la hipercapnie. În timpul administrării oxygenoterapiei, EAB și SpO_2 ar trebui monitorizate în permanență. De aceea, este importantă menținerea unei saturații a oxigenului în limite normale SpO_2 95-98% și $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$, cu scopul de a maximiza oferta de oxigen la nivel tisular și oxigenarea tisulară.

Ventilația noninvazivă este o metodă de ventilație mecanică la pacienții care nu necesită intubație endotraheală și volumul de aer (sau oxigen/amestec gazos) este furnizat pacientului printr-un ventilator, la o presiune stabilă, prin canulă nazală sau mască facială – ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă. Aplicarea unei presiuni pozitive a căilor respiratorii prin trei modalități (presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii, ventilație noninvazivă de susținere a presiunii sau canulă nazală cu flux mare) la pacienții conștienți cu ICA poate reduce nevoia de intubare endotraheală și scade riscul de pneumonie asociată ventilatorului. Cele mai recente ghiduri ESC au recomandat ventilația noninvazivă ca recomandări de Clasa IIa cu un nivel de evidență B la pacienții cu ICA cu detresă respiratorie (definită ca frecvență respiratorie $> 25/\text{min}$ și/sau $\text{SpO}_2 < 90\%$).

Ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă la sfârșitul expirației (PEEP) este indicată ca metodă urgentă de tratament la toți pacienții cu EPA de geneză cardiacă și în ICA hipertensivă, însă trebuie folosită cu precauție în ȘC și în IC.

Contraindicațiile ventilației noninvazive: pacienți necooperanți sau în stare de conștiință alterată, obstrucție severă a căilor respiratorii.

Ventilația noninvazivă sub presiune pozitivă (CPAP, BiPAP) trebuie luată în considerare la pacienții cu detresă respiratorie (frecvență respiratorie $> 25 \text{ r/min}$, $\text{SpO}_2 < 90\%$), recomandată cât mai curând posibil pentru a scădea suferința respiratorie și a reduce rata intubației endotraheale mecanice. Dacă există doar hipoxemie, este indicat de elecție CPAP (este setată o presiune constantă pe toată durata ciclului respirator), iar în cazuri de hipoxemie și hipercapnie este preferabilă BiPAP (este setată o presiune pentru inspir IPAP 12-15 cm H_2O (maxim 20 cm H_2O) și una pentru expir EPAP 4-5 cm H_2O). CPAP se începe de la 5 cm H_2O , care ulterior se crește treptat până la 10 cm H_2O . Ventilația nonin-

vazivă cu presiune pozitivă poate reduce TA și trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu hipotensiune [2].

Ventilația noninvazivă se aplică de obicei 30 min/oră până ce dispneea și saturația oxigenului se ameliorează fără NIV. Complicațiile ventilației noninvazive sunt: agravarea insuficienței VD, hipercapnia, pneumotoraxul, aspirație traheobronșică, anxietate sau claustrofobie.

Ventilația invazivă se aplică în cazul când insuficiența respiratorie provoacă hipoxemie, hipercapnie și acidoză, care nu pot fi gestionate noninvaziv și se recurge la intubația pacientului și conectarea la respirație artificială. Intubarea este recomandată pentru insuficiența respiratorie progresivă ce persistă în pofida administrării oxigenului sau a ventilației noninvazive.

Indicații pentru intubație endotraheală [8]:

- Stopul cardiac sau respirator
- Înrautățirea progresivă a stării mentale modificate
- Agravarea progresivă a insuficienței respiratorii cu hipoxemie ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$) și acidoză hipercapnică ($\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ și $\text{pH} < 7,35$), în pofida ventilației noninvazive
- Nevoia de protecție a căilor respiratorii
- Instabilitatea hemodinamică persistentă
- Agitație sau intoleranță la ventilația noninvazivă cu insuficiență respiratorie progresivă.

Deci, ventilația mecanică este indicată pacienților la care furnizarea oxigenului prin ventilația noninvazivă nu este suficientă și la care progresează insuficiența respiratorie și hipercapnia. Trebuie de aplicat inițial un PEEP de 5-7,5 cm H_2O cu titrarea în funcție de răspunsul clinic până la 10 cm H_2O , iar fracția oxigenului inspirat (FiO_2) trebuie să fie $\geq 0,4$.

Tratamentul medicamentos specific. Definirea unei strategii terapeutice adecvate. Managementul terapeutic al ICA se bazează pe identificarea și pe diagnosticul rapid al bolii, diagnosticul cauzei (sau factorului declanșator), evaluarea severității, existența comorbidităților și, în final, inițierea unui tratament rapid. Cele mai recente recomandări actualizate privind gestionarea ICA sunt de la ESC 2021 și ACC/AHA/HFSA 2022 (*Figura 4.26*) [2, 6].

Diuretice. Diureticele intravenoase de ansă sunt recomandate pentru toți pacienții cu ICA internați cu semne/simptome de supraîncărcare cu lichide pentru ameliorarea simptomatică a pacientului. Combinația de diuretice de ansă cu diuretic de tip tiazidic trebuie luată în considerare la pacienții cu edem rezistent care nu răspund la o creștere a dozelor diureticelor de ansă.

Obiectivul terapiei diuretice este eliminarea excesului de sodiu și a apei însoțitoare. Un răspuns diuretic satisfăcător poate fi definit ca un conținut de sodiu în urină $> 50\text{-}70 \text{ mEq/l}$ la 2 ore și/sau printr-un flux de urină $> 100\text{-}150 \text{ ml/h}$

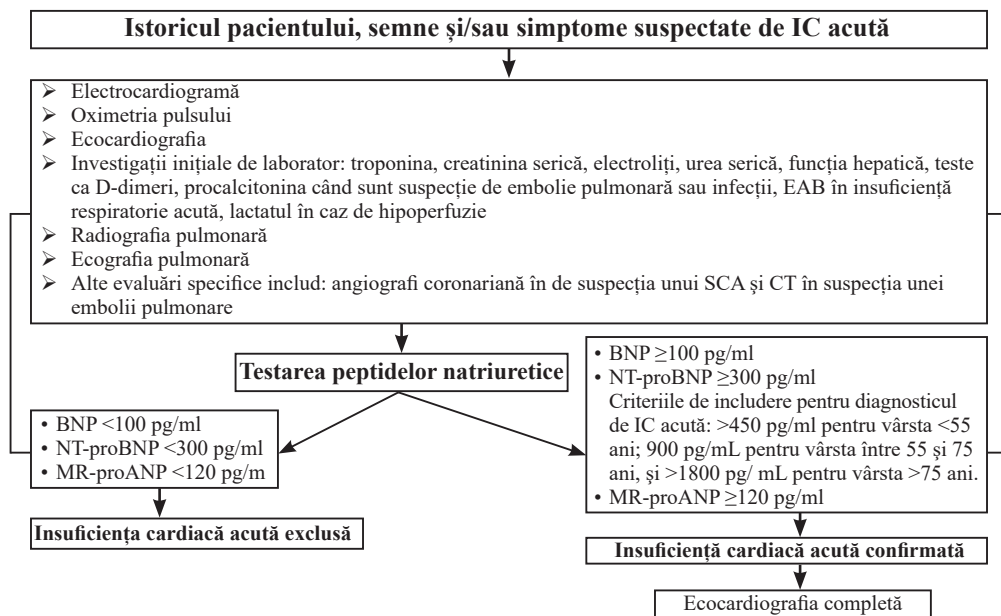
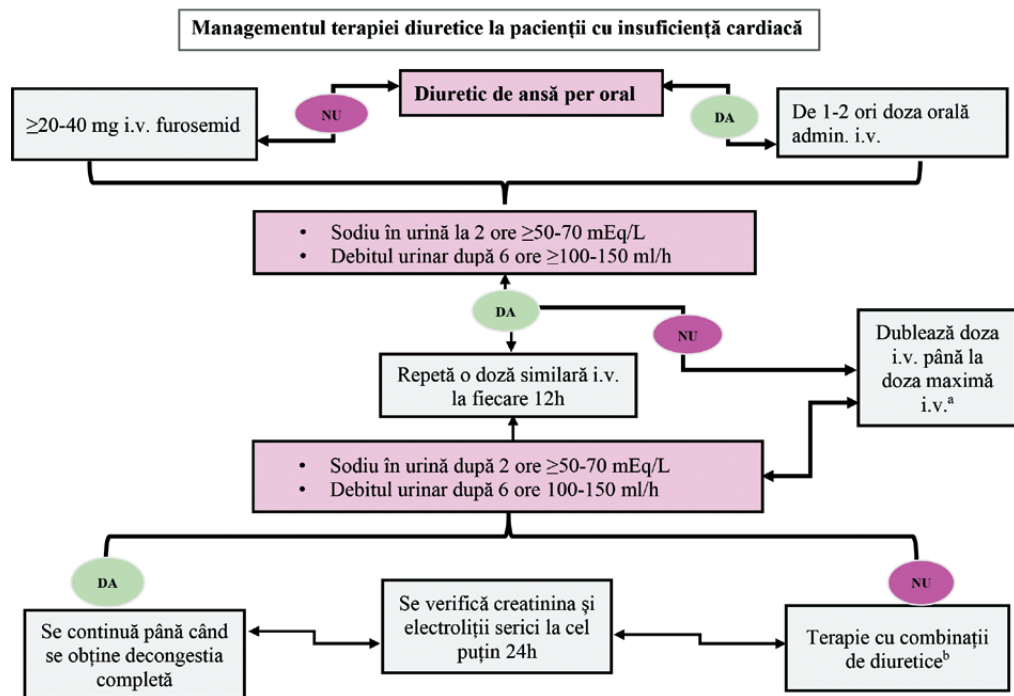


Figura 4.26. Algoritm de diagnostic pentru ICA de novo (prima manifestare a IC la pacient)

în primele 6 ore după administrare. Dacă există un răspuns diuretic insuficient, doza de diuretic de ansă trebuie dublată, cu o evaluare repetată a răspunsului la diuretic. Dacă răspunsul la diuretic rămâne inadecvat, de exemplu <100 ml diureză pe oră, în ciuda dublării dozei de diuretic de ansă și a atingerii cantității maxime de diuretice de ansă (200 mg echivalent furosemid intravenos de trei ori pe zi), administrarea concomitentă a altor diuretice cu diferite locuri de acțiune tubulară, precum tiazidele sau acetazolamida, pot fi luate în calcul. De exemplu, doza zilnică maximă i.v. pentru furosemid este de 400-600 mg, pentru pacienții cu insuficiență renală severă aceasta poate fi crescută până la 1000 mg (Figura 4.27).

Vasodilatatoare. După diuretice, vasodilatatoarele intravenoase sunt medicamente de prima linie în tratamentul ICA, în lipsa hipotensiunii simptomatice (TAS <90 mmHg) sau a valvulopatiilor obstructive severe (Tabelul 4.18). Vasodilatatoarele, în special nitrații și nitroprusiatul, au efect venodilatator și arteriodilatator, ducând la reducerea întoarcerii venoase, la congestie scăzută, la postsarcină scăzută, la volum bătaie crescut și, în consecință, la ameliorarea simptomelor, la reducerea semnelor de congestie pulmonară fără compromiterea DC sau a creșterii cerinței de oxigen la pacienții cu ICA, în special la acei cu SCA.



^a Doza maximă zilnică pentru diureticele de ansă i.v. este considerată, în general, pentru furosemid 400-600 mg, deși doze de până la 1000 mg pot fi luate în considerație la pacienții cu disfuncție renală severă.

^b Terapia combinată înseamnă adăugarea la diureticul de ansă a unui diuretic având acțiune cu localizare diferită, ex. tiazidicele sau metolazona sau acetazolamida.

Figura 4.27. Managementul terapiei diuretice la pacienții cu ICA [2]

Prin stimularea guanilat-ciclazei din celulele musculare netede, nitroglicerina, nitroprusiatul și nesiritida exercită efecte dilatatoare, modifică rezistența arterială și capacitanța venoasă, ceea ce duce la diminuarea presiunii de umplere a VS, la ameliorarea insuficienței mitrale și îmbunătățirea DC efectiv, fără a crește frecvența cardiacă și fără a cauza aritmii. Dilatarea vaselor de rezistență arterială, precum și reducerea directă a tensiunii peretelui, reduc postsarcina VS și permit VS sever compromis să ejecteze mai mult sânge. Este important că acești agenți funcționează de preferință în IC avansată cu FErVS cu ventricule dilatate. Efectul venodilatator crește capacitatea venoasă și reduce congestia. Ambele efecte duc la o creștere a DC la pacienții cu ICA și adesea reduc tahicardia bazală.

Administrarea intravenoasă de *nitroglicerina* se începe în general cu 20 μg/min și se crește cu câte 20 μg până la ameliorarea simptomelor sau până când PCP scade la 16 mmHg fără reducerea TAS <90 mmHg.

Cel mai frecvent efect secundar al administrării intravenoase sau orale de nitrați este cefaleea, care în formele ușoare poate fi tratată cu analgezice și ade-

seori dispăre odată cu continuarea terapiei. Administrarea de *nitroprusiat* se inițiază cu 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ și se crește cu 10-20 μg la fiecare 10-20 de minute în funcție de toleranță, cu aceleași obiective hemodinamice ca și în cazul nitroglicerinei. Debutul și sfârșitul rapid al acțiunii, determinate de timpul de înjumătățire de aproximativ 2 min., facilitează stabilirea imediată a nivelului individual optim de vasodilatație pentru pacienții aflați în terapie intensivă. Principala limitare a folosirii nitroprusiatului este determinată de efectele secundare produse de cianură, care se manifestă predominant prin simptome gastrointestinale și modificări ale sistemului nervos central. Cianura se acumulează mai frecvent la pacienții cu perfuzie hepatică mult redusă și disfuncție hepatică secundară debitului cardiac scăzut, iar incidența este mai mare la pacienții care primesc $>250 \mu\text{g}/\text{min}$ timp de 48 de ore. Când se suspectează apariția toxicității induse de cianură, se recomandă scăderea dozelor sau oprirea perfuziei de nitroprusiat. Tratamentul pe termen lung (>48 de ore) cu nitroprusiat sau cu nitroglicerina se asociază cu apariția toleranței hemodinamice.

Nesiritida – cel mai recent vasodilatator – reprezintă o formă recombinată a BNP, o peptidă endogenă secretată în principal de VS ca răspuns la creșterea stresului parietal. Se administrează în bolus (2 $\mu\text{g}/\text{kg}$), urmat de perfuzie cu doză fixă (0,01-0,03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Nesiritida scade în mod eficace presiunea de umplere a VS și ameliorează simptomele în cursul tratamentului ICA. Incidența cefaleei este mai mică pentru nesiritidă, comparativ cu nitroglicerina. Deși numită PN, nesiritida nu a fost asociată cu diureză importantă când s-a utilizat ca monoterapie în studiile clinice. Însă pare a potența efectul diureticelor administrate concomitent, astfel încât doza eficientă de diuretic devine ușor mai mică.

Tabelul 4.19. Indicațiile și dozele vasodilatatoarelor în ICA [2]

Vasodilatator	Indicații	Doza	Reacții adverse	Altele
Nitroglicerina	ICA când TA este adecvată (TAS >90 mm Hg)	Inițial 10-20 $\mu\text{g}/\text{min}$. Se crește până la 200 $\mu\text{g}/\text{min}$	Hipotensiune arterială, cefalee	Toleranță la administrare continuă
Isosorbid dinitrat	ICA când TA este adecvată (TAS >90 mm Hg)	Inițial 1 mg/oră se crește până la 10 mg/oră	Hipotensiune arterială, cefalee	Toleranță la administrare continuă
Nitroprusiat de sodiu*	Crizele hipertensive, șoc cardiogen în combinație cu inotrope	0,3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, se crește până la 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Hipotensiune arterială, intoxicația cu cianură	Sensibil la lumină
Nesiritida*	ICA când TA este adecvată (TAS >90 mm Hg)	Bolus 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ urmată de perfuzie cu 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Hipotensiune arterială	

Notă: * – nesiritida (nu este înregistrat în RM) este o formă recombinată de peptid natriuretic de tip B care produce vasodilatare venoasă și arterială, iar secundar – diureză și natriureză moderată.

Hipotensiunea arterială este cel mai frecvent efect secundar al acestor trei agenți vasodilatatori, fiind mai puțin pronunțată în cazul nesiritidei. Hipotensiunea se asociază frecvent cu bradicardie, mai ales când se folosește nitroglicerina. Cele trei medicamente pot cauza vasodilatație arterială pulmonară, care agravează hipoxia la pacienții cu tulburări subiacente de ventilație-perfuzie.

Agenți inotropi. Agenții inotropi pozitivi produc beneficii hemodinamice directe prin stimularea contractilității cardiace, precum și prin vasodilatație periferică. Medicația inotrop pozitivă este în continuare necesară pentru tratamentul pacienților cu DC scăzut și cu hipotensiune. Ea ar trebui rezervată pentru pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă, DC mic și TAS scăzută (ex. <90 mmHg), care determină o perfuzie insuficientă a organelor vitale [2]. Efecte hemodinamice ale agenților inotropi determină ameliorarea DC și scăderea presiunii de umplere a VS.

Dobutamina, agentul inotrop folosit cel mai frecvent pentru tratamentul ICA, își exercită efectele prin stimularea receptorilor β_1 și β_2 , având efect minim asupra receptorilor α_1 . Dobutamina se administrează în perfuzie continuă, perfuzia fiind inițiată cu o doză de 1-2 $\mu\text{g/kg/min}$. În caz de hipoperfuzie severă sunt necesare adeseori doze mai mari (>5 $\mu\text{g/kg/min}$), însă beneficiile suplimentare sunt minime când doza se crește >10 $\mu\text{g/kg/min}$. În general, pacienții la care perfuzia se administrează continuu >72 de ore dezvoltă tahifilaxie și necesită doze mai mari.

Milrinona este un inhibitor al fosfodiesterazei III care crește nivelul de AMPc prin blocarea distrugerii acestuia. Milrinona acționează sinergic cu agoniștii β -adrenergici și determină creșterea mai puternică a debitului cardiac, comparativ cu oricare dintre agenții folosiți în monoterapie; pare a fi mai eficace decât dobutamina pentru creșterea debitului cardiac la pacienții care primesc beta-blocante. Milrinona se administrează inițial în bolus de 0,5 $\mu\text{g/kg/min}$., urmat de perfuzie continuă cu 0,1-0,75 $\mu\text{g/kg/min}$. Deoarece milrinona este un vasodilatator mai eficace decât dobutamina, aceasta scade mai puternic presiunea de umplere a VS, dar se asociază cu risc mai mare de hipotensiune.

Deși tratamentul pe termen scurt cu agenți inotropi oferă beneficii hemodinamice, acești agenți au un risc mai mare de a cauza tahiaritmii și evenimente ischemice, comparativ cu vasodilatatoarele. Prin urmare, este bine ca medicamentele inotrope să fie folosite în situațiile clinice în care vasodilatatoarele și diureticile nu sunt utile, cum ar pacienții cu perfuzie sistemică redusă și/sau cu șoc cardiogen, pacienții care necesită susținere hemodinamică pe termen scurt după IMA sau intervenții chirurgicale, pacienții în așteptare pentru TC sau tratament paliativ la pacienții cu IC avansată. Când administrarea intravenoasă susținută de agenți inotropi este necesară, ar trebui neapărat luată în considerare folosirea unui SCM pentru protecție împotriva efectelor proaritmice ale acestor medicamente.

Levosimendanul* are două mecanisme principale de acțiune: sensibilizarea la calciu a proteinelor contractile, responsabile de acțiunea inotrop-pozitivă, precum și deschiderea canalelor de potasiu de la nivelul musculaturii netede, responsabile de vasodilatația periferică. Levosimendanul este indicat la pacienții cu IC cu DC scăzut, simptomatică, secundară disfuncției sistolice fără hipotensiune severă. Perfuzia cu levosimendan* poate fi luată în considerare pentru a antagoniza efectele beta-adrenoblocării, dacă aceasta este considerată a contribui la hipoperfuzie. Timpul său de înjumătățire este de ~ 80 de ore, ceea ce probabil explică efectele hemodinamice prelungite ale perfuziei de 24 de ore cu levosimendan [2]. Efectul inotrop-pozitiv al preparatului este independent de stimularea beta-adrenergică și de aceea poate fi indicat la pacienții care administrează beta – adrenoblocante.

Tabelul 4.20. Administrarea agenților inotropi și/sau a vasopresoarelor pentru tratamentul ICA [2, 3]

Medicamentul	Bolus	Doză de inițiere	Rata de perfuzie i/v
Dobutamina*	Nu	1-2 $\mu\text{g/kg/min}$	2-20 $\mu\text{g/kg/min}$ ($\beta+$)
Dopaminum	Nu	1-2 $\mu\text{g/kg/min}$	<3 $\mu\text{g/kg/min}$; efect renal ($\delta+$); 3-5 $\mu\text{g/kg/min}$: inotrop ($\beta+$), >5 $\mu\text{g/kg/min}$: $\beta+$, vasopresor ($\alpha+$)
Milrinona* $\mu\text{g/kg/min}$	Bolus 50 $\mu\text{g/kg}$	25-75 $\mu\text{g/kg}$ în 10-20 min	0,375-0,75 $\mu\text{g/kg/min}$
Enoximona	0,5-1,0 $\mu\text{g/kg}$ în 5-10 min	0,5-1,0 mg/kg timp de 5-10 min	5-20 $\mu\text{g/kg/min}$
Levosimendan*	12-14 $\mu\text{g/kg}$ în 10 min**	0,05 $\mu\text{g/kg/min}$	0,1-0,2 $\mu\text{g/kg/min}$
Norepinefrina*	Nu		0,2-1 $\mu\text{g/kg/min}$
Epinephrinum	1 mg i/v în resuscitare	0,05-0,5 $\mu\text{g/kg/min}$	0,05-0,5 $\mu\text{g/kg/min}$

Notă: * Acest agent are și proprietăți de vasodilatator; ** La pacienții hipotensivi (TA sistolică <100 mm Hg) se recomandă inițierea terapiei în perfuzie; ($\beta+$) stimularea receptorilor beta-adrenergici; ($\delta+$) stimularea receptorilor dopaminergici.

Vasopresoarele se folosesc pentru susținerea presiunii sangvine sistemice la pacienți cu IC. Dintre cei trei agenți care se folosesc de obicei (Tabelul 4.19) [2, 3], dopamina reprezintă în general prima alegere terapeutică în situațiile în care este necesară o susținere moderată inotropă și vasopresoare.

Dopamina este o catecolamină endogenă care stimulează receptorii β_1 , β_2 , α_1 și dopaminergici (DA_1 și DA_2) de la nivelul cordului și al arborelui circulator. Efectele dopaminei sunt dependente de doză. Dozele mici de dopamină ($<2 \mu\text{g/kg/min}$) stimulează receptorii DA_1 și DA_2 și produc vasodilatație a vaselor splanhnice și renale. Dozele moderate ($2-4 \mu\text{g/kg/min}$) stimulează receptorii β_1 și produc mărirea DC, influențând minim sau chiar deloc FCC și RVS. La doze mai mari ($\geq 5 \mu\text{g/kg/min}$), efectele dopaminei asupra receptorilor α_1 depășesc efectele dopaminergice și apare vasoconstricție, cu creșterea RVS, a presiunii de umplere a VS și a FCC.

Dopamina determină și eliberarea de norepinefrină din terminațiile nervoase care, la rândul său, stimulează receptorii α_1 și β_1 , crescând presiunea sangvină. Dopamina are utilitate maximă în tratamentul pacienților cu IC și cu DC scăzut cu perfuzie tisulară diminuată. Efecte adiționale inotrope și vasopresoare semnificative pot fi obținute folosind epinefrina, fenilefrina și vasopresina (vezi *Tabelul 4.20*) [18], însă administrarea prelungită a acestor agenți poate cauza insuficiență renală și hepatică, precum și gangrenă a membrelor. Prin urmare, acești agenți nu ar trebui utilizați decât în situații de urgență maximă.

Când combinația de preparate inotrop-pozitive și diuretice eșuează în restaurarea perfuziei adecvate arteriale și periferice, în ciuda unei îmbunătățiri a DC, poate fi necesară terapia cu vasopresoare. Vasopresoarele pot fi folosite de asemenea în urgență pentru susținerea vieții și menținerea perfuziei în condițiile unei hipotensiuni amenințătoare de viață. Având în vedere că ȘC este asociat cu RVS crescută, orice vasopresor trebuie folosit cu prudență și doar temporar, din cauză că poate crește postsarcina unei inimi cu insuficiență și, în consecință, să scadă și mai mult fluxul sangvin la nivelul organelor-țintă.

Norepinefrina este considerată un vasopresor de preferință [5, 18], la pacienții cu ȘC pentru a crește TA și perfuzia organelor vitale. În *Tabelul 4.22*, este prezentată molecula de prima intenție în tratamentul ȘC, în funcție de etiologia ȘC.

Glicozide cardiace. În sindroamele de ICA, glicozidele cardiace produc o ușoară creștere a DC și o reducere a presiunilor de umplere, fără a provoca activarea neurohormonală, afectare renală și fără influență asupra TA. Sunt utilizate pentru reducerea frecvenței ventriculare în FA (clasa de recomandare IIa, nivelul de evidență C). Digoxina ar trebui luată în considerare la pacienții cu FA cu frecvență ventriculară rapidă ($>110 \text{ b/min}$), în pofida terapiei cu beta-blocante.

Poate fi administrat în bolus de $0,25-0,5 \text{ mg i/v}$, dacă nu a fost administrat anterior. Efectele glicozidelor cardiace în ICA și ritm sinus al nu au fost studiate.

Tabelul 4.21. Medicația inotropă și vasopresoare utilizată în șocul cardiogen [18]

Moleculă	Receptor	Doză	Mecanism de acțiune				Limitări/Reacții adverse
			DC	FC	TA	RVS	
Agoniștii receptorilor adrenergici							
Dopamină doză mică	D ₂	≤2μg/kg corp/min	0	-0	0/-	0/-	Lipsa acțiunii asupra cordului în doză mică
Dopamină doză medie	β ₁ + β ₂	2-5μg/kg corp/min	++	+	++	0/-	Consumul de O ₂
Dopamină doză mare	A	5-15 μg/kg corp/min	+	++	+	++	Consumul de O ₂
Dobutamină	β ₁ >β ₂ >α ₁	2-15 2μg/kg corp/min	++	+	-	-	Consumul de O ₂
Epinefrină (Adrenalină)	β ₁ >β ₂ >α (26)	0,01-0,03 max 0,1-0,3 μg/kg corp/min	+++	+	+	-	Consumul de O ₂
Norepinefrină (noradrenalină)	β ₁ > α> β ₂	0,01-0,03 max 0,1μg/kg corp/min	0	0/-	++	++	-
Fenilefrină (Mezaton)	α1	4,0-6,0 μg/min	-	-	++	+	Bradycardie semnificativă Scădere ușoară a DC
Isoproterenol (Isadrină)	β ₁ = β ₂	2,0-10 μg/min	+	++	+	N/A	Consumul de O ₂ Aritmii ventriculare Ischemie cardiacă
Inhibitorii fosfodiesterazei							
Milrinonă	Inhibitor PDE 3	0,375-0,75 μg/kg corp/min	++	+	--	--	Consumul de O ₂ HTA severă susținută aritmii SV (27)
Sensibilizatorii de calciu							
Levosimendan	Mecanism calciu – dependent	0,05-0,2 μg/kg corp/min	++	0	0	--	HTA severă
Inotropii cu acțiune centrală							
Vasopresină	V ₁	0,01-0,04 U/min	0	0	++	++	DC la doze mari Aritmii Vasoconstricție periferică severă

Tabelul 4.22. Molecula de prima intenție în tratamentul ȘC, în funcție de etiologia șocului cardiogen [18]

Etiologie	Moleculă	Efect
Disfuncție de cord stâng	Noradrenalină	Crește TA și RVS fără creșterea consumului de oxigen
Tamponadă cardiacă	Dobutamină	Creșterea DC fără modificarea/scăderea RVS sau a RVP
Tromboembolism pulmonar	Noradrenalină	Crește DC cu efect mai scăzut asupra FCC
ȘC postchirurgie cardiacă	Adrenalină	Creșterea extrem de eficientă a DC

Alte droguri. Profilaxia tromboembolică este recomandată la pacienții care nu sunt preventiv anticoagulați și fără contraindicații la anticoagulare, pentru a reduce riscul de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară.

Opioidele pot fi utilizate ca agenți sedativi în timpul ventilației noninvasive care reduc dispneea și anxietatea. Efectele adverse sunt dependente de doză și includ greață, hipotensiune, bradicardie și depresie respiratorie. Utilizarea de rutină a opiaceelor nu este recomandată, cu excepția pacienților selectați cu durere sau anxietate severă.

Arborele decizional terapeutic al Sistemului Medical Pulsion

Terapia cu fluide, vasopresoare și inotrope se administrează prin monitorizarea FCC, TAM, PVC, diurezei și a nivelurilor de lactat pentru pacienții fără PiCCO. Dopamina în doza mare cu efect de vasopresor sau noradrenalina sunt aplicate după infuzarea cu lichide, dacă TAM este mai mică de 65 mmHg sau diureza scăzută sub 1 ml/kg/oră. Provocarea cu fluide se efectuează chiar și în cazul nivelului crescut de lactat, adică în hipoperfuzia tisulară periferică. Dobutamina se utilizează la necesitatea unui agent inotrop pozitiv în baza EcoCG la internare. Managementul pacienților monitorizați minim invaziv cu PiCCO, ce ne oferă parametrii presarcinii, postsarcinii, contractilității și funcției de organe (ELWI, PVPI; GEF, CPI), ne permite ghidarea și ajustarea tratamentului intensiv în baza principiilor arborelui decizional în funcție de monitorizarea volemică [51, 52, 42]. Combinația de catecolamine este aplicată în cazul instabilității hemodinamice rezistente la terapia intensivă aplicată cu monitorizarea CI, ELWI, SVRI, GEF.

Pentru pacienții cu ICA, utilizarea tehnologiei PiCCO cu tratamentul convențional poate ghida ajustarea exactă în utilizarea medicamentelor vasoactive și în optimizarea terapiei de ventilație mecanică, îmbunătățind astfel reabilitarea și supraviețuirea pacienților. Rezultatele clinice ale pacienților cu ICA s-au îmbunătățit considerabil sub monitorizare și ghidarea sistemului PiCCO [42]. Prin urmare, pacienții monitorizați cu PiCCO ne oferă suport pentru utilizarea tehnicii PiCCO în managementul fluidelor în îngrijirea critică. Pe fundalul tratamentului intensiv (vasopresori, inotropi, diuretice, revascularizare corona-

riană), se menționează o ameliorare a presarcinii, a performanței cardiace, a postsarcinii.

Comparând parametrii hemodinamici prin prisma sistemului PiCCO sub tratamentul medicamentelor vasoactive pe zile, se observă o creștere importantă a IC (DC), a SVI și o descreștere semnificativă a SVRI ($p_3=0,0279$) și a ELWI (0,0367) [42].

Managementul hemodinamic la pacienții cu ȘC este ghidat prin prisma PiCCO™ și a principiilor arborelui decizional terapeutic al Sistemului Medical Pulsion (Figura 4.28) [51]. prezentăm în continuare situații diverse reieșind din parametrii hemodinamici oferiți de PiCCO.

- **SITUAȚIA 1.** CI <3 L/min/m², GEDI <680 mL/m², EVLWI <3 ml/kg.

Decizia: administrarea lichidului intravenos. Necesită în cazul dat umplere volemică ca atitudine terapeutică temporară pentru prevenția colapsului cardiovascular. La acești pacienți s-a demonstrat faptul că o infuzie de 500 ml de soluție salină în 10 min. poate determina creșterea CI cu 10%, mai ales la pacienții sever hipotensivi.

- **SITUAȚIA 2. (a crescut ELWI)** CI <3 L/min/m², GEDI <680 mL/m², ELWI >7 ml/kg.

Decizie: la fluide se adaugă dobutamina.

Dacă GEDI este mai mare de 800 ml/m², atunci se examinează și SVRI.

- **SITUAȚIA 3.** CI <3 L/min/m², GEDI >800 mL/m², ELWI <3 ml/kg, iar SVRI <1700 dyn.sec.cm⁻⁵.

Decizie: se administrează noradrenalina sau dopamina, în caz de GEF <25% se recurge la dobutamină sau (norepinefrină (dopamină) +dobutamină).

- **SITUAȚIA 4:** IC <3 l/min/m², GEDI >800 ml/m², ELWI >7 ml/kg/m².

Decizie: se evaluează SVRI și GEF. Dacă SVRI >2400 dyn.sec.cm⁻⁵ și GEF <25%, la tratament se adaugă dobutamină cu dozele 2–20 μg/kg/min (beta+) sau levosimendan cu dozele 0,05 și diuretice (norepinefrină (dopamină), furasemid).

Medicamentele vasoactive (inotrope și vasopresoare) sunt utilizate pentru a îmbunătăți contractilitatea cardiacă.

- **SITUAȚIA 5:** CI <3 L/ min/m², 800 mL/m² > GEDI> 680 mL/m², ELWI <3 mL/kg.

Decizia: se utilizează inotrope și vasopresoare (norepinefrină+dopamină (dobutamină)).

- **SITUAȚIA 6:** sub acțiunea tratamentului, la normalizarea CI >3 L/min/m², GEDI <680 ml/ m² și EVLWI <3 ml/kg.

Decizie: administrarea de fluide intravenos.

- **SITUAȚIA 7:** sub acțiunea tratamentului, la normalizarea CI >3 L/min/m², GEDI <680 ml/ m² și EVLWI >7 ml/kg.

Decizia: stoparea perfuziei.

• **SITUAȚIA 8:** $CI > 3 \text{ L/min/m}^2$, $800 \text{ mL/m}^2 > GEDI > 680 \text{ mL/m}^2$ și $ELWI < 3 \text{ mL/kg}$.

Decizie: nu este necesară administrarea de lichide intravenos, monitorizarea în timp real se efectuează în baza modificărilor ulterioare, examinând SVRI.

• **SITUAȚIA 9:** $CI > 3 \text{ L/min/m}^2$, $GEDI > 800 \text{ mL/m}^2$ și $ELWI > 7 \text{ mL/kg}$.

Decizie: dozele diureticelor ulterior se cresc, astfel micșorând supraîncărcarea cu lichide și evaluând SVRI. Dacă $SVRI < 1700 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$, la necesitate se adăugă noradrenalină sau dopamină.

Ținta monitorizării este menținerea CI, a ELWI și a GEDI în limitele:

1. $5 \text{ L/min/m}^2 > CI > 3 \text{ L/min/m}^2$

2. $800 \text{ mL/m}^2 > GEDI > 680 \text{ mL/m}^2$

3. $ELWI < 3 \text{ mL/kg}$.

4. Monitorizarea cu PiCCO se întrerupe dacă pacientul devine stabil clinic și hemodinamic timp de 48 de ore sau în caz de apariție a unor complicații (hemoragie, hematom, infecție), maxim menținându-se timp de 10 zile.

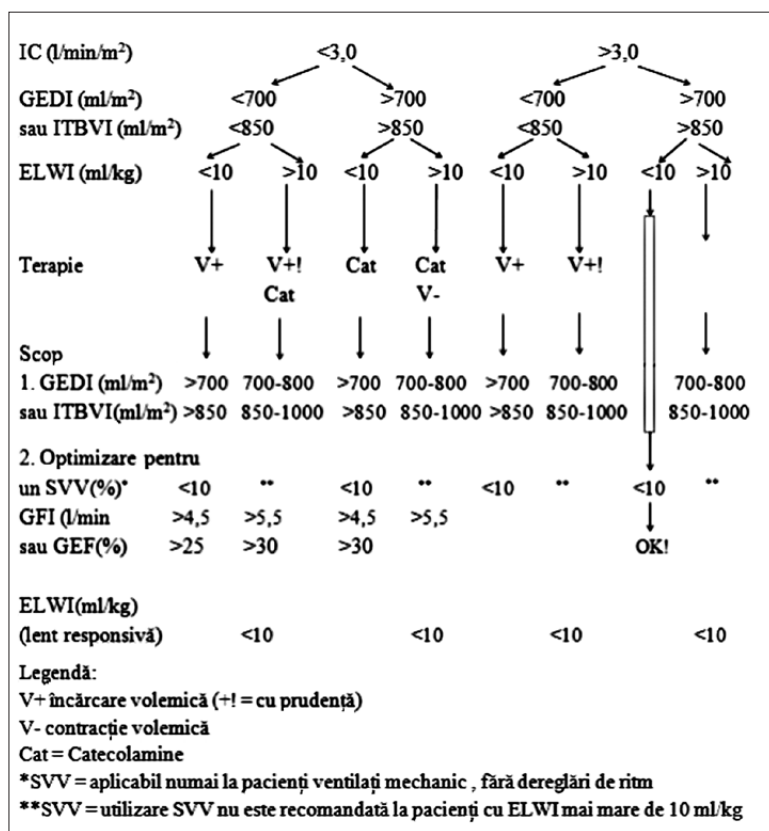


Figura 4.28. Arborele decizional terapeutic al Sistemului Medical Pulsion. Tratatamentul fluid și vasopresor la pacienții cu ICA monitorizată minim invaziv cu PiCCO [51, 52]

4.10. Suportul circulator mecanic și transplantul cardiac în insuficiența cardiacă acută

Suport circulator mecanic. Pacienții cu ȘC necesită deseori folosirea dispozitivelor de asistare mecanică, utilizate pentru suportul parțial sau complet al funcției ventriculare. Acestea sunt folosite până la ameliorarea funcției cardiace. Indicațiile pentru suportul circulator mecanic (SCM) sunt pe termen scurt și termen lung care ar trebui să se bazeze pe profilurile INTERMACS (*Tabelul 4.23*). În *Figura 4.29* și *Tabelul 4.21* prezentăm diferite sisteme de SCM, cu avantajele și dezavantajele acestora.

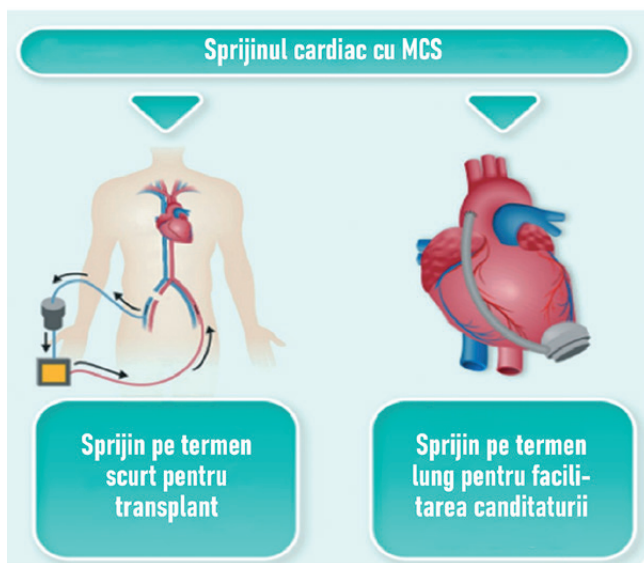


Figura 4.29. SCM sunt pe termen scurt și pe termen lung [19, 53]

Dispozitivele de asistență mecanică (DAM) [19] au fost utilizate inițial ca suport temporar pentru pacienții cu IC severă în situație critică, și anume: în stare de ȘC și în așteptarea unui donator disponibil („punte către transplant”) sau cei aflați în situații de disfuncție cardiacă gravă, dar reversibilă, cum ar fi miocardita acută sau disfuncția cardiacă postoperatorie („punte către transplant”). Ulterior, după ce s-au realizat perioade lungi de supraviețuire cu aceste dispozitive, având în vedere indicațiile anterioare, un al doilea scop al DAM a fost considerat sprijinirea definitivă pentru pacienții cu IC terminală.

Suport circulator mecanic pe termen scurt. SCM pe termen scurt sunt indicate pentru a inversa hipoperfuzia critică a organelor terminale și hipoxia în contextul ȘC. [8]. Ele pot fi folosite pentru o perioadă scurtă, limitată, de la câteva zile până la câteva săptămâni. Scopul este de a susține perfuzia tisulară, pentru a inversa acidoza și insuficiența multiorganică până când starea pacientului devine

mai clară, fie cel al recuperării cardiace, tranziția la SCM durabil sau TC, sau, în unele cazuri, către o abordare paliativă. SCM pe termen scurt trebuie utilizat la pacienții cu profilurile INTERMACS 1 sau 2 (*Tabelul 4.24*) ca punte către o decizie (BTD), către recuperare (BTR), către (BTB), fie pentru SCM pe termen lung, fie pentru TC urgent.

Deci, SCM are ca scop atingerea mai multor obiective clinice [2]:

(BTD)/BTB: SCM pe termen scurt (cu oxigenare prin membrană extracorporală (ECMO), balonul de contrapulsatie intraaortica (IABP) sau Impella (cea mai mică pompă cardiacă ventriculară de sânge microaxială utilizată pentru menținerea DC), pentru stabilizarea pacientului cu ȘC și pentru a permite evaluarea ulterioară pentru SCM sau pentru TC.

1. Punte pentru candidat la SCM: de obicei dispozitiv de asistență ventriculară (LVAD) pentru a îmbunătăți hipoperfuzia tisulară și când sunt contraindicații reversibile la TC.
2. Punte pentru transplant (BTT): SCM (LVAD, dispozitiv de asistență bi-ventriculară (BiVAD) sau TAC (cord total artificial), până la TC la pacienții cu rată înaltă de mortalitate incluși în lista de așteptare.
3. BTR: SCM pe termen scurt sau lung la pacienți cu o deteriorare cardiacă potențial reversibilă cu posibilitate de recuperare.
4. Punte către destinație (BDT): SCM pe termen lung (LVAD) ca terapie alternativă la pacienții cu IC terminală neeligibili pentru TC.

Tabelul 4.23. Recomandări pentru folosirea SCM de scurtă durată în ȘC [2, 6]

Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
Suportul mecanic circulator pe termen scurt trebuie luat în considerare la pacienții cu șoc cardiogen ca punte către punte, punte către decizie, punte către recuperare. Alte indicații includ tratamentul cauzei șocului cardiogen sau suport mecanic circulator pe termen lung, sau transplant de cord.	IIa	C
Balonul de contrapulsatie intraaortic poate fi luat în considerare la pacienții cu șoc cardiogen ca punte către punte, punte către decizie, punte către recuperare, inclusiv tratamentul cauzei șocului cardiogen (de ex. complicație mecanică a infarctului miocardic acut) sau suport mecanic circulator pe termen lung sau transplant de cord	IIb	C
Balonul de contrapulsatie intraaortic nu este recomandat de rutină în șocul cardiogen post-Infarct miocardic	III	B

Notă: ^a – clasa de recomandări; ^b – nivelul de evidență

La pacienții cu ȘC, SCM temporar poate fi necesar pentru a crește DC și pentru a menține perfuzia organelor. SCM de scurtă durată poate fi utilizat sub forma de BTR, de BTD sau de BTB. Ameliorarea inițială a DC, a TA și a lactatului arterial poate fi contrabalansată de complicațiile semnificative. Utilizarea neselectată a SCM la pacienții cu ȘC nu este justificată și necesită o expertiză

specială multidisciplinară pentru implantare și management, similară cu cea descrisă pentru centrele de IC avansată. Studii recente arată că utilizează algoritmiilor predefiniți pentru implantarea precoce a SMC, asociată cu o monitorizare ținută (hemodinamică invazivă, lactat, markeri de disfuncție de organ) poate fi asociată cu o îmbunătățire a supraviețuirii.

Studiul *Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II* (IABP-HOCK-II) nu a arătat nicio diferență în mortalitatea la 30 de zile și pe termen lung între IABP și tratamentul medicamentos optim la pacienții cu ȘC ca urmare a unui IMA la care s-a efectuat revascularizare precoce. IABP nu este recomandată de rutină în ȘC ce complică IMA. Pe de altă parte, poate fi luată în considerație ca BTB, BTD sau BTR în ȘC refractar la terapia medicamentoasă, mai ales dacă acesta nu este provocat de un SCA.

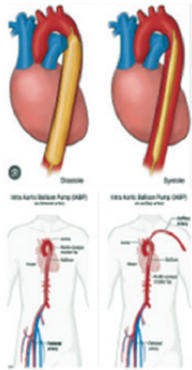
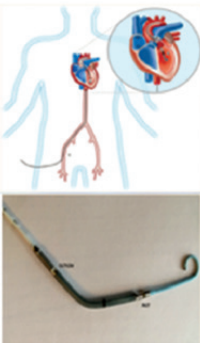
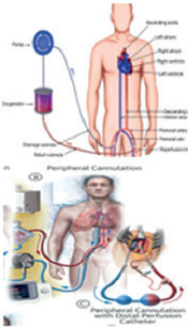
Alte tipuri de SMC de scurtă durată au fost comparate cu IABP în studii mici, randomizate și în analize comparative, rezultatele fiind neconcludente. În mod similar, nu există studii randomizate controlate care să compare ECMO cu IABP sau tratamentul medicamentos optim. O meta-analiză, care a inclus studii observaționale, a arătat rezultate favorabile la pacienții cu ȘC sau cu stop cardiac.

Potrivit datelor literaturii, unica metodă de asistare mecanică a cordului, care s-a dovedit a fi utilă și relativ accesibilă în terapia ȘC, a fost balonul de IABP [53, 35]. Este cert faptul că IABP reduce postsarcina sistolică a VS și crește presiunea de perfuzie coronariană diastolică, majorând DC și îmbunătățind fluxul coronarian (*Figura 4.30*) [52, 53]. Aceste efecte sunt obținute fără a crește necesarul miocardului în O_2 , ceea ce reprezintă un avantaj esențial față de preparatele inotrope [53, 21, 54].

Literatura de specialitate a demonstrat faptul ca IABP este eficient pentru stabilizarea inițială a pacienților cu ȘC, dar fără terapie de reperfuzie sau de revascularizare, deoarece scade mortalitatea la pacienții cu IMA și cu ȘC, din considerente că nu produce o creștere a fluxului sangvin miocardic distal [55, 52, 56, 57].

Luând în considerare rezultatele studiului IABP SHOCK II, efectuat la peste 600 de persoane și care n-a demonstrat scăderea mortalității, metoda este evitată actualmente în favoarea oxigenării prin ECMO, care se aplică pacientului în așteptarea unei revascularizări sau a transplantului de cord (TC) [58, 59].

Pentru pacienții la care tratamentul medicamentos inițial a eșuat, s-a propus o stratificare clinică adițională în unul din profilurile INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*). Astfel, pacienții pot fi incluși în unul din următoarele profiluri [18], elucidate în *Tabelul 4.25*.

	IABP Pompă cu balon intra-aortic 	Impella 2.5, CP, 5.0, 5.5 – Pompe cardiace care oferă descărcare cardiacă 	VA-ECMO Oxygenarea extracorporală veno-arterială cu membrană 	TandemHeart Pompă centrifugă, de asistență ventriculară transeptală percutanată 
Mecanism	contrapulsăție	VS → Ao	AD → ACF	AS → ACF
Pompă	Pneumatic	Centrifugal	Centrifugal	Centrifugal
PVC	—	—	↓	—
PAP	—	—	↓	—
PTDVS	↓	↓↓	—	↓↓
TAM	↑	↑↑	↑↑	↑↑
Postsarcina VS	↓	—	↑	↑
CI	↑	↑↑	↑↑	↑↑
DC nativ	↑	↓	↓	↓

↓ – scădere, ↓↓ – scădere marcată, ↑ – creștere, ↑↑ – creștere marcată

Figura 4.30. Compararea impactului hemodinamic al dispozitivelor de suport circulator mecanic [3, 60]

Tabelul 4.24. Compararea diferitor sisteme de SCM [55, 61]

	IABP	TandemHeart	Impella 2,5/CP	Impella 5,0	ECMO
Mecanism	Pulsatil	Centrifugal (continuu)	Axial (continuu)	Axial (continuu)	Centrifugal (continuu)
DC Flux	↑ DC 0-0,5 l/min	Fluxul 4,0 l/min	Fluxul 2,5-4,0 l/min	Flux până la 5,0 l/min	Fluxul >4,0 l/min
Avantaje	Ușor disponibil, inserție la pat, canule de dimensiuni mici, acces vascular unic, leziuni vasculare mai puține, cost redus, poate tolera fără anticoagulare	Independent de ritm Suport puternic al DC Hemodinamic mai bun decât IABP, eficiență independentă de frecvența cardiacă, suport respirator posibil cu adăugarea unui generator de oxigen	Independent de ritm Inserție rapidă la pat Fără exteriorizarea sângelui, dimensiuni mici ale canulei, inserție la pat Descărcare direct a VS	Suport puternic al DC Fără exteriorizarea sângelui	Independent de ritm Inserția la pat, Suport cardio-pulmonar

	IABP	TandemHeart	Impella 2,5/CP	Impella 5,0	ECMO
Dezavantaje	Crește minimal DC fără suport VD Necesită ritm stabil Fără efect pe TAM sau lactatul seric	Introducere dificilă necesită fluoroscopia pentru inserție Puncție transseptală Cauzează complicații vasculare	Cauzează complicații vasculare și hemoliză, intervenție chirurgicală pentru canule mai mari, fără suport VD	Cauzează complicații vasculare și hemoliză Necesită intervenție chirurgicală pentru instalare	Cauzează complicații vasculare și hipoxemie regională Canule de dimensiuni mari
Contraindicații	Boală vasculară periferică, insuficiență aortică, anevrism de aortă, disecție aortică	Trombi AS, intoleranță la anticoagulare, boală vasculară periferică, insuficiență aortică, disecție aortică, defect septal ventricular	VAo mecanică, tromb VS, defect septal ventricular, intoleranță la anticoagulare, boală vasculară periferică, stenoză aortică severă, BCVA recentă	VAo mecanică, tromb VS, defect septal ventricular, intoleranță la anticoagulare, boală vasculară periferică, stenoză aortică severă, BCVA recentă	Trombi VS, intoleranță la anticoagulare, boală vasculară periferică, insuficiență aortică, disecție aortică
Complicații	Ischemia membrelor, sângerare, trombocitopenie, hemoliză, intestin ischemic, ruptură aortică, ruptură balon	Ischemie a membrelor, sângerare, hemoliză, șunt dreapta-stânga, tamponada cardiacă, tromboembolism	Ischemie a membrelor, sângerare, hemoliză, leziune VAo, aritmie ventriculară, perforație VS	Ischemie a membrelor, sângerare, hemoliză, leziune VAo, aritmie ventriculară, perforație VS	Ischemie a membrelor, sângerare, hemoliză, hipoxie diferențială, tromboembolism, dilatație VS, edem pulmonar, embolie gazoasă

Tabelul 4.25. Profilul INTERMACS al pacienților cu șoc cardiogen

Profil	Descriere
Profil tip 1	Pacienții cu hipotensiune amenințătoare de viață în ciuda suportului inotrop crescut rapid și hipoperfuzie critică de organ, frecvent confirmată prin agravarea acidozei
Profil tip 2	Pacienții cu declin progresiv în ciuda suportului inotrop
Profil tip 3	Pacienții mai stabili însă dependenți de suportul inotrop

Suport circulator mecanic pe termen lung. SCM pe termen lung [8, 6, 62] este indicată la pacienții selectați când tratamentul medicamentos optim este insuficient sau când SCM pe termen scurt nu a dus la recuperarea cardiacă sau la ameliorare clinică, pentru a prelungi viața și a îmbunătăți calitatea vieții sau pentru a menține pacientul în viață până la TC (*Figura 4.31*).

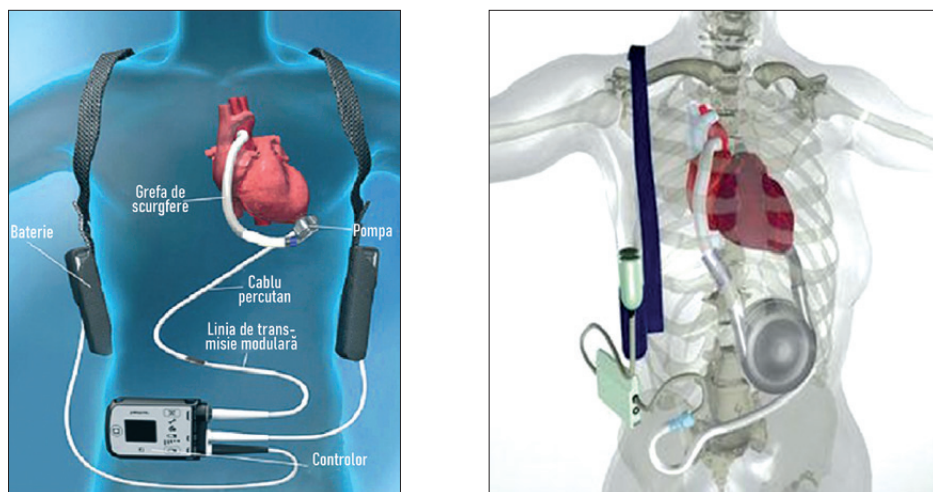


Figura 4.31. LVAD folosit în IC terminală [19, 63]

La pacienții cu IC terminală, trebuie luate în considerare terapii avansate, cum ar fi TC și SCM pe termen lung cu LVAD. LVAD-urile pot fi implantate ca o punte către transplant sau ca alternativă la TC: terapia destinație. Terapia LVAD pe termen lung câștigă importanță ca urmare a prevalenței crescute a IC, împreună cu un număr scăzut de TC din cauza lipsei de inimă a donatorului. Ca urmare, diferența dintre terapia punte către transplant și terapia destinație devine din ce în ce mai artificială, deoarece, în prezent, majoritatea pacienților implantați inițial ca punte către transplant ajung să primească terapie LVAD extinsă. După implantarea LVAD, supraviețuirea după 1, 2 și 3 ani este de 83%, 76% și, respectiv, 70%. Calitatea vieții se îmbunătățește substanțial în ciuda evenimentelor adverse importante, cum ar fi infecția legată de dispozitiv, accidentul vascular cerebral, sângerarea majoră și insuficiența cardiacă dreaptă. Trimiterea timpurie a potențialilor candidați pentru SCM pe termen lung este de cea mai mare importanță și influențează pozitiv rezultatul.

În Țările de Jos, de la implementarea LVAD-urilor cu flux continuu în 2006 [63], numărul de implanturi a crescut substanțial, depășind numărul transplantului de inimă ca tratament pentru IC avansată. Rezultatele după implantarea LVAD justifică utilizarea ca alternativă la transplantul cardiac. În prezent, cele patru centre de implantare (UMCU, EMC, UMCG și LUMC) au capacitate suficientă pentru implantările LVAD necesare. Trimiterea timpurie la un centru de implantare LVAD este obligatorie pentru momentul optim și rezultatul implantării LVAD.

Pacienții cu IC avansată în ciuda tratamentului medical optim individualizat, cu sau fără terapie de resincronizare cardiacă, ar trebui luați în considerare

pentru transplantul de inimă sau SCM pe termen lung. În prezent, transplantul de inimă este încă considerat a fi standardul de aur, arătând o supraviețuire medie relativ bună de 15 ani. Între timp, SCM pe termen lung devine din ce în ce mai important din cauza numărului tot mai mare de pacienți cu IC, împreună cu scăderea numărului de inimi donatoare.

Dispozitivele de asistență ventriculară stângă de prima generație erau dispozitive pulsatile mari, cu durabilitate limitată. Deja în 1993, LVAD-urile au fost folosite ca punte către transplant în Centrul Medical Universitar Utrecht. Din 2006, au devenit dispozitive cu flux continuu mai mici și mai fiabile. Rezultatul pe termen scurt a fost foarte promițător, cu o supraviețuire la 2 ani de 76%. De atunci, SCM a devenit o parte importantă a terapiei în IC avansată, iar numărul de centre din Țările de Jos care implantează LVAD a crescut.

LVAD-urile pot fi folosite ca punte către transplant sau ca alternativă la transplantul de inimă, care este cunoscută ca terapie de destinație și la unii pacienți ca punte către decizie în cazul contraindicațiilor temporare. Situația actuală din Țările de Jos este că majoritatea pacienților cu un LVAD ca punte către transplant vor trebui să aștepte câțiva ani înainte ca o inimă donatoare să devină disponibilă și mulți nu vor ajunge să beneficieze de un transplant. În acest fel, diferența dintre terapia punte către transplant și terapia destinație devine din ce în ce mai artificială. În prezent, dispozitivele de asistență ventriculară HeartWare (HVAD) (Medtronic, Framingham, MA, SUA) și Heartmate 3 (HM3, Abbott, St. Paul, MN, SUA) sunt cele mai frecvent utilizate.

HM3 a înlocuit Heartmate II (HM-II, Abbott, St. Paul, MN, SUA) cu câțiva ani în urmă, ceea ce a dus la o nevoie mai mică de înlocuire a pompei și la o supraviețuire îmbunătățită fără accident vascular cerebral sau reoperație pentru defecțiune decât predecesorul său [6, 63].

Atât HVAD, cât și HM3, pompe centrifuge mici implantate în cavitatea pericardică, prezintă rate foarte scăzute de hemoliză, dar necesită anticoagulare intensivă. Linia de propulsie abdominală percutanată este încă unul dintre deficiențele designului, care poate duce la infecții recurente sau persistente.

Pe lângă clasificarea INTERMACS (*Tabelul 4.25*), evaluarea funcției VD este foarte importantă deoarece nu există opțiuni de încredere pentru suportul VD pe termen lung, iar IC dreaptă este una dintre principalele complicații după implantarea LVAD.

Indicațiile pentru SCM pe termen lung [63]

Indicațiile pentru SCM pe termen lung sunt cele ale transplantului de inimă. În cazul contraindicațiilor pentru transplantul cardiac, SCM poate fi considerată o alternativă la pacienții selectați pentru care se aplică și toate criteriile menționate mai jos:

- Insuficiență cardiacă avansată cu o fracție de ejeecție a ventriculului stâng scăzută <30% în ciuda terapiei optime constând în medicație maxim tolerabilă cu sau fără terapie de resincronizare și alte intervenții pentru optimizarea stării cardiace, așa cum este indicat de ghidul actual pentru insuficiența cardiacă
- Toleranța la efort, evaluată prin testul de efort cardiopulmonar, evidențiază un VO₂ maxim <12 ml/min/kg (<14 ml/kg/min dacă intoleranță la beta-blocante) sau <50% din valoarea prezisă pentru vârstă și sex la pacienții ambulatori.

Contraindicații pentru terapia DAVS pe termen lung [63]:

1. INTERMACS 1 (șoc cardiogen) în ciuda IABP, SCM pe termen scurt și/sau inotrope.
2. Speranța de viață <2 ani din cauza bolii extracardiace.
3. Comorbiditate severă/insuficiență de organ:
 - Insuficiență renală severă (RFG estimată <30 ml/min/1,73 m²), puțin probabil să se amelioreze după implantarea LVAD
 - Insuficiență hepatică severă/ciroză sau hipertensiune portală, puțin probabil să se amelioreze după implantarea LVAD
 - Boală pulmonară severă (cu VEMS < 1 litru) sau boală pulmonară care are ca rezultat o componentă importantă a simptomatologiei care ar putea duce la absența ameliorării simptomelor după implantarea LVAD
 - Boală arterială centrală/periferică severă și/sau aortă abdominală > 5 cm (netratată)
 - Patologia cerebrală simptomatică în ultimele șase luni și/sau invaliditate severă după eveniment neurologic și/sau stenoză de arteră carotidă >80% care nu poate fi tratată
 - Patologia neuromusculară severă, limitând capacitatea de efort și/sau ventilația postoperatorie
 - Risc crescut de sângerare (care nu se va îmbunătăți după implantarea LVAD)
 - a. Trombocitopenie persistentă (<50.000 × 10⁹/l)
 - b. Sângerare activă
 - c. Coagulopatie severă în caz contrar
 - Factori cognitivi sau psihosociali
 - a. Început de demență
 - b. Depresie, puțin probabil să se amelioreze după implantarea LVAD
4. IC dreaptă severă, cu un risc ridicat pentru necesitatea unui dispozitiv de asistență ventriculară dreaptă (în ciuda BTT, implantarea unui dispozitiv de asistență biventriculară poate fi luată în considerare)

5. Fenotipul IC, în care implantarea unui LVAD este imposibilă/complexă:
 - Cardiomiopatie hipertrofică (cu excepție în fază de dilatare)
 - Cardiomiopatie restrictivă/fibroză endomiocardică
 - Boală cardiacă congenitală complexă/boală valvulară necorectată
6. Dificultăți de ventilație la pacienții intubați.
7. Cașexie severă ($\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$), puțin probabil să fie corectată.
8. Obezitate morbidă ($\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$), necorectată.
9. Risc crescut pentru infecție sistemică.
10. Aortă ascendentă calcificată sever (unde este introdusă canula de evacuare; luați în considerare introducerea canulei de ieșire într-o altă locație).
11. Intoleranță la derivații de cumarină și/sau inhibitorii de agregare a trombocitelor.
12. Nerespectare, abuz de substanțe (droguri/alcool/nicotină).
13. Absența rețelei sociale, bariera lingvistică severă.

Notă: LVAD, dispozitiv de asistență VS, IABP, pompă cu balon intraaortic, SCM, suport circulator mecanic, RFG, rată de filtrare glomerulară, BTT, punte către transplant, IMC, indicele masei corporale.

Complicații la implantarea LVAD [61, 63]:

1. Infecțiile legate de dispozitivul LVAD.
2. IC dreaptă este definită de INTERMACS ca creșterea PVC ($> 15 \text{ mmHg}$) cu semne ecocardiografice (disfuncție a inimii drepte, dilatație și/sau regurgitare tricuspidiană semnificativă) și semne clinice de congestie venoasă.
3. Defecțiune a dispozitivului.
4. Sângerarea majoră internă sau externă legată de utilizarea anticoagulării și a terapiei antiplachetare în combinație cu sindromul Von Willebrand dobândit după implantarea LVAD ca urmare a scăderii pulsatilității.
5. SCM cu LVAD pot suferi de AVC ischemic și/sau hemoragic.
6. Aritmiile ventriculare sunt foarte frecvente în timpul MCS (30%).

Studiul REMATCH (Evaluarea randomizată a asistenței mecanice pentru tratamentul IC congestive) a fost studiul clinic-cheie în evaluarea utilității dispozitivelor de asistență mecanică (DAM) ca tratament pentru IC refractară. Acesta a fost un studiu aleatoriu, prospectiv, multicentric, realizat în Statele Unite pentru a determina dacă asistența ventriculară stângă cu dispozitivul *Thoratec HeartMate* (Thoratec, Pleasanton, CA) a fost mai bună decât tratamentul medicamentos optim la pacienții cu IC terminală avansată și ineligibile pentru TC ca urmare a prezenței contraindicațiilor. Scopul principal al studiului, care a inclus 129 de pacienți, a fost supraviețuirea globală și urmărirea pe doi ani. Toate date-

le obiective referitoare la criteriile de selecție indică faptul că acest studiu clinic a inclus pacienți cu un grad mult mai avansat de IC decât orice alt studiu clinic de IC terminală, atât medical, cât și chirurgical, efectuat până în prezent (75% mortalitate la 1 an în grupul de control).

Grupul cu LVAD a arătat un beneficiu semnificativ statistic în ceea ce privește supraviețuirea la un an (52% vs 25%; $p = 0,002$) și supraviețuirea la doi ani (23% vs 8%; $p = 0,09$). Utilizarea LVAD a implicat o reducere cu 48% a riscului de deces comparativ cu tratamentul medical, cu o supraviețuire medie de 408 zile în grupul LVAD, în contrast cu 150 de zile în grupul tratat medicamentos. Calitatea vieții a fost mai bună la pacienții echipați cu LVAD conform unor indici, dar nu a fost cazul altora, precum cei evaluați de MLWHFQ (*Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*).

Ce dispozitiv SCM ar trebui ales?

Atunci când se decide insertarea unui dispozitiv SCM se iau în considerare mai mulți factori [61]:

- impactul hemodinamic al dispozitivului
- severitatea patologiei
- urgența situației
- locurile de acces disponibile
- suporturile mecanice coexistente
- anomaliile structurale și factorii instituționali

În instabilitate hemodinamică ușoară sau în situații de urgență, se dă preferință costului scăzut și ușurinței de inserare a dispozitivului. Suportul farmacologic concomitent este adesea necesar și poate fi adecvat pentru sprijin temporar.

Centrele cu experiență preferă mai puțin Impella 2.5 versus IABP, chiar dacă se inserază la fel de rapid și oferă un suport hemodinamic superior.

Creșterea necesarului de vasopresoare sugerează necesitatea unor dispozitive mai puternice. În stopul cardiac sau preșoc, când nu este posibilă evaluarea detaliată a fiziopatologiei subiacente a ȘC, ECMO-VA poate fi implementat rapid la patul pacientului și poate oferi suport cardiopulmonar. În mod similar, ECMO-VA poate fi preferat și în cazul disfuncției concomitente a VD.

Au fost descrise combinații de dispozitive SCM de VS și de VD (Bi-Pella, Impella + Protek Duo) care au demonstrat că utilizarea multiplă concomitentă crește complexitatea managementului pacientului. În caz contrar, dacă profilul hemodinamic poate fi evaluat temeinic, se recomandă alegerea unui dispozitiv care este cel mai potrivit pentru a răspunde necesităților specifice ale tulburării fiziopatologice și a diagnosticului de bază (*Figura 4.34*).

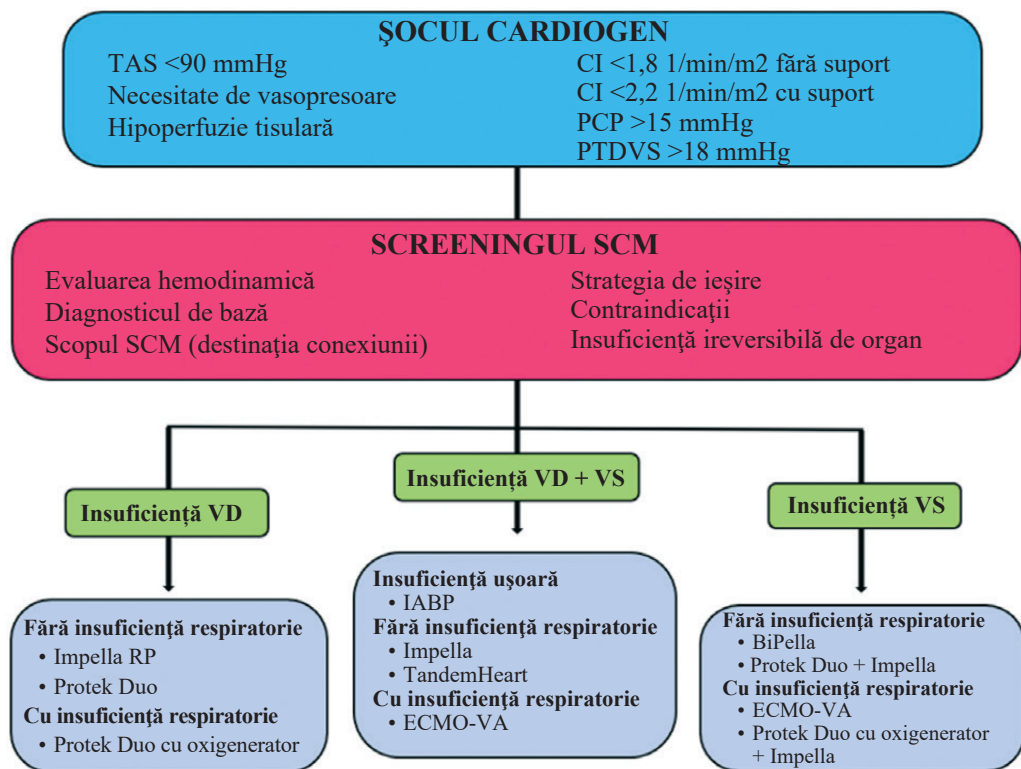


Figura 4.32. Abordarea dispozitivului de SCM percutanat în ȘC [61]

Transplantul cardiac. TC rămâne standardul de aur pentru tratamentul IC avansate în absența contraindicațiilor. Supraviețuirea la 1 an după transplant este de aproximativ 90%, cu o supraviețuire medie de 12,5 ani. TC îmbunătățește semnificativ calitatea vieții și starea funcțională. Disfuncția grefei cardiace, principalele provocări după TC se referă fie la eficacitatea, fie la efectele secundare ale imunosupresiei. Pentru un TC, zona din jurul inimii este expusă printr-o incizie în piept (A). Vasele de sânge care duc la inimă sunt prinse, iar funcția inimii este înlocuită cu o mașină inimă-plămân. Inima bolnavă este îndepărtată (B). Inima donatorului este plasată în piept, AS este atașat (C), AD este conectat (D), apoi sunt atașate aorta și artera pulmonară (E) (Figura 4.33). Principalele indicații și contraindicații pentru TC sunt enumerate în Tabelul 4.26.

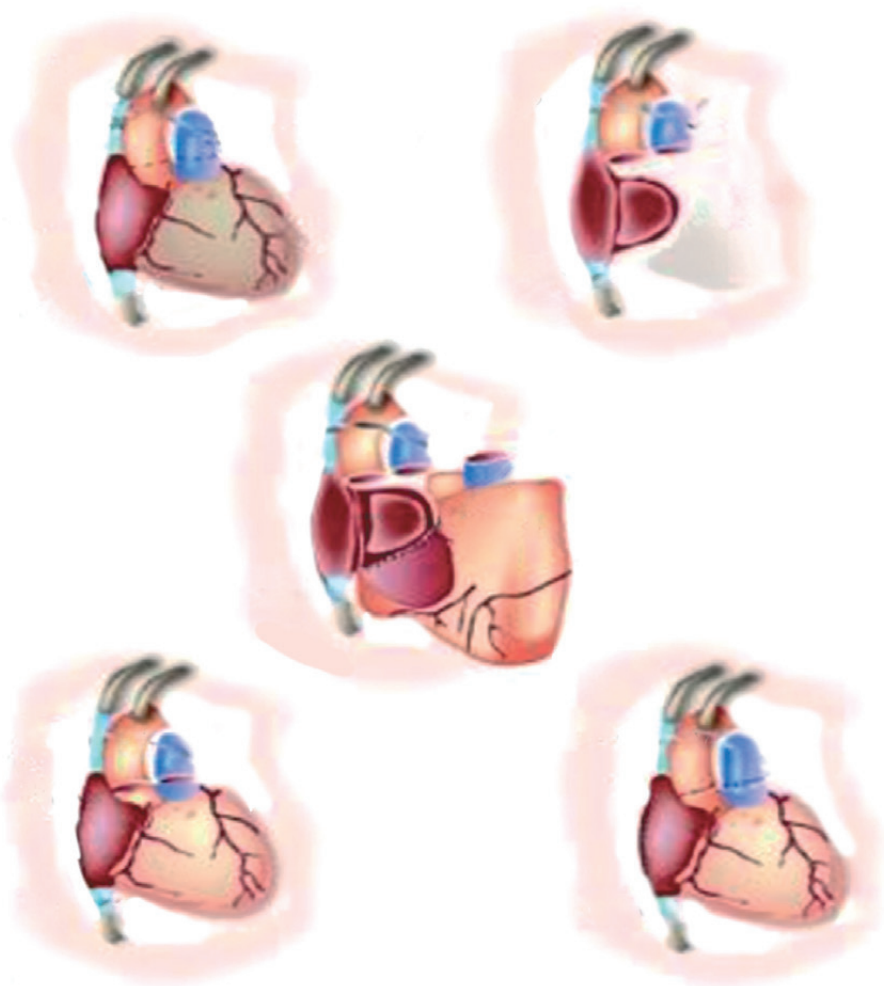


Figura 4.33. Transplantul de cord (principiu) [64]

Tabelul 4.26. Transplantul* cardiac: indicații și contraindicații [2, 53]

Indicații:
• IC avansată • Nici o altă opțiune terapeutică, cu excepția LVAD și BTT
Contraindicații:
• Infecții active • Boală periferică arterială sau cerebrovasculară severă • Hipertensiune pulmonară ireversibilă farmacologică (LVAD ar trebui luată în considerare pentru inversarea rezistenței vasculare pulmonare crescute cu reevaluări succesive pentru stabilizarea pacientului candidat pentru TC)

- Neoplasme cu prognostic rezervat (colaborarea cu oncologul pentru stratificarea riscului de evoluție a tumorii sau a recurenței în cazul utilizării medicației imunosupresoare)
- Disfuncție hepatică ireversibilă (ciroză) sau disfuncție renală ireversibilă (de exemplu, clearanceul creatininei $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Poate fi luat în considerare transplantul combinat inimă-ficat sau inimă-rinichi
- Boală sistemică cu afectare multiorganică
- Alte comorbidități severe cu prognostic rezervat
- IMC pretransplant $> 35 \text{ kg/m}^2$ (se recomandă scăderea ponderală până la un IMC $< 35 \text{ kg/m}^2$)
- Consumul actual de alcool sau de droguri
- Instabilitate psihologică care pune în pericol monitorizarea adecvată și regimul terapeutic intens după transplantul cardiac
- Suportul social insuficient pentru a asigura îngrijirea adecvată în ambulator.

*Notă: IMC – indicele de masă corporală; BTT – cale către transplant; IC – insuficiență cardiacă; LVAD – dispozitiv de asistență ventriculară stângă; *nu este disponibil în Republica Moldova.*

4.11. Management, prognostic, perspective pe viitor a pacienților cu insuficiență cardiacă acută la externare

Evoluția naturală a ICA s-a îmbunătățit considerabil în urma utilizării pe scară largă a terapiei de reperfuzie și a SCM. Există mai multe etape de tratament a ICA ce se intercalează, se completează și se suprapun, managementul pacientului cu ICA fiind unul complex, în care este dificil de imaginat o schemă generală, tratamentul necesitând adaptare permanentă în funcție de situația hemodinamică a pacientului. Aceste etape includ: prezența instalării ȘC, managementul prespital, resuscitarea, suportul ventilator și intervențiile farmacologice, suportul ventilator, suportul hemodinamic mecanic-IAPB, dispozitivele de asistare uni- sau biventriculare, revascularizarea percutană sau chirurgicală, terapia trombolitică, corecția chirurgicală/intervențională a defectelor mecanice și transferul pacienților în centrele terțiare înalt specializate. Practic, în ȘC există trei ținte de tratament care teoretic pot întrerupe cascada fiziopatogenică ce determină starea de șoc:

- sistemul circulator: suportul terapeutic circulator eficient determină creșterea TAM, evidențiată prin majorarea perfuziei renale și scăderea lactatului seric;
- cordul: suportul ventricular farmacologic sau mecanic duce la scăderea volumului și a presiunii VS, ce se pune în evidență prin scăderea presiunii de inclavare a capilarului pulmonar;
- perfuzia coronariană: creșterea presiunii de perfuzie transmiodică se evidențiază prin rezoluția modificărilor ECG și scăderea nivelurilor de CK-MB [60].

Pacienții cu ICA pe toată durata spitalizării sunt educați, accentul fiind pus pe respectarea aportului de sare și de lichide, pe monitorizarea zilnică a greutății corporale și pe tratamentul medicamentos (*Tabelul 4.27*). Totuși, o mare parte a pacienților cu ICA se externează fără sau cu o scădere minimă în greutate și, mai important, cu persistența congestiei. Congestia persistentă la externare este asociată cu un risc crescut de reinternare și de mortalitate (30-50% dintre pacienții externați cu diagnosticul IC sunt reinternati în următoarele trei-șase luni).

Tratamentul, incluzând doza de diuretic, trebuie să fie astfel optimizat pentru a menține pacientul necongestiv. Pentru pacienții internați pentru ICA decompensată, terapia medicamentoasă optimă trebuie continuată, exceptând posibilitatea reducerii dozelor sau oprirea terapiei în cazul instabilității hemodinamice (hipotensiune simptomatică), a disfuncției renale sau a hiperpotasemiei. O dată ce s-a obținut stabilizarea hemodinamică cu terapia i/v, tratamentul trebuie optimizat înainte de externare.

Tabelul 4.27. Recomandări pentru evaluarea la etapa de externare și de supraveghere imediat după externare a pacienților internați cu ICA [8]

Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
Se recomandă ca pacienții internați pentru IC să fie evaluați cu atenție pentru a exclude semnele persistente de congestie înainte de externare și pentru a optimiza tratamentul oral.	I	C
Se recomandă ca înainte de externare să fie inițiată administrarea tratamentului medical oral bazat pe dovezi al IC.	I	C
Se recomandă o vizită de control peste 1-2 săptămâni după externare pentru a evalua semnele de congestie, toleranța la medicamente și pentru a începe și/sau a mări dozele medicamentelor terapiei bazate pe dovezi.	I	C
Administrarea carboximaltozei ferice trebuie luată în considerare pentru tratamentul deficitului de fier, definit atunci când: feritina serică <100 ng/mL sau feritina serică este 100-299 ng/mL cu TSAT < 20%, pentru a îmbunătăți simptomele și pentru a reduce rata de re-internări.	IIa	B
Notă: ^a – clasa de recomandări; ^b – nivelul de evidență. IC – insuficiența cardiacă; TSAT – saturația transferinei.		

Optimizarea tratamentului insuficienței cardiace acute are trei scopuri importante: eliminarea congestiei, tratamentul comorbidităților care au impact asupra evoluției după externare și reînceperea terapiei medicamentoase optime cu beneficiu pentru evoluția ulterioară a ICA.

Dozele pot fi crescute înainte de externare și/sau precoce după externare. Deși există numeroase motive pentru respitalizare, cele mai frecvente sunt neîndeplinirea criteriilor pentru externare. Acestea ar trebui să includă stabilitatea cel puțin 24 ore a echilibrului hidric, a presiunii sangvine și a funcției renale sub tratament cu regimul terapeutic oral planificat pentru utilizare la domiciliu.

Prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă acută. În ciuda numeroaselor progrese recente în ceea ce privește evaluarea și tratamentul IC, dezvoltarea IC simptomatice încă se asociază cu un prognostic rezervat. Deși prognosticul individual este dificil de prezis, mortalitatea anuală la pacienții cu simptome în repaus (clasă IV NYHA) este de 30-70%, iar la pacienții cu simptome apărute la un nivel moderat al activității (clasă II NYHA) este de 5-10%.

La externare, managementul bolnavului cu IC trebuie continuat cu instrucțiunile speciale. Pacientul se va afla în centrul cercului interior și poate primi servicii ambulator, inclusiv monitorizare și îngrijire la domiciliu, servicii suplimentare precum diete, asistență socială și farmacie. Alte servicii, inclusiv kinetoterapie și reabilitare cardiacă, pot fi utilizate în funcție de necesități (*Figura 4.34*) [65]. Educația alimentară; supravegherea medicului de familie pentru evaluarea posibilelor interacțiuni dăunătoare între diferite medicamente, pentru sugerarea de alternative la medicamentele moderne (cum ar fi inhibitorii co-transportorului de sodiu-glucoză-2 la pacienții cu IC și cu diabet zaharat); ruda sau un asistent social este esențial pentru a ajuta pacientul și furnizorul să navigheze prin multitudinea de bariere financiare și logistice pentru a oferi opțiuni mai bune pentru sănătatea medicală, mintală și financiară a pacientului cu ICA.



Figura 4.34. Un model de îngrijire a pacientului cu IC

Prognosticul ICA depinde de patru parametri: caracteristicile clinice la internare, substratul cardiovascular, comorbiditățile noncardiace și terapiile instituite.

Studiile în care au fost înrolați pacienți din comunitate au arătat că decesul survine în 30-40% din cazuri în primul an de la diagnosticare și în 60 -70% din cazuri în 5 ani, predominant din cauza agravării IC sau a unui eveniment acut (de obicei aritmie ventriculară).

Rata de respitalizare: [6] 20% în primele 30 zile, 30% – la 60-90 zile, 43,9% – în primul an.

Mortalitatea intraspitalicească variază de la 3,8-7,7% până la 20% la cei ce asociază funcție renală alterată, TA↓, vârsta >75 de ani, iar rata mortalității post-externare atinge la 60-90 zile ~ 5-15%, iar la 1 an ~ 17,4%.

Prognosticul ȘC este condiționat de mai mulți factori: starea de bază care precipită evoluția în ȘC, FR deținuți de pacient, severitatea tulburărilor hemodinamice și apariția complicațiilor în timpul tratamentului ȘC. Pentru a evalua gravitatea evoluției și prognosticului pacienților cu ȘC, se ia în considerare faptul că ȘC se dezvoltă la 8% dintre pacienții spitalizați cu STEMI, cu o rată a mortalității de 50-60% în decurs de 30 zile și are un prognostic nefavorabil, în special la vârstnici [62, 66].

În studiul GUSTO 1 au fost identificate următoarele corelații cu mortalitatea mai mare în rândul pacienților cu ȘC: vârsta înaintată, prezența IMA anterior, semne de hipoperfuzie, inclusiv pielea rece și transpirată, statusul mental alterat și oliguria [67].

ȘC este asociat cu leziuni mai severe ale arterelor coronariene, 53% dintre pacienții din studiul *SHOCK* suferind de boală arterială coronariană cu afectare tricornariană și 16% cu afectarea predominantă a arterei coronariene stângi [68].

Rata mortalității în ȘC este semnificativ mai mare atunci când leziunea vinovată este localizată în artera coronariană principală stângă sau în grefa venei safene, comparativ cu cele cu leziuni situate în artera circumflexă, descendentă anterioară stângă sau cu cele din artera coronariană dreaptă [69, 70]. Printre cauzele ȘC post IMA, ruptura de sept ventricular are o rată de mortalitate ridicată (87,3%) [71]. Prognosticul este dictat de suprafața de miocard afectată și de capacitatea de reperfuzie ischemică a miocardului: cu cât ischemia este restabilită mai prompt, cu atât șansele sunt mai benefice și rata de deces mai mică [2].

Predictorii EcoCG benefici pentru o rată scăzută a mortalității la pacienții cu ȘC sunt considerați FEVS păstrată și regurgitări mitrale minore. Conform literaturii contemporane, singura modalitate de a preveni ȘC și de a îmbunătăți prognosticul, este terapia precoce de revascularizare, în special prin PCI, care a arătat o îmbunătățire globală a indicatorilor ecocardiografici [2, 72, 73].

BIBLIOGRAFIE

1. BELÎI, A. Insuficiența cardiacă acută, [https:// anesteziologie.1.usmf.md, sites](https://anesteziologie.1.usmf.md/sites), 2018.04.
2. MCDONAGH, TA., Marco, M., Adamo M., ș.a. (Ghidul ESC 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cornice. In: *Romanian Journal of Cardiology*, Vol. 32, 2022.
3. MAURO, C., CHIANESE, S., COCCHIA, R., et al. Acute Heart Failure: Diagnostic–Therapeutic Pathways and Preventive Strategies – A Real-World Clinician’s Guide. In: *Clin. Med.* 2023, 12, p. 846.
4. CHIONCEL, O., JOHN PARISSIS, J., MEBAZAA, A., et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. In: *European Journal of Heart Failure* (2020) 22, pp.1315-1341.
5. NIEMINEN, MS., BRUTSAERT, D., DICKSTEIN, K., et al. In: EuroHeart. Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart.* 2006 nov; 27(22): pp. 2725-2236. doi:10: 1093/eurheartj/ehl193. Epub 2006 Sep 25.
6. HEIDENREICH, PA., BOZKURT, B., AGUILAR, D., et al. Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. In: *Circulation.* mai, 2022; 145: e895–e1032.
7. BIVOL, E., SASU, B., GRIB, L. Determinarea valorii prognostice a markerilor de afectare renală în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție intermediară sau redusă. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2020, nr. 1(65), pp. 289-292. ISSN 1857-0011.
8. VATAMAN, E., LÎȘÎI, D., PRISCU, O., ș.a. Insuficiența cardiacă cronică și acută la adult. Protocol clinic național (ediția V). PCN-82, ordinul MS nr.156 din 03.03.2023.
9. FILIMON, S., GRIB, L., GREJDIERU, A., et al. Tromboembolism pulmonar acut după infecție cu SARS-CoV-2. In: *Revista Română de Cardiologie (suplement). Culegere de rezumate științifice ale celui de al 60-lea Congres Național de Cardiologie*, 22-25 septembrie, București, 2021, pp. 132-133.
10. CAPROȘ, N., MATCOVSCHI, S., SÎRBU, I., et al. Particularitățile clinico-imagistice ale insuficienței cardiace asociate cu afectarea neoplazică a pericardului. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2020; 65 (1); pp. 246-249. ISSN 2345-1467.
11. RAFFAELLO, WM., JOSHUA HENRINA, J., HUANG, I., et al. Clinical Characteristics of De Novo Heart Failure and Acute Decompensated Chronic Heart Failure: Are They Distinctive Phenotypes That Contribute to Different Outcomes?. In: *Card Fail Rev.* 2021 Mar; 7: e02. Published online 2021 Feb 19. doi: 10.15420/cfr.2020.20.
12. ABABEI, MS. Teză de doctorat. Valoarea biomarkerilor în determinarea diagnosticului, tratamentului și evoluției bolnavilor cu insuficiență cardiacă internați în spital, 2017. București, România.
13. ÇAVUŞOĞLU, DUY., EREN,M., KARAÜZÜM, K., et al. Diagnosis and management of acute heart failure. In: *Cardiol.* 2016 nov; 15(11): pp. 860-889.
14. http://suportcursonline.umfcv.ro/CursuriOnline/Medicina/AN%204/MEDICINA%20INTERNNA%20%20CARDIOLOGIE/Curs_2_Medicina%20interna%20%20Cardiologie_Anul_IV_Seria_A_B.pdf

15. CHIONCEL O., A. MEBAZAA A., VELI-HARJOLA P., et all. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. In: *European Journal of Heart Failure* (2017) 19, pp. 1242-1254.
16. GALINDO DE MELLO, B.H., OLIVEIRA, G.B., RAMOS, R.F. Validation of the Killip-Kimball Classification and Late Mortality after Acute Myocardial Infarction. In: *Arq Bras Cardiol.*, 2014. 103(2), pp. 107-117.
17. STEVENSON LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. In: *Eur J Heart Fail*, 1999; 1: pp. 251-257.
18. DOROBANȚU M. În: *Urgențe medicale*. Editura Medicală, București. 2017, p. 1325.
19. LEIRO, MGC, MARTÍN, MJP. Management of Advanced or Refractory Heart Failure. In: *Revista española de cardiología*. Vol. 57. Problema 9, 2004, pp. 869-883.
20. FORRESTER, JS., G A DIAMOND, GA., SWAN, HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. In: *Cardiol*, 1977, feb;39(2): pp.137-145. doi: 10.1016/s0002-9149(77)80182-3.
21. PREOTU-CIMPOEȘU, D. C. (coordonator). În: *Protocoloale și ghiduri actuale în Medicina de Urgență*. II. 3. Șocul cardiogen. Editura Gr. T. Popa. UMF Iași. 2011. pp. 129-139.
22. *Diagnosticul Diferențial în Medicină Internă* (sub red. Matcovschi S., Eremciuc S.). Chișinău, 2023, „Print-Caro”, 483 p. ISBN 978-9975-175-13-5.
23. CAȘCAVAL, V., FETCO-MEREUȚĂ, D., GRIB, L., et al. Comparația parametrilor stresului oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară în dependență de severitatea insuficienței cardiace. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022; 2022, vol. 29(3), anexa 1, p. 171. ISSN 2345-1467.
24. CAO, Z, YUQING JIA, Y., ZHU, B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. In: *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20 (8).
25. SILBERNAGL, S., LANG, F. *Color Atlas of Pathophysiology* 2nd Edition. Thieme; 3rd edition, february 16, 2020. <https://online.fliphtml5.com/lluxx/ctgz/#p=2>.
26. PERNY, J., KIMMOUN, A., PEREZ, P. et al. Evaluation of cardiac function index as measured by transpulmonary thermodilution as an indicator of left ventricular ejection fraction in cardiogenic shock. Hindawi Publishing Corporation. In: *Biomed Res Int*. 2014, art. 598029:7.
27. MIOC, A., SĂVOIU, G. *Anatomic-fiziologic-fiziopatologie*. Editura “Victor Babeș”, Timișoara 2021.
28. BUNU, C. *Debitul Cardiac Circulația Coronariană*. Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara Disciplina de Fiziologie.
29. KOEPPEN. BM, BRUCE A. STANTON, BA. *Berne Levy Physiology*. Mosby; 6th edition (January 4, 2010).
30. MATCOVSCHI, S., MUNTEANU, A., DUMITRAS, T., et al. Mezoteliomul pericardial la vârstnic: caz clinic și revista literaturii. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2019, vol. 21(4), pp. 60-68. ISSN 2345-1467.
31. GUTU-BAHOV, C., DUMITRAS, T., COJOCARU, V., et al. Levosimendan infusion in acute heart failure due to myocardial infarction. In: *Intensive Care Medicine*. 2013; 39: S245.
32. HENRY, T., TOMEY, M., TAMIS-HOLLAND, J. et al. Invasive Management of Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. In: *Circulation*. 2021. 143, pp. 815-829.

33. LUNG, R., DI SANTO, P., MATHEW, R. et al. Implications of Myocardial Infarction on Management and Outcome in Cardiogenic Shock. In: JAHHA. 2021, 10: e021570.
34. HOCHMAN, J., BULLER, CH., SLEEPER, L. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction – etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. In: Journal of the American College of Cardiology. 2000, 36(3), pp.1063-1070.
35. THIELE, H., ZEYMER, U., NEUMANN, F.J, FERENC M. et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. In: N Engl J Med. 2012, 367, pp. 1287-1296.
36. BAUER, T., ZEYMER, U., HOCHADEL, M., et al. Use and Outcomes of Multivessel Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock (from the EHS-PCI Registry). In: The American Journal of Cardiology. vol. 109, Issue 7, 1 April 2012, pp. 941-946. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S00029149110343>.
37. PONIKOWSKI, P., VOORS, A., ANKER, S. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) In: Eur Heart J, 37 (27), 2016, pp. 2129-2200.
38. LEE, J.M., RHEE, T. M., HAHN, J.Y. et al. Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with ST segment elevation myocardial infarction with cardiogenic shock. In: J Am Coll Cardiol. 2018. 71, pp. 844-856.
39. REYNOLDS, H. R., ANAND, S. K., FOX, J. M. Restrictive physiology shock: Observations from echocardiography. In: Am Heart J. 2006, 151, pp. 890-905.
40. COJOCARU D., COJOCARU V., CUȘNIR O. ș. a. Carența energetică la pacienții cu sindrom de disfuncție multiplă de organe cauzată de dereglările în cascada metabolismului oxigenului. În: J Buletin Medical, 2017, nr. 3, p. 270.
41. BARAN, D., GRINES, C., BAILEY, S. et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. In: Catheterization & Cardiovascular Interventions. 2019. 94 (1), pp. 29-37.
42. GÎRBU, L., teza „Optimizarea diagnosticului precoce al șocului cardiogen prin monitorizarea minim invazivă a hemodinamicii”, 2023.
43. BENDJELID, K., MARX, G., KIEFER, N. et al. Performance of a new pulse contour method for continuous cardiac output monitoring: validation in critically ill patients. In: Br J. Anaesth. 2013. 111(4), pp. 573-579.
44. LEVY, B., BASTIEN, O., BENDJELID, K. et al. Expert’s recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock. In: Ann Intensive Care, 2015, 5, p. 52.
45. PEREL A., SAUGEL B., TEBOUL J. et al. The effects of advanced monitoring on hemodynamic management in critically ill patients: a pre and post questionnaire study. In: J. Clin Monit Comput. 2016; 30 (5), pp. 511-518.
46. CHEW, M., IHRMAN, L., DURING, J. et al. Extravascular lung water index improves the diagnostic accuracy of lung injury in patients with shock. In: Crit. Care. 2012.16 (1): R1.
47. SAUGEL, B., HUBER, W., NIERHAUS, A. et al. Advanced Hemodynamic Management in Patients with Septic Shock. In: Biomed Res Int. 2016. 2016, 8268569.
48. CECCONI, M., DE BACKER, D., ANTONELLI, M. et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. In: Intensive Care Med. 2014. 40 (12), pp. 1795-815.
49. MONNET, X., TEBOUL, J. Minimally invasive monitoring. In: Crit. Care Clin. 2015. 31(1), pp. 25-42.

50. GÎRBU, L. Monitorizarea minim invazivă a hemodinamicii la pacienții cu șoc cardiogen: sinteză narativă de literatură. În: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2018, nr. 4(17), pp. 67-76. ISSN 2345-1467.
51. MAQUET Holding B.V. Pulsion Medical System. PiCCO Technology-Brochure. 2018.
52. KOVÁCS E., GYARMATHY V.A., PILECKY D. Res. In: Public Health 2021, 18(10), p. 5223.
53. CRESPO-LEIRO, MG., COSTANZO, MR., FINN GUSTAFSSON, F., et al. Heart transplantation: focus on donor recovery strategies, left ventricular assist devices, and novel therapies. In: European Heart Journal, Volume 43, Issue 23, 2022, pp. 2237-2246.
54. BUBENEK, S. Șocul cardiogen. În: Cursul Național de Ghiduri și Protocoale în ATI. 2004, pp. 150-157.
55. XIUSHUI, M.R., LENNEMAN, A., OOI, H.H. et al. Cardiogenic Shock Guidelines. Updated: Aug 06, 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/152191-guidelines>.
56. ANDREI, S., NGUYEN, M., BERTHOUD, V. et al. Evaluation of the Oxiris Membrane in Cardiogenic Shock Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation Support: Study Protocol for a Single Center, Single-Blind, Randomised Controlled Trial. In: Front Cardiovasc Med. 2021. 11 (8): 738496. doi: 10.3389/fcvm.2021.738496.
57. THIELE, H., ZEYMER, U., NEUMANN, F.J. et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. In: Lancet. 2013, 382, pp.1638-1645.
58. SCHUMANN, J., HENRICH, E.C., STROBL, H. et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. In: Cochrane Database Syst Rev. 2018, 1:CD009669.
59. De BACKER, D., BISTON, P., DEVRIENDT J. et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the treatment of Shock. In: N Engl J Med, 2010, 362, pp. 779-789.
60. TANCZOS, K., MOLNAR, Z. Pulsion Medical Systems SE PiCCO. In: Technology Literature List. Jan 2016. pp. 9-26.
61. ALFRED, S. K. Wong, SIMON, W. C. Sin, Short-term mechanical circulatory support (intra-aortic balloon pump, Impella, extracorporeal membrane oxygenation, TandemHeart: a review. Home /Vol 8, No 13 (July 14, 2020).
62. DEBRABANT, B., HALEKOH, U., SOERENSEN M. et al. STEMI, Cardiogenic Shock and mortality in patients admitted for acute angiography: associations and predictions from plasma proteome data. In: SHOCK, 2021, v. 55(1), pp. 41-47.
63. FELIX, S.E.A., JONGE, N., CALISKAN, K., et al. The role of long-term mechanical circulatory support in patients with advanced heart failure. In: Neth Heart J. 2020 Aug; 28 (Suppl 1). pp:115-121.
64. ROTHER, A L., CHARLES, D. C. „Anesthetic Management for Cardiac Transplantation.” In: A Practical Approach to Cardiac Anesthesia, 3rd edition, edited by Frederick A. Hensley, Donald E. Martin, and Glenn P. Gravlee. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
65. HALATCHEV, IG, MCDONALD, JR, WU, Wen-Chin. A patient-centred, comprehensive model for the care for heart failure: the 360° heart failure centre. In: Open Heart. 2020;7(2): e001221. doi: 10.1136/openhrt-2019-001221.
66. SCHOLZ, K., MAIER, S.K., MAIER, L.S. et al. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German perspective, multicentre FITT-STEMI trial. In: Eur Heart J. 2018, 39, pp. 1065-1074.

67. DEEPAK, A. Predictors of Outcomes in Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. In: *Cardiol Rev.* 2018, 26 (5), pp. 255-266.
68. DE LUCA, L., OLIVARI, Z., FARINA, A. et al. Temporal trends in the epidemiology, management, and outcome of patients with cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes: management changes in cardiogenic shock. In: *Eur J Heart Fail.* 2015, 17, pp. 1124-1132.
69. FANG, M., CAO, H., WANG, Z. Levosimendan in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: a meta-analysis. In: *Med Int.* 2018, 42, pp. 409-415.
70. HARJOLA, VP, LASSUS, J., SIONIS, A. et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. In: *Europ. J. of Heart Failure*, 2015, 17, pp. 501-509.
71. JOSIASSEN, J., HELGESTAD, O.K., MOLLER, J.E. Cardiogenic shock due to predominantly right ventricular failure complicating acute myocardial infarction. In: *Eur Heart J. Acute Cardiovascular Care*, 2021, 10(1), pp. 33-39.
72. NAUTA, J.F., HUMMEL, Y.M., VAN DER MEER, P. et al. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction. In: *Eur J Heart Fail.* 2018, 20, pp. 1303-1311.
73. GÎRBU, L., PÎRGARI, B., CAZACU, Gh. ș.a. Tratatamentul trombolitic cu Rapilysin la pacienții cu infarct miocardic acut. În: *Culegerea de lucrări al Primului Congres internațional al Societății Anesteziologie-Reanimatologie din Republica Moldova. Chișinău, 26-30 august 2007*, pp. 215-217.

Capitolul 5. MOARTEA SUBITĂ ȘI RESUSCITAREA CARDIORESPIRATORIE

*Livi Grib, Valeriu Cuciuc, Andrei Grib, Lucia Gîrbu,
Alexandra Grejdieru, Romeo Grăjdieru, Elena Samohvalov,
Lucia Mazur-Nicorici, Silvia Filimon*

5.1. Incidența. Definiție

Bolile cardiovasculare constituie principala cauză de deces subit. Anual, în Statele Unite ale Americii, sunt aproximativ 300 000 de cazuri de moarte subită cardiacă (MSC). Pentru populația Europei, în totalitate de aproximativ 730 de milioane, incidența MSC variază între 500 000 și 600 000 de cazuri pe an. Profilaxia primară include identificarea și tratarea factorilor de risc cardiovasculari și prevenirea manifestării clinice a bolii coronariene. Strategiile de prevenire a MSC au ca scop determinarea grupurilor sau indivizilor cu risc sporit, de exemplu, atleții de performanță. Principala grupă-țintă include pacienți cu funcția ventriculului stâng redusă, în special după infarct miocardic. Acești pacienți, precum și cei cu cardiomiopatie nonischemică și cu insuficiență cardiacă, pot beneficia de implantarea unui defibrilator. Nu există tratament farmacologic profilactic, decât tratarea patologiei de bază.

MSC este consecința directă a stopului cardiac ce poate fi reversibil, dacă se intervine prompt. Din punct de vedere cronologic, termenul „moarte subită” este definit ca: decesul natural din cauze cardiace manifestat prin pierderea bruscă a conștiinței în decurs de o oră de la debutul simptomelor. O excepție constituie decesul fără martori, în această situație anatomopatologii pot extinde perioada de timp la 24 de ore după ce victima a fost văzută în viață și într-o stare clinică stabilă. Datorită intervențiilor comunitare rapide, victima poate rămâne biologic în viață pentru zile sau săptămâni după stopul cardiac care a determinat leziuni ireversibile ale sistemului nervos central.

Conform altei definiții, MSC este moartea neașteptată, în decurs de o oră de la debutul simptomelor, care poate fi evitată prin intervenții medicale. Aceste definiții pun ca problemă durata simptomelor, iar pe de altă parte cauza, care nu întotdeauna este cardiacă. Conform unui studiu recent, doar 116 din 323 de pacienți au avut debutul simptomelor cu o oră înainte de deces, restul pacienților aveau acuze, conform martorilor oculari, până la 10 ore înaintea evenimentului.

Din cauza definirii MSC în mod diferit, după diferite surse, este dificil și aproape imposibil efectuarea studiilor la acest subiect. Aceasta este una din cauzele dificultății estimării incidenței MSC.

Tabelul 5.1. Distincția între moarte, stop cardiac și colaps cardiovascular

TERMEN	DEFINIȚIE	EXCEPȚII, DISCUȚII
Moarte	Oprirea ireversibilă a tuturor funcțiilor biologice	Niciuna
Stop cardiac	Oprirea brutală a funcției de pompă a inimii, reversibilă prin intervenție promptă, dar care conduce, în absența acesteia, la exitus	Rareori reversibilitate spontană; posibile intervenții reușite legate de mecanismul stopului și de starea clinică
Colaps cardiovascular	O pierdere subită a fluxului sangvin efectiv din cauza factorilor cardiaci și/ sau vasculari periferici, care poate fi spontan reversibilă (de ex., sincopa vasodepresoare) sau doar prin intervenții (de ex., stopul cardiac)	Termen nespecific, care include stopul cardiac și consecințele sale și, de asemenea, incidente care, caracteristic, sunt spontan reversibile

Moartea, din punct de vedere biologic, medicolegal și literar, este un eveniment absolut și ireversibil. În prezent, definiția acceptată a MSC este moartea naturală generată de cauze cardiace, manifestată prin pierderea subită a conștiinței în decurs de o oră de la debutul simptomelor acute, la un individ care poate avea antecedente de boală cardiacă, dar la care momentul și felul morții sunt neașteptate. Când moartea biologică a victimei stopului cardiac este întârziată datorită intervențiilor, evenimentul fiziopatologic relevant rămâne stopul cardiac subit și neașteptat, care duce finalmente la exitus, chiar dacă este întârziat prin metode artificiale. Astfel, terminologia folosită trebuie să reflecte faptul că evenimentul-cheie a fost stopul cardiac și că moartea a fost rezultatul consecințelor sale întârziate.

Conform ghidului Societății Europene de Cardiologie (ESC), deosebim:

- *Stopul cardiac subit (SCS)* – încetarea subită a activității cardiace normale cu colaps hemodinamic.
- *Moarte subită cardiacă (MSC)* – moarte naturală subită presupusă a fi de cauză cardiacă, care se produce în decurs de o oră de la debutul simptomelor în cazurile cu martor, și în decurs de 24 de ore de la ultima apariție în viață în cazurile fără martori. MSC în cazurile de la autopsie este definită ca moarte naturală neașteptată de cauză necunoscută sau cardiacă.
- *Moarte subită neexplicată* – moarte subită neexplicată a unei persoane cu vârsta de peste 1 an.
- *Sindromul morții subite infantile (SMSI)* – moartea subită neexplicată ce are loc la o persoană cu vârsta sub 1 an cu evaluare patologică și toxicologică negative și examinare criminalistică negativă a circumstanțelor decesului.
- *Sindromul morții subite aritmice (SMSA)* – moartea subită neexplicată ce are loc la o persoană cu vârsta de peste 1 an cu evaluare patologică și toxicologică negative. Sinonim cu „moartea subită neexplicată cu autopsie negativă”.

5.2. Epidemiologia morții subite cardiace

Studiile epidemiologice au identificat populații cu risc crescut pentru MSC. În plus, o serie de date patologice aduc informații despre anomalii structurale preexistente la victimele MSC și studii clinice/fiziologice au început să identifice un grup de factori funcționali tranzitori, care pot transforma o anomalie structurală de durată, stabilă clinic, într-una instabilă clinic.

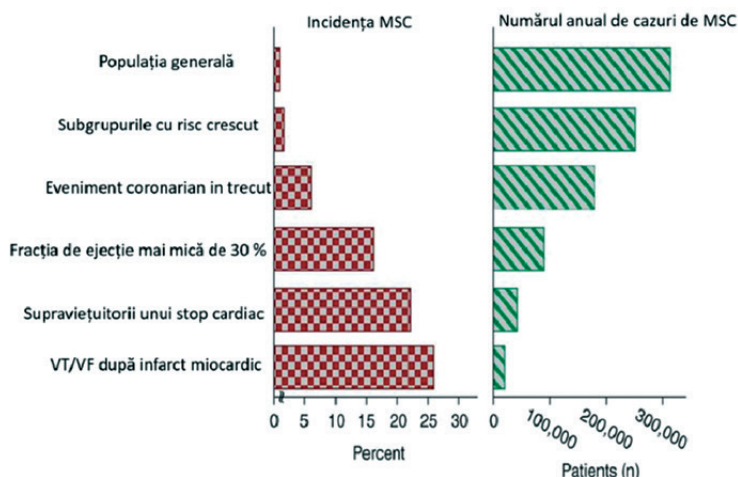


Figura 5.1. MSC în subgrupe de populație. Sursa: Harrison's Internal Medicine 20th

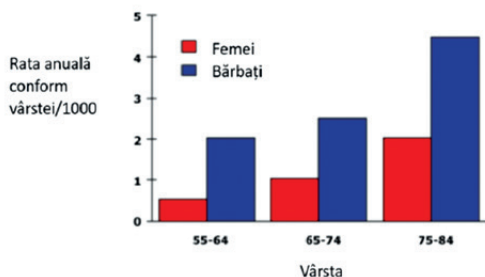


Figura 5.2. Incidența MSC la femeii/bărbați

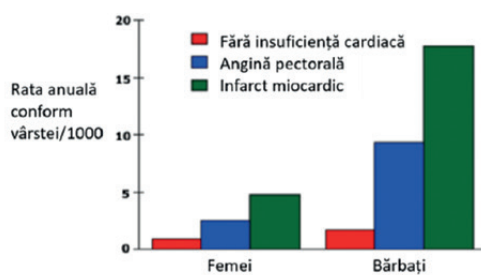


Figura 5.3. Riscul MSC și corelația cu boala coronariană

Sursa: Overview of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death. UpToDate 2022

Incidența morții subite cardiace

MSC este responsabilă de 50% dintre toate decesele cardiovasculare, până la 50% reprezentând prima manifestare a afecțiunii cardiace. În mod ideal, cazurile suspectate de MSC ar trebui identificate din surse multiple și supuse autopsiei pentru a exclude cu certitudine cauzele noncardiace de moarte subită (MS).

Incidența MSC crește în mod considerabil cu vârsta. Cu o incidență foarte mică în perioada de sugar și de copilărie (1 la 100 000 persoane-ani), la persoanele de vârstă mijlocie (în decadele cinci și șase de viață), incidența este de aproximativ 50 la 100 000 persoane-ani. În a opta decadă de viață atinge o incidență anuală de cel puțin 200 la 100 000 de persoane-ani. La orice vârstă, bărbații au rate mai crescute de MSC comparativ cu femeile, chiar și după ajustarea factorilor de risc ai bolii arteriale coronariene (BAC). Profilul etnic de asemenea se pare că are efecte largi. Este estimat că 10–20% dintre toate decesele din Europa sunt MSC. Aproximativ 300 000 de persoane din Europa prezintă stop cardiac extraspitalicesc (SCES) tratat de către sistemul medical de urgență anual.

În lumea vestică, epidemiologia MSC este strâns relaționată de BCI, responsabilă de până la 75-80% din cazurile de MSC. În timp ce prevalența BCI nu a scăzut, s-a constatat un declin semnificativ în mortalitatea cauzată de BCI. Raportările arată că incidența MSC este în scădere, dar riscul de MSC ca proporție a totalității deceselor cardiovasculare se poate să fi crescut.

Deși activitatea fizică regulată este benefică pentru sănătatea cardiovasculară, sportul, mai ales când este practicat în mod viguros, s-a dovedit a fi asociat cu MSC în timpul sau imediat după efortul fizic în cadrul populațiilor selectate. Raportările au sugerat că majoritatea MSC legate de sport au loc mai degrabă într-un cadru recreațional decât într-unul competitiv, mai ales printre participanții de gen masculine și vârstă mijlocie, ceea ce sugerează că BCI este cea mai comună cauză subiacentă. (*Ghidul SEC, 2022*).

Incidența MSC crește cu vârsta și este mai mare în rândul bărbaților (*Figura 5.2*). Tulburările cardiace reprezintă cea mai obișnuită cauză de moarte subită. Aproximativ 70-80% din MSC sunt rezultatul bolii coronariene. Incidența morții subite atinge punctul culminant inițial între naștere și vârsta de șase luni (sindromul morții subite infantile), iar apoi scade brusc, rămânând la un nivel scăzut toată copilăria și adolescența. Incidența începe să crească la adulții tineri, atingând un al doilea vârf între 45 și 75 de ani. Mai mult, înaintarea în vârstă este un factor de risc important pentru moartea subită din cauze cardiace și proporția de boli cardiace, dintre toate tipurile de morți subite naturale, crește dramatic cu înaintarea în vârstă. De la un an până la 13 ani, doar unul din cinci decese subite naturale are cauze cardiace. Între 14 și 21 de ani, proporția crește până la 30% și apoi până la 88% la persoanele de vârstă medie și vârstnici.

Bărbații și femeile tinere și de vârstă medie au susceptibilitate diferită față de MSC, dar diferențierea pe genuri dispare o dată cu avansarea în vârstă. Raportul total bărbați/femei este aproximativ de 4:1, dar în grupul 45-64 de ani, MSC la bărbați crește și proporția este aproape de 7:1. Acest procent scade la aproximativ 2:1 între 65 și 74 de ani.

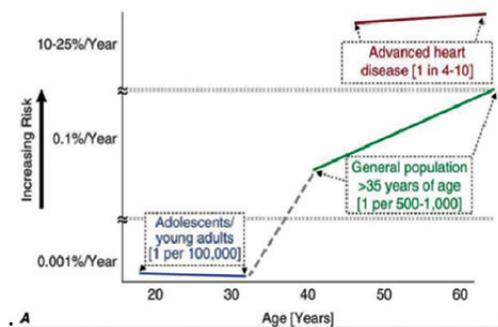


Figura 5.4. Corelația dintre riscul de MSC și vârstă.

Sursa: Cardiovascular collapse, cardiac arrest, and sudden cardiac death.

Harrison's Cardiovascular Medicine 2 ed.

5.3. Cauzele morții subite cardiace

Bolile cardiace asociate MSC variază în funcție de vârsta persoanei. La tineri există o predominanță a bolilor primare electrice și a cardiomiopatiilor, precum și a miocarditei și a anomaliilor coronariene. Însă jumătate din cazurile de MSC din cursul decadelor a patra de viață sunt în legătură cu BCI, în special legate de sindromul coronarian acut (SCA).

La populațiile mai în vârstă predomină bolile structurale cronice (BCI, fie prin evenimente acute coronariene sau stenoze coronariene cronice, boli cardiace valvulare și insuficiență cardiacă), în timp ce bolile electrice potențial moștenite sau bolile structurale nonischemice pot cauza mai mult de 50% dintre MSC la persoanele cu vârsta sub 50 de ani.

Distribuția pe vârstă la prezentarea cu aritmii ventriculare și moarte subită cardiacă, subtipurile aritmiei dominante, factorii declanșatori, factorii genetici și genul asociat cu riscul crescut de aritmii ventriculare în bolile cardiace structurale și electrice primare selectate sunt prezentate în Figura 5.5.

Factorii ereditari contribuie la creșterea riscului pentru MCS, dar într-o manieră nespecifică, reprezentând expresia predispoziției ereditare la boala cardiacă coronariană. Excepționând câteva sindroame specifice, ca hiperlipoproteinemiiile genetice, sindromul intervalului QT prelungit congenital și un număr de sindroame miopatie și displazice, nu există factori de risc ereditari specifici pentru MCS.

În Tabelul 5.2 sunt prezentate categoriile majore de cauze structurale și factorii funcționali ce contribuie la sindromul MCS. *Sursa: Harrison's Internal Medicine 14th.*

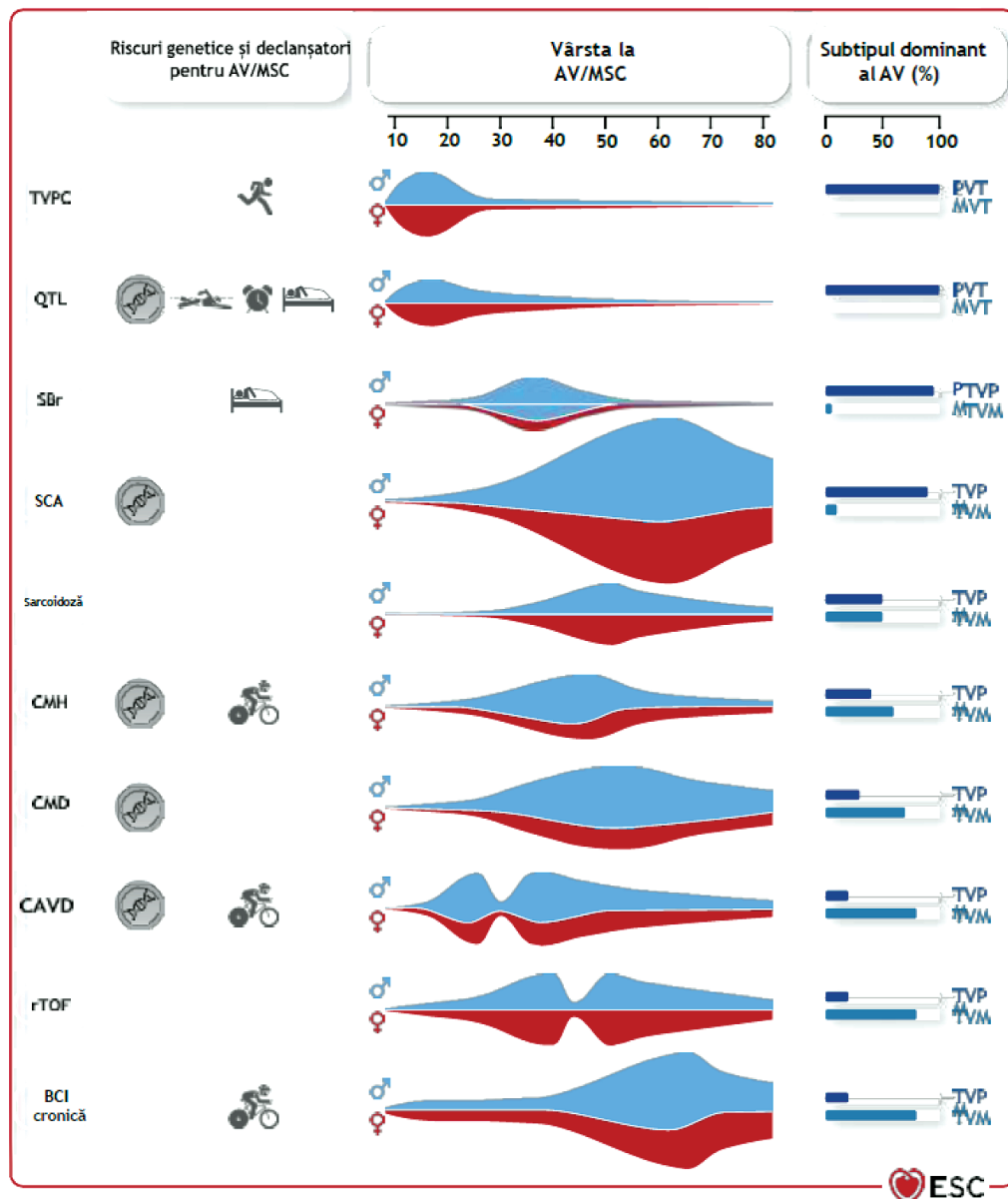


Figura 5.5. Riscuri genetice pentru AV/MS, declanșatori tipici pentru AV/MS, vârsta la prezentare cu AV/MS, predominanța genului și AV tipică (TVP/FV vs. TVM) în diferite patologii asociate cu AV/MS

Tabelul 5.2. Categoriile majore de cauze structurale și factorii funcționali ce contribuie la sindromul MCS

CAUZE STRUCTURALE	FACTORI FUNCȚIONALI ASOCIAȚI
I. Boli cardiace coronariene A. Anomalii coronariene 1. Leziuni cronice aterosclerotice 2. Leziuni acute (active) (fisurarea plăcii, agregare plachetară, tromboză acută) 3. Anomalii anatomice ale arterelor coronare B. Infarct miocardic 1. Vindecăt 2. Acut II. Hipertrofia miocardică A. Secundară B. Cardiomiopatia hipertrofică 1. Obstructivă 2. Neobstructivă III. Cardiomiopatia dilatativă – boală musculară primară IV. Boli inflamatorii și infiltrative A. Miocardita B. Boli inflamatorii neinfecțioase C. Boli infiltrative V. Boli valvulare cardiace VI. Anomalii electrofiziologice, structurale A. Fascicule anormale în sindromul Wolff-Parkinson-White B. Boala sistemului de conducere C. Structură de canal membranal (de ex., sindromul QT lung, congenital)	I. Alterări ale fluxului sangvin coronarian A. Ischemie tranzitorie B. Reperfuzie după ischemie II. Stări cu debit cardiac scăzut A. Insuficiența cardiacă 1. Cronică 2. Acută decompensată B. Șoc III. Anomalii sistemice metabolice A. Dezechilibru electrolitic (de ex., hipopotasemie) B. Hipoxemie, acidoză IV. Perturbări neurofiziologice A. Fluctuații autonome – centrale, nervoase, umorale B. Funcția receptorilor V. Răspunsuri toxice A. Efectele proaritmice ale medicației B. Toxine cardiace (de ex., intoxicația cu cocaină, digitală) C. Interacțiuni medicamentoase

În lume, în special în Occident, boala aterosclerotică coronariană este cea mai frecventă anomalie structurală asociată cu MSC. Până la 80% din totalul MSC din Statele Unite sunt consecințe ale aterosclerozei coronariene. Cardiomiopatiile (dilatativă și hipertrofică, împreună) sunt implicate în 10-15% din cazurile de MSC, iar toți ceilalți factori etiologici cauzează doar 5-10% din aceste incidente. Ischemia tranzitorie a inimii cu cicatrici sau hipertrofiată, tulburările hemodinamice și hidroelectrolitice, fluctuațiile sistemului nervos autonom și modificările electrofiziologice tranzitorii (de exemplu, proaritmia), cauzate de medicamente și de alte substanțe chimice, au fost implicate ca mecanisme responsabile pentru tranziția de la stabilitate la instabilitate electrofiziologică. Antidepresantele

triccice pot cauza alungirea intervalului QT, amfetaminele pot cauza TV sau FV, cocaina poate provoca spasmul coronarian și aritmii fatale. Multe medicamente antiaritmice au de asemenea efect proaritmice. Chiar și preparatele antiepileptice sunt în discuție. În plus, reperfuzia spontană a miocardului ischemic, produsă prin modificări vasomotorii în vasele coronare și/sau tromboliza spontană, poate determina instabilitate electrofiziologică tranzitorie și aritmie.

Sindromul Dravet, caracterizat de epilepsie genetic determinată cu debut infantil însoțită de aritmii, poate fi cauza MSC. În cazuri rare, trigger poate fi o traumă toracică puternică – *commotio cordis*. La pacienții tineri, cauza poate fi o patologie inflamatorie. Unele virusuri EBV, CMV, herpes virus, HIV pot cauza miocardită. Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept (CAVD), o formă de cardiomiopatie genetic determinată caracterizată de îngroșarea și infiltrarea grasă a ventriculului drept, poate fi cauza MSC la tineri. Aceasta este una din cauzele majore de MSC la atleți în Italia de Nord, iar în America cauza majoră la atleți este cardiomiopatia hipertrofică.

Anomaliile canalelor celulare – sindromul Brugada, sindromul QT lung sau scurt, tahicardia ventriculară polimorfică catecolaminică – sunt dereglări electrice primare determinate genetic, ce pot provoca MSC la copii și la adolescenți. Se consideră că de obicei există un stimul adițional ce induce MSC în aceste cazuri, de exemplu, factor de mediu înconjurător, factor fizic sau emoțional, stresul, factori endogeni precum variația circadiană a presiunii sangvine, nivelul hormonal și activitatea fibrinolitica endogenă. Un grup aparte de pacienți, la care rata MSC ajunge până la 80%, este reprezentat de pacienții cu FV sau cu TV fără puls. Toate aceste condiții, plus un grup mic de cauze inexplicabile, constituie circa 20% din MSC noncoronariană.

Predicția și calcularea riscului individual

În populația generală (persoane fără boala cardiacă cunoscută), cea mai eficientă abordare pentru prevenția MSC constă în cuantificarea riscului individual de dezvoltare a BCI în baza graficelor cu scorul de risc. Multiple studii au arătat că există o predispoziție genetică de moarte subită în timpul ischemiei acute. Țelul ar fi de a identifica subgrupele, relativ mici, de risc înalt de MSC din populația generală ca prim eveniment cardiac. Recent au fost propuse modele pentru o nouă stratificare a riscului de MSC în rândul populației generale. Nu există încă date suficiente pentru a susține beneficiul programelor de screening în masă la populația generală pentru prevenția MSC.

În timp de zeci de ani, cercetătorii au prevăzut o serie largă de indicatori ai MSC, în special a celei survenite la debutul BCI, fiind propuși mai mulți markeri noninvazivi de risc (inclusiv potențiale tardive, variabilitatea alurii ventriculare, dinamica repolarizării periodice și sensibilitate baroreflexă). Totuși, în ciuda rezultatelor promițătoare ale studiilor inițiale, acești predictorii nu au influențat

încă practica clinică. La moment, doar fracția de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS) este utilizată, adesea în combinație cu clasa *New York Heart Association* (NYHA), pentru indicația de ICD ca prevenție primară în cadrul BAC cronice și a cardiomiopatiei dilatative (CMD). Scheme de stratificare a riscului și calculele succesive au fost dezvoltate pentru boli aritmogene moștenite, precum cardiomiopatia hipertrofică (CMH), cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept (CAVD) și cardiomiopatia de lamin A/C (LMNA).

Ceea ce este considerat risc scăzut, intermediar sau crescut va depinde de tipul evenimentului (de ex., fatal sau nu) și de riscul unui eveniment în populația generală. De exemplu, mortalitatea depinde de vârstă, de gen și de alți factori de risc, inclusiv comorbiditățile. Situația se complică când se ia în considerare un tip specific de deces, de exemplu MSC. Decesele non-MSC reprezintă evenimente competitive (sau riscuri competitive) pentru MSC în sensul în care apariția lor previne observarea MSC și pot presupune intervenții pentru prevenția MSC, precum ICD, cu beneficiu limitat.

Calculatoare de risc pentru MSC au fost propuse pentru populațiile adulte și pediatrice. Domeniul modelării predicțiilor a evoluat în ultimele zeci de ani, stabilind standarde pentru dezvoltare, validare (internă și externă) și raportarea modelelor de predicție în MSC. Măsurilor de discriminare, precum indicele c, și măsurilor de calibrare, așa ca panta de calibrare, în ultimul timp se acordă mai multă atenție pentru că nu este important doar să deosebim pacienții cu riscuri mai mari de cei cu riscuri mai mici, ci și să obținem o cuantificare frustă a riscului propriu-zis din calculatoarele de risc.

Deficitele tipice în dezvoltarea și în validarea calculatoarelor de risc includ utilizarea eșantioanelor istorice, care nu reprezintă cohortele de pacienți contemporani, valori lipsă, rezultate mixte cu evenimente mixte de importanță clinică diferită, lipsa validării externe și a calibrării. În acest document este folosită o valoare prag diferită pentru riscul la cinci ani de MSC/AV în vederea indicației de ICD. Fiecare valoare prag a fost selectată de către autorii inițiali și de grupul de lucru luând în considerare riscul competitiv, rezultatul măsurat (MSC vs AV) și fiabilitatea fiecărui calculator de risc.

5.4. Anatomopatologie

Datele obținute prin necropsia victimelor MSC se adaugă la observațiile clinice asupra prevalenței bolii cardiace coronariene ca factor etiologic structural major. Mai mult de 80% din victimele MSC prezintă sechele anatomopatologice de boală cardiacă coronariană precum leziuni aterosclerotice extinse, cronice ale coronarelor epicardice și leziuni coronariene acute, acestea din urmă fiind o combinație de plăci fisurate sau rupte, agregate plachetare, hemoragii și tromboze.

Într-unul din studii, ateroscleroza coronariană cronică, prezentă în două sau mai multe vase cu $\geq 75\%$ stenoză, a fost depistată la 75% din victime. În alt studiu, plăci aterosclerotice fisurate, agregate plachetare și/sau tromboza acută au fost observate la 95% din MSC. Multe din aceste modificări apărute acut s-au suprapus pe leziuni cronice preexistente. 70-75% din bărbații cu moarte subită aveau un infarct miocardic (IM) în antecedente, dar numai 20-30% suferiseră un infarct acut recent. S-a observat o incidență crescută a coexistenței hipertrofiei ventriculului stâng și a IM în antecedente.

I. Definiția clinică a formelor de colaps cardiovascular

Colapsul cardiovascular este un termen general ce denotă scăderea fluxului sangvin efectiv ca rezultat al disfuncției cardiace și/sau al vascularizației periferice. Colapsul cardiovascular poate fi cauzat de sincope vasodepresoare (sinco-pa vasovagală, hipotensiunea posturală cu sincopă, sinco-pa neurocardiogenă), o bradicardie severă tranzitorie sau stop cardiac. Ultimul, spre deosebire de formele tranzitorii de colaps cardiovascular, necesită o intervenție pentru resuscitare. În contrast, sinco-pa vasodepresoare și multe din sincopele bradiaritmice primare sunt tranzitorii și pacientul își redobândește conștiința în mod spontan. Cel mai obișnuit mecanism electric al stopului cardiac este fibrilația ventriculară (FV), responsabilă pentru 65-80% din stopurile cardiace. Bradiaritmiile severe persistente, asistolia, disociația electromecanică constituie cauze declanșatoare în alte 20-30% din cazuri. Tahicardia ventriculară (TV) susținută cu hipotensiune este mai puțin frecventă. Stările cu scădere acută a debitului cardiac, instalate brusc, se pot și ele prezenta clinic ca stop cardiac. Cauzele includ embolismul pulmonar acut masiv, hemoragia internă prin ruperea unui anevrism de aortă, anafilaxia intensă, ruptura de cord după infarctul miocardic și aritmia subită, fatală, consecință a perturbărilor electrolitice.

II. Caracteristicile clinice ale stopului cardiac

Prodrom, debut, stop cardiac, exitus

MSC poate fi precedată cu zile, cu săptămâni sau cu luni de agravarea anginei, dispnee, palpitații, fatigabilitate sau alte simptome nespecifice. Acuzele prodromale, predictive pentru orice fel de eveniment cardiac major, nu sunt specifice pentru MSC. Debutul evenimentului terminal, ce duce la stop cardiac, este definit ca o schimbare acută în statutul cardiovascular, precedând stopul cardiac cu până la o oră. Când debutul este brutal sau instantaneu, probabilitatea ca stopul să fie de origine cardiacă este $> 95\%$.

Înregistrările ECG continue, realizate întâmplător la debutul stopului cardiac, evidențiază de obicei modificări în activitatea electrică a inimii în minutele sau în orele dinaintea evenimentului. Există o tendință de creștere a frecvenței cardiace și de apariție a contracțiilor ventriculare premature (CVP) de grad avansat. Cele mai multe stopuri cardiace apărute prin mecanismul FV încep cu episoade de TV susținută sau nesusținută, care degenerază apoi în FV.

Scăderea subită și neașteptată a circulației efective poate fi separată în „evenimente aritmice” și „insuficiență circulatorie”. Evenimentele aritmice apar în mod caracteristic la pacienți în stare de veghe și activi chiar înainte de eveniment, au ca mecanism electric dominant FV și o durată scurtă a stării terminale în care apare evenimentul. Situațiile, în care este posibilă instituirea promptă a resuscitării cardiorespiratorii (RCR) oferă o șansă mai mare de evoluție favorabilă.

În unitățile de terapie intensivă sau în alte secții spitalicești, prognosticul este foarte mult influențat de statutul clinic preexistent al pacientului. Prognosticul imediat este bun pentru stopul cardiac apărut în unitățile de terapie intensivă pe fondul unui eveniment cardiac acut sau al unei tulburări metabolice tranzitorii. Pentru pacienții cu boli cronice decompensate sau cu boli extracardiace avansate (insuficiența renală, pneumonia, starea septică, diabetul, cancerul), prognosticul este nefavorabil.

Rata de succes a resuscitării inițiale și supraviețuirea după resuscitare în stopul cardiac apărut în afara unităților spitalicești depinde în mare parte de mecanismul evenimentului. Când mecanismul este TV, evoluția este bună (67%); FV este următoarea în ordinea succesului (25%), iar asistolia și disociația electromecanică au un prognostic nefavorabil. Vârsta avansată influențează și ea negativ șansele de reușită a resuscitării.

Evoluția spre moartea biologică depinde de mecanismul stopului cardiac și de timpul scurs până la intervenție. FV sau asistolia, fără RCR în primele 4-6 min., are o evoluție defavorabilă și există puțini supraviețuitori printre pacienții ce nu au beneficiat de suport artificial al funcțiilor vitale în primele 8 min. după debut. Statisticile evoluției SC sunt îmbunătățite de intervențiile pentru stabilizare (suportul vital bazal), instituite înaintea celor definitive (suportul vital avansat – defibrilarea), și defibrilarea precoce.

Decesul survenit în cursul spitalizării după un stop cardiac resuscitat cu succes este strâns legat de severitatea afectării sistemului nervos central. Encefalopatia anoxică și infecțiile ulterioare asistării prelungite a respirației constituie 60% din cauzele morții. Alte 30% apar drept consecință a stărilor cu debit cardiac scăzut ce nu răspund la tratament. Paradoxal, aritmiile recurente sunt cele mai rare cauze de deces, determinând doar 10% din decesele intraspitalicești.

La pacienții cu stop cardiac apărut la debutul unui IM acut este important să facem diferența între stopul cardiac primar și cel secundar. Stopul cardiac primar apare în absența instabilității hemodinamice, iar cel secundar se dezvoltă la pacienți cu un tablou clinic dominat de o hemodinamică anormală înainte de stopul cardiac.

Rata reușitelor resuscitării imediate a stopului cardiac primar în cursul unui IM acut este apreciată la 100%. În contrast, la circa 70% din pacienții cu stop cardiac secundar moartea survine imediat sau în cursul aceleiași spitalizări.

III. Profilaxia MSC

Strategiile de prevenire, la cei care au supraviețuit unui stop cardiac sau VT, se împart în primare și secundare. Profilaxia este bazată pe tratamentul factorilor de risc cardiovasculari, stoparea fumatului, exerciții fizice, dieta adecvată, tratamentul optimal al hipertensiunii arteriale, hiperlipidemie, diabetului. Stoparea abuzului de alcool și de droguri este obligator. La pacienții cu insuficiență cardiacă este prioritară stabilirea unui tratament optimal conform ghidurilor. Însușirea tehnicilor BLS, instruirea folosirii defibrilatorului automat extern trebuie să fie parte a programului școlar și implementate larg în public, precum și instruirea recunoașterii prompte a semnelor și a simptomelor MSC.

Identificarea pacienților cu risc crescut de MSC. Profilaxia primară

Profilaxia primară a stopului cardiac depinde de abilitatea de a identifica individual pacienții cu risc crescut. Problema trebuie privită în contextul numărului total de evenimente și al grupurilor de populație în care acestea apar. În *Figura 5.6*, triunghiul inversat demonstrează că incidența anuală a MSC într-o populație de adulți neselectată este de 1-2 la 1000 de indivizi, reflectând clar prevalența acelor pacienți cu boli cardiace coronariene la care MSC este prima manifestare clinică recunoscută (20-25% din primele evenimente coronariene sunt MSC).

Incidența (% per an) crește progresiv cu adăugarea factorilor de risc coronarieni identificați în populații fără evenimente coronariene precedente. Factorii de risc cei mai importanți sunt: vârsta, tensiunea arterială crescută, hipertrofia ventriculului stâng, fumatul, nivelul seric de colesterol crescut, obezitatea și modificări electrocardiografice nespecifice. Acești factori de risc coronarian nu sunt specifici pentru MSC, dar reprezintă totuși un risc crescut pentru toate decesele de cauză coronariană.

Proporția de decese coronariene subite se menține la aproximativ 50% în toate categoriile de risc. În ciuda riscului relativ crescut de MSC și a multiplilor factori de risc (de la 1-2 la 1000 de indivizi per an într-o populație neselectată, la 50-60 la 1000 în subgrupuri cu multipli factori de risc pentru boala coronariană), incidența absolută rămâne relativ redusă, privită din perspectiva relației între numărul de indivizi care au avut intervenții preventive și numărul de evenimente care pot fi prevenite. Mai exact, 50% reduceri ale riscului de MSC anual ar constitui o imensă scădere relativă, dar ar fi necesară o intervenție la 200 de indivizi neselectați pentru a preveni o moarte subită. Aceste cifre evidențiază importanța profilaxiei primare a bolii cardiace coronariene.

Controlul factorilor de risc coronarian este singura metodă practică de prevenire a MSC. Între factorii de risc crescut, în special cei legați de evenimente cardiovasculare majore recente (ca infarctul miocardic, instalarea recentă a insuficienței cardiace, supraviețuirea după un stop cardiac survenit în afara spitalu-

lui), cel mai mare risc de moarte subită apare în primele 6-18 luni și apoi scade către nivelul de risc al bolii de bază. Astfel, intervențiile sunt mai eficiente când sunt inițiate precoce.

Faza acută, de convalescență și cea cronică a infarctului miocardic, furnizează grupuri largi de populație cu risc crescut. Riscul potențial de stop cardiac de la debut și în primele 72 de ore după IM acut (faza acută) poate fi de 15-20%. Cel mai mare risc de MSC în relație cu IM este găsit la subgrupul în cursul fazei de convalescență cu TV susținută sau cu FV (de la trei zile până la opt săptămâni). O mortalitate mai mare de 50% în 6-12 luni printre acești pacienți s-a observat atunci când sunt tratați convențional, iar cel puțin jumătate din decese sunt subite. Odată cu progresele tehnicilor de intervenție în urgență, incidența cazurilor de MSC a scăzut impresionant.

După faza acută a IM, riscul pe termen lung pentru decese în general și MSC este prezis de un număr de factori. Cel mai important, atât pentru MSC cât și pentru decesele non-MSC, este extinderea leziunii miocardului produsă în timpul evenimentului acut. Aceasta este ilustrată de gradul de reducere a fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS), capacitatea funcțională și/sau apariția insuficienței cardiace. Frecvența în creștere a CVP, cu un platou de peste 10-30 CVP pe oră în monitorizarea ambulatorie pentru 24 de ore, indică de asemenea un risc crescut, dar formele avansate (TV nesusținută, în salve) sunt probabil cele mai importante pentru prognostic. CVP corelează strâns cu fracția de ejeecție (FE) scăzută a ventriculului stâng. Combinația dintre CVP frecvente, salve sau TV nesusținută și o $FE \leq 30\%$ indică pacienții cu un risc anual de 20%. Riscul scade mult cu reducerea frecvenței CVP și absența formelor avansate, ca și cu mărirea FE. În ciuda implicațiilor asupra riscului a CVP postinfarct, nu s-a demonstrat îmbunătățirea prognosticului după supresia CVP.

Gravitatea bolii de bază, determinată de orice cauză, și/sau semnele clinice sugestive pentru riscul de MSC (adică supraviețuirea după un stop cardiac extraspitalicesc neasociat cu IM acut) identifică pacienții cu risc foarte mare pentru un nou stop cardiac (recurent). Supraviețuirea după un stop cardiac extraspitalicesc este predictivă pentru o rată a stopului cardiac de până la 30% într-un an, în absența intervențiilor specifice (suportul vital de bază și cel avansat).

O regulă generală este aceea că riscul de MSC este aproximativ jumătate din rata mortalității totale cardiovasculare. Astfel, riscul de MSC este de aproximativ 20% pe an pentru pacienții cu boli coronariene avansate sau cu cardiomiopatie dilatativă, destul de severe pentru a determina o rată a mortalității totale de 40% într-un an. După cum se arată pe *Figura 5.5*, subgrupele cu risc foarte mare cuprind segmente de populație (procente/an) predictive pentru stopul cardiac sau MSC, dar impactul asupra populației în general, indicat de numărul absolut al evenimentelor ce pot fi prevenite („evenimente/an”), este considerabil mai

mic. Cerințele pentru a realiza un impact major asupra populației sunt profilaxia eficientă a bolilor de bază și/sau noi date epidemiologice care ar permite o identificare mai corectă a subgrupurilor în cadrul populației generale.

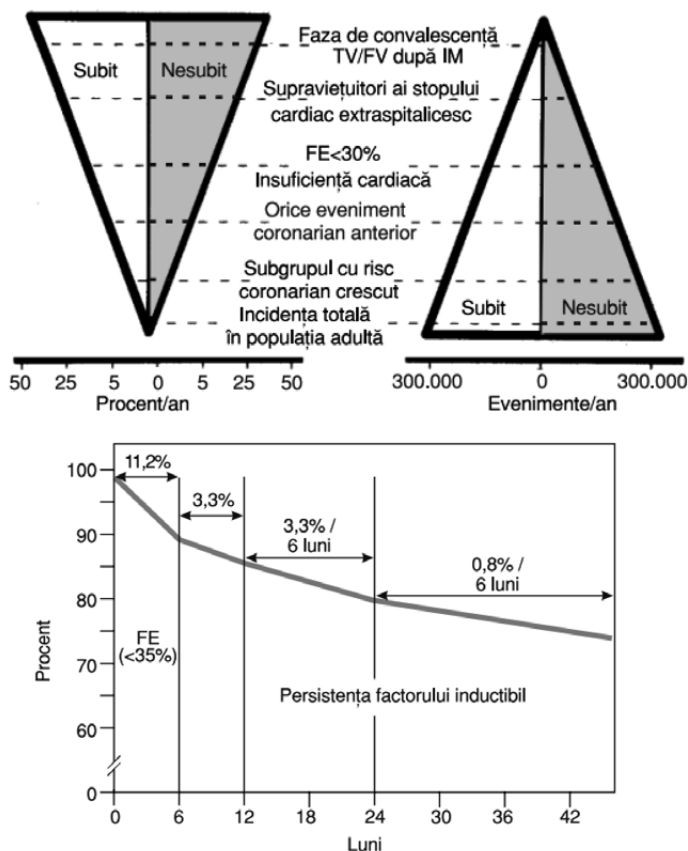


Figura 5.6. Incidența morții cardiace subite și nesubite pe subgrupuri populaționale și corelația dintre numărul total de evenimente pe an și valorile incidenței. Sunt prezentate valorile aproximative ale incidenței subgrupe și totalul populației din care derivă. Aproximativ 50% din totalul morților cardiace sunt subite și neașteptate. Triunghiul din stânga („Procent/an”) indică procentajul aproximativ de morți subite și nesubite în fiecare subgrup populațional indicat, mergând de la cel mai jos procentaj la populația adultă neselectată (0,1% la 2%/an) spre cel mai înalt procentaj la pacienții cu TV sau cu FV în cursul convalescenței după IM (aproximativ 50%/an). Triunghiul din dreapta indică numărul total de evenimente/an în fiecare din aceste grupe. În partea de jos a figurii este reprezentat riscului în cazul supraviețuitorilor stopului cardiac extraspitalicesc. Riscul este mai mare în primele șase luni de la eveniment. Rata de supraviețuire este exprimată procentual. Riscul crescut este cel mai bine anticipat de fracția de ejeecție $\leq 35\%$ în cursul primelor șase luni; persistența TV în cursul testelor electrofiziologice este un factor de risc major. *Sursa: Harrison's Internal Medicine 14th.*

Preparate antiaritmice pentru prevenirea MSC

Lidocaina a fost testată în profilaxia MSC din cauza FV la cei cu IM acut. Chiar dacă unele studii au arătat scăderea ratei FV, totuși o metaanaliză a arătat creșterea mortalității în cazul profilaxiei cu lidocaină din cauza asistolei.

Profilaxia primară cu beta-blocante părea a fi destul de promițătoare în era reperfuziei. Unele studii au arătat că reperfuzia nu este o strategie bună. Pacienții cu insuficiență cardiacă pot dezvolta sindrom coronarian dacă sunt tratați cu doze mari de beta-blocante intravenos. De aceea, după stabilizare este recomandat tratament oral.

În studiile CAST, antiaritmicele clasei I, care au fost testate cu scop de profilaxie a MSC la pacienții post-IM, au arătat o creștere a mortalității. Studiile EMIAT și CAMIAT au analizat amiodarona în acest scop, rezultatele arătând reducerea mortalității din cauza aritmiilor, nu și a mortalității generale.

În concluzie, atât beta-blocantele cât și antiaritmicele sunt ineficiente în prevenirea MSC.

Tabelul 5.3. Implantarea defibrilatorului cardiac (ICD)

Ghidul ESC 2021 – modificări			
Recomandări privind implantarea de dispozitive la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție redusă			
ICD trebuie luat în considerare pentru a reduce riscul de moarte subită și de mortalitate din orice cauză la pacienții cu IC simptomatică de etiologie nonischemică, cu fracția de ejeție $\leq 35\%$, chiar dacă urmează tratament medical optim mai mult de trei luni, aceasta are ca scop supraviețuirea în stare funcțională bună pe o perioadă mult mai mare de un an.	IIa	ICD este recomandat pentru a reduce riscul de moarte subită și de mortalitate din orice cauză la pacienții cu IC simptomatică de etiologie nonischemică, cu fracția de ejeție $\leq 35\%$, chiar dacă urmează tratament medical optim mai mult de trei luni, aceasta are ca scop supraviețuirea în stare funcțională bună pe o perioadă mult mai mare de un an și au CMD.	I
CRT trebuie luat în considerare la pacienții simptomatici cu IC cu ritm sinusal, cu QRS de 130-149 ms și QRS cu morfologie LBBB, și fracția de ejeție $\leq 35\%$, necâtând la faptul că urmează tratament medical optim, pentru a îmbunătăți simptomele și a reduce morbiditatea și mortalitatea.	IIa	CRT este recomandat la pacienții simptomatici cu IC cu ritm sinusal, cu QRS de 130-149 ms și QRS cu morfologie LBBB, și fracția de ejeție $\leq 35\%$, necâtând la faptul că urmează tratament medical optim, pentru a îmbunătăți simptomele și a reduce morbiditatea și mortalitatea.	I
Pacienții cu fracția de ejeție $\leq 35\%$ care au un pacemaker convențional sau ICD și la care ulterior are loc agravarea insuficienței cardiace, în ciuda tratamentului medical optim și care au o proporție	IIa	Pacienții cu fracția de ejeție $\leq 35\%$, care au un pacemaker convențional sau ICD și la care ulterior are loc agravarea insuficienței cardiace, în ciuda tratamentului medical optim și care au o proporție	I

semnificativă de ritm ventricular drept, trebuie luat în considerare upgrade-ul la CRT.		semnificativă de ritm ventricular drept, poate fi luat în considerare upgrade-ul la CRT. Acest lucru nu se aplică pacienților cu IC stabilă.	
---	--	--	--

Sursa: ESC Guidelines 2021 for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

Recomandarea privind implantarea ICD la pacienții cu insuficiență cardiacă	Clasa de recomandare	Nivelul de evidență
Profilaxia primară		
ICD este recomandat pentru a reduce riscul de moarte subită și de altă cauză la pacienții cu IC simptomatică (NYHA II-III) de etiologie ischemică (chiar dacă au avut IM în ultimile 40 de zile), și FE $\leq 35\%$ în ciuda tratamentului medical optim mai mult de trei luni. Implantarea acestuia presupune supraviețuirea în stare funcțională bună pe o perioadă mult mai mare de un an.	I	A
ICD trebuie luat în considerare pentru a reduce riscul de moarte subită și de altă cauză la pacienții cu IC simptomatică (NYHA II-III) de etiologie non-ischemică și FE $\leq 35\%$ în ciuda tratamentului medical optim mai mult de trei luni. Implantarea acestuia presupune supraviețuirea în stare funcțională bună pe o perioadă mult mai mare de un an.	IIa	A
Pacienții trebuie evaluați cu atenție de către un cardiolog experimentat înaintea înlocuirii generatorului, deoarece scopurile managementului, necesitățile pacientului și statutul clinic se pot schimba.	IIa	B
Un ICD portabil poate fi luat în considerare pentru pacienții cu IC care au risc de moarte cardiacă subită pentru o anumită perioadă limitată sau pe perioada de până la implantarea unui dispozitiv permanent.	IIb	B
Implantarea unui ICD nu este recomandată în primele 40 de zile după IM, deoarece nu îmbunătățește prognosticul.	III	A
ICD nu este recomandat la pacienții cu NYHA IV cu simptome severe, refractare la tratament farmacologic, chiar dacă sunt candidați pentru CRT, VAD (<i>ventricular assist device</i>) sau transplant de cord.	III	C
Profilaxia secundară		
ICD este recomandat pentru a reduce riscul de moarte subită și de altă cauză la pacienții care au supraviețuit unei aritmii ventriculare cu instabilitate hemodinamică, și care se presupune că vor supraviețui mai mult de un an în stare funcțională bună, în absența cauzelor reversibile sau cu excepția cazurilor de apariție a aritmiei ventriculare în primele 48 de ore după IM.	I	A

Sursa: ESC Guidelines 2021 for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

O mare parte din decesele în rândul pacienților cu IC, în special la cei cu simptome moderate, apar brusc și neașteptat. Multe dintre acestea pot fi consecința tulburărilor electrice, inclusiv aritmiilor ventriculare, bradicardiei și asistoliei, deși unele sunt rezultatul altor evenimente vasculare acute. S-a demonstrat că tratamentele care îmbunătățesc sau întârzie progresarea bolii CV reduc rata anuală a morții subite, dar nu tratează evenimentele aritmice atunci când apar. ICD-urile sunt eficiente în cazul aritmiilor ventriculare potențial letale, previn și bradicardia. Unele medicamente antiaritmice ar putea reduce rata tahiaritmiilor și a morții subite, dar nu reduc mortalitatea generală, ba chiar o pot crește.

Beneficiile implantării ICD

Într-o analiză a peste 40 000 de pacienți, din 12 studii pivot despre IC, ratele de moarte subită cardiacă au scăzut cu 44% timp de 20 de ani (de la mijlocul anilor 1990 până în 2015). Acest rezultat se datorează progreselor în tratamentul IC, terapiilor-cheie recomandate de ghiduri, precum beta-blocante, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi, sacubitril/valsartan și cardiostimulatoarele CRT (CRT-P). Deși ICD reduce rata morții subite aritmice la pacienții cu IC cu FE redusă, ar fi de așteptat ca la pacienții bine gestionați beneficiul suplimentar oferit de un ICD să fie mai mic. În studiul DANISH, ratele morții subite au fost scăzute la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică (NICM); doar 70 de pacienți din 1116 urmăriți pe parcursul a cinci ani au avut moarte subită. Deși a existat o reducere absolută modestă a morții subite cu un dispozitiv care conține defibrilator, aceasta nu a îmbunătățit semnificativ riscul global de mortalitate. Cu toate acestea, analiza subgrupurilor a sugerat că a existat un beneficiu în acei peste 70 de ani. Într-o metaanaliză recentă a studiilor care au examinat efectul ICD-urilor la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică a fost observată o creștere a ratei de supraviețuire, deși efectul a fost slăbit semnificativ din cauză includerii studiului DANISH.

În medie, pacienții cu cardiomiopatie ischemică prezintă un risc mai mare de moarte subită decât pacienții cu cardiomiopatie nonischemică și deși beneficiile relative sunt similare, beneficiul absolut este mai mare la pacienții cu ischemie. Două trialuri randomizate au arătat că nu este nici un beneficiu la pacienții cărora li sa implantat un ICD în primele 40 de zile după un IM. Deși s-au redus decesele subite aritmice, aceasta a fost echilibrată de o creștere a deceselor nonaritmice. Prin urmare, un ICD pentru prevenirea primară nu este indicat în această perioadă de timp. În plus, implantarea ICD este recomandată numai dacă după minim trei luni de tratament medical optim nu a reușit să crească FE >35%. Tratamentul medical optim include în mod ideal utilizarea medicamentelor clasei I conform gradului de recomandare pentru IC cu FE redusă.

Profilaxia secundară a MSC

În comparație cu tratamentul cu amiodaronă, ICD-urile reduc mortalitatea la supraviețuitorii stopului cardiac și la pacienții care au prezentat aritmii ventricu-

lare simptomatice susținute. Un ICD este recomandat la astfel de pacienți atunci când intenția este de a crește supraviețuirea; decizia de implantare trebuie să țină cont de opinia pacientului și de calitatea vieții acestuia, de FEVS (beneficiu de supraviețuire este incert când $FEVS > 35\%$) și de absența altor boli care ar putea provoca deces în anul următor.

5.5. Evaluarea diagnostică

Evaluarea pacienților care au supraviețuit unui episod de MSC

O coronarografie urgentă este recomandată pacienților care se prezintă cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI). Deși rezultatele analizelor combinate sunt diferite, trei studii randomizate aleatorii nu au găsit un beneficiu semnificativ pentru coronarografia timpurie în cazul stopului cardiac fără supradenivelare de segment ST. În cazul instabilității electrice după stop cardiac, dacă există suspiciuni de ischemie în desfășurare, acest grup de experți a considerat că o coronarografie este indicată. Scanarea cerebrală și toracică a CT poate identifica rapid cauzele noncardiace ale morții subite abortive, precum și rezultatele analizelor de sânge pentru o analiză toxicologică pertinentă. Păstrarea și stocarea de probe de sânge adecvate va permite evaluarea diagnostică ulterioară, inclusiv analiza ADN.

Orice înregistrare a ECG, provenită de la serviciile de urgență, la fel ca și înregistrările de la dispozitivele cardiace implantabile, pot contribui la diagnostic. ECG de repaus în 12 derivații (incluzând precordialele înalte) este fundamentală și ar trebui repetată constant în cursul recuperării după oprirea cardiacă. Monitorizarea continua electrică este recomandată până la stabilirea tratamentului cronic. Ecocardiografia poate permite diagnosticul precoce prin identificarea anomaliilor structurale. Imagistica arterelor coronare este importantă pentru excluderea bolii ischemice coronariene, disecțiilor sau a altor anomalii coronariene.

Tomografia coronariană de coerență optică sau ecografia intravasculară pot ajuta la caracterizarea stabilității plăcilor și a stenozelor sau a mecanismelor care au dus la stenoză. RMN adaugă valoare diagnosticului, în particular pentru cardiomiopatii ascunse.

Afecțiunile electrice primare pot fi demascate prin manevre de provocare precum administrarea de blocante ale canalelor de Na, ECG în clinostatism și în ortostatism, administrarea de adenozină, de epinefrină, de ergonovină/acetilcolină, stres mental sau test de efort. Studiul electrofiziologic și cartografierea electroanatomică pot ajuta la elucidarea mecanismelor responsabile de stop cardiac și să ofere alternative terapeutice la unii pacienți.

Testarea genetică poate identifica o cauză moleculară a MSC prin identificarea mutațiilor la nivelul genelor asociate cu anumite fenotipuri.

Conform ghidului ESC de management al AV și de prevenție a MSC din 2022:

- Se recomandă ca investigarea unui pacient, care a supraviețuit unui episod de MSC fără o cauză evidentă extracardiacă, să fie făcută de o echipă multidisciplinară. (Clasa I)

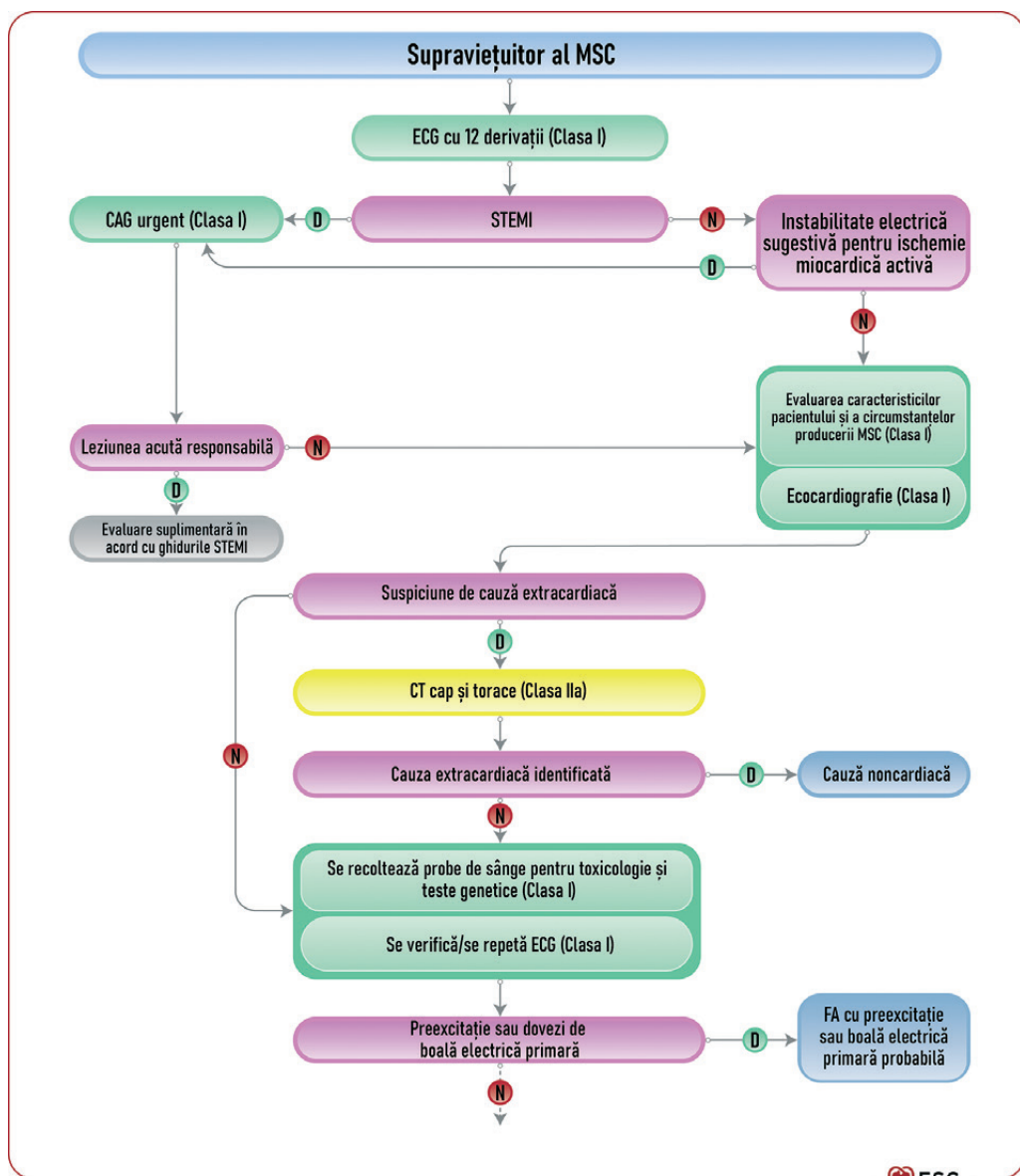


Figura 5.7. Algoritmul de evaluare a supraviețuitorilor morții subite cardiace, partea întâi

- La pacienții instabili hemodinamic după un episod de MSC, la care există suspiciunea de ischemie în desfășurare, se recomandă efectuarea coronarografiei. (Clasa I)
- La pacienții, care au supraviețuit unui episod de MSC, CT cerebrală/toracică ar trebui luată în considerare atunci când ECG, ecocardiografia și caracteristicile pacientului nu pledează pentru o cauză de origine cardiacă. (Clasa IIa)
- La pacienții, care au supraviețuit unui episod de MSC, se recomandă recoltarea de probe biologice pentru testarea genetică și toxicologică. (Clasa I)
- La toți pacienții, care au supraviețuit unui episod de MSC, se recomandă recuperarea înregistrărilor de la dispozitivele electrice cardiace implantabile și de la cele portabile. (Clasa I)
- La pacienții, care au supraviețuit unui episod de MSC, se recomandă repetarea ECG în timpul ritmului stabil (inclusiv derivațiile precordiale înalte), precum și monitorizarea cardiacă electrică continuă. (Clasa I)
- La toți pacienții, care au supraviețuit unui episod de MSC, se recomandă efectuarea ecocardiografiei în vederea evaluării integrității structurale și funcționale cardiace. (Clasa I)
- La toți pacienții, care au supraviețuit unui episod de MSC, fără o cauză evidentă, se recomandă efectuarea coronarografiei și a RMN cardiace cu priză tardivă de contrast. (Clasa I)
- La pacienții, care au supraviețuit unui episod de MSC, fără o cauză evidentă, se recomandă test de efort fizic și testare la administrarea de blocante ale canalelor de Na. (Clasa I)
- La pacienții, care au supraviețuit unui episod de MSC, testarea la administrarea de ergonovină, acetilcolină sau hiperventilație poate fi luată în considerare pentru diagnosticarea vasospasmului coronarian. (Clasa IIb)

Evaluarea victimelor unui episod de MSC

Afecțiuni cardiace genetice pot fi identificate la 25-49% dintre pacienții tineri (<50 de ani), victime ale unui episod de MSC. Aceste afecțiuni pot fi prezente și în rândul rudelor decedaților. Pentru identificarea cauzei morții, este important să se culeagă toate datele legate de simptomele anterioare, comorbidități și istoricul familial.

Principalul rol al autopsiei este să stabilească cauza morții. Un anatomopatolog specializat modifica diagnosticul inițial în 41% dintre cazuri, subliniind necesitatea evaluării de către un specialist. Afecțiunile cardiace moștenite genetice, identificate la autopsie, includ cardiomiopatii (CMH, CMD, CAVD) și BCI prematură. Un screening toxicologic poate decola supradozajul de droguri sau de medicamente în 31 până la 56% din cazurile de MSC la tineri. La un rezultat toxicologic negativ la autopsie, termenul de moarte subită cardiacă aritmică

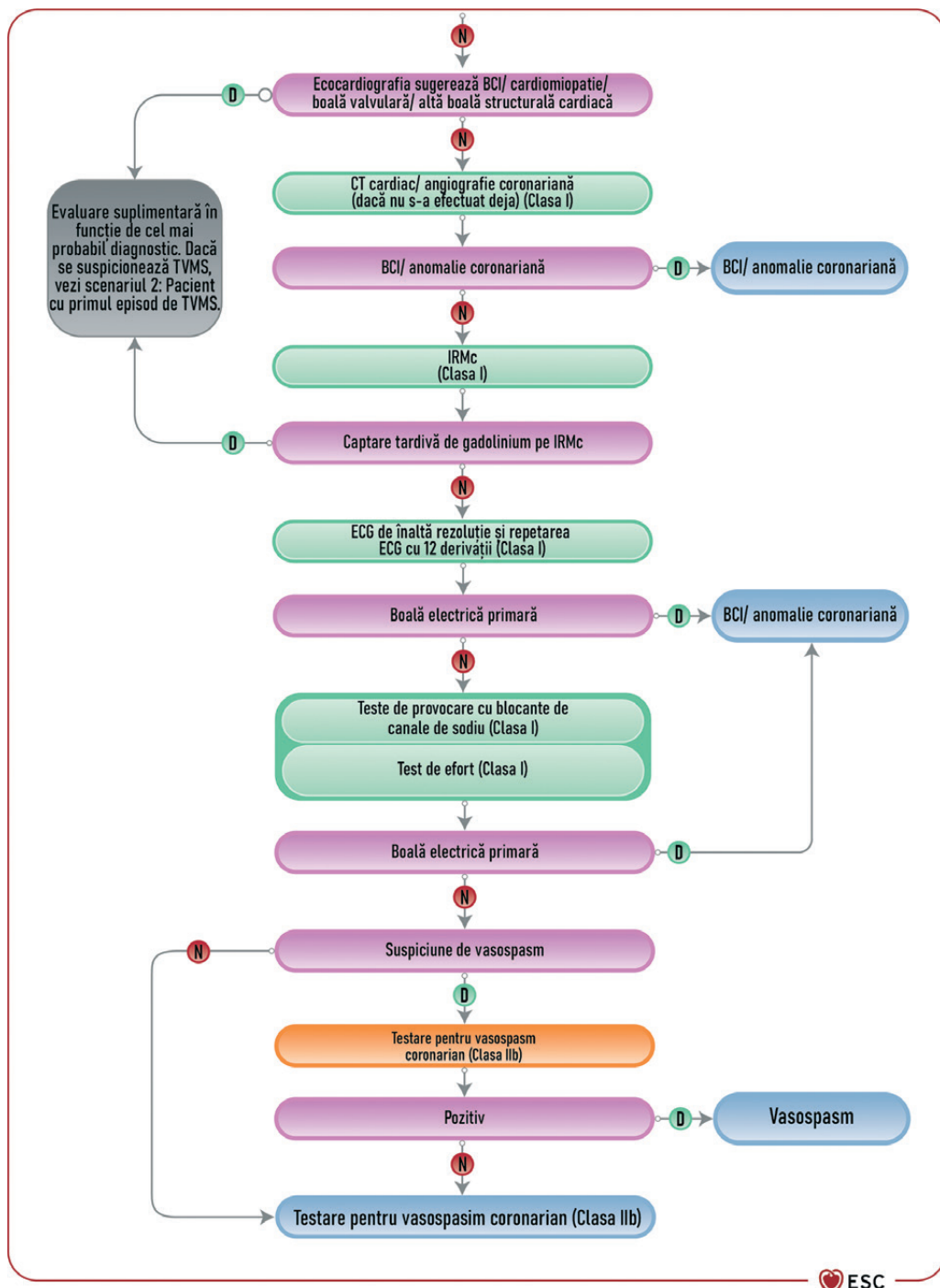


Figura 5.8. Algoritmul de evaluare a supraviețuitorilor morții subite cardiace, partea a doua

poate fi folosit, aritmiile fiind cauza potențială. Colectarea de țesuturi pentru extragerea ADN-ului este importantă pentru analiza genetică post-mortem, rezultatul fiind pozitiv până la o treime din cazuri.

Evaluarea clinică a rudelor de gradul I este importantă dacă autopsia nu elucidează cauza morții sau se suspicionează prezența afecțiunilor genetice moștenite, cu o rată de diagnostic combinată clinic și genetic între 18 și 51%. Testarea genetică post-mortem, ținută pe cauza morții, identifică mutații la aproximativ unul din trei cazuri.

Conform ghidului ESC de management al AV și de prevenție a MSC din 2022:

- Investigarea unei morți subite neașteptate, în special în cazul suspiciunii unei afecțiuni genetice moștenite, ar trebui să fie o prioritate pentru sistemul public de sănătate. (Clasa I)
- În cazurile de moarte subită, se recomandă culegerea tuturor datelor legate de circumstanțele morții, simptome anterioare, istoricul familial și medical. (Clasa I)
- O autopsie cuprinzătoare este recomandată, ideal, în toate cazurile de moarte subită și întotdeauna la pacienții < 50 de ani. (Clasa I)
- În cazurile de MSC se recomandă prelevarea de mostre de țesut potrivite pentru extragerea de ADN și consultarea unui anatomopatolog cardiac, când se suspectă o afecțiune genetică moștenită sau cauza morții este inexplicabilă. (Clasa I)
- Testarea toxicologică se recomandă la victimele MS de cauză incertă. (Clasa I)
- Pentru MSC, unde cauza este cunoscută sau se suspectă a fi o afecțiune genetică moștenită, testarea genetică ținută este recomandată. (Clasa I)
- Testarea genetică post-mortem la victimele MSC aritmice, ținută asupra afecțiunilor aritmice primare, este recomandată la pacienții < 50 de ani și/ sau dacă circumstanțele și/sau istoricul familial susțin prezența unei afecțiuni aritmice primare. (Clasa I)
- Când autopsia descoperă o afecțiune cardiacă genetică moștenită, se recomandă evaluarea cardiologică specializată a rudelor de gradul I. (Clasa I)
- În cazul victimelor unei morți subite, la care există suspiciunea unei afecțiuni cardiace genetice moștenite, se recomandă evaluarea cardiologică specializată a rudelor de gradul I. (Clasa I)
- Secundar unui episod de moarte subită cardiacă aritmică, poate fi recomandată testarea genetică post-mortem pentru gene suplimentare. (Clasa IIb)
- Secundar unui episod de moarte subită cardiacă aritmică, nu este recomandată testarea genetică folosind secvenționarea exomică sau genică fără nici o ipoteză. (Clasa III)

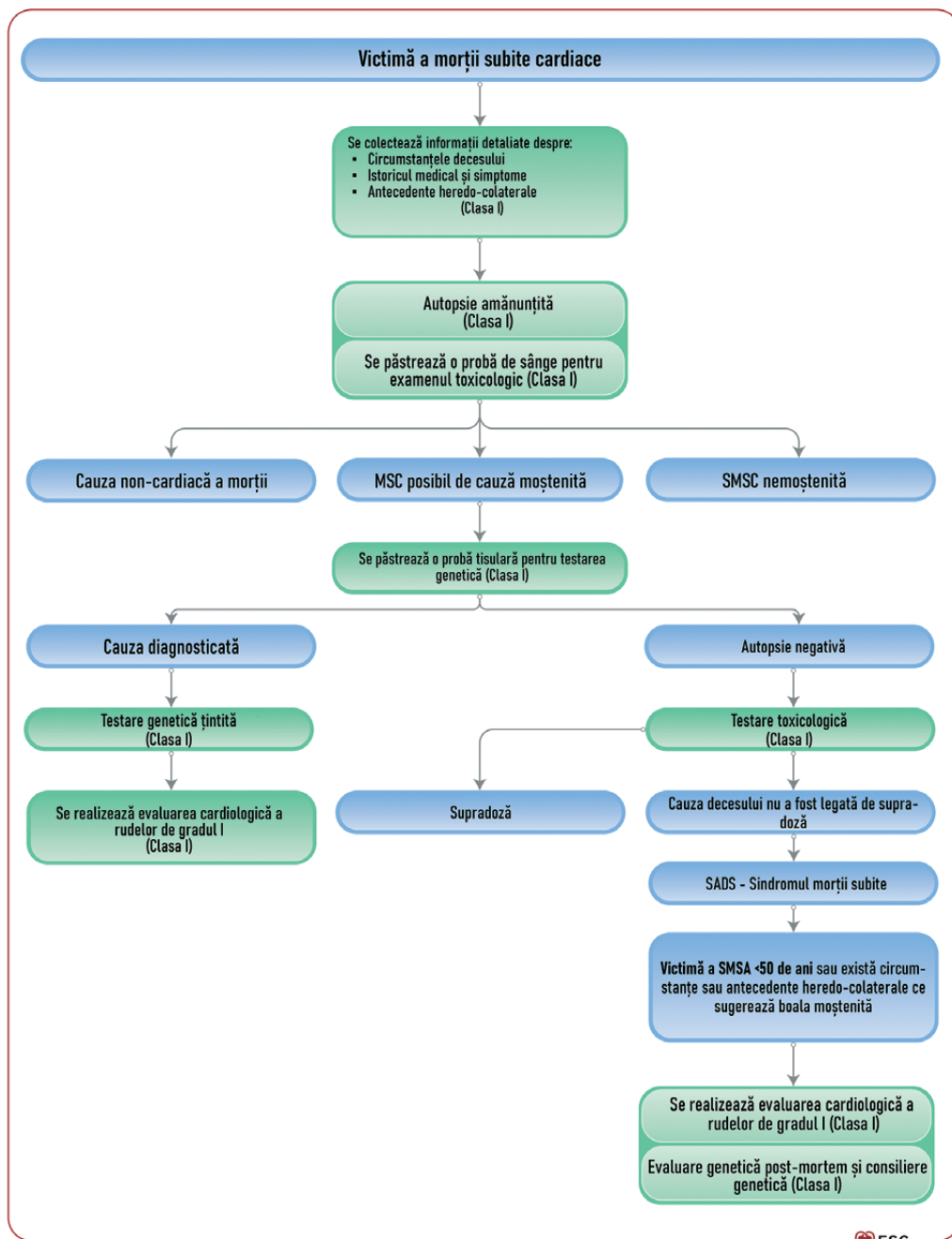


Figura 5.9. Algoritm de evaluare a victimelor morții subite

Evaluarea rudelor pacienților decedați în urma unui episod de SMSA

Studiile de evaluare a familiilor victimelor unui episod de moarte subită cardiacă aritmică au identificat afecțiuni cardiace genetice presupuse a fi cauza morții în absența altor dovezi. Rata de diagnostic variază între 18 și 53%, fiind dependentă de populație și de protocoalele investigațiilor clinice. Etiologiile includ sindromul de QT lung, sindromul Brugada, tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică și alte patologii precum cardiomiopatiile. Toate protocoalele de studiu sunt bazate pe o abordare similară a evaluării raportului patologic al victimei, istoricului medical, circumstanțelor morții și apoi oferirea unei evaluări clinice a rudelor victimei cu un minim de istoric personal, familial, examen clinic, ECG, test de efort și ecocardiografie.

Provocarea cu blocante ale canalelor de sodiu precum sunt ajmaline și flecainida, sub monitorizarea electrocardiografică pe parcursul administrării, efectuată sistemic. Provocarea cu epinefrină nu a fost studiată sistematic în familiile pacienților cu SMSA, dar, în opinia acestui grup, poate fi utilă la pacienții suspectați de TVPC care nu pot face exerciții fizice.

Datele recente au indicat un randament genetic de cel puțin 13% în cazurile de SMSA. Deși copiii decedaților prin SMSA pot fi urmăriți/monitorizați pentru a depista manifestarea clinică diversă ce a dus la SMSA a părinților sau altor rude de gradul I.

Dacă o autopsie este ambiguă sau nu a fost efectuată într-un caz tânăr de MSC cu antecedente familiale sau personale suspecte de boală cardiacă ereditară, atunci randamentul evaluării familiale a fost similar cu cel din cazurile clare de SMSA.

Conform ghidului ESC de management al AV și de prevenție a MSC din 2022:

- Evaluarea familială a rudelor victimelor SMSA se recomandă pentru rudele de gradul I, rudele care au o mutație bazată pe analiza istoricului familial, rudele cu simptome suspecte, când vârsta victimei este < 50 de ani sau dacă există date sau istoric familial ce sugerează o boală moștenită. (Clasa I)
- Dacă testarea genetică post-mortem a victimelor SMSA detectează o mutație patogenică, evaluarea rudelor victimelor SMSA trebuie să includă testare genetică. (Clasa I)
- Evaluarea de bază a rudelor victimelor SMSA trebuie să includă anamneza și examenul clinic, ECG standard și cu derivații precordiale înalte, ecocardiografie și test de efort. (Clasa I)
- Dacă după examinarea rudelor victimelor SMSA nu se stabilește un diagnostic, se recomandă controlul periodic al copiilor victimelor până la vârsta adultă. (Clasa I)
- Testarea farmacologică cu blocantele canalelor de sodiu ar trebui luată în considerare la rudele victimelor SMSA >16 ani, atunci când testarea de bază și/sau a probanzilor ridică suspiciunea de SBr. (Clasa IIa)

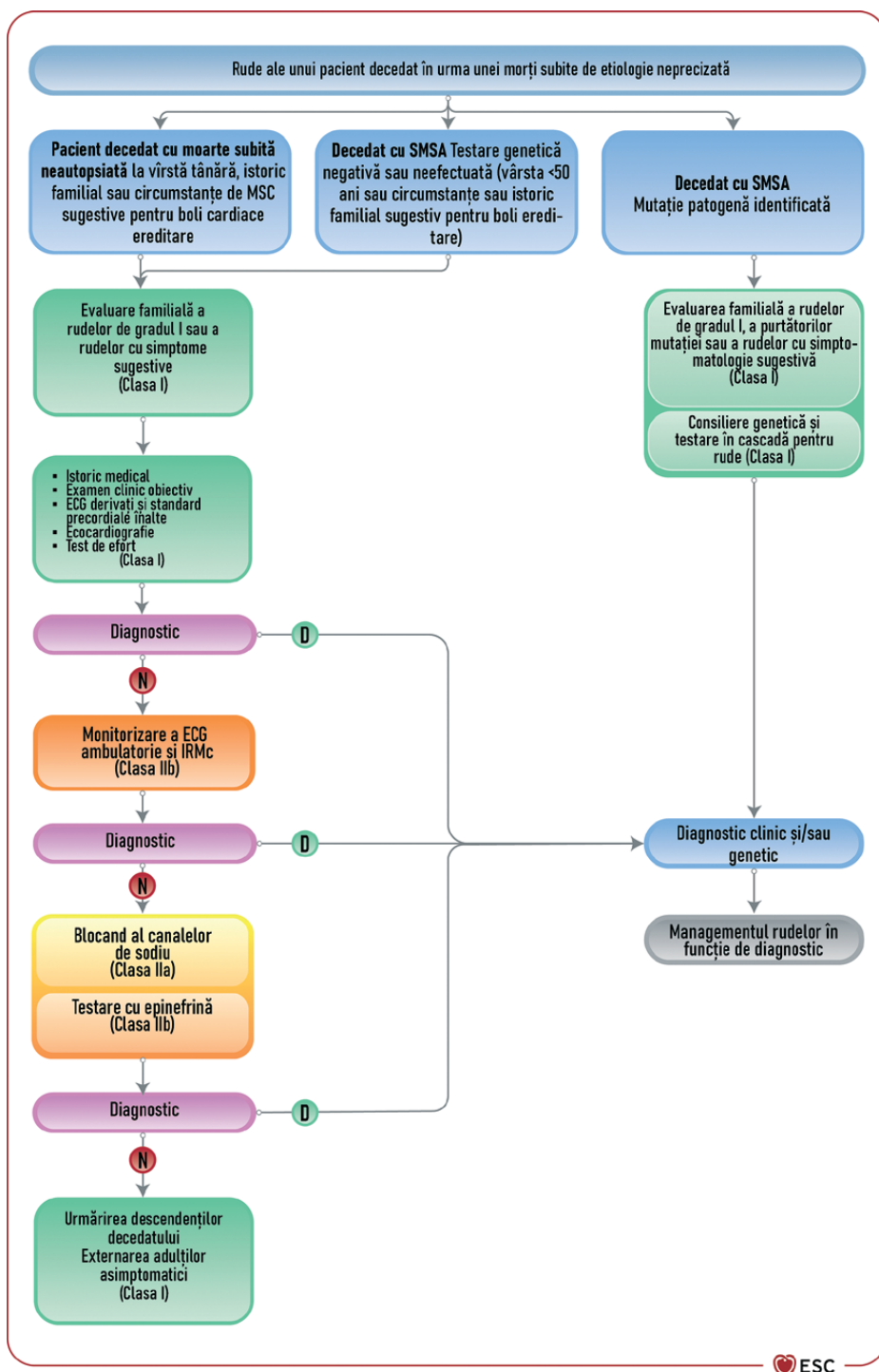


Figura 5.10. Algoritmul de evaluare a rudelor decedaților cu moarte subită inexplicabilă

- Monitorizarea ambulatorie a ritmului cardiac și a RMC pot fi luate în considerare la rudele victimelor SMSA. (Clasa IIb)
- Testarea farmacologică, ce include testul de provocare cu epinefrină (dacă testul de efort nu se poate realiza) și testul de provocare cu blocantele canalelor de sodiu pot fi luate în considerare la rudele victimelor SMSA atunci când testarea de bază este normală. (Clasa IIb)
- Dacă după examinarea rudelor victimelor SMSA nu se stabilește un diagnostic, nu se recomandă controlul periodic al adulților asimptomatici, cu recomandarea de a reveni la un control dacă apar simptome sau apar modificări în istoricul familial. (Clasa III)

BIBLIOGRAFIE

1. Harrison's Principle of internal medicine 20th: Sudden cardiac death: epidemiology and prevention: 33-38, 2018.
2. Harrison's Cardiovascular Medicine 2 ed: Cardiovascular collapse, cardiac arrest and sudden cardiac death: 2013.
3. Harrison's Internal Medicine 14th. Colapsul cardiovascular, stopul cardiac și moartea subita cardiaca: 245-250, 1999.
4. UpToDate: Overview of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death. 19 Jan. 2022.
5. ESC Guidelines 2021 for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.
6. 2022 Ghidul ESC de management al aritmiilor ventriculare și de prevenție a morții subite cardiace.

Capitolul 6. DIABETUL ZAHARAT ȘI BOALA CARDIOVASCULARĂ

Livi Grib, Elena Bivol, Lilia Purteanu, Andrei Grib, Angela Tcaciuc, Lenuța Mileșco, Vlada Siric-Martînciuc, Ion Gobjila, Diana Lupu

Introducere

Diabetul zaharat (DZ) este o stare patologică de o importanță deosebită, având în vedere prevalența și impactul negativ pe care îl are asupra duratei de viață, calității acesteia, precum și costurilor ridicate pe care le implică. Descris încă din Antichitate, istoria sa, caracterizată prin numeroase descoperiri și timpuri în care a fost total neglijat, poate fi împărțită în patru mari perioade:

1. Perioada „veche” – descrierea primelor simptome clinice și a complicațiilor acestuia;
2. Perioada „de diagnostic” – identificarea DZ ca patologie distinctă (secolele al XVI-lea și al XVIII-lea);
3. Perioada „experimentală” – evidențierea rolului pancreasului în apariția DZ și în controlul glicemiei (din secolul al XIX-lea);
4. Perioada „insulinică și postinsulinică” – progresul științific continuu, modificarea abordării clinice și terapeutice (secolul XX) [69].

O mare parte din populația cu patologie cardiovasculară (CV) este diagnosticată cu DZ. Creșterea interesului față de asocierea DZ și a bolii cardiovasculare (BCV) [3] a permis identificarea rolului DZ ca factor de risc în dezvoltarea BCV cu manifestările acesteia de: boală arterială coronariană (BAC), insuficiență cardiacă (IC), fibrilație atrială, accident vascular cerebral (AVC) și boală arterială periferică (BAP) [36, 43].

Pacienții cu DZ sunt mult mai susceptibili de a dezvolta BCV, riscul relativ fiind de două-patru, ori mai mare, comparativ cu cei fără diabet [6]. Chiar și persoanele cu prediabet au un risc semnificativ mai înalt de a dezvolta accidente CV, comparativ cu populația generală [75]. Evenimentele BCV la persoanele cu diabet apar, în general, la o vârstă mai fragedă, iar riscul de deces din cauza CV este dublu la pacienții diabetici, fiind cea mai frecventă cauză a mortalității la aceste persoane [4, 6, 59, 65].

6.1. Definiția diabetului zaharat

Diabetul zaharat este un sindrom complex și eterogen din punct de vedere etiologic, patogenetic, clinic și terapeutic, caracterizat prin hiperglicemie cronică (bazală și/sau postprandială), determinată de scăderea secreției de insulină și/

sau de rezistența celulelor periferice la acțiunea insulinei, care se poate asocia cu modificări ale metabolismului lipidic, proteic, hidroelectrolitic și energetic [69, 72].

6.2. Epidemiologia diabetului zaharat și a bolilor cardiovasculare

Prevalența globală a DZ este de 10,5% în populația generală, ceea ce constituie 537 mln. de adulți, număr ce se așteaptă să crească la 783 mln. (12,2%) până în 2045, iar patru din cinci pacienți cu DZ (81%) provin din țările cu venituri mici sau medii. Alți 541 mln. de adulți (10,6%) sunt cu toleranță scăzută la glucoză, iar în 2045 este estimat că numărul acestor pacienți va fi 730,3 mln., cu o prevalență de 11,4% [38]. În Republica Moldova, în anul 2019, au fost înregistrați 120 493 de pacienți cu DZ, dintre care 17 835 erau tratați cu insulină [23].

Comparativ cu populația generală, în care una din 10 persoane este diagnosticată cu DZ, prevalența acestuia constituie aproximativ 30% la pacienții cu BAC, 30% la cei cu claudicație intermitentă și 20-40% la cei cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) [39, 43, 55].

Impactul DZ asupra populației este enorm din cauza complicațiilor cronice, în principal CV, pe care le poate genera, iar conform studiilor, acestea sunt prezente în cazul DZ tip 2 în circa 50% la momentul diagnosticării afecțiunii [38]. Pacienții cu DZ tip 2 dezvoltă ICC mai frecvent și mai devreme comparativ cu cei fără diabet, riscul crescând odată cu vârsta [43]. Studiile observaționale arată că incidența IC la pacienții cu DZ este de două ori mai mare pentru bărbați și de patru ori mai mare pentru femei comparativ cu persoanele fără diabet. Mai mult ca atât, controlul slab al glicemiei este asociat cu un risc mai mare de dezvoltare a ICC: pentru fiecare 1% de creștere a hemoglobinei glicate (HbA1c), riscul de incidență pentru ICC este de la 8% până la 36% [12].

Studiile din țările cu venituri mari și medii, care au inclus persoane de vârstă mijlocie diagnosticate cu diabet, au evidențiat o incidență a BCV de 14-47 cazuri la 1 000 de persoane/an, dintre care 2-26 cazuri la 1 000 de persoane/an au constituit BAC, iar 2-18 cazuri la 1 000 de persoane/an au fost pacienți cu AVC, incidența crescând odată cu vârsta [6].

Boala cardiovasculară reprezintă principala cauză de morbiditate și de mortalitate la pacienții cu DZ tip 2 [9]. Unele studii arată că anual până la cinci persoane din 1 000, diagnosticate cu DZ tip 1, au decedat de un eveniment CV, iar rata mortalității la pacienții cu DZ tip 2 a fost până la 27 de cazuri la 1 000/an din cauza BCV [6]. Mortalitatea CV, inclusiv decesul cauzat de agravarea IC, este cu 50-90% mai mare la persoanele cu IC și cu diabet, comparativ cu pacienții cu IC, dar fără DZ [43]. În 2021, DZ și complicațiile acestuia au cauzat 6,7 mln. de decese, unu la fiecare cinci secunde, iar la fiecare 30 de secunde un membru era amputat din cauza complicațiilor DZ [38].

6.3. Fiziopatologia bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet

Diabetul zaharat provoacă modificări celulare, epigenetice și post-translaționale care afectează direct sau indirect biologia sistemului vascular și a altor sisteme metabolice, ducând la apariția BCV [61]. Cercetările epigenetice au stabilit că factorii de mediu au fost considerați predispozanți în dezvoltarea DZ tip 2 și a creșterii în greutate. Studiile arată că pe lângă echilibrul între aportul și consumul energetic, reglarea metabolică normală la vârsta adultă este afectată și de mediul pre- și postnatal. Astfel, restricția calorică maternă în timpul sarcinii poate modifica fenotipul metabolic al copiilor lor prin control epigenetic al anumitor gene, ce pot fi transmise următoarelor generații [51]. Un echilibru optim între genele care codifică modulatorii epigenetici și proteinele asociate, necesare transcrierii acestor modulatori, pot fi afectate de însăși glucoză și produsele finale ale glicării (AGEs), care duc la inflamație (stres oxidativ cu eliberare de citochine și apoptoză) și la disfuncție endotelială (scăderea de oxid nitric (NO), și eliberarea angiotensinei II [61].

Principalele mecanisme implicate în apariția BCV în cadrul DZ sunt: hiperglicemia, hiperinsulinemia, inflamația și stresul oxidativ, AGEs, dislipidemia, lipotoxicitatea, statutul procoagulant și antifibrinolitic, disfuncția endotelială și tulburările genetice [7, 33, 61, 66].

O hiperglicemie prelungită poate duce în timp la toxicitate tisulară prin producerea AGEs [57, 61]. Acestea sunt molecule care rezultă din glicarea avansată, neenzimatică, prin excesul de carbohidrați, care poate induce o formă ireversibilă de modificare post-translațională a proteinelor, a lipidelor și a acizilor nucleici [60]. În DZ tip 2, AGEs pot provoca leziuni intracelulare, acționând asupra receptorilor pentru produsele finale avansate ale glicării (RAGE), care duc la progresarea inflamației prin intermediul factorului nuclear kappa-B (NF-kB), factorul de necroză tumorală α (TNF- α), interleukina 6, disfuncția celulelor endoteliale și a stresului oxidativ cu producerea speciilor reactive de oxigen (SRO) (*Figura 6.1*) [7, 33, 51, 57]. Activarea cascadelor de semnalizare, inclusiv NF-kB și stresul oxidativ din interacțiunile AGEs-RAGE, stimulează inflamația și leziunile tisulare prin expresia moleculelor de adeziune a celulelor vasculare, proteina-1 chemoatractantă a monocitelor (*Figura 6.1*), endotelina-1 și inhibitorul activatorului de plasminogen [8, 31, 66].

Calea NF-kB amplifică secreția factorului de creștere endotelial vascular, prevenind repararea leziunilor endoteliale și inducând aterogeneza. Totodată, factorul de creștere endotelial vascular contribuie la diferențierea monocitelor în macrofage, la acumularea lipoproteinelor cu densitate moleculară mică (LDL-C) oxidate, ceea ce duce la formarea de celule spumoase. Prin urmare, nivelurile crescute de AGEs și de RAGE pot fi considerate markeri ai inflamației în tulburările metabolico-inflamatorii în DZ tip 2, iar interacțiunea între axa AGEs-

RAGE și stresul oxidativ este importantă în contextul complicațiilor macrovasculare diabetice [8, 31].

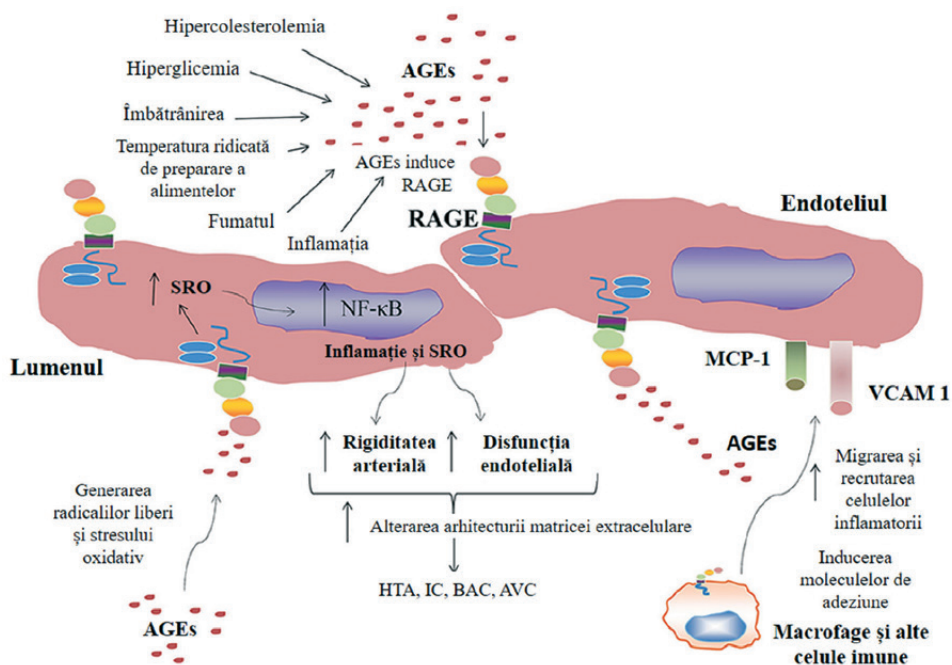


Figura 6.1. Mecanismele de acțiune ale produselor finale avansate ale glicării prin intermediul receptorilor pentru produsele finale avansate ale glicării [66].

Notă: AVC – accident vascular cerebral, BAC – boala arterială coronariană, HTA – hipertensiune arterială, IC – insuficiență cardiacă, MCP-1 – proteina-1 chemoattractantă a monocitelor, NF-κB – factorul natural κB, AGEs – produsele finale avansate ale glicării, RAGE – receptorii produselor finale avansate ale glicării, SRO – specii reactive de oxigen, VCAM 1 – molecule de adeziune ale celulelor vasculare

Produsele finale avansate ale glicării sunt direct implicate în procesul de remodelare vasculară, unde se pot lega cu proteinele matricei extracelulare (colagenul și elastina), contribuind astfel la apariția rigidității vasculare (Figura 6.1) [7, 57]. Colagenul glicat modifică activitatea celulelor endoteliale și favorizează formarea plăcilor aterosclerotice. Ținte ale glicării pot fi lipoproteinele precum LDL-C, care duc la formarea de celule spumoase și scad producția de NO [31]. Hiperglicemia îndelungată, acizii grași liberi, rezistența la insulină și formarea SRO activează protein kinaza C, ce rezultă în scăderea nivelului de NO și disfuncție endotelială, care induce o stare proinflamatorie și de aterotromboză (Figura 6.2) [33, 57]. Pe de altă parte, lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL-C) glicate de asemenea influențează inflamația, reducând transportul și eliminarea colesterolului, procese implicate în accelerarea aterosclerozei [31].

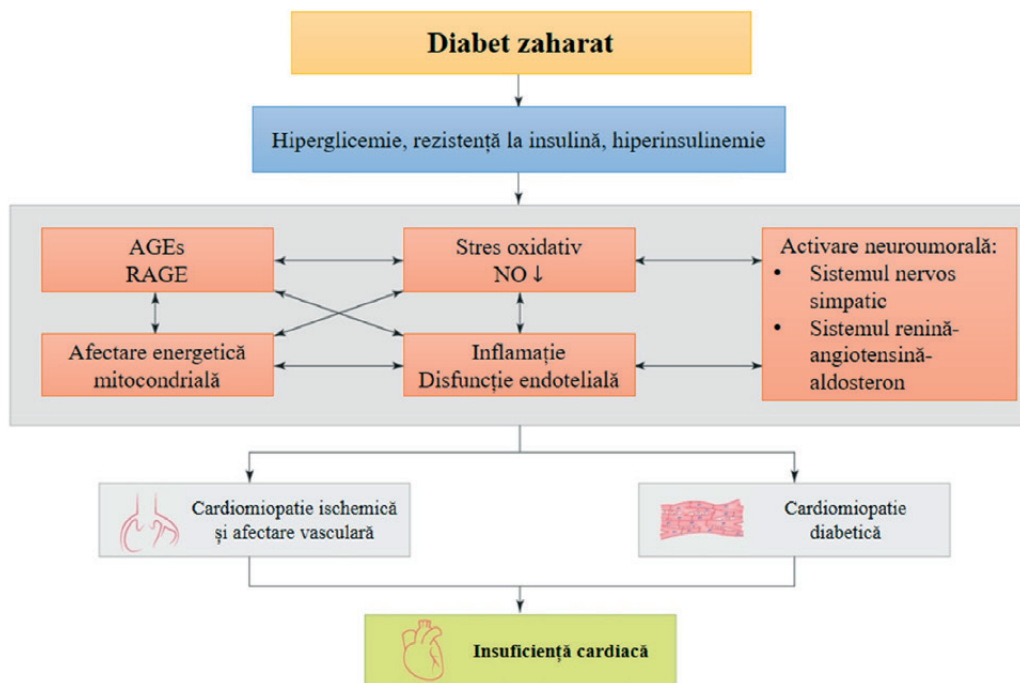


Figura 6.2. Fiziopatologia insuficienței cardiace în cadrul diabetului zaharat [57]

Notă: NO – oxid nitric, AGES – produsele finale avansate ale glicării,
RAGE – receptori pentru produsele finale avansate ale glicării

La nivel de miocard, AGES interacționează cu proteinele matricei extracelulare, ceea ce favorizează fibroza acestuia cu afectarea funcției diastolice. Leziunile intracelulare se bazează pe interacțiunea AGES-RAGE, ce rezultă în activarea căilor proinflamatorii prin intermediul NF-kB și acumulării SRO. Speciile reactive de oxigen pot media decuplarea mitocondrială, reducând astfel, eficiența energetică cardiacă (Figura 6.2). Recaptarea calciului prin intermediul adenozin trifosfatazei de transport calciu-dependentă a reticulului sarcoplasmatic (SERCA-2) este un proces dependent de energie, iar afectarea acestuia poate duce la tulburări atât de contracție, cât și de relaxarea a miocardului prin scăderea activității SERCA-2 și acumularea calciului intracelular [29, 57].

Rezistența la insulină și afectarea utilizării glucozei de către cardiomiocit impune faptul că aproape tot metabolismul energetic al miocardului să provină din oxidarea acizilor grași liberi [59]. Absorbția crescută a acizilor grași de către cardiomiocite poate depăși capacitatea oxidativă mitocondrială, ceea ce contribuie la suprastocarea lipidelor, la producerea metaboliților lipotoxici și SRO, procese care duc la necroza cardiomiocitelor, la fibroza și la disfuncția miocardică, atât structurală, cât și funcțională.

Un alt mecanism, implicat în afectarea funcției cardiace la pacienții diabetici, este activarea cronică a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (*Figura 6.2*), în care nivelul crescut de angiotensina II provoacă vasoconstricție, crește postsarcina și duce la hipertrofia ventriculului stâng (VS). De asemenea, angiotensina II favorizează sinteza colagenului și acumularea proteinelor în matricea extracelulară care duc la o complianță ventriculară redusă, afectarea funcției diastolice și sistolice a miocardului [27, 57].

Prin urmare, stresul oxidativ, inflamația, afectarea energetică mitocondrială, transportul calciului intracelular și creșterea activării neuromorale contribuie la alterarea anatomică și funcțională a miocardului, cu apariția cardiomiopatiei diabetice și dezvoltarea ulterioară a IC (*Figura 6.2*) [57].

Cardiomiopatia diabetică este definită ca o afecțiune indusă de diabet, în care disfuncția cardiacă apare în absența altor factori de risc precum BAC, hipertensiune arterială (HTA) sau boală valvulară semnificativă. Mecanismele patofiziologice ale cardiomiopatiei diabetice sunt complexe și implică atât căi directe, cât și indirecte, care includ disfuncția metabolismului energetic al miocardului, progresarea apoptozei cardiomiocitelor și amplificarea fibrozei cardiace, care vor duce la modificări precum: rigiditatea cardiacă, hipertrofia cu afectarea funcției diastolice, cu evoluția ulterioară în disfuncție sistolică și IC clinică [27, 29].

Factorii de risc ai diabetului zaharat

Factorii de risc pentru DZ tip 1:

- Rudele de gradul I ale pacienților cu DZ tip 1.

Factorii de risc pentru DZ tip 2:

- Antecedentele eredocolaterale de DZ;
- Vârsta >45 ani;
- Indicele masei corporale (IMC) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$;
- Diagnosticul anterior de alterare a toleranței la glucoză, alterare a glicemiei bazale sau HbA1c: 5,7-6,4%;
- Grupurile etnice cu risc crescut (asiatici, afro-americieni, latino-americieni);
- Anamnestical de BCV;
- Tensiunea arterială (TA) $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ pe/fără tratament antihipertensiv;
- HDL-C $\leq 0,9 \text{ mmol/l}$ și/sau trigliceridele $\geq 2,8 \text{ mmol/l}$;
- Femeile cu sindromul ovarelor polichistice, DZ gestațional sau macrosomie în antecedente;
- Modul sedentar de viață;
- Condițiile clinice asociate cu fenomenul de insulinorezistență (obezitate, acantosis nigricans).

Factorii de risc pentru diabetul gestațional:

- Obezitatea severă;
- Diagnosticul anterior de diabet gestațional;

- Nașterea unor feți macrosomi;
- Glucozuria persistentă;
- Sindromul ovarelor polichistice;
- Antecedentele eredocolaterale de DZ tip 2 [23].

Screeningul diabetului zaharat

Conform recomandărilor Asociației Americane de Diabet (ADA), criteriile de screening pentru diabet sau prediabet la adulții asimptomatici sunt:

1. Adulții supraponderali sau obezi ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$), care au unul sau mai mulți factori de risc:
 - Rudă de gradul I cu diabet;
 - Rasă și etnie cu risc ridicat (de exemplu: afro-americani, latino-americani);
 - Istoric de BCV;
 - HTA;
 - $\text{HDL-C} \leq 0,9 \text{ mmol/l}$ și/sau trigliceridele $\geq 2,8 \text{ mmol/l}$;
 - Persoane cu sindromul ovarelor polichistice;
 - Mod sedentar de viață;
 - Alte afecțiuni clinice asociate cu rezistența la insulină (obezitate severă, acantosis nigricans).
2. Persoanele cu prediabet (alterarea toleranței la glucoză, alterarea glicemiei bazale sau $\text{HbA}_{1c} 5,7\text{-}6,4\%$) vor fi testate anual.
3. Persoanele diagnosticate anterior cu DZ gestațional vor fi testate pe tot parcursul vieții cel puțin la fiecare trei ani.
4. Pentru toate celelalte persoane, testarea ar trebui să înceapă la vârsta de 35 de ani.
5. Dacă rezultatele sunt în limitele normei, testarea trebuie repetată la intervale de minim trei ani, luând în considerare testarea mai frecventă, în funcție de rezultatele inițiale și de starea de risc.
6. Persoanele cu virusul imunodeficienței umane (HIV) trebuie testate prin măsurarea glicemiei bazale înainte de inițierea terapiei antiretrovirale, la schimbarea terapiei antiretrovirale și la trei-șase luni după inițierea sau schimbarea terapiei antiretrovirale.
7. Expunerea la medicamente cu risc înalt (glucocorticoizi, diuretice tiazidice, medicație HIV, antipsihotice de a doua generație), antecedente de pancreatită [14].

6.4. Clasificarea diabetului zaharat

Diabetul zaharat este o patologie complexă și heterogenă din mai multe puncte de vedere: etiologic, patogenetic, clinic, de aceea au existat mai multe încercări de a clasifica DZ după diverse criterii precum cauza de apariție, modul de debut, vârsta, patofiziologia, tactica de tratament.

Sistematizarea propusă de ADA:

1. **DZ tip 1:** din cauza distrucției progresive și importante a celulelor β pancreatice, care duce de regulă la un deficit absolut de insulină:
 - 1.1. Autoimun: ~5-10% dintre cazurile de DZ; rezultă dintr-o distrugere autoimună selectivă și marcată a celulelor β pancreatice, mediată celular; sunt prezenți autoanticorpii și markerii genetici specifici, fiind asociat puternic cu sistemul antigenului leucocitar uman (HLA);
 - 1.2. Idiopatic: etiologia este necunoscută; nu sunt prezenți autoanticorpii sau markerii de asociere cu sistemul HLA, dar se caracterizează prin insulinopenie și tendință la cetoacidoză.
2. **DZ tip 2:** ~90-95% din cazurile de DZ, variind de la un deficit al secreției de insulină până la insulinorezistență, ambele cu grade diferite de severitate și preponderență, procesul etiopatogenic este complex și multifactorial.
3. **Alte tipuri specifice de DZ:** ~1-2% din cazuri, cuprind forme asociate cu unele sindroame și stări patologice, denumit anterior DZ secundar:
 - 3.1. Defecte genetice monogenice ale celulelor β asociate cu deficit al secreției de insulină: diabetul mitocondrial, diabetul neonatal permanent sau tranzitoriu, sindroamele MODY (*Maturity-onset diabetes of the young*) – DZ instalat precoce până la 25 de ani, fără caracteristici tipice pentru DZ tip 1 sau 2 și hiperglicemie ușoară, stabilă de 5,5-8,5 mmol/l;
 - 3.2. Defecte genetice ale acțiunii insulinei;
 - 3.3. Diabetul pancreatic: apare în cadrul unor patologii care afectează pancreasul exocrin (pancreatită, traumatisme, pancreatectomie, neoplazii pancreatice, fibroză chistică, hemocromatoză), denumit și „diabet tip 3c” sau diabet pancreatoprivic;
 - 3.4. DZ indus de endocrinopatii: acromegalia, sindromul Cushing, glucagonomul, feocromocitomul, somatostatinomul, aldosteronomul, hipertiroidismul ș.a.;
 - 3.5. DZ indus de medicamente sau de substanțe chimice: glucocorticoizi, diuretice tiazidice, agoniști α -adrenergici, γ -interferon;
 - 3.6. DZ post-transplant de organ – hiperglicemia indusă de medicația utilizată posttransplant și/sau de stres;
 - 3.7. Infecții: de exemplu, cu citomegalovirus;
 - 3.8. Alte sindroame genetice asociate uneori cu DZ;
 - 3.9. Forme rare de DZ mediat imun (de exemplu: sindromul „stiff-man”);
4. **DZ gestațional** – diabet diagnosticat în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină, care nu a fost în mod clar diabet evident înainte de gestație sau alte tipuri de diabet care apare pe parcursul sarcinii, cum ar fi diabetul de tip 1 [14, 72].

O altă entitate clinică, dar care nu se include în clasificarea actuală a diabetului, dar totuși persistă în comunitatea endocrinologilor, este noțiunea de diabet latent autoimun al adultului (**LADA** – *latent autoimmune diabetes of the adult*), un hibrid clinic și metabolic între DZ tip 1 și 2. Această formă de DZ autoimun se aseamănă cu DZ tip 1, fiind prezenți autoanticorpii asociați diabetului, de exemplu, autoanticorpii anti-decarboxilaza acidului glutamic (anti-GAD), dar, spre deosebire de DZ tip 1, LADA apare la vârsta adultă (>30 ani), procesul decurge mai lent (nivelurile peptidului C scad mai încet) și deseori aceste persoane nu necesită insulină în perioada inițială a bolii (cel puțin șase luni după diagnostic). Unele date sugerează frecvența redusă a sindromului metabolic în comparație cu DZ tip 2 – IMC mai mic, TA scăzută, HDL-C în limitele normei [5, 72].

6.5. Diagnosticul tulburărilor metabolismului glucidic

Tabloul clinic

Simptomatologia clinică este marcată de tipul de DZ, momentul depistării bolii în decursul evoluției sale, precum și de coexistența altor afecțiuni.

DZ de tip 1 se manifestă prin debut acut, asociat cu:

- Simptome majore: poliurie, polidipsie (adesea asociată cu xerostomie), polifagie, scădere ponderală evidentă (semn al insulinopeniei, ce se caracterizează prin diminuarea captării și utilizării intracelulare a glucozei, având drept consecință accelerarea lipolizei și a proteolizei);
- Simptome nespecifice: slăbiciune generală, astenie, fatigabilitate;
- În caz de diagnostic tardiv sau de decompensări pot apărea simptome determinate de cetoacidoză: respirație acidotică (Kussmaul), halenă acetonică, semne digestive (grețuri, vome, dureri abdominale), hipotensiune arterială, alterarea stării de conștiință, semne de deshidratare (piele uscată, limbă arsă, hipotonia globilor oculari).

DZ tip 2 la debut este frecvent asimptomatic, diagnosticul fiind stabilit în cadrul unor examinări de rutină, la apariția complicațiilor sau la decompensarea altor comorbidități.

Simptomele ce pot sugera un DZ tip 2 sunt:

- Simptome majore (mai puțin exprimate comparativ cu DZ tip 1): poliurie, polidipsie, polifagie;
- Simptome nespecifice: astenie, fatigabilitate, obezitate;
- Manifestări cutanate: prurit cutanat;
- Manifestări digestive: steatoză hepatică, carie dentară, paradontoză, gingivită, stomatită;
- Manifestări determinate de complicațiile DZ:
 - Cardiovasculare: HTA, cardiopatie ischemică, AVC, modificări trofice ale membrelor inferioare;

- Neurologice: paretezii/dureri ale membrelor inferioare, diminuarea sensibilității;
- Oculare: diminuarea acuității vizuale, retinopatie diabetică;
- Infecțioase: cutanate (furuncule, carbuncule, abcese), genitale (vulvovaginita, balanopostita), urinare (bacteriurie asimptomatică, cistită, pielonefrită acută/cronică) [2, 69].

Investigațiile paraclinice

Investigațiile obligatorii unui pacient diagnosticat cu DZ :

- Glicemia bazală, HbA1c, testul oral de toleranță la glucoză (TOTG);
- Hemoleucograma;
- Sumarul urinei, microalbuminuria, aprecierea corpurilor cetonice în urina nictemerală;
- Colesterolul total, trigliceridele, HDL-C, LDL-C;
- Proteina serică totală, fracțiile proteice;
- Enzimele hepatice, bilirubina;
- Ureea, creatinina, estimarea ratei filtrării glomerulare (eRFG);
- Ionograma (K^+ , Na^+ , Ca^{2+});
- Evaluarea funcției de secreție a pancreasului (nivelul plasmatic al peptidului C, insulina imunoreactivă);
- Examenul imunologic cu aprecierea anticorpilor: autoanticorpi anti-celule insulare (ICA), anti-GAD, anticorpi anti-tirozinfosfataza insulară 2 (IA-2), anticorpi anti-transportor 8 zinc (ZnT8);
- Electrocardiograma (ECG);
- Ecocardiografia, ultrasonografia organelor interne.

Investigații recomandabile în DZ:

- Vitamina B12 (pentru pacienții tratați cu metformină);
- Examenul radioimunologic și imunoenzimatic (hormonii tiroidieni, cortizolul, hormonul adrenocorticotrop);

Examinări periodice:

- Examen neurologic, examinarea fundului ocular [2].

6.6. Criteriile de diagnostic ale diabetului zaharat

Asociația Americană de Diabet recomandă ca diagnosticul DZ să se bazeze pe următoarele criterii: dozarea glicemiei *à jeun* (bazale), în lipsa unui aport caloric de minim opt ore, a glicemiei la două ore după ingestia a 75 g de glucoză în cadrul TOTG, a HbA1c sau a glicemiei măsurate ocazional, în anumite circumstanțe [14]. Aceste teste sunt acceptate și de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), fiind utilizate atât pentru diagnosticarea diabetului, cât și a prediabetului (Tabelul 6.1) [43, 72].

Tabelul 6.1. Criteriile de diagnostic pentru diabet și prediabet conform OMS și ADA [43]

Indicele glicemic	Criteriile OMS		Criteriile ADA
	Diabet		
Glicemia à jeun	≥7,0 mmol/l (≥126 mg/dl)		
sau			
Glicemia la 2 ore (la TOTG)	≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl)		
sau			
HbA1c	≥6,5% (≥48 mmol/mol)		
sau			
Glicemia ocazională	≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl)		
	Prediabet		
Glicemia à jeun	6,1-6,9 mmol/l (110-125 mg/dl)	5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl)	
sau			
Glicemia la 2 ore (la TOTG)	7,8-11,0 mmol/l (140-199 mg/dl)		
sau			
HbA1c	6,0-6,4% (42-47 mmol/mol)	5,7-6,4% (39-47 mmol/mol)	
Notă: ADA – Asociația Americană de Diabet, HbA1c – hemoglobina glicată, OMS – Organizația Mondială a Sănătății, TOTG – testul oral de toleranță la glucoză.			

Un nivel al glicemiei à jeun $\geq 7,0$ mmol/l este sugestiv pentru diabet la o persoană cu simptome tipice, iar în absența simptomelor de hiperglicemie sunt de obicei recomandate două teste [43]. OMS și ADA sunt de comun acord că HbA1c $\geq 6,5\%$ ar indica prezența DZ, iar utilizarea acestui indice are câteva avantaje comparativ cu glicemia à jeun și TOTG, precum ușurința de măsurare și comoditatea testării oricând fără a fi necesar postul de opt ore [14, 43]. Hemoglobina glicată reflectă glucoza legată de hemoglobină pe durata de viață a eritrocitului ~120 de zile, iar factorii care afectează concentrațiile hemoglobinei sau turnover-ul eritrocitelor pot afecta HbA1c (de exemplu, talasemia sau deficiența de folat). Prin urmare, HbA1c poate să nu fie un test de diagnostic adecvat la persoanele cu anemie, cele tratate cu eritropoietină sau la persoanele care urmează hemodializă sau tratament HIV [14].

Totuși, combinația HbA1c $\geq 6,5\%$ și glicemia à jeun $\geq 7,0$ mmol/l este un diagnostic de diabet și nu este necesar un alt test, chiar dacă individul este asimptomatic. Dacă cele două teste sunt discordante, se repetă testul care s-a regăsit în intervalul pentru diabet sau se indică TOTG, care rămâne standardul de aur pentru diagnosticarea diabetului în cazuri neclare [43]. De menționat că în sindroamele coronariene acute sau alte situații critice, TOTG nu trebuie efectuat mai devreme de 4-5 zile, pentru a minimiza rezultatele fals-pozitive [23]. O glu-

coză aleatorie $\geq 11,1$ mmol/l în prezența simptomelor de hiperglicemie indică prezența DZ, iar în absența simptomelor sunt necesare două niveluri aleatorii ale glucozei $\geq 11,1$ mmol/l [43].

Dacă nu există un diagnostic clinic clar (simptome clasice de hiperglicemie sau criză hiperglicemică și glucoză plasmatică aleatorie $\geq 11,1$ mmol/l), pentru a confirma DZ sunt necesare două teste pozitive din aceeași probă sau diferite. În cazul în care cele două teste sunt discordante, se repetă testul care s-a încadrat în intervalul pentru diabet, iar diagnosticul se confirmă pe baza testului repetat [14, 72]. Ghidul Societății Europene de Cardiologie (ESC) recomandă ca diagnosticul DZ să se bazeze în principal pe valorile glicemiei bazale sau ale HbA1c, iar TOTG să fie utilizat în cazul în care acestea sunt neconcludente [43].

Prediabetul reprezintă modificarea metabolismului glucidic ce include alterarea glicemiei bazale și/sau alterarea toleranței la glucoză. Acesta nu este o entitate clinică independentă, fiind asociată cu un risc înalt de DZ și de BCV, care necesită monitorizare și evaluare periodică [2, 23].

Alterarea glicemiei bazale se constată atunci când glicemia *à jeun* (bazală) în plasma venoasă este 5,6-6,9 mmol/l, iar glicemia la 2 ore după încărcarea cu glucoză este $< 7,8$ mmol/l.

Alterarea toleranței la glucoză se constată atunci, când glicemia *à jeun* (bazală) $< 7,0$ mmol/l, iar glicemia la 2 ore după încărcarea cu glucoză este 7,8 – 11,0 mmol/l [23].

6.7. Diagnosticul tipului diabetului zaharat

În cadrul heterogenității clinice a DZ trebuie diferențiate în primul rând cele două forme clinice importante: DZ tip 1 și DZ tip 2. Comparativ cu DZ tip 2, în cazul DZ tip 1 debutul este brusc, simptomatologia este mai evidentă, vârsta mai tânără (< 35 ani), iar pacienții sunt normo- sau subponderali ($\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$) și poate fi prezentă cetoacidoza. Suplimentar, se va evalua nivelul C-peptidul, iar la necesitate nivelul ICA și anti-GAD, echilibrul acido-bazic [14].

Diabetul zaharat tip 1 este o afecțiune cauzată de deteriorarea autoimună a celulelor β producătoare de insulină ale insulelor pancreatice, care duce de obicei la deficiență severă de insulină endogenă. Prin urmare, la persoanele cu simptome și cu semne clinice sugestive pentru DZ tip 1, prezența unuia sau a mai multor ICA pozitivi pot fi sugestivi pentru acest tip de diabet, iar anti-GAD ar trebui să fie anticorpul primar evaluat.

Dacă anti-GAD este negativ, pot fi măsurați IA-2 și/sau ZnT8, acolo unde aceste teste sunt disponibile, iar la persoanele care nu au fost tratate cu insulină, anticorpii împotriva insulinei pot fi, de asemenea, utili. Totuși, 5-10% dintre persoanele cu DZ tip 1 au autoanticorpii negativi, iar dacă aceștea au sub 35 de ani

și nu îndeplinesc criteriile pentru DZ tip 2 sau pentru cel monogenic, un rezultat negativ al anticorpilor nu schimbă diagnosticul de DZ tip 1. La persoanele care administrează insulină este indicat testul cu peptidul C pentru diagnosticul diferențial (Figura 6.3). De menționat, că aceasta nu se testează în decurs de două săptămâni după o urgență hiperglicemică [26].

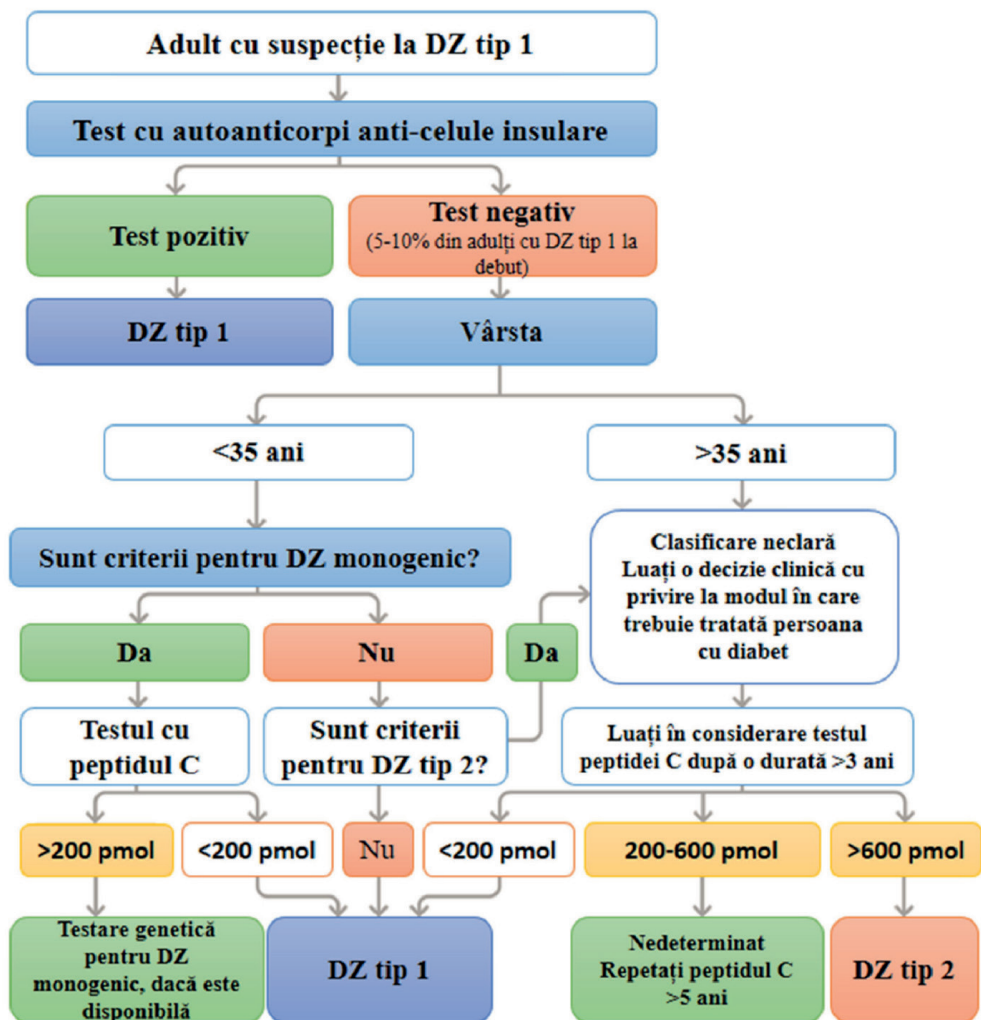


Figura 6.3. Investigarea persoanei cu suspjecție la DZ tip 1 [26]

Notă: DZ – diabet zaharat

Caracteristicile DZ tip 2 includ: IMC crescut ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$), absența pierderii în greutate, absența cetoacidozei, hiperglicemie mai puțin marcată, caracteristicile sindromului metabolic, antecedentele familiale, durata mai lungă a bolii și

severitatea mai ușoară a simptomelor înainte de prezentare [14, 26]. Mulți ani acest tip de diabet poate rămâne nediagnosticat, deoarece hiperglicemia evoluează treptat, însă riscul de a dezvolta complicații macrovasculare și microvasculare rămâne crescut [14].

Pentru diagnosticul **DZ gestațional** se utilizează criterii diferite, cu toate că nu există încă un consens legat de abordarea optimă a testării pentru DZ gestațional. Astfel, înainte de 15 săptămâni de sarcină, se testează persoanele cu factori de risc. Gravidele fără anamneză de DZ vor fi testate în săptămânile 24-28 de sarcină prin TOTG, iar diagnosticul se va stabili în baza următoarelor criterii:

- glicemia bazală $\geq 5,1$ mmol/l;
- glicemia la 1 oră ≥ 10 mmol/l;
- glicemia la 2 ore $\geq 8,5$ mmol/l.

Studiul HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*) a demonstrat că riscul de efecte adverse fetale, neonatale și materne ale DZ gestațional crește direct proporțional cu glicemia maternă din săptămânile 24-28 de sarcină, chiar și la valori considerate anterior normale pentru sarcină. De asemenea, la 4-12 săptămâni postpartum se recomandă evaluarea persoanelor cu DZ gestațional pentru prediabet sau diabet prin TOTG și criterii de diagnostic clinic corespunzătoare [14, 72].

Diabetul pancreatogen include pierderea structurală și funcțională a secreției de insulină în contextul disfuncției exocrine a pancreasului, modificări imagistice la nivelul pancreasului, absența autoanticorpilor specifici DZ tip 1, iar secreția de insulină este diminuată (C-peptidul scăzut). Astfel, ADA recomandă evaluarea pentru diabet la 3-6 luni după un episod de pancreatită acută, apoi anual. Pacienții cu pancreatită cronică se recomandă a fi investigați anual pentru screeningul diabetului [14].

Diagnosticul diferențial

Din punct de vedere clinic, unele simptome ale DZ se pot întâlni și în alte boli, cu normoglicemie precum:

- Diabetul insipid se manifestă prin poliurie marcată până la 10-20 l/24h, polidipsie, iar în caz de lipsă a compensării aportului de lichide apare deshidratarea.
- Hiperaldosteronismul primar se caracterizează prin poliurie, polidipsie, însă este asociat și cu astenie musculară și HTA.
- Insuficiența renală cronică în faza de poliurie compensatorie.
- Dipsomania – afecțiune psihică, cu ingestie necontrolabilă de lichide [69].

Diagnosticul diferențial al DZ tip 1, DZ tip 2 și LADA este prezentat în Tabelul 6.2.

Tabelul 6.2. Diagnosticul diferențial al DZ tip 1, DZ tip 2 și LADA [55]

Criteriul	DZ tip 1	DZ tip 2	LADA
Debutul	<35 ani	>35 ani	>30 ani
Peptidul C	Foarte scăzut	Normal/înalt	Scăzut
ICA	Adesea pozitivi	Negativi	Pot fi pozitivi
Anti-GAD	Adesea pozitivi	Negativi	Pot fi pozitivi
IA-2	Adesea pozitivi	Negativi	Pot fi pozitivi
IAA	Adesea pozitivi	Negativi	Pot fi pozitivi
Insulina circulantă	Scade rapid	Crescută și rezistentă	Scade treptat
Inițierea insulinei	La debut	Mai mulți ani	În 6 luni (variabil)
<i>Notă: DZ – diabet zaharat, Anti-GAD – autoanticorpi anti-decarboxilaza acidului glutamic, IAA – autoanticorpi anti-insulinici, IA-2 – anticorpi anti-tirozinofosfataza insulară 2, ICA – autoanticorpi anti-celule insulare.</i>			

6.8. Evaluarea riscului CV la pacienții cu diabet zaharat tip 2

Boala cardiovasculară reprezintă una dintre complicații majore ale pacienților cu diabet, cu un risc dublu comparativ cu populația generală. Astfel, un moment important este prevenirea BCV, care impune evaluarea și stratificarea riscului CV la pacienții cu DZ [20].

Conform ESC, metoda de clasificare a riscului CV la pacienții cu DZ tip 2 a suferit o modificare esențială, în care a fost introdusă o nouă evaluare bazată pe implementarea unui nou scor – SCORE2-Diabet [37]. Acest scor permite de a estima riscul pe 10 ani de apariție a BCV (infarct miocardic fatal/non-fatal, AVC sau orice mortalitate cauzată de BCV) la persoanele cu DZ tip 2, dar fără BCV anterioară, cu vârsta de 40–69 de ani în patru regiuni europene cu diferit risc [44, 56]. Scorul nu este valabil pentru persoanele cu boală cardiovasculară aterosclerotică (BCVA), afectare severă de organ-țintă (AOT), cu tulburări rare sau genetice ale lipidelor, boală cronică renală (BCR) sau femeilor însărcinate [44].

SCORE2-Diabet include factorii de risc convenționali ai BCV din cadrul algoritmului SCORE2 (vârsta, genul, fumatul, TA sistolică, colesterolul total, HDL-C) și informații caracteristice diabetului (vârsta la diagnosticarea DZ, HbA1c, eRFG). Punctajul total obținut se analizează în dependență de regiunea de risc din care face parte pacientul [44, 56]. Astfel, se recomandă ca la toți pacienții cu vârsta ≥ 40 ani și cu DZ tip 2, dar fără BCVA și AOT severă, să se aprecieze riscul de BCV pe zece ani folosind SCORE-Diabet. Scopul utilizării acestui scor este de a îndruma clinicienii și pacienții în luarea deciziilor privind tactica de tratament pentru prevenirea BCVA [43].

Pentru evaluarea riscului CV la pacienții cu DZ tip 2 trebuie să se ia mai multe aspecte în considerare precum: istoricul bolii și familial, semnele și simp-

tomele, constatările examenului clinic și paraclinic, BCVA sau afectării severe de organ-țintă [43].

Afectarea severă de organ-țintă este definită ca:

- eRFG <45 ml/min/1,73 m², indiferent de albuminurie sau
- eRFG 45-59 ml/min/1,73 m² și microalbuminurie (raportul albumină-creatinină (RAC) 30-300 mg/g, stadiul A2) sau
- Proteinurie (RAC >300 mg/g, stadiul A3) sau
- Prezența bolii microvasculare în cel puțin trei locuri diferite (de exemplu, microalbuminurie (stadiul A2) plus retinopatie plus neuropatie) [74].

În funcție de anumite criterii, pacienții cu DZ tip 2 pot fi clasificați în mai multe grupuri de risc CV (*Tabelul 6.3*).

Tabelul 6.3. Diagnosticul diferențial al DZ tip 1, DZ tip 2 și LADA [55]

Risc CV foarte înalt	Pacienții cu DZ tip 2 cu: BCVA stabilită clinic sau AOT severă sau Riscul de BCV la 10 ani $\geq 20\%$, utilizând SCORE2-Diabet
Risc CV înalt	Pacienții cu DZ tip 2 care nu îndeplinesc criteriile pentru risc CV foarte înalt și: Riscul de BCV la 10 ani de la 10 până la < 20%, utilizând SCORE2-Diabet
Risc CV moderat	Pacienții cu DZ tip 2 care nu îndeplinesc criteriile pentru risc CV foarte înalt și: Riscul de BCV la 10 ani de la 5 până la <10% utilizând SCORE2-Diabet
Risc CV scăzut	Pacienții cu DZ tip 2 care nu îndeplinesc criteriile pentru risc CV foarte înalt și: Riscul de BCV la 10 ani <5% utilizând SCORE2-Diabet
Notă: AOT – afectare de organ-țintă, BCVA – boală cardiovasculară, BCVA – boală cardiovasculară aterosclerotică, CV – cardiovascular, DZ – diabet zaharat, SCORE2-Diabet – Scorul de risc de boală cardiovasculară la 10 ani specific diabetului zaharat de tip 2.	

Conform noii clasificări de risc CV la pacienții cu DZ tip 2, un pacient cu DZ tip 2, care asociază cel puțin unul din următoarele criterii: BCVA stabilită clinic, AOT severă sau un SCORE2-Diabet $\geq 20\%$, are un risc CV foarte înalt comparativ cu o persoană diabetică al cărui SCORE2-Diabet <5% și nu prezintă BCVA sau AOT severă. Prin urmare, aprecierea riscului CV la persoanele cu DZ tip 2 reprezintă un moment important pentru managementul corect al acestor pacienți, deoarece fiecare necesită o abordare personalizată în selectarea optimă a tacticii de tratament [43]. Mai mult ca atât, noua metodă de clasificare a riscului CV la pacienții cu DZ tip 2 asigură o stratificare cuprinzătoare de evaluare a

riscului, oferind oportunitatea de a iniția terapiei adecvate de scădere și de control al glicemiei cu beneficii CV dovedite [37].

6.9. Reducerea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet

Diabetul zaharat este o boală cronică complexă, iar managementul acestuia necesită o abordare multifactorială, centrată pe pacient pentru a spori implicarea în activitățile de autoîngrijire, a preveni sau a întârzia apariția complicațiilor CV, dar și pentru a îmbunătăți calitatea vieții, cu individualizarea obiectivelor și a strategiilor de tratament [10]. Conform ADA, la baza unei abordări comprehensive stau școlarizarea pacientului și modificarea stilului de viață, iar cei patru piloni care susțin reducerea riscului CV și a complicațiilor DZ sunt: controlul glicemiei cu respectarea Țintelor terapeutice, managementul TA, dislipidemiei și utilizarea medicamentelor hipoglicemizante care au demonstrat beneficii și siguranță CV (*Figura 6.4*) [13, 16].

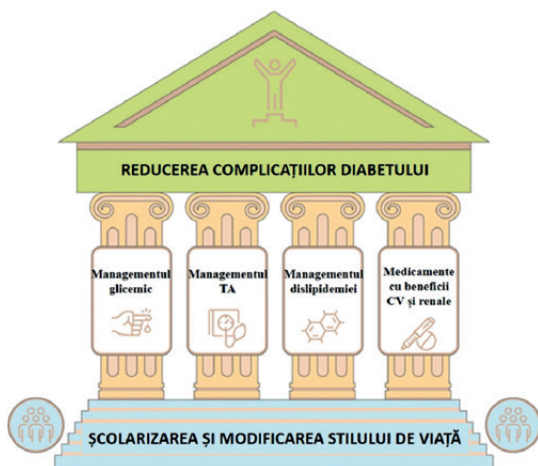


Figura 6.4. Abordarea multifactorială pentru reducerea riscului de complicații ale diabetului [13]

Notă: CV – cardiovascular, TA – tensiune arterială

Modificarea stilului de viață

Prevenția patologiei CV necesită o abordare integrată și interdisciplinară, centrată pe pacient, care include modificarea stilului de viață, factorilor de risc și psihosociali [74]. Ghidurile ADA și ESC recomandă modificarea stilului de viață pentru toți pacienții cu diabet pentru a reduce probabilitatea de BCV [13, 16, 43].

O dietă sănătoasă este piatra de temelie pentru prevenirea BCV la toți pacienții cu DZ, deoarece influențează la rândul său alți factori de risc CV precum: greutatea, HTA, lipidele [74]. Mai mult ca atât, o nutriție echilibrată îmbunătățește controlul glicemic, ceea ce înseamnă un beneficiu adițional pentru pacienții cu DZ.

Atât ghidul ESC, cât și Asociația Americană a Inimii (AHA) recomandă dieta mediteraneană, care presupune un model alimentar bogat în fibre (30-45 g/zi), fructe, legume, leguminoase, cereale integrale, nuci (30 g/zi), ulei de măsline, pește cel puțin o dată pe săptămână, înlocuirea grăsimilor saturate cu cele nesaturate (grăsimile saturate ar trebui să constituie <10% din aportul total

de energie), reducerea cărnii roșii la maximum 350-500 g/săptămână, restricționarea alimentelor procesate, băuturilor îndulcite cu zahăr și a sucurilor din fructe [13, 43, 74].

Un aport mai mare de fibre cu 10g/zi a fost asociat cu un risc cu 6% mai mic de DZ tip 2 și cu un risc cu 16% mai mic de AVC [74, 77]. O dietă bogată în proteine (30% proteine, 40% carbohidrați și 30% grăsimi) este recomandată pacienților supraponderali și obezi pentru reducerea greutateii și controlul factorilor de risc precum: colesterolul, trigliceridele, HbA1c și HTA [17].

O altă dietă recomandată pentru prevenirea BCV, în special a HTA, este dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertention*). Principiile acestei diete sunt: alimentele bogate în potasiu, calciu, magneziu, fibre și proteine, reducerea sării până la 5 g/zi, grăsimilor saturate și a alimentelor procesate [54, 74].

Un consum crescut de alcool este asociat cu un risc crescut de AVC, IC, BAC și HTA. Consumul de alcool ar trebui să fie moderat, limita superioară fiind 100 g de alcool pur pe săptămână [74].

Activitățile fizice regulate, fie de intensitate moderată sau viguroase, au un efect benefic asupra controlului metabolic și al factorilor de risc CV la pacienții cu DZ, iar printre exercițiile fizice recomandate sunt cele aerobice. Pacienții sunt încurajați să fie activi și să facă mișcare cel puțin 150 min/săptămână de exerciții fizice de intensitate moderată sau 75 min/săptămână de exerciții de rezistență de intensitate viguroasă, cu creșterea acestora la posibilitate. Este recomandat efectuarea exercițiilor de rezistență suplimentar la cele aerobice cel puțin de două ori pe săptămână [43].

Studiile au arătat că exercițiile fizice pot îmbunătăți sensibilitatea la insulină, controlul glicemic și profilul lipoproteic (crește HDL-C, scad trigliceridele și LDL-C) la pacienții cu DZ tip 2. Un singur antrenament crește rata de absorbție a glucozei în mușchii scheletici, iar practicarea regulată a activităților fizice mai mult de opt săptămâni poate reduce HbA1c cu aproximativ 0,6%, având un rol important în reducerea complicațiilor diabetului [70].

O altă recomandare, care rezultă din măsurile de prevenție descrise anterior, este reducerea greutateii la persoanele obeze/supraponderale, având beneficii asupra controlului glicemic, profilului lipidic și a TA [43]. Mai mult ca atât, managementul obezității este important pentru prevenirea diabetului și întârzierea complicațiilor asociate acestuia [52]. Astfel, o combinație echilibrată între o dietă sănătoasă cu un aport caloric corespunzător pentru fiecare pacient și activități fizice regulate reprezintă unul din punctele de reper pentru controlul greutateii corporale [43].

Pe lângă modificarea stilului de viață, în unele cazuri este necesară farmacoterapia pentru reducerea eficientă a greutateii corporale. Principalele clase de medicamente utilizate pentru tratamentul cronic al obezității sunt: orlistatul,

fentermina/topiramet cu eliberare prelungită, naltrexona/bupropiona cu eliberare susținută și liraglutida [52].

Unele medicamente de scădere a glicemiei precum inhibitorii cotransportorului sodiu-glucoză 2 (SGLT2), agoniștii receptorilor peptidului asemănător glucagonului-1 (GLP-1), tirzepatidz (agonist dual GIP și GLP-1) reduc greutatea corporală, agoniștii GLP-1 având un efect superior față de inhibitorii SGLT2. Mai mult ca atât, inhibitorii SGLT2 și agoniștii receptorilor GLP-1 și-au demonstrat eficacitatea CV. Având în vedere efectele benefice suplimentare ale acestor două clase, ele devin medicamente de prima linie pentru scăderea greutății la pacienții obezi/supraponderali cu DZ tip 2 și cu BCV [43].

Următoarea treaptă în managementul obezității sunt procedurile endoscopice bariatrice, indicate la persoanele cu IMC = 30-40 kg/m² sau cu IMC >27 kg/m² care asociază una sau mai multe comorbidități, iar la persoanele cu DZ tip 2 și IMC ≥35 kg/m², poate fi luată în considerare chirurgia bariatrică [30, 43, 74].

În cadrul modificării stilului de viață, abandonarea fumatului este un alt moment-cheie în prevenția BCV, cu o scădere a mortalității până la 36% a pacienților care au DZ cu sau fără BCV. Renunțarea fumatului trebuie încurajată la toți fumătorii, iar fumatul pasiv trebuie evitat cât mai mult posibil. Consilierea individuală, terapia de înlocuire a nicotinei, vareniclina și bupropiona pot fi luate drept alternative în renunțarea la fumat [43, 74].

Țintele glicemice

Stabilirea țintelor terapeutice reprezintă o etapă esențială în tratamentul DZ. Datorită studiilor clinice cu obiectiv CV efectuate în ultimii zece ani, tactica de tratament a DZ a fost modificată esențial. Studiile au demonstrat că abordarea glucocentrică – reducerea intensivă a glicemiei – este însoțită de reducerea riscului de apariție a complicațiilor microvasculare, însă nu are beneficii asupra mortalității CV comparativ cu tratamentul convențional [15, 43].

Consensul ADA/EASD a managementului hiperglicemiei în DZ tip 2 din 2022 recomandă abordarea multifactorială, personalizată, centrată pe pacient, cu stabilirea țintelor terapeutice și a tacticii de tratament în baza riscului CV individual, iar obiectivul glicemic la pacienții cu speranță de viață peste zece ani este menținerea HbA1c sub 7%, fără risc de hipoglicemie [10, 15]. Scăderea HbA1c reduce evenimentele majore adverse CV, inclusiv infarctul miocardic și complicațiile microvasculare (renale și retiniene). Pentru a reduce complicațiile microvasculare, se recomandă o HbA1c <7%, cu evitarea hipoglicemiei, dar în același timp țintele HbA1c trebuie individualizate în funcție de comorbidități, durata diabetului și speranța de viață a pacientului (*Figura 6.5* cu [28]). Astfel, ghidul ESC recomandă o țintă glicemică a HbA1c <8,5% la pacienții cu speranță mică de viață și BCV [15, 43].

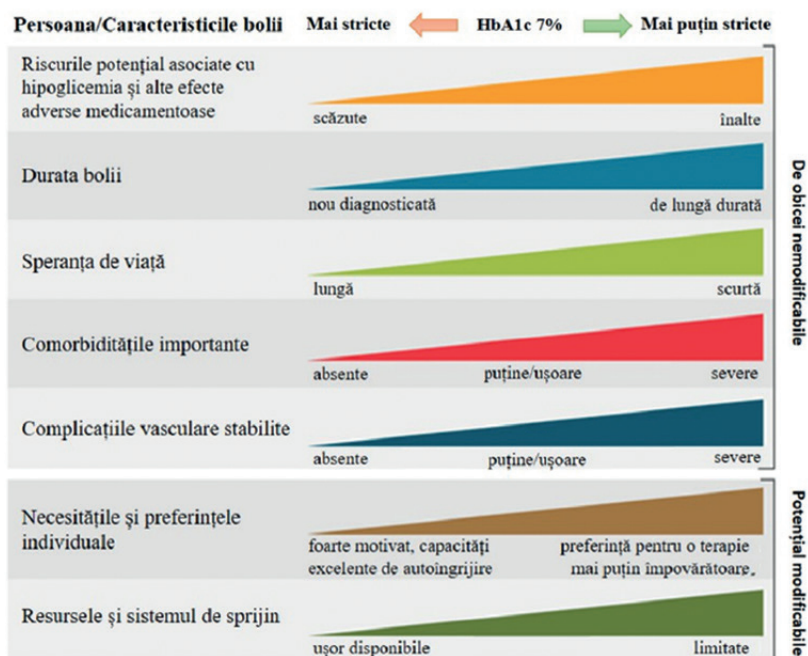


Figura 6.5. Abordare individualizării țintelor glicemice [28]

Notă: HbA1c – hemoglobina glicată

Managementul tensiunii arteriale

Conform studiilor clinice recente s-a constatat că circa 80% dintre bărbații și 87% dintre femeile cu DZ au un istoric de HTA [43]. Astfel, toți pacienții cu DZ ar trebui monitorizați pentru a detecta prezența HTA. Asocierea acestor două patologii se explică prin legături cauzale comune și influențele bidirecționale interactive cum ar fi: efectul stimulator al insulinei asupra sistemului nervos simpatic, creșterea rezistenței la insulină, inflamația și stresul oxidativ.

Pacienții hipertensivi diabetici prezintă de obicei caracteristici care diferă de ale celor care nu au diabet, și anume: o creștere mai mare a TA sistolice, valori mai înalte ale presiunii pulsului, o variabilitate mai mare a TA, sensibilitate la sare, o tendință la hiperkaliemie și hipotensiune ortostatică, mai ales pe măsură ce durata diabetului avansează. Mai mult ca atât, în cadrul DZ tip 2 există un risc mai mare de a dezvolta HTA rezistentă, TA crescută pe timp de noapte, asociată cu un model non-dipping, care ar trebui evaluat prin monitorizarea ambulatorie a TA 24h sau monitorizarea la domiciliu a TA [40].

Tratamentul farmacologic în combinație cu cel non-farmacologic trebuie început când în cabinetul medical TA sistolică depășește 140 mmHg, iar cea diastolică – 90 mmHg. Ținta este 120-129/70-79 mmHg, dacă este tolerată, aceste valori tensionale oferind protecție în special împotriva AVC. Dacă obiectivul de

<130/80 mmHg nu poate fi atins, se recomandă menținerea TA în intervalul 130-139 mmHg pentru TA sistolică și 80-89 mmHg pentru cea diastolică [48, 78].

În general s-a demonstrat că toate clasele majore de medicamente antihipertensive sunt eficiente în prevenirea BCV în DZ tip 2, însă ESC recomandă ca tratamentul HTA să includă un inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (inhibitor al enzimei de conversie sau sartan) pentru prevenirea apariției și progresiei complicațiilor renale ale DZ, micșorând albuminuria, totodată influențând regresia hipertrofiei VS, modificare des întâlnită la pacienții cu HTA și cu diabet.

Managementul dislipidemiei

Dislipidemia este un factor de risc major pentru BCV la pacienții cu diabet, iar depistarea precoce și tratamentul corespunzător poate reduce morbiditatea și mortalitatea acesteia. Dislipidemia este în creștere în multe țări în curs de dezvoltare din cauza prezenței obezității, îmbătrânirii populației, dietei dezechilibrate, activității fizice reduse și altor schimbări nefavorabile ale stilului de viață. La pacienții cu DZ tip 2, cele mai frecvente modele de dislipidemie sunt hipertrigliceridemia, scăderea nivelului de HDL-C și creșterea LDL-C [1]. Aceleași tulburări sunt raportate și la pacienții cu DZ tip 1, ale căror expunere de lungă durată la dislipidemie ar putea induce ateroscleroza încă din adolescență [43].

Principală țintă a terapiei hipolipemiante la pacienții cu diabet este LDL-C, valorile cărora variază în funcție de riscul CV (*Figura 6.6*). Astfel, un pacient diabetic cu risc CV foarte înalt ar trebui să aibă ținta LDL-C <1,4 mmol/l sau o reducere cu 50% de la valoarea inițială sub influența tratamentului hipolipemiant. Ținta terapeutică a LDL-C pentru pacienții cu risc înalt este <1,8 mmol/l, iar pentru cei cu risc CV moderat <2,6 mmol/l sau o reducere a LDL-C cu 50% de la valoarea inițială în ambele cazuri [43, 66].

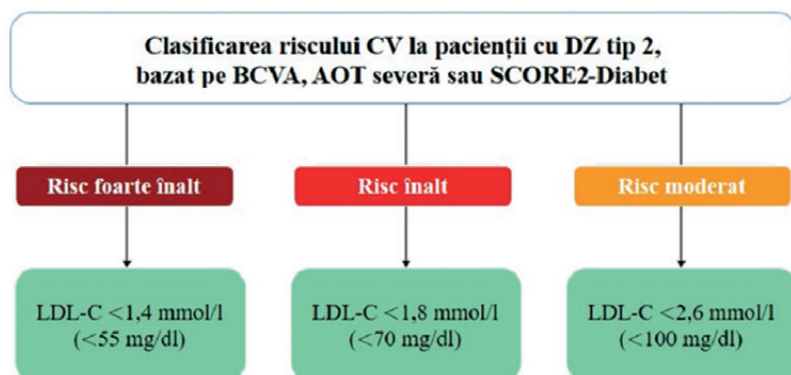


Figura 6.6. Țintele LDL-C recomandate persoanelor cu DZ tip 2 conform categoriilor de risc CV [43]

Notă: AOT – afectare de organ-țintă, BCVA – boală cardiovasculară aterosclerotică, CV – cardiovascular, DZ – diabet zaharat, LDL-C – lipoproteine cu densitate moleculară mică

Modificarea stilului de viață, inclusiv scăderea în greutate a persoanelor obeze sau supraponderale, activitatea fizică dozată, dieta cu reducerea aportului lipidelor saturate și trans, creșterea aportului de fibre, abandonarea fumatului, dar și control glicemic pot fortifica rezultatul final al tratamentului hipolipemiant [13].

Statinele rămân terapia de primă linie pentru reducerea nivelurilor de LDL-C la pacienții cu diabet și dislipidemie, datorită eficacității lor în reducerea mortalității și prevenirii evenimentelor CV. Terapia cu statine scade incidența la cinci ani a evenimentelor CV majore cu 23% la 1 mmol/l de reducere a LDL-C, indiferent de nivelul inițial al acestuia [43, 66]. Statinele de intensitate mare (rosuvastatina și atorvastatina) sunt indicate la pacienții cu DZ cu risc CV înalt sau foarte înalt.

Scăderea LDL-C poate fi amplificată prin adăugarea de ezetimib la o statină (în caz că nu s-a atins ținta la intensificarea terapiei cu statine). Această combinație este recomandată la pacienții cu DZ și un sindrom coronarian acut recent, în special când este nevoie de o țintă LDL-C <1,4 mmol/l. Totodată s-a demonstrat că pacienții tineri cu DZ tip 1 au o absorbție crescută de colesterol, sugerând o eficacitate mai mare a ezetimibului în această populație datorită mecanismului său de acțiune prin reducerea absorbției colesterolului din ileon.

Următoarea treaptă în corijarea dislipidemiei este reprezentată de anticorpii monoclonali – inhibitorii proprotein-convertază subtilizină/kexină de tip 9 (PCSK9) evolocumab și alirocumab, care reduc puternic LDL-C plasmatic cu circa 60%, ținând proteina implicată în reglarea receptorului LDL de pe hepatocit. Inhibitorii PCSK9 sunt recomandați la pacienții cu risc CV foarte înalt, cu niveluri persistente ridicate de LDL-C peste țintă, în ciuda tratamentului cu o doză maximă tolerată de statine, în asociere cu ezetimib sau la pacienții cu intoleranță la statine [43, 66].

Alte medicamente noi, studiate în prezent, care scad nivelul de colesterol sunt inclisiranul și acidul bempedoic, iar pentru reducerea trigliceridelor se recomandă prescrierea de fibrați sau icosapent etil [43].

6.10. Managementul diabetului zaharat la pacienții cu boală cardiovasculară

La pacienții cu DZ tip 2 și risc stabilit de BCVA, IC, BCR, planul terapeutic ar trebui să includă agenți farmacologici utilizați pentru managementul DZ, care reduc riscul de BCVA și/sau BCR [13]. Unele medicamente hipoglicemice cum ar fi tiazolidindionele, în special în combinație cu insulina, provoacă retenție de lichide, edeme periferice și creștere în greutate, iar saxagliptina, fiind un inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DDP-4), crește riscul de IC [19].

Atât ghidul ADA, cât și ESC vin cu câteva recomandări în privința acestei probleme, și anume utilizarea medicamentelor pentru scăderea glicemiei, dar

care au protecție cardiorenală și îmbunătățesc rezultatele CV [10, 43]. Inhibitorii SGLT2 și agonștii receptorilor GLP-1, care au demonstrat beneficii CV, sunt recomandați la persoanele cu BCV stabilită, cu BCR și cu IC, independent de nivelul inițial al HbA1c sau de obiectivul individualizat de HbA1c [13].

Inhibitorii SGLT2 sunt medicamente orale care reduc glicemia datorită inhibării reabsorbției renale a glucozei prin blocarea cotransportorilor SGLT2 din tubii proximali, provocând glucozurie (*Figura 6.7*). Optimizarea controlului glicemic este reflectat de reducerea HbA1c, creșterea sensibilității la insulină și îmbunătățirea funcției celulelor beta din pancreas. Inhibitorii SGLT2 pot fi combinați cu alte medicamente hipoglicemice, iar avantajul pe care îl prezintă este riscul mic de hipoglicemie [18, 43, 63].

Mai mult ca atât, domeniul lor de utilizare s-a extins semnificativ pe baza studiilor privind rezultatele CV și renale [45]. Paralel cu glucozuria, inhibarea SGLT2 provoacă natriurează, cu reducerea volumului plasmatic și scăderea TA sistolice cu 3-6 mmHg, iar a celei diastolice cu 1-2 mmHg. Creșterea natriurezei reprezintă un mecanism nefroprotector, deoarece normalizează mecanismul de feedback tubuloglomerular prin creșterea transportului de sodiu către aparatul juxtaglomerular, provocând constricția arteriolei aferente și reducerea presiunii intraglomerulare (*Figura 6.7, 6.8*) [18, 35, 63].

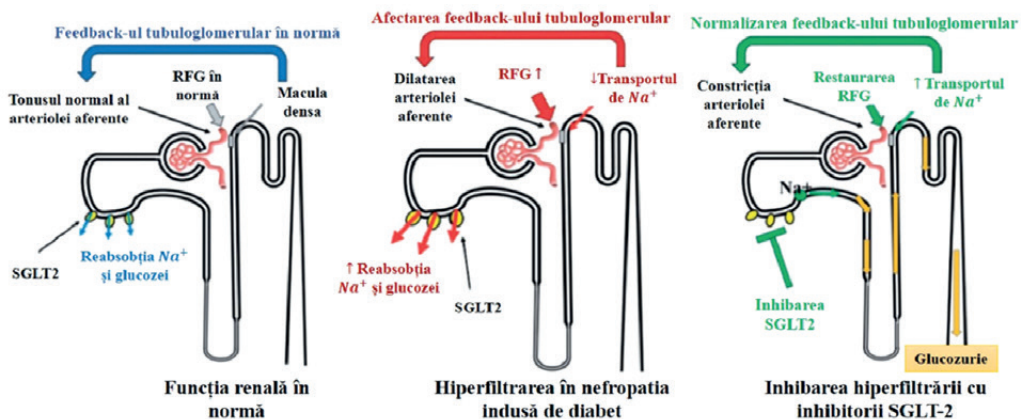


Figura 6.7. Acțiunea inhibitorilor SGLT2 asupra microcirculației renale

Notă: RFG – rata filtrării glomerulare, SGLT2 – cotransportorul sodiu-glucoză 2.

Această grupă de medicamente și-a demonstrat eficacitatea prin reducerea riscului de evenimente CV adverse majore, de infarct miocardic, de ICC și de deces CV [10]. Reprezentanții inhibitorilor SGLT2 cu efect benefic CV sunt: dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, sotagliflozina (inhibitor SGLT2/1) [43].

Inhibitorii SGLT2 sunt medicamentele de primă linie și în tratamentul ICC indiferent de fracția de ejeție, reducând mortalitatea și rata spitalizărilor din cauza IC [43, 47]. Mecanismele cardioprotectorii ale acestei grupe de medicamente se realizează prin: reducerea fibrozei interstițiale a miocardului ventricular, prevenirea remodelării ventriculare (*Figura 6.8*), îmbunătățirea metabolismului energetic cardiac, inducerea efectelor antiinflamatorii prin atenuarea semnali-zării AGEs/RAGE, reducerea SRO și TNF- α cu reducerea stresului oxidativ și creșterea producției de NO [19].

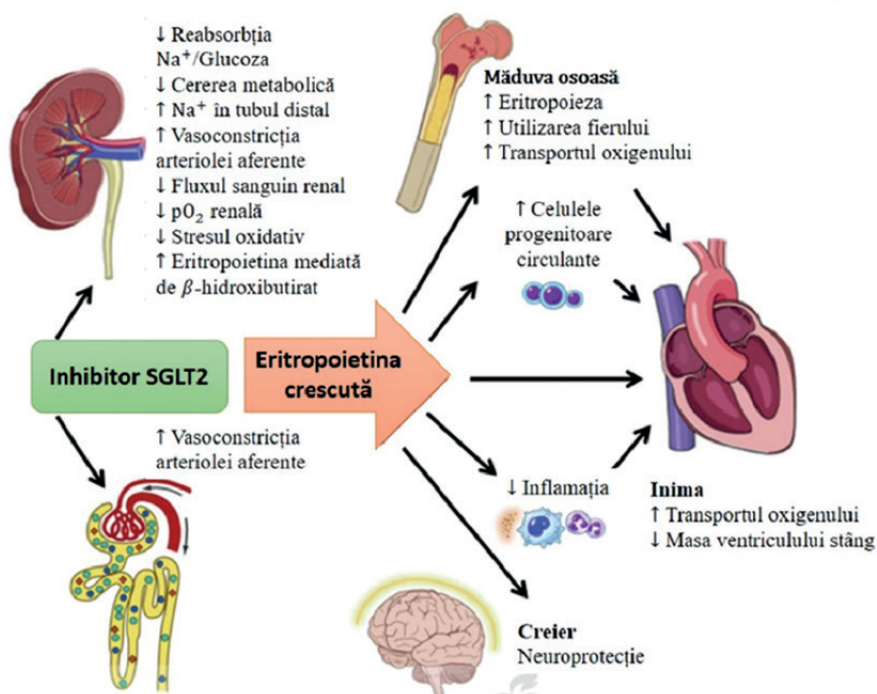


Figura 6.8. Efectele multiple ale inhibitorilor SGLT2 [35]

Notă: SGLT2 – cotransportorul sodiu-glucoză 2

Inhibitorii SGLT2 intervin și în metabolismul lipidic și în pierderea în greutate, inițial prin contracția volumului, ulterior secundar pierderii calorice prin glucozurie, care duce la utilizarea lipidelor drept substrat energetic, reducând astfel lipotoxicitatea celulară și stresul oxidativ [18].

ADA recomandă utilizarea acestei grupe de medicamente la pacienții obezi/supraponderali cu DZ tip 2 și BCV [13]. Mai mult ca atât, unele studii au arătat efectul benefic al inhibitorilor SGLT2 asupra eritropoezei și anemiei (*Figura 6.8*) prin reducerea nivelurilor de hepcidină, fapt important în managementul pacienților cu ICC [18].

Efectele adverse ale inhibitorilor SGLT2 sunt infecțiile genitourinare care sunt de până la patru ori mai frecvente la pacienții care utilizează inhibitorii SGLT2 (pacienții trebuie sfătuiți să monitorizeze semnele și simptomele infecției și să mențină o igienă genitală adecvată), mai rar urosepsis sau pielonefrită, cetoacidoză diabetică, depleție de volum [19].

Agoniștii receptorilor GLP-1 sunt o altă clasă de medicamente hipoglicemizante care au demonstrat eficacitate și îmbunătățirea rezultatelor CV [43]. Mecanismul lor de acțiune se realizează prin mărirea secreției de insulină dependentă de glucoză, suprimarea glucagonului, încetinirea golirii gastrice, reducerea creșterilor glicemice după masă, apetitului, aportului de energie și greutateii corporale (*Figura 6.9*) [10, 78]. În afară de pancreas, receptorii GLP-1 sunt pe larg răspândiți în diferite țesuturi ale corpului: sistemul cardiovascular, gastrointestinal, plămânii, rinichii, sistemul nervos central, iar datorită acestei distribuții, agoniștii receptorilor GLP-1 îndeplinesc multiple efecte pleiotrope (*Figura 6.9*) [78].

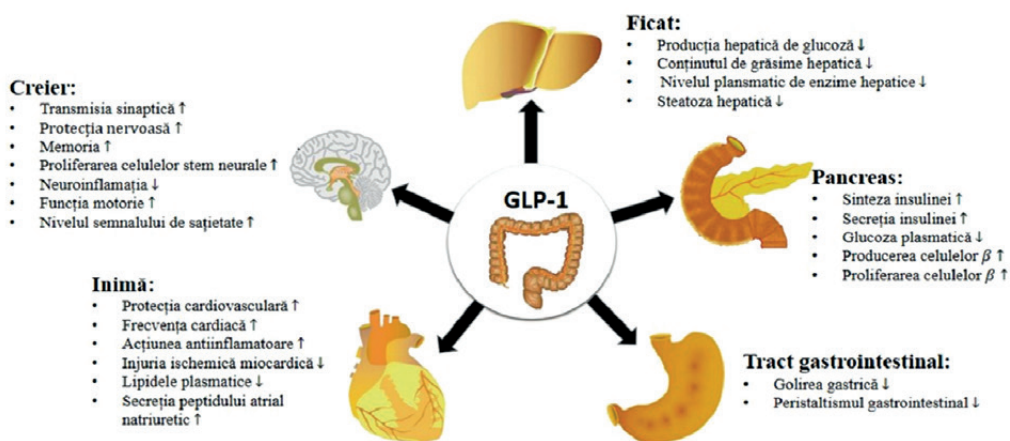


Figura 6.9. Efectele pleiotrope ale agoniștilor receptorilor GLP-1 la nivelul ficatului, pancreasului, tractului gastrointestinal, inimii și creierului [78]

Pe lângă îmbunătățirea valorilor HbA_{1c}, aceste medicamente au demonstrat în studiile clinice reducerea riscului de evenimente CV adverse majore (infarct miocardic, AVC, moarte CV) la pacienții cu DZ tip 2 cu BCV stabilită (dulaglutida, liraglutida, efpeglenatida și semaglutida administrată subcutanat), factorilor de risc CV multipli (dulaglutida) și managementul greutateii corporale (liraglutida și semaglutida subcutanată) [10].

Acționând asupra cardiomiocitelor, celulelor endoteliale, dar și asupra sistemului nervos autonom cu efecte directe și indirecte asupra sistemului cardiovascular (*Figura 6.10*), agoniștii receptorilor GLP-1 reduc riscul de evenimente CV

prin scăderea TA, îmbunătățirea funcției microvasculare și reducerea inflamației [78].

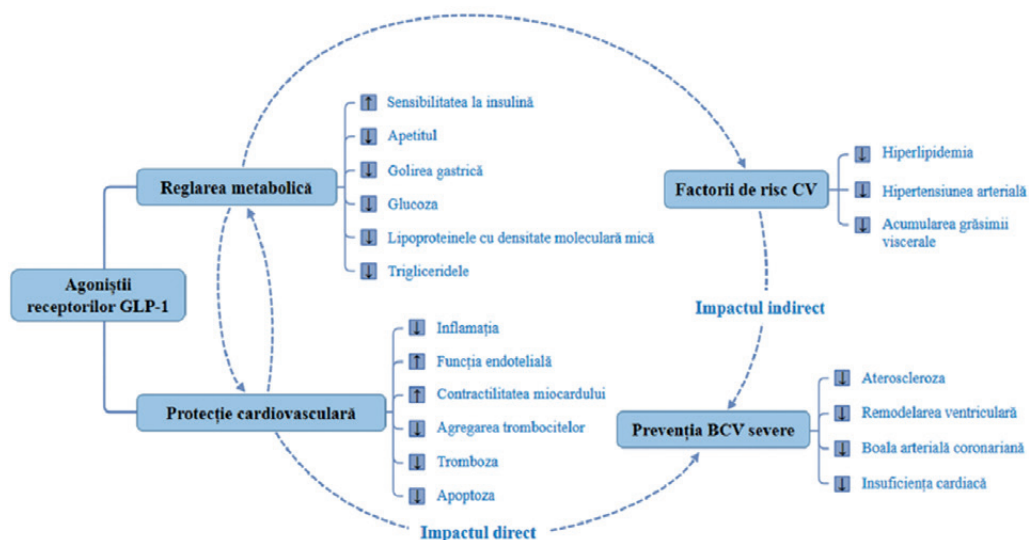


Figura 6.10. Efectele agoniștilor receptorilor GLP-1 asupra sistemului cardiovascular [50]

Notă: BCV – boală cardiovasculară, CV – cardiovascular, GLP-1 – peptidul asemănător glucagonului-1

Cele mai frecvente efecte adverse ale agoniștilor GLP-1 sunt cele gastrointestinale: greață, vomă, constipație, diaree, disconfort abdominal, care apar de obicei la inițierea tratamentului și creșterii dozei, dar care se atenuează în timp. Prin urmare, este recomandată titrarea treptată a dozelor pentru atenuarea efectelor gastrointestinale. Această grupă de medicamente sunt contraindicate persoanelor cu risc de cancer tiroidian (antecedente personale sau antecedente familiale de cancer tiroidian medular sau neoplazie endocrină multiplă tip 2) [11, 10].

Luând în considerare rezultatele studiilor clinice, inhibitorii SGLT2 și agoniștii receptorilor GLP-1 sunt agenții farmacologici preferați în tratamentul DZ tip 2 la pacienții cu BCVA, independent de HbA1c, acestea fiind *medicamente pentru scăderea glicemiei cu eficacitate cardiovasculară demonstrată* (Figura 6.11) [43]. Mai mult ca atât, combinația între un inhibitor SGLT2 și un agonist al receptorilor GLP-1 oferă un beneficiu aditiv la rezultatele CV, dar și renale prin mecanismele de acțiune complementare [13, 67].

Dacă este necesar un control suplimentar al glicemiei, trebuie luat în considerare tratamentul cu metformină și ar putea fi indicată pioglitazonă (pioglitazona nu trebuie utilizată la pacienții cu IC și prescrisă cu atenție pacienților cu BCR din cauza expansiunii volumului intravascular). Conform ghidului ESC, acestea sunt considerate *medicamente hipoglicemiante, cu siguranță CV și bene-*

ficii CV sugerate (Figura 6.11) [43]. Datorită eficacității sale ridicate în scăderea HbA1c, a riscului minim de hipoglicemie atunci când este utilizată ca monoterapie, a efectului neutru asupra greutateii sau cu potențial de scădere moderată a greutateii, a profilului de siguranță bun și a costului scăzut, **metformina** a fost în mod tradițional recomandată ca terapie de scădere a glicemiei de primă linie pentru managementul DZ tip 2, dar în prezent sunt acceptate alte abordări terapeutice pentru pacienții cu risc stabilit de BCV, IC sau BCR și anume utilizarea inhibitorilor SGLT2 și agoniștilor receptorilor GLP-1. Utilizarea metforminei poate duce la scăderea vitaminei B12 și la agravarea simptomelor de neuropatie. Ea nu trebuie utilizată la persoanele cu eRFG <30 ml/min/1,73 m² și trebuie luată în considerare reducerea dozei atunci când eRFG este <45 ml/min/1,73 m² [10].

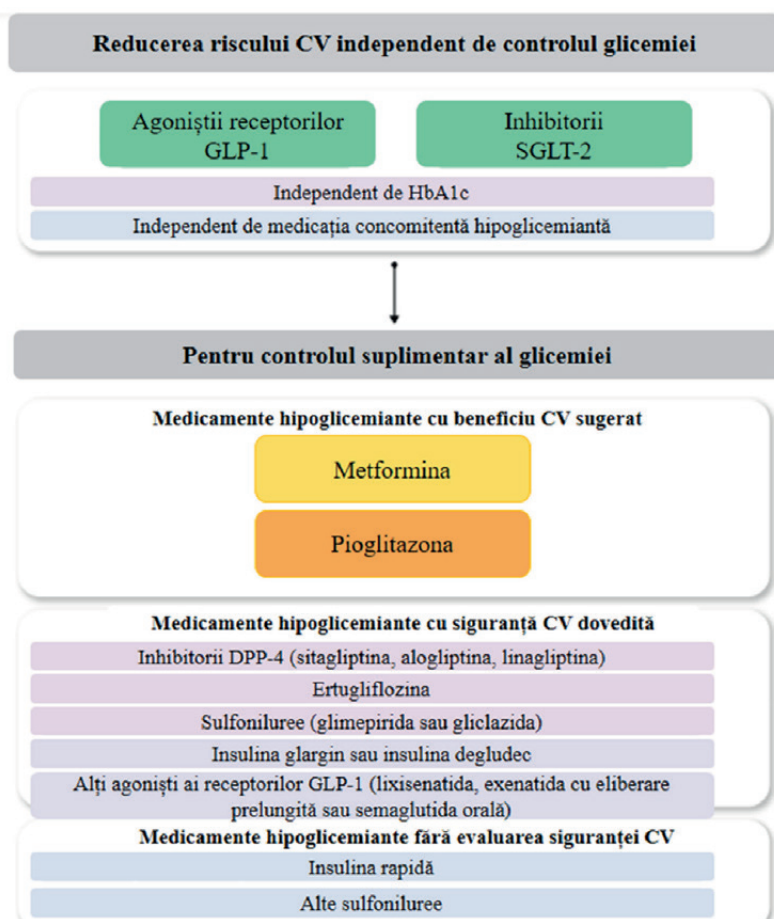


Figura 6.11. Tratamentul hipoglicemiant pentru pacienții cu diabet zaharat tip 2 și boală cardiovasculară aterosclerotică pentru reducerea riscului cardiovascular [43].

Notă: CV – cardiovascular, DPP-4 – dipeptidil peptidaza 4, GLP-1 – peptidul asemănător glucagonului-1, HbA1c – hemoglobina glicată, SGLT2 – cotransportorul sodiu-glucoză 2

Din medicamentele hipoglicemizante *cu siguranță CV, dar fără beneficiu CV demonstrat* fac parte **inhibitorii DDP-4**, care inhibă inactivarea enzimatică a hormonilor endogeni de incretină, având ca rezultat eliberarea de insulină dependentă de glucoză și o scădere a secreției de glucagon. Acestea au o eficacitate hipoglicemizantă mai modestă, însă sunt bine tolerate, au un efect neutru asupra greutății și un risc minim de hipoglicemie. Reprezentanții inhibitorilor DDP-4 care au siguranță CV, dar nu reduc riscul CV, sunt: linagliptina, alogliptina, sitagliptina și saxagliptina (de luat în considerare că administrarea de saxagliptină crește riscul de IC) [10].

Alte medicamente cu siguranță CV, dar fără beneficiu CV demonstrat, sunt: ertugliflozina, glimepirida și gliclazida (din grupa sulfanilureicilor), insulina glargin și degludec, și alți agoniști ai receptorilor GLP-1 ca lixisenatida, exenatida cu eliberare prelungită și semaglutida orală (*Figura 6.11*) [43].

În concluzie, se recomandă prioritatea utilizării agenților hipoglicemizanți cu beneficii CV dovedite (inhibitorii SGLT-2 și agoniștii receptorilor GLP-1), independent de țintă și de valoarea inițială a HbA1c, urmați de cei cu siguranță CV demonstrată față de medicamentele hipoglicemizante fără beneficiu și fără siguranță CV dovedită [13, 43].

6.11. Managementul bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet

6.11.1. Managementul bolii arteriale coronariene la pacienții cu diabet zaharat

Screeningul și diagnosticul bolii arteriale coronariene

Din punct de vedere clinic, în cadrul DZ simptomatologia cardiacă este deseori atipică, deoarece durerea sau disconfortul toracic este prezent, dar severitatea acestora se resimte cu o intensitate mai mică comparativ cu cea descrisă de pacienții fără DZ, iar circa 1/3 din infarctele miocardice la diabetici apar fără simptome recunoscute sau tipice. Mai mult ca atât, localizarea durerii poate fi atipică: în regiunea umerilor, maxilarului, în partea superioară a spatelui sau în zona epigastrică, care deseori este confundată cu boala de reflux gastroesofagian. Un alt patern al tabloului clinic al BAC la diabetici sunt pacienții simptomatici, dar fără durere resimțită, în care dispneea de efort devine simptomul primar, luând locul durerii sau disconfortului toracic. Alte simptome atipice pot fi: palpitațiile, fatigabilitatea, transpirațiile, greața, vertijul, sincopa. Al treilea grup de pacienți sunt cei cu tablou clinic silențios (ischemia silențioasă), care pare a fi mai frecvent întâlnit la pacienții diabetici cu HTA și la persoanele în vârstă. La marea majoritate, BCV este depistată în stadiile tardive sau în cadrul apariției complicațiilor CV, iar uneori poate fi descoperită întâmplător la efectuarea de rutină a unei ECG [24, 42, 60].

Scopul major al screeningului acestor pacienți este îmbunătățirea calității și speranței de viață prin prevenirea infarctului miocardic și IC datorită depistării

precoce a BCV [58]. Testele de bază la o persoană cu suspiciune la BAC sunt: ECG în 12 derivații, testele standard de laborator, ecocardiografia de repaus, iar în unele situații radiografia cutiei toracice.

Principalele teste biochimice recomandate sunt: profilul lipidic, inclusiv LDL-C, analiza generală de sânge cu aprecierea hemoglobinei, creatinina și eRFG, statutul glicemic prin măsurarea HbA1c și/sau glicemiei bazale, evaluarea funcției tiroidiene cel puțin o dată, iar adițional proteina C reactivă înalt sensibilă și/sau fibrinogenul plasmatic [72].

ECG în 12 derivații este indicată la toți pacienții care raportează durere toracică sugestivă pentru ischemie miocardică, iar monitorizarea ambulatorie ECG poate fi recomandată pentru a detecta ischemia în timpul episoadelor anginoase fără legătură cu activitățile fizice sau pentru identificarea ischemiei silențioase. Principalele modificări electrocardiografice întâlnite la pacienții cu BAC sunt: modificările undei T, segmentului ST, undei Q [13, 43, 72].

Ecocardiografia de repaus oferă informații despre funcția și structura cardiacă, care poate evidenția tulburări de mișcare a peretelui regional, ce crește suspiciunea de afectare ischemică a miocardului la pacientul diabetic, iar un alt parametru ecocardiografic important, care se măsoară la persoanele cu funcție aparent normală a VS, dar cu suspiciune la BAC, este deformarea longitudinală globală a miocardului [72].

Conform ghidului ADA, candidații pentru teste avansate sau invazive CV sunt: cei cu simptome cardiace tipice sau atipice și cei cu ECG anormală în repaus [13]. Testarea ECG de efort cu sau fără ecocardiografie este utilă pentru evaluarea prognosticului, simptomelor, aritmiilor, răspunsului TA și evaluarea toleranței la efort, deoarece capacitatea de efort la acești pacienți este adesea afectată din cauza prevalenței ridicate a obezității, sedentarismului și neuropatiei diabetice. Această investigație este atractivă datorită costului scăzut, simplității și disponibilității largi. Totodată, testele de efort sunt utile pentru identificarea pacienților care ar putea beneficia de revascularizare coronariană pentru îmbunătățirea supraviețuirii pe termen lung [13, 58, 72].

Pentru confirmarea diagnosticului pot fi indicate investigații care evidențiază imagistica anatomică a arterelor coronare, teste imagistice funcționale neinvazive și teste invazive, precum coronaroangiografia. Investigația imagistică, care permite vizualizarea anatomică directă a lumenului și peretelui arterei coronare cu ajutorul introducerii intravenoase a unei substanțe de contrast, este angiografia coronariană prin tomografie computerizată (*Figura 6.12A*) [25, 72].

În cadrul tomografiei computerizate cardiace poate fi apreciat și scorul de calciu coronarian (*Figurile 6.13A și 6.14A*), pentru stratificarea riscului CV la pacienții diabetici ≥ 40 de ani, fiind un predictor independent al BCVA la persoanele cu DZ [13, 68].

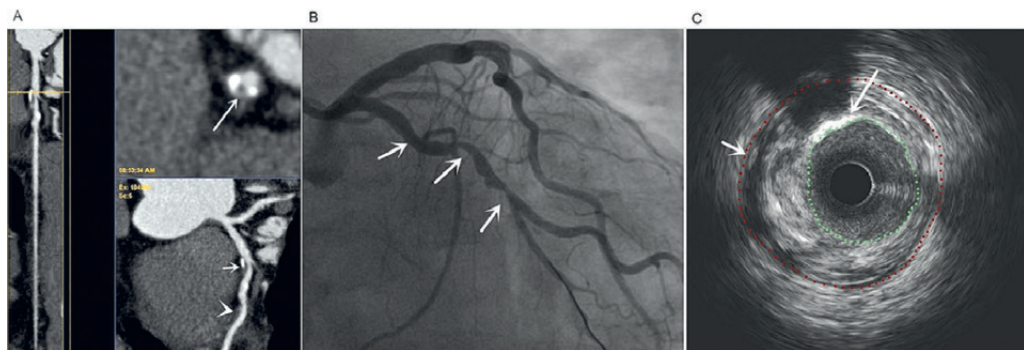


Figura 6.12. Imaginile unui pacient de 67 de ani diagnosticat cu diabet zaharat tip 2 de opt ani.

A – angiografia coronariană prin tomografie computerizată – plăci aterosclerotice (săgețile albe) în artera descendentă anterioară; B – coronarangiografia evidențiază multiple stenozes în lumenul arterei descendente anterioare (săgețile albe); C – ultrasonografia intravasculară coronariană – plăci aterosclerotice cu calcificări cu ecogenitate ridicată (săgeata lungă) și ecogenitate scăzută a plăcilor lipidice (săgeata scurtă) în artera descendentă anterioară [25]

În funcție de contextul clinic și pentru o acuratețe mai mare, pot fi aplicate testele imagistice funcționale neinvazive precum: imagistica de perfuzie miocardică (Figurile 6.13B, 6.14B) cu radionuclizi cu tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT), tomografia cu emisie de pozitroni (PET), rezonanța magnetică de stres sau ecocardiografia de stres.

Detectarea BAC obstructivă se bazează pe tulburările de perfuzie sau de mișcare ischemică a peretelui provocate de efortul sau de stresul farmacologic. Testele imagistice funcționale detectează BAC obstructivă cu o sensibilitate ridicată (85–90%), specificitate (70–85%) și permit detectarea ischemiei miocardice silențioase la pacienții cu DZ [64]. La pacienții care nu pot îndeplini testele de efort sau care au modificări pe ECG de repaus (depresie a segmentului ST >1 mm, bloc de ramură stângă a fasciculului Hiss, ritm de pacemaker cardiac, sindrom de preexcitare), care limitează acuratețea diagnosticului unui ECG de stres, este necesară imagistica farmacologică de stres (imagistica nucleară sau ecocardiografia de stres farmacologic), folosind testul cu dipiridamol, adenozină sau dobutamină [13, 58, 64].

Angiografia coronariană invazivă (Figura 6.12B) este indicată la pacienții cu o probabilitate clinică foarte mare (>85%) de boală coronariană obstructivă, în special la cei cu simptome severe, refractare la tratamentul antianginos, angină sau dispnee la efort fizic mic sau disfuncția VS, care sugerează o BAC obstructivă extinsă. Această investigație poate fi acompaniată de ultrasonografia intravasculară coronariană pentru evaluarea severității stenozelor (Figura 6.12C) [68, 72].

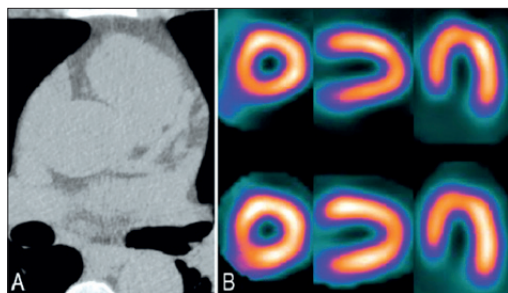


Figura 6.13. A – Tomografia computerizată cardiacă cu scorul de calciu zero. B – Scintigrafia miocardică normală [68]

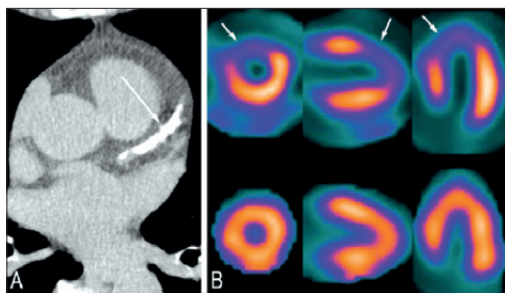


Figura 6.14. A – Tomografia computerizată cardiacă cu scorul de calciu >400. B – Scintigrafia miocardică cu prezența ischemiei anterioare și anteroseptale a miocardului VS (săgețile albe) [68]

Atâta timp cât sunt tratați factorii de risc CV la pacienții asimptomatici, rezultatele screeningului ar avea un impact relativ limitat asupra terapiei medicamentoase la pacienții diabetici, deoarece măsurile preventive, cum ar fi controlul TA și al dislipidemiei, ar fi deja indicate. Pe de altă parte, în cazul prezenței oricăror simptome cardiace atipice, semne sau simptome ale BCV asociate precum: AVC, atac ischemic tranzitoriu, placă aterosclerotică carotidiană, claudicație sau BAP, schimbări electrocardiografice (de exemplu, unde Q patologice), se recomandă investigațiile pentru BAC [13, 43, 64].

Tratamentul bolii arteriale coronariene

Managementul pacientului diabetic cu BAC stabilită trebuie să înceapă cu adoptarea unui stil de viață sănătos și reducerea factorilor de risc modificabili cum ar fi: HTA, obezitatea, dislipidemia cu individualizarea țintelor LDL-C în funcție de riscul CV, descris anterior [43].

Tratamentul farmacologic al BAC include medicația anti-ischemică precum: β -blocantele, blocantele canalelor de calciu, nitrații cu acțiune prelungită, nicorandilul, ranolazina, ivabradina, trimetazidina, care are drept scop principal controlul simptomelor [10]. Pe lângă mecanismele cardioprotectoare, unele medicamente anti-ischemice au efecte benefice asupra DZ, spre exemplu administrarea de nicorandil îmbunătățește toleranța la insulină prin reducerea stresului oxidativ, trimetazidina ar avea efecte benefice în cardiomiopatia ischemică indusă de diabet, iar ranolazina îmbunătățește controlul diabetului prin reducerea HbA1c [22, 34, 71].

Un moment important în managementul BAC este prevenirea evenimentelor ischemice coronariene ulterioare, care se bazează pe scăderea riscului de ocluzie a arterei coronare sau a unui eventual sindrom coronarian acut. Această strategie se bazează pe includerea medicației antitrombotice, hipolipemiantă, antiinflamatorie (doze mici de colchicină 0,5mg/zi), inhibitorii sistemului renină-angioten-

sină-aldosteron, care și-au demonstrat rolul în reducerea mortalității, infarctului miocardic, IC printre pacienții cu disfuncție a miocardului VS și a DZ [62, 72].

Punctul strategic în reducerea riscului CV la pacienții diabetici cu BAC este atingerea obiectivului glicemic și indicarea medicamentelor de tipul inhibitorilor SGLT-2 și agoniștilor receptorilor GLP-1, care au demonstrat beneficii și siguranță CV, reducând astfel riscul de evenimente CV adverse majore. Aceste caracteristici le permite ca să devină medicamente de primă linie la pacienții cu DZ tip 2 și cu BCVA [13, 43, 72].

Ultima treaptă a managementului BAC la pacienții cu DZ este revascularizarea, indicațiile căreia sunt aceleași ca și la persoanele fără diabet. De asemenea, tehnicile de revascularizare sunt similare (de exemplu, utilizarea stentului farmacologic activ și a abordării radiale pentru intervenția coronariană percutanată, utilizarea arterei mamare interne stângi în calitate de grefă pentru bypassul coronarian) la pacienții cu și fără diabet [72].

6.11.2. Managementul bolii arteriale periferice la pacienții cu diabet zaharat

Screeningul și diagnosticul bolii arteriale periferice

Riscul pentru BAP la persoanele cu diabet este mai mare decât la populația generală, DZ fiind unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru dezvoltarea și progresarea aterosclerozei. Acești pacienți au un prognostic mai puțin favorabil, deoarece leziunile aterosclerotice apar la o vârstă mai tânără, progresează mai rapid și asociază un risc mai mare de amputare a membrilor în viitor [43].

Factorii de risc, care contribuie la dezvoltarea BAP la persoanele diabetice sunt: vârsta înaintată, fumatul, HTA, dislipidemia, controlul glicemic slab, durata îndelungată a diabetului. Un fapt interesant este că simptomele clasice ale claudicației sunt mai puțin frecvente din cauza neuropatiei diabetice periferice și aproape jumătate dintre persoanele cu BAP nou diagnosticate sunt asimptomatice [43]. Astfel, se recomandă colectarea istoricului clinic și examinarea membrilor inferioare pentru detectarea semnelor precoce de ischemie și palparea pulsului (prezența pulsului nu exclude boala) [21].

Screeningul BAP asimptomatice contribuie la detectarea și inițierea tratamentului precoce pentru a reduce riscul de progresare a bolii. Astfel, ADA recomandă la pacienții diabetici asimptomatice >50 de ani, cu boală microvasculară în orice locație sau afectare de organ, sau complicații ale piciorului diabetic, efectuarea screeningului BAP cu testarea indicelui gleznă-braț (IGB) cu scopul ghidării tratamentului pentru prevenirea BCV și păstrarea membrilor, aceeași recomandare fiind valabilă tuturor persoanelor cu durata diabetului mai mare de zece ani [43].

Screeningul periodic al BAP la persoanele cu diabet este încurajat și de ESC (*Figura 6.15*). Astfel, un IGB $\leq 0,9$ este sugestiv pentru boala arterelor membre-

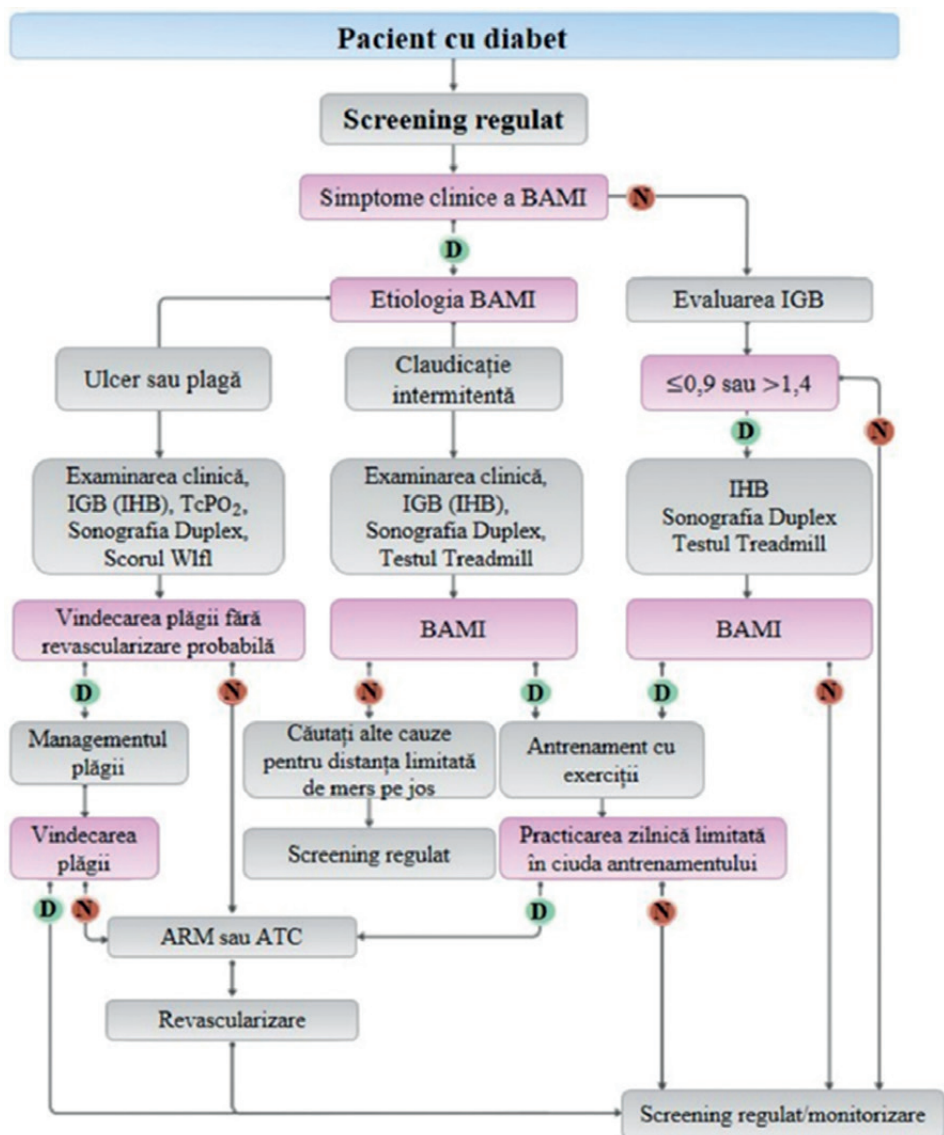


Figura 6.15. Screeningul și managementul bolii arterelor membrelor inferioare la pacienții cu diabet zaharat [43]

Notă: ARM – angiografia prin rezonanță magnetică; ATC – angiografia prin tomografie computerizată; BAMI – boala arterelor membrelor inferioare; IGB – indicele gleză-braț; IHB – indicele haluce-braț; TcPO₂ – presiunea parțială transcutanată a oxigenului

lor inferioare (BAMI), cu sensibilitate de 80% și specificitate de 95%. Un IGB >1,4 indică la un vas calcificat necompresibil, iar în astfel de situații se utilizează alte teste precum analiza Doppler a undei de puls la nivelul arterelor gleznei sau indicele haluce-braț (IHB), care dacă este <0,7 reprezintă diagnostic pentru

BAMI. La persoanele cu claudicație intermitentă, un test de efort pe bandă rulantă este util pentru evaluarea funcțională obiectivă cu stabilirea distanței de mers maxime. Dacă pacientul cu BAP are plăgi cronice, trebuie luat în considerare sistemul de clasificare Wlfl pentru a estima riscul individual de amputare [21, 43, 45].

Pentru localizarea anatomică și evaluarea severității stenozei sau ocluziei arterelor sunt necesare teste imagistice, iar ultrasonografia Duplex este investigația de primă linie pentru pacienții cu BAP [21, 45]. În cazul în care ultrasonografia Duplex nu este suficient de precisă în descrierea leziunilor pentru elaborarea tacticii ulterioare de tratament, se indică teste imagistice adiționale precum: angiografia prin rezonanță magnetică sau angiografia prin tomografie computerizată [43, 45]. Totuși, angiografia cu substracție digitală rămâne a fi standardul de aur în imagistica medicală pentru BAP și este mai frecvent utilizată în cazurile care necesită revascularizare [21].

Tratamentul bolii arteriale periferice

Tratamentul nonfarmacologic și farmacologic al BAP la pacienții diabetici nu diferă semnificativ de cel recomandat pentru pacienții cu BCVA în general, respectând aceleași principii de modificare a stilului de viață cu controlul factorilor de risc asociați, terapia antihipertensivă, hipolipemiantă, controlul strict al diabetului (ținta HbA1c < 7% sau individualizată în funcție de prezența comorbidităților, durata diabetului și speranța de viață) și terapia antitrombotică [43]. La pacienții diabetici cu BAP simptomatică este recomandată terapia cu antiplachetare (aspirină 75-160 mg/zi sau clopidogrel 75 mg/zi) sau ar putea fi luat în considerare tratamentul combinat cu aspirină 100 mg/zi și rivaroxaban 2,5 mg de 2 ori/zi la pacienții cu BAP cu risc ischemic înalt și risc de sângerare mic [45].

Pentru reducerea riscului CV sunt preferați agonistii receptorilor GLP-1 și inhibitorii SGLT2 (cu excepția canagliflozinei care s-a asociat cu un risc crescut pentru amputații în unele studii clinice), cu evitarea episoadelor de hipoglicemie la pacienții cu BAP. În cazul necesității unui control suplimentar al glicemiei, metformina ar trebui luată în considerare [41, 43].

Pacienții cu claudicație intermitentă ar trebui să participe la programe de antrenament (30-45 min. de cel puțin trei ori pe săptămână), deoarece exercițiile regulate intensive îmbunătățesc distanța de mers pe jos. Pacienții simptomatici trebuie să fie examinați medical înainte de inițierea oricărui program de antrenamente cu exerciții fizice supravegheate. Un moment central în managementul BAP este școlarizarea pacientului cu privire la îngrijirea membrelor, care este recomandată la pacienții cu DZ și în special la cei cu BAMI, chiar dacă sunt asimptomatici. Recunoașterea precoce a pierderii de țesut și/sau infecției este obligatorie pentru a îmbunătăți salvarea membrelor, dar și a calității vieții [43, 45].

La persoanele cu ischemie cronică amenințătoare a membrelor, revascularizarea trebuie încercată atunci când este fezabilă, scopul principal fiind cel de

salvare a membrilor, studiile arătând rezultate mai bune după revascularizare comparativ cu managementul conservator la pacienții cu diabet, pentru atingerea obiectivului propus [43].

6.11.3. Managementul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat **Screeningul și diagnosticul insuficienței cardiace**

Atât pacienții cu DZ de tip 1, cât și de tip 2 sunt expuși riscului să dezvolte IC, dar nu toți vor avea IC simptomatică. Cauzele majore ale IC la pacienții cu DZ sunt efectele directe și indirecte ale glicemiei, obezitatea, HTA, BAC, fiind deseori difuză, progresivă, severă și silențioasă, crescând riscul de infarct miocardic și de disfuncție ischemică a miocardului. Ghidurile ESC și ADA recomandă evaluarea periodică a pacienților diabetici pentru a detecta tranziția de la riscul de IC la dezvoltarea IC (*Figura 6.16*) [13, 43].

Principalele simptome ale IC sunt: dispneea la efort sau în repaus, ortopneea, dispneea paroxistică nocturnă, toleranța redusă la efort, fatigabilitatea. Acestea pot fi însoțite de semne precum: edemele periferice, creșterea în greutate (>2 kg/săptămână), pulsul venos jugular crescut, ralurile pulmonare, refluxul hepatojugular, prezența zgomotului 3 cardiac (ritm de galop) [46]. Pacienților cu asemenea tablou clinic li se efectuează ECG, unde se pot identifica tulburări de ritm, precum fibrilația atrială, semne de hipertrofie a VS, complexe QRS lărgite, unde Q patologice.

În cazul în care sunt prezente simptome/semne ale IC și/sau modificări pe ECG, putem suspecta prezența IC, iar următorul pas este măsurarea peptidelor natriuretice: peptidul natriuretic de tip B (BNP) și/sau pro-BNP N-terminal (NT-proBNP), valorile cărora depășesc 35 pg/ml și respectiv 125 pg/ml în IC [43, 46]. Peptidele natriuretice pot fi elevate în unele situații așa ca: vârsta înaintată, fibrilația atrială, BCR. Valorile acestor biomarkeri pot fi scăzute în obezitate, care este frecvent întâlnită la pacienții cu DZ tip 2, din cauza exprimării crescute a receptorilor de clearance și degradarea crescută a peptidelor de către țesutul adipos [50].

Pacienții diabetici au un risc crescut pentru apariția modificărilor structurale și/sau funcționale cardiace asimptomatice (stadiul B al IC) sau simptomatice (stadiul C al IC) și de aceea se recomandă testarea BNP și/sau NT-proBNP, preferabil până la instaurarea stadiului C al IC. La pacienții diabetici, chiar și asimptomatici, dar cu niveluri crescute ale peptidelor natriuretice, ADA recomandă efectuarea ecocardiografiei, care permite evaluarea dimensiunilor și volumelor camerelor inimii, presiunilor de umplere (de obicei crescute în IC), funcției valvulare, presiunii pulmonare estimate, contractilității miocardului și tulburărilor mișcării peretelui regional, hipertrofiei VS, aprecierea funcției diastolice și sistolice a miocardului VS cu măsurarea fracției de ejeecție (FE) a VS, deformării

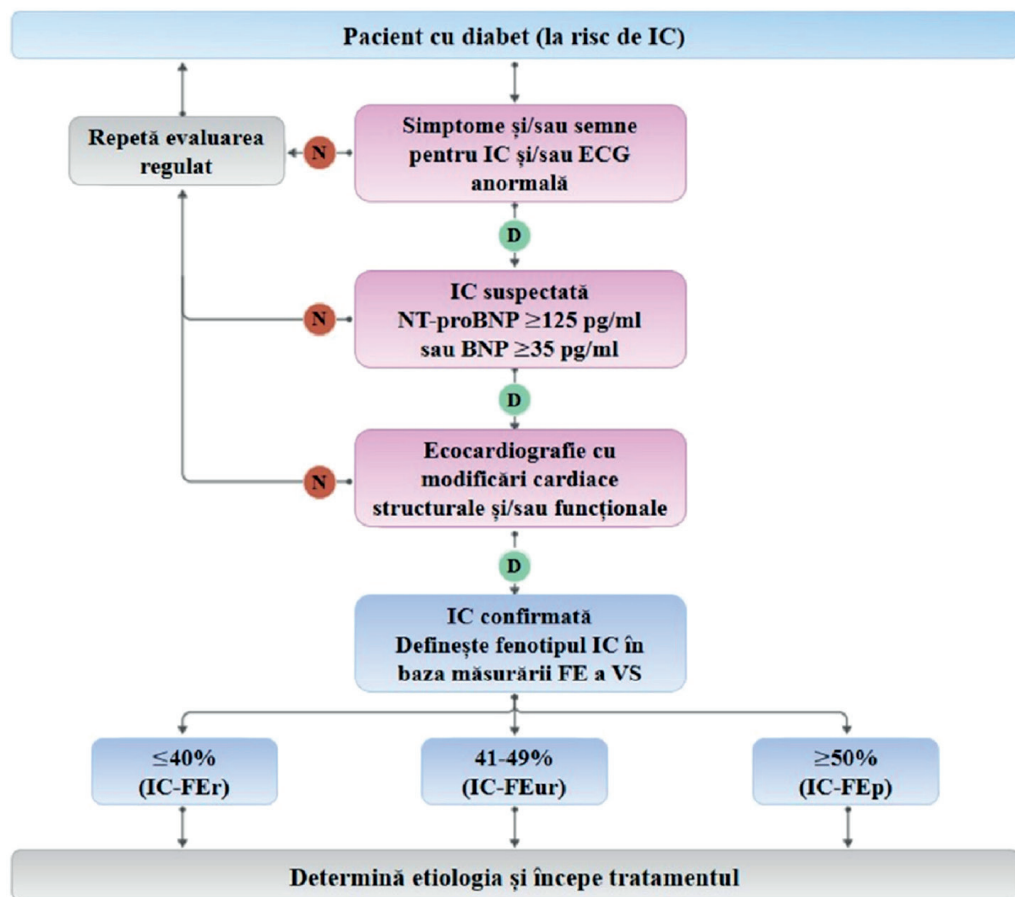


Figura 6.16. Algoritmul de diagnostic al insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat [43].

Notă: BNP – peptidul natriuretic de tip B; IC – insuficiență cardiacă; IC-FEp – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată; IC-FEr – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă; IC-FEur – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție ușor redusă; NT-proBNP – peptidul natriuretic de tip pro-B azot terminal

globale (Figura 6.17) – frecvent redusă la pacienții cu diabet, măsurată prin tehnica speckle tracking – o metodă ecocardiografică care permite detectarea modificărilor precoce ale disfuncției ventriculare înainte de apariția simptomelor IC, care corelează cu FE a VS [13, 43, 49, 60].

Insuficiența cardiacă la pacienții cu DZ poate fi cauzată de modificările cardiace apărute în cadrul BAC sau a cardiomiopatiei diabetice, iar afectarea funcției diastolice este unul din primele semne ale afectării inimii diabetice, care precede disfuncția sistolică a miocardului VS, însoțită de manifestările clinice ale IC [60].

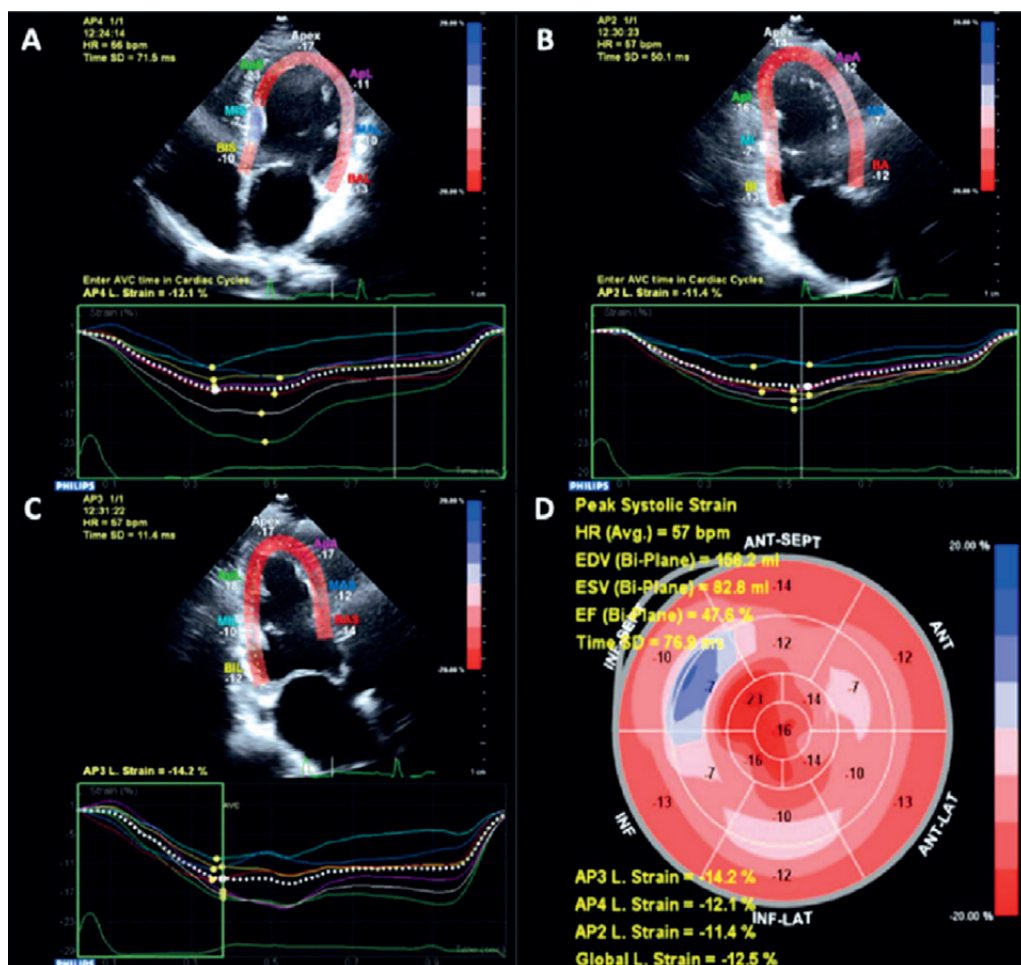


Figura 6.17. Ecocardiografia prin tehnica speckle-tracking.

Secțiune apicală 4 camere (A), 2 camere (B), 3 camere (C), reprezentare în bull's eye a hărții de deformare longitudinală a VS, care combină toate cele 3 secțiuni (D) (deformarea globală: -12,5% și FE a VS 47,6%) [49].

Se disting două fenotipuri succesiv-progresive ale cardiomiopatiei diabetice: fenotipul restrictiv, ce se caracterizează prin hipertrofie concentrică a miocardului VS și afectarea funcției diastolice, și fenotipul dilatativ, care implică dilatarea și disfuncție sistolică a VS (Figura 6.18) [32, 73].

Pentru fortificarea diagnosticului sunt necesare și alte investigații de laborator și instrumentale. Investigațiile de laborator de rutină pentru identificarea comorbidităților și ghidarea terapiei ulterioare sunt: analiza generală de sânge, creatinina, ureea, lipidograma, electroliții, hormonii tiroidieni, funcția hepatică, feritina și transferina serică, adițional la glicemia bazală și HbA1c. Radiografia cutiei toracice poate confirma prezența dovezilor de IC (cardiomegalie, conges-

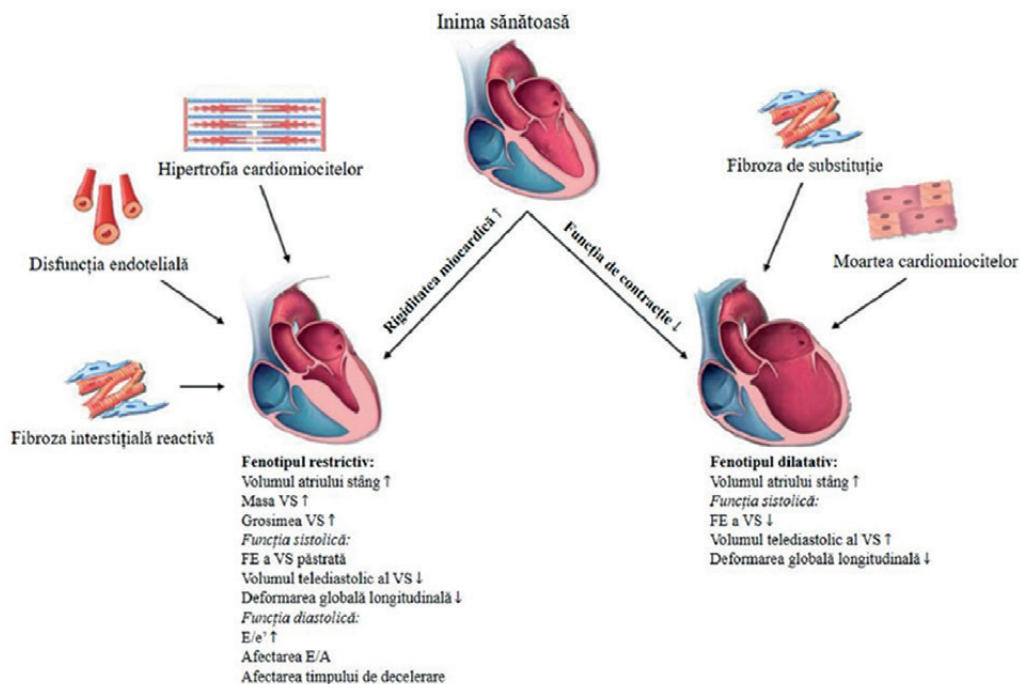


Figura 6.18. Modificările ecocardiografice ale diferitor fenotipuri de cardiomiopatie diabetică cu căile fiziopatologice asociate [73].

Notă: FE – fracția de ejecție, VS – ventriculul stâng.

ție pulmonară, revărsat pleural) sau din contra poate evidenția alte cauze potențiale ale dispneei. La confirmarea IC, investigațiile adiționale, care ar putea fi indicate în diagnosticul BCV, sunt: ecocardiografia de stres, rezonanța magnetică cardiacă, tomografia computerizată coronariană, SPECT, PET, angiografia coronariană, testul de efort cardiopulmonar, cateterismul inimii drepte [32, 43, 46].

Tratamentul insuficienței cardiace

Un management corect al IC implică mai multe aspecte, iar pentru obținerea rezultatelor dorite este necesară o abordare multidisciplinară, centrată pe pacient. Ghidurile ESC recomandă abordarea terapeutică în funcție de fenotipul IC în baza FE a VS (Figura 6.16) [43, 46].

Farmacoterapia este piatra de temelie a tratamentului pentru insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă (IC-FEr), alături de intervențiile non-farmacologice, și ar trebui implementată înainte de a lua în considerare terapia cu dispozitive medicale [43]. Ghidul ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace recomandă inițierea tratamentului cu terapia cvadruplă la pacienții cu IC-FEr, cu titrarea dozelor până la ținta necesară și implică următoarele grupe de medicamente: inhibitorii receptorilor angiotensinei și neprili-

zinei (sacubitril/valsartan) sau un inhibitor al enzimei de conversie, agoniștii receptorilor mineralocorticoizi (spironolactona sau eplerenona), β -blocantele și un inhibitor SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina sau sotagliflozina). În cazul în care pacientul nu poate tolera sacubitril/valsartanul sau inhibitorii enzimei de conversie, se recomandă înlocuirea acestora cu un sartan. Toate aceste medicamente și-au demonstrat eficacitatea prin reducerea riscului de spitalizare din cauza IC și a mortalității [46].

Un fapt important la inițierea tratamentului este luarea în considerare a comorbidităților pacientului, a TA, a ritmului și a frecvenței cardiace, a funcției renale și a riscului de hiperkaliemie. Adicional, la pacienții cu diabet și IC-FER cu simptome/semne de congestie, sunt recomandate diureticele pentru a îmbunătăți simptomele și capacitatea de efort [43, 46].

La pacienții cu diabet și cu IC care au FE peste 40%, medicamentele de primă linie pentru tratamentul IC devin inhibitorii SGLT2 (empagliflozina sau dapagliflozina), iar pentru remedierea simptomelor/semnelor de congestie se recomandă adăugarea de diuretice [43, 47].

Veriga comună în tratamentul IC și a DZ tip 2 sunt inhibitorii SGLT2 și reprezintă o abordare-cheie terapeutică în reducerea riscului de BCV [13, 43]. Această clasă de medicamente are și efecte nefroprotectoare, care fortifică adițional rezultatele CV la pacienții diabetici (*Figura 6.19*) [10].

Un alt aspect al pacienților cu IC și cu diabet este evidențierea influenței celorlalte medicamente hipoglicemizante asupra riscului de dezvoltare și de progresare a IC. Dintre medicamentele hipoglicemizante, care ar trebui luate în considerare la pacienții cu diabet și care au siguranță CV, dar efect neutru asupra riscului de spitalizare pentru IC, sunt agoniștii receptorilor GLP-1 (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida cu eliberare prelungită, dulaglutida, efpeglenatida), inhibitorii DPP-4 (sitagliptina și linagliptina, cu excepția saxagliptinei care crește semnificativ riscul de spitalizare pentru IC și nu este recomandată în asemenea situații), insulinele bazale (glargin și degludec) (*Figura 6.19*). Metformina se consideră sigură la toate etapele IC la pacienții cu eRFG >30 ml/min/1,73 m². Pioglitazona este asociată cu un risc crescut al IC la pacienții cu DZ tip 2 și nu este recomandată la acești pacienți. De asemenea, comparativ cu metformina, sulfanilureele pot crește riscul de IC, în special la doze mai mari [43].

6.12. Mesaje-cheie

- ✓ Screeningul diabetului și prediabetului prin măsurarea HbA1c și/sau glicemiei bazale este esențial la pacienții cu BCV.
- ✓ La pacienții cu DZ tip 2 se recomandă calcularea riscului CV pe zece ani prin intermediul SCORE2-Diabet, precum și evaluarea prezenței BCVA și a AOT severe.

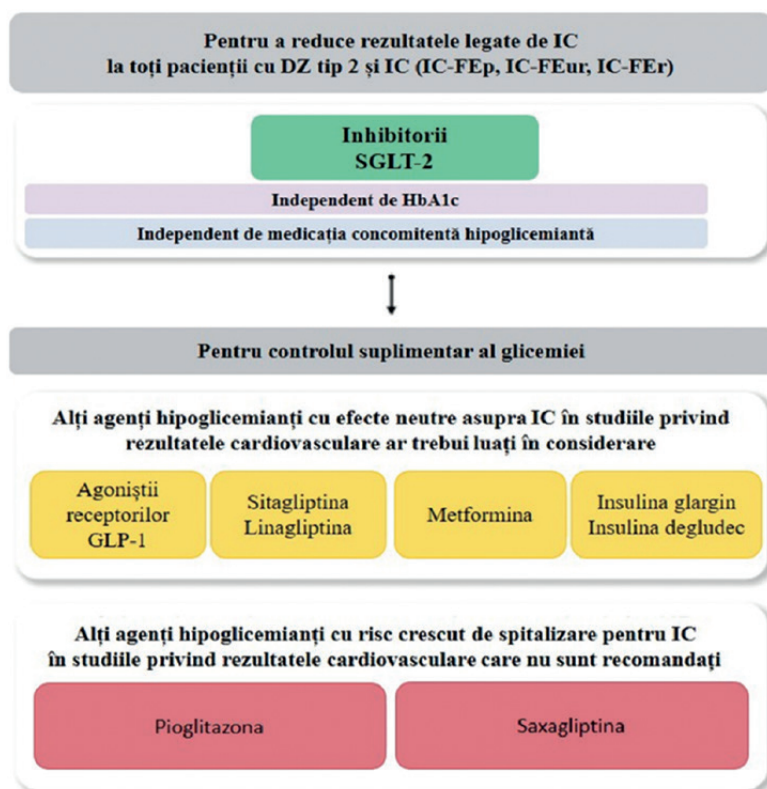


Figura 6.19. Tratamentul hipoglicemiant la pacienții cu insuficiență cardiacă și cu diabet de tip 2 [43].

Notă: IC – insuficiență cardiacă; IC-FEp – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; IC-FER – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; IC-FEur – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă; DZ – diabet zaharat; GLP-1 – peptidul asemănător glucagonului-1; SGLT2 – cotransportorul sodiu-glucoză 2

- ✓ Se recomandă implementarea măsurilor de prevenție și reducerea riscului CV la persoanele cu DZ tip 2 prin modificarea stilului de viață, atingerii obiectivului glicemic, managementul TA și dislipidemie cu individualizarea țintelor LDL-C în funcție de riscul CV.
- ✓ O abordare comprehensivă, centrată pe pacientul diabetic cu BCV, este absolut indispensabilă în contextul influențelor bidirecționale ale acestor două patologii, iar includerea în tactica de tratament a medicamentelor hipoglicemiente cu eficacitate CV demonstrată (inhibitorii SGLT-2 și agoniștii GLP-1), induce un dublu beneficiu – optimizarea controlului glicemic și reducerea riscului CV.

BIBLIOGRAFIE

1. Abdissa D, Hirpa D. Dyslipidemia and its associated factors among adult diabetes outpatients in West Shewa zone public hospitals, Ethiopia. In: BMC. Cardiovascular Disorders. 2022, 22(1):39.
2. Anestiadi Z., Vudu L., Alexa Z., Harea D. et al. Diabetul zaharat necomplicat. Protocol clinic național, Chișinău, 2019.
3. Arnold SV, Lipska KJ, Li Y et al. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. In: American Heart Journal. 2014, 168(4), pp. 466-470.
4. Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana et al. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. In: Diabetes Care. 2016, 39(11), pp. 1987-1995.
5. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. In: Diabetes. 2020, 69(10), pp. 2037-2047.
6. Cavan D, Harding J, Linnenkamp et al. Diabetes and cardiovascular disease. IDF. Brussels, Belgia, 2016, 144 p. ISBN: 978-2-930229-83-6.
7. Ciobanu L., Cobet V., Ciobanu N., Popovici M. Produsele finale ale glicării și elasticitatea arterelor periferice în insuficiența cardiacă. In: Curierul medical. 2012, 4 (328), pp. 31-36.
8. Dabrowski SA, Khotina VA, Omelchenko AV et al. The Role of the VEGF Family in Atherosclerosis Development and Its Potential as Treatment Targets. In: International Journal of Molecular Sciences. 2022, 23(2):931.
9. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. In: European Journal of Preventive Cardiology. 2019, 26(2), pp. 25-32.
10. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). In: Diabetes Care. 2022, 45(11), pp. 2753-2786.
11. Drucker DJ. Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. In: Diabetes Care. 2024, 47(00), pp. 1-16.
12. Dunlay S. M., Givertz M. M., Aguilar D. et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. In: Circulation, AHA Journals, 2019, 7(140), pp. 294-324.
13. Elsayed N, Aleppo G, Bannuru R et al. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. In: Diabetes Care. 2024, 47(Suppl 1): S179–S218. ISSN 0149-5992.
14. Elsayed N, Aleppo G, Bannuru R et al. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. In: Diabetes Care. 2024, 47(Suppl 1):S20-S42. ISSN 0149-5992.
15. Elsayed N, Aleppo G, Bannuru R et al. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes – 2024. In: Diabetes Care. 2024, 47(Suppl 1):S111-S125. ISSN 0149-5992.
16. Elsayed N, Aleppo G, Bannuru R et al. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes – 2024. In: Diabetes Care. 2024, 47(Suppl 1):S43-S51. ISSN 0149-5992.
17. Evangelista LS, Jose MM, Sallam H et al. High-protein vs. standard-protein diets in overweight and obese patients with heart failure and diabetes mellitus: findings of the Pro-HEART trial. In: ESC Heart Failure. 2021, 8(2), pp. 1342–1348.

18. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. In: *Frontiers in Medicine*. 2021, 8:777861.
19. Fra̧k W, Hajdys J, Radzioch E et al. Cardiovascular Diseases: Therapeutic Potential of SGLT-2 Inhibitors. In: *Biomedicines*. 2023, 11(7):2085.
20. Galbete A, Tamayo I, Librero J et al. Cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: A systematic review of prediction models. In: *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022, Vol. 184. ISSN 0168-8227.
21. Ghirardini F, Martini R. Current Opinion on Diagnosis of Peripheral Artery Disease in Diabetic Patients. In: *Medicina (Kaunas)*. 2024, 60(7):1179.
22. Ghosh GC, Ghosh RK, Bandyopadhyay D et al. Ranolazine: Multifaceted Role beyond Coronary Artery Disease, a Recent Perspective. In: *Heart Views*. 2018, 19(3), pp. 88-98.
23. Grosu A., David L., Alexa Z., Vudu L. Managementul bolilor cardiovasculare în diabetul zaharat și prediabet. Ghid național, Chișinău, 2020.
24. Gupta N, Elnour AA, Sadeq A, Gupta R. Diabetes and the heart: coronary artery disease. In: *e-Journal of Cardiology Practice*. 2022, 22(10).
25. He W, Fang T, Fu X, Lao M et al. Risk factors and the CCTA application in patients with vulnerable coronary plaque in type 2 diabetes: a retrospective study. In: *BMC. Cardiovascular Disorders*. 2024, 24(1):89.
26. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). In: *Diabetologia*. 2021, 64(12), pp. 2609-2652.
27. Huo JL, Feng Q, Pan S et al. Diabetic cardiomyopathy: Early diagnostic biomarkers, pathogenetic mechanisms, and therapeutic interventions. In: *Cell Death Discovery*. 2023, 9(1):256.
28. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. In: *Diabetes Care*. 2015, 38(1), pp. 140–149.
29. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. In: *Circulation Research*. 2018, 122(4), pp. 624-638.
30. Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniadou C et al. ESC Scientific Document Group. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. In: *European Heart Journal*. 2024, p. 36.
31. Lee J, Yun JS, Ko SH. Advanced Glycation End Products and Their Effect on Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. In: *Nutrients*. 2022, 14(15):3086.
32. Lee SH, Park JH. The Role of Echocardiography in Evaluating Cardiovascular Diseases in Patients with Diabetes Mellitus. In: *Diabetes & Metabolism Journal*. 2023, 47(4), pp. 470-483.
33. Li Y, Liu Y, Liu S, Gao M et al. Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies. In: *Signal Transduction and Targeted Therapy – Nature*. 2023, 8(152).
34. Liu Z, Zhu H, He C et al. Nicorandil attenuates high glucose-induced insulin resistance by suppressing oxidative stress-mediated ER stress PERK signaling pathway. In: *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2021, 9(1):e001884.
35. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. In: *JACC. Basic to translational science*. 2020, 5(6), pp. 632-644.
36. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2

- Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. In: *Circulation*. 2016, 133(24), pp. 2459-2502.
37. Luca SA, Bungau RM, Lazar S et al. To What Extent Does Cardiovascular Risk Classification of Patients with Type 2 Diabetes Differ between European Guidelines from 2023, 2021, and 2019? A Cross-Sectional Study. In: *Medicina (Kaunas)*. 2024, 60(2):334.
 38. Magliano DJ, Boyko EJ, Balkau B et al. IDF Diabetes Atlas. Ediția a 10-a. Brussels, Belgia, 2021. ISBN: 978-2-930229-98-0.
 39. Mak KH, Vidal-Petiot E, Young R et al. Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities. In: *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022, 28(16), pp. 1795-1806.
 40. Mancia G, Kreutz R, Brunström M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). In: *Journal of Hypertension*. 2023, 41(12), pp. 1874-2071.
 41. Marchiori E, Rodionov RN, Peters F et al. SGLT2 Inhibitors and Peripheral Vascular Events: A Review of the Literature. In: *Heart Failure Clinics*. 2022, 18(4), pp. 609-623.
 42. Marketou ME, Vlachopoulos C, Hahalis G et al. Clinical characteristics and management of patients with diabetes mellitus and stable coronary artery disease in daily clinical practice. The SCAD-DM Registry. In: *Hellenic Journal of Cardiology*. 2021, 62(6), pp. 408-415.
 43. Marx N, Federici M, Schütt K et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. In: *European Heart Journal*. 2023, 44(39), pp. 4043-4140.
 44. Marx N, Federici M, Schütt K et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Supplementary data. *Eur Heart J*. In: *European Heart Journal*. 2023, 00, pp. 1-37.
 45. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. In: *European Heart Journal*. 2024, 179 p.
 46. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In: *European Heart Journal*. 2021, 42(36), pp. 3599-3726.
 47. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In: *European Heart Journal*. 2023, 44(37), pp. 3627-3639.
 48. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. In: *European Heart Journal*. 2024, 107 p.
 49. Mordi IR. Non-Invasive Imaging in Diabetic Cardiomyopathy. In: *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2019, 6(2):18.
 50. Mueller C, McDonald K, Boer RA et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. In: *European Journal of Heart Failure*, 2019, nr. 6 (21), pp. 715-731.
 51. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M et al. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2022, 23(7), 3587.
 52. Oh TJ. The Role of Anti-Obesity Medication in Prevention of Diabetes and Its Complications. In: *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2019, 28(3), pp. 158-166.

53. O'Neal KS, Johnson JL, Panak RL. Recognizing and Appropriately Treating Latent Autoimmune Diabetes in Adults. In: *Diabetes Spectrum*. 2016, 29(4), pp. 249-252.
54. Onwuzo C, Olukorode JO, Omokore OA et al. DASH Diet: A Review of Its Scientifically Proven Hypertension Reduction and Health Benefits. In: *Cureus*. 2023, 15(9):e44692.
55. Palazzuoli A, Iacoviello M. Diabetes leading to heart failure and heart failure leading to diabetes: epidemiological and clinical evidence. In: *Heart Failure Review*. 2023, 28(3), pp. 585-596.
56. Pannells L, Kaptoge S, Ostergaard HB et al. SCORE2-Diabetes : 10-Year Cardiovascular Risk Estimation in Type 2 Diabetes in Europe. In: *European Heart Journal*. 2023, 44(28), pp. 2544-2556.
57. Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. In: *Diabetes & Metabolism Journal*. 2021, 45(2) pp. 146-157.
58. Poirier P, Bertrand OF, Leipsic J et al. Screening for the Presence of Cardiovascular Disease. In: *Canadian Journal of Diabetes*. 2018, 42 Suppl 1:S170-S177.
59. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. In: *New England Journal of Medicine*. 2017, 376(15), pp. 1407-1418.
60. Ritchie RH, Abel ED. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. In: *Circulation Research*. 2020, 126(11), pp. 1501-1525.
61. Rodriguez-Araujo G, Nakagami H. Pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes mellitus. In: *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*. 2018, 7(1), pp. 4-9.
62. Roubille F, Bouabdallaoui N, Kouz S et al. Low-Dose Colchicine in Patients With Type 2 Diabetes and Recent Myocardial Infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). In: *Diabetes Care*. 2024, 47(3), pp. 467-470.
63. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. In: *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2019, 34(2), pp. 208-230.
64. Saraste A, Knuuti J, Bax J. Screening for Coronary Artery Disease in Patients with Diabetes. In: *Current Cardiology Reports*. 2023, 25(12), pp. 1865-1871.
65. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. In: *Lancet*. 2010, 375(9733), pp. 2215-2222.
66. Senatus LM, Schmidt AM. The AGE-RAGE Axis: Implications for Age-Associated Arterial Diseases. In: *Frontiers in Genetics*. 2017, 8:187.
67. Simms-Williams N, Treves N, Yin H et al. Effect of combination treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on incidence of cardiovascular and serious renal events: population based cohort study. In: *British Medical Journal*. 2024, 385:e078242.
68. Siqueira FP, Mesquita CT, Santos AA et al. Relationship between Calcium Score and Myocardial Scintigraphy in the Diagnosis of Coronary Disease. In: *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016, 107(4), pp. 365-374.
69. Șerban V. et al. *Tratat român de boli metabolice*, Editura Brumar, Timișoara. 2010, 564 p, ISBN 978-973-602-527-3.
70. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. In: *Circulation*. 2003, 107(19), pp. 2435-2439.

71. Tang SG, Liu XY, Wang SP et al. Trimetazidine prevents diabetic cardiomyopathy by inhibiting Nox2/TRPC3-induced oxidative stress. In: *Journal of Pharmacological Sciences*. 2019, 139(4), pp. 311-318.
72. Timar R., Roman G., Moța M. et al. Ghid de management al diabetului zaharat. 2021, 295p.
73. Urlic H, Kumric M, Vrdoljak J et al. Role of Echocardiography in Diabetic Cardiomyopathy: From Mechanisms to Clinical Practice. In: *Journal of Cardiovascular Development Disease*. 2023, 10(2):46.
74. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. In: *European Heart Journal*. 2021, 42(34), pp. 3227-3337.
75. Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ et al. Risk of Cardiovascular Disease and Death in Individuals With Prediabetes Defined by Different Criteria: The Whitehall II Study. In: *Diabetes Care*. 2018, 41(4), pp. 899-906.
76. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. In: *European Heart Journal*. 2024, 123 p.
77. Yao B, Fang H, Xu W et al. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. In: *European Journal of Epidemiology*. 2014, 29(2), pp. 79-88.
78. Zhao X, Wang M, Wen Z et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. In: *Frontiers in Endocrinology*. 2021, 12:721135.

Capitolul 7. SINDROMUL CARDIORENOMETABOLIC

*Livi Grib, Elena Bivol, Lilia Purteanu, Angela Tcaciuc,
Vlada Siric-Martîniuc, Lenuța Mileșco, Ion Gobjila*

Sănătatea cardiovasculară-renală-metabolică reflectă interrelația dintre factorii de risc metabolici, boala cronică renală (BCR) și sistemul cardiovascular (CV), având un impact profund asupra morbidității și a mortalității. Povara pe care o implică afectarea sănătății cardio-reno-metabolice a determinat necesitatea elaborării în 2023 a unui Aviz Prezidențial al Asociației Americane a Inimii (AHA) care să stipuleze pentru prima dată o definiție clară a sindromului CardioRenoMetabolic (CRM), o abordare de stadializare în vederea facilitării reducerii progresării sindromului, elaborării strategiilor de predicție, care să reflecte consecințele cele mai relevante, precum și a algoritmilor de prevenție și de tratament al sindromului CRM [75].

O asociere bidirecțională între disfuncția cardiacă și cea renală este descrisă pe larg în literatură, cunoscută drept sindrom cardiorenal, în care disfuncția unui organ este asociată cu disfuncția celuilalt. Au fost descrise cinci tipuri de sindrom cardiorenal; tipul 1 – insuficiența cardiacă acută (ICA) este asociată cu injurie renală acută (IRA); tipul 2 – insuficiența cardiacă cronică (ICC) este asociată cu boala cronică renală (BCR); tipul 3 – IRA este asociată cu ICA; tipul 4 – BCR este asociată cu ICC și tipul 5 – BCR și ICC se dezvoltă concomitent [93].

La fel de cunoscut este și sindromul cardiometabolic. Țesutul adipos excesiv sau disfuncțional (în particular adipozitatea viscerală și alte depozite ectopice de grăsime) pot cauza inflamație, rezistență la insulină, emergența factorilor de risc metabolici și o multitudine de efecte sistemice, inclusiv un risc sporit de boală cardiovasculară (BCV) [62].

Deși aceste sindroame sunt bine cunoscute, noile dovezi sugerează că tulburările metabolice joacă un rol fiziopatologic esențial în relația cardiorenală. Mai mult ca atât, disfuncția renală este recunoscută ca un mediator în relația dintre factorii de risc metabolici și BCV, în special cu insuficiența cardiacă (IC) [61, 83]. Astfel, considerarea separată a entităților de sindrom cardiometabolic și cardiorenal necesită să fie substituită de overlap-ul acestora, reprezentat de sindromul CRM.

Sindromul CRM afectează practic toate sistemele majore de organe, cu provocări clinice cum ar fi: insuficiența renală, declinul cognitiv prematur, boala ficatului gras metabolic asociat (BFGMA), apneea obstructivă în somn și un

risc sporit de cancer. Cel mai mare impact clinic, prin povara morbidității și a mortalității, sindromul CRM îl are asupra sănătății CV, afectând integritatea vasculară, aterogeneza, funcția miocardică, hemostaza și conductibilitatea cardiacă. Ca rezultat, sindromul CRM este asociat cu o probabilitate sporită a tuturor fenotipurilor de BCV, inclusiv boala arterelor coronariene, accidentul vascular cerebral, boala arterială periferică, fibrilația atrială și moartea subită cardiacă [21, 31, 37, 41, 51, 67, 76, 78, 91, 108, 119, 128, 130, 134, 136].

Cea mai gravă consecință clinică a sindromului CRM este reducerea supraviețuirii. Cu cât mai avansat este gradul obezității, cu atât mai prematură este mortalitatea. În cazul obezității de grad III, se atestă o reducere a supraviețuirii medii cu opt-zece ani. Bărbații și femeile cu diabet zaharat au o durată de viață cu 13 și respectiv 14 ani mai scurtă comparativ cu semenii lor fără diabet, instalarea mai precoce a diabetului fiind asociată cu o reducere mai marcată a supraviețuirii. Comparativ cu indivizii care au o rată de filtrare glomerulară (RFG) normală sau ușor redusă, cei cu BCR stadiul 4 au o speranță de viață cu < 20 de ani mai scurtă, moartea fiind provocată cel mai frecvent de BCV.

În cadrul sindromului CRM, indivizii asociază multiple comorbidități, cu rate rezultante ale mortalității mai mari. De exemplu, deși diabetul și BCR erau fiecare asociate separat cu rate înalte ale mortalității timp de zece ani (7,7% și 11,5%, respectiv), combinarea diabetului și a BCR a fost asociată cu o rată a mortalității sinergic mai mare (31,1%) [1, 16, 17, 80, 103, 120].

7.1. Definiția sindromului cardiorenometabolic

Sindromul CRM este o tulburare sistemică caracterizată prin interacțiuni fiziopatologice între factorii de risc metabolici, BCR și sistemul CV, provocând disfuncții multiple de organ și o rată sporită de evenimente CV adverse. Sindromul CRM include atât indivizii cu risc CV determinat de prezența factorilor de risc metabolici, a BCR sau a ambelor, cât și indivizii cu boală CV pre-existentă, care este potențial legată sau complicată de factorii de risc metabolici sau BCR. Probabilitatea sporită a sindromului CRM și a consecințelor sale adverse este influențată de condițiile nefavorabile de viață și grijă de sine, rezultate din politici, economie și mediu.

Avizul Prezidențial stipulează și o definiție mai simplificată și orientată spre pacient a sindromului CRM, definindu-l ca o tulburare de sănătate cauzată de conexiunile dintre boala CV, renală, diabet și obezitate, care rezultă în alterarea sănătății [75].

7.2. Fiziopatologia sindromului cardiorenometabolic

Sindromul CRM cel mai frecvent rezultă din adipozitatea excesivă, disfuncțională sau din ambele. Țesutul adipos disfuncțional, în special țesutul adipos

visceral, secretă produși pro-inflamatorii și pro-oxidativi, care lizează țesutul arterial, cardiac și renal [25, 77, 91, 92, 135]. Procesele inflamatorii reduc sensibilitatea țesuturilor la insulină, rezultând în alterarea toleranței la glucoză [92, 135].

Dezvoltarea BFGMA (numită anterior boala ficatului gras nonalcoolic) amplifică suplimentar inflamația sistemică și rezistența la insulină [98]. Pe lângă efectele sistemice, BFGMA a devenit cauza principală de insuficiență hepatică și necesitate de transplant hepatic [12]. Odată eliberați în circulația sistemică, mediatorii pro-oxidativi și pro-inflamatori exacerbează procesele fiziopatologice implicate în ateroscleroză și injurie miocardică, în glomeruloscleroză, în inflamație tubulară renală și fibroză renală și în dezvoltarea factorilor de risc metabolici.

Pe lângă efectele sistemice ale țesutului adipos, grăsimea ectopică poate fi o sursă de mediatori și poate produce compresie de organ, în special în cazul depozitării în epicard și pericard, promovând aritmogeneza, disfuncția miocardică și ateroscleroza coronariană; în cazul rinichiului, contribuind la hipertensiune și variabilitate anormală a tensiunii arteriale [77, 92, 111, 135].

Ca un component al sindromului CRM, constelația factorilor de risc care constituie sindromul metabolic – obezitatea abdominală, disglucemia, dislipidemia și hipertensiunea – are numeroase consecințe fiziopatologice, inclusiv disfuncția endotelială, aterogeneza, tromboza, injuria miocardică, fibroza și remodelarea cardiacă. Sindromul metabolic contribuie astfel la dezvoltarea tuturor subtipurilor de boală CV, inclusiv boala coronariană, cerebrovasculară, arterială periferică, aritmii și IC. Evoluția de la sindrom metabolic spre diabet zaharat tip 2 este comună, fiind o consecință a disfuncției celulelor beta în contextul rezistenței cronice la insulină, care amplifică marcat riscul de boală vasculară și renală [131]. Mecanismele injuriei vasculare, cardiace și renale asociate cu aceste procese pot fi pe larg clasificate ca hemodinamice, metabolice, inflamatorii și fibrotice [4, 121, 96, 97]. Hiperglicemia induce hiperfiltrare glomerulară și hipertensiune, care sunt mecanisme hemodinamice ce inițiază și propagă injuria renală. Pe lângă obezitate și hipertensiunea sistemică, hemodinamica glomerulară și injuria arterială este indusă de stresul și de leziunea endotelială care contribuie atât la ateroscleroză, cât și glomeruloscleroză [89, 121]. Hipertensiunea și obezitatea sunt factori etiologici majori care contribuie la dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi și a IC [94].

Hiperglicemia în diabetul zaharat de tip 2 inițiază o serie de procese intracelulare care provoacă alterarea renală și vasculară prin inflamație și fibroză [89, 121, 140]. Alterarea metabolismului glicemic intracelular generează produși terminali avansați de glicare, specii reactive de oxigen și activează protein kinaza C și căile de transcripție [89, 121]. Acestea și variate alte semnale intracelulare

duc la eliberarea permanentă de mediatori proinflamatori, factori profibrotici și la recrutarea celulelor imune [89, 109, 102]. Controlul intensiv al hiperglicemiei doar moderat reduce riscul de complicații microvasculare sau de progresare la indivizii cu diabet de durată. Hiperglicemiile anterioare rezultă în produși avansați de glicare și în modificări epigenetice, dar și în reglarea genelor proinflamatorii și profibrotice [60, 89]. Ulterior, căile patogenetice anterior activate de tulburări metabolice ar putea să se autoperpetueze [60, 89, 111].

BCR este un amplificator major al riscului CV. Semnele distinctive ale BCR, precum albuminuria, RFG scăzut sau ambele, sunt asociate cu o creștere progresivă a riscului aterosclerotic vascular, evenimentele de IC și de moarte CV [42, 126]. Respectiv, cele mai frecvente cauze de deces ale pacienților cu diabet și cu BCR sunt IC și boala aterosclerotică CV și doar 10% din pacienții cu BCR ajung să supraviețuiască până la stadiul de insuficiență renală [1, 13, 38].

Dincolo de impactul asupra bolilor CV, sindromul metabolic și diabetul sunt condiții predispozante pentru BCR, $\frac{3}{4}$ din cazurile de insuficiență renală în Statele Unite fiind atribuite diabetului și hipertensiunii arteriale [14, 123]. Deși prevalența altor complicații ale diabetului a scăzut substanțial, numărul persoanelor cu diabet care dezvoltă insuficiență renală a crescut progresiv de-a lungul timpului.

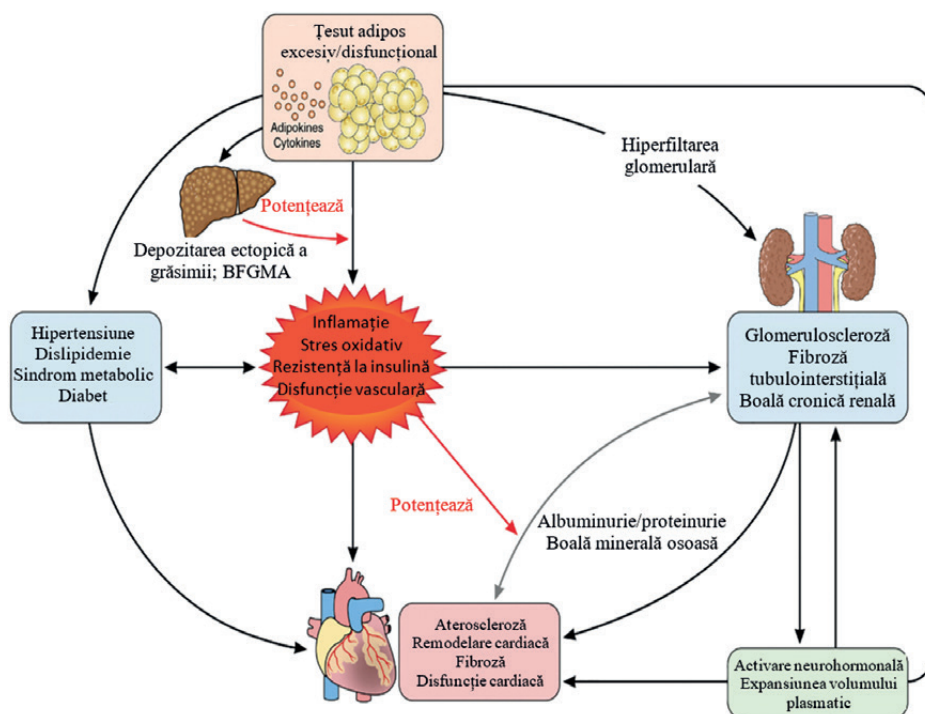


Figura 7.1. Diagrama conceptuală a sindromului CRM

Pe *Figura 7.1* sunt reprezentate căile fiziopatologice subiacente sindromului CRM. Cel mai frecvent acest sindrom își are originea din țesutul adipos excesiv, din țesutul adipos disfuncțional sau din ambele. Multiple procese fiziopatologice legate de țesutul adipos disfuncțional rezultă în apariția rezistenței la insulină și eventual a hiperglicemiei. Inflamația, stresul oxidativ, rezistența la insulină și disfuncția vasculară sunt subliniate ca procese centrale care induc dezvoltarea factorilor de risc metabolici, evoluția bolii cronice renale, potențează interacțiunile cardiorenale și duc la dezvoltarea bolilor cardiovasculare. Factorii de risc metabolici și BCR, prin multiple căi directe și indirecte, predispun la dezvoltarea patologiei [74].

Deși mecanismele de interacțiune cardiorenale pentru amplificarea reciprocă a riscului nu sunt pe deplin elucidate, este clar că mulți factori de risc sunt comuni. BCR, mai ales în prezența diabetului, reprezintă un statut proinflamator, caracterizat prin elevarea markerilor inflamatori sistemici, care se asociază cu un risc CV crescut [34, 116]. Calcifierea vasculară este o complicație frecventă a BCR, asociată cu complicații ischemice, inclusiv infarctul miocardic și boala arterială periferică [18]. Mai mult ca atât, BCR și diabetul precipită boala arterială periferică mai jos de genunchi, fiind mai greu de revascularizat și asociată cu o injurie ischemică mai amplă [5, 10].

BCR rezultă și în dezvoltarea anemiei și a tulburărilor metabolismului mineral osos, care pot exacerba BCV [22]. Capacitatea redusă de transport a oxigenului poate spori necesitatea miocardică și rezulta în agravarea IC [94]. IC, la rândul său, poate reduce RFG ca rezultat al reducerii debitului cardiac, presiunii venoase înalte și activării RAAS, dar și a sistemului nervos simpatic [94, 95]. În aceste condiții, RFG-ul redus poate exacerba retenția de fluide, ceea ce rezultă în congestie vasculară, formând un ciclu vicios între IC și cea renală. Ateroscleroza poate afecta și sistemul vascular renal care, în prezența unei ischemii critice, poate induce atât hipertensiune rezistentă, cât și insuficiență renală [101, 138].

În concluzie, sindromul CRM are o fiziopatologie multilaterală, ducând la o creștere exponențială a morbidității și a mortalității, care depășește simpla sumă a componentelor sale.

7.3. Stadializarea sindromului cardiorenometabolic

Sindromul CRM este o patologie progresivă care frecvent debutează precoce în timpul vieții ca rezultat al factorilor biologici, sociali și de mediu, care determină acumularea de țesut adipos excesiv și disfuncțional, ceea ce duce la apariția inflamației, stresului oxidativ și rezistenței la insulină, precum și a factorilor de risc metabolici (ex., hipertensiune, hipertrigliceridemie, sindrom metabolic, diabet zaharat tip 2 și BCR [66].

De-a lungul timpului, aceste comorbidități confluente rezultă în dezvoltarea aterosclerozei coronariene subclinice (reflectată prin calcifierea arterelor coro-

nare), în alterarea subclinică a funcției și a structurii miocardice, dar și în declinul progresiv al funcției renale, ceea ce predispune pacientul la un risc mai mare pentru boală aterosclerotică coronariană clinică, insuficiență renală, dizabilitate și deces. Identificarea ferestrei terapeutice pentru intervenția preventivă în primele stadii ale sindromului CRM, când pacienții sunt frecvent asimptomatici, este absolut imperativă.

Luând în considerație cele menționate mai sus, Avizul Prezidențial al AHA înaintează un model nou de stadializare, care clasifică sindromul CRM în stadii: stadiul 0, – fără factori de risc CRM (absența adipozității excesive/disfuncționale, factorilor de risc metabolici, BCR); stadiul 1 – adipozitate excesivă, adipozitate disfuncțională sau ambele, cea disfuncțională fiind definită ca hiperglicemie sau prediabet; stadiul 2 – factori de risc metabolici, BCR cu risc moderat până la înalt sau ambele; stadiul 3 – BCV subclinică, suprapusă factorilor de risc CRM, BCR cu risc foarte înalt sau cu risc cardiovascular prezis înalt și stadiul 4 – BCV clinică suprapusă factorilor de risc CRM. Stadiul 4 este divizat ulterior în stadiul 4a (fără insuficiență renală) și stadiul 4b (cu insuficiență renală) (*Tabelul 7.1*).

Tabelul 7.1. Definiția stadiilor sindromului CRM

Stadiul sindromului CRM	Definiția
Stadiul 0: Lipsa factorilor de risc CRM	Indivizii cu IMC și circumferința taliei normale, normoglicemici, normotensivi, cu un profil lipidic normal și fără dovezi de BCR sau de BCV subclinică sau clinică.
Stadiul 1: Exces sau adipozitate disfuncțională	Indivizii cu supraponderabilitate/obezitate, obezitate abdominală sau țesut adipos disfuncțional, în afara prezenței altor factori de risc metabolic sau BCR IMC ≥ 25 kg/m ² (sau ≥ 23 kg/m ² pentru descendenții asiatici); Circumferința abdominală $\geq 88/102$ la femei/bărbați (pentru descendenții asiatici $\geq 80/90$ la femei/bărbați) sau glicemia a jeun ≥ 100 -124 mg/dl sau HbA1c între 5,7% și 6,4%
Stadiul 2: Factori de risc metabolici și BCR	Indivizii cu factori de risc metabolici (hipertrigliceridemie ≥ 135 mg/dl, hipertensiune, sindrom metabolic, diabet) sau BCR risc moderat-înalt sau ambele Sindromul metabolic se definește ca prezența a trei dintre următoarele: 1. Circumferința taliei $\geq 88/102$ pentru femei/bărbați 2. HDL colesterolul < 40 mg/dl pentru bărbați și < 50 mg/dl pentru femei 3. Trigliceridele ≥ 150 mg/dl 4. Tensiunea arterială sistolică ≥ 130 mmHg sau diastolică ≥ 80 mmHg și/sau utilizarea medicației antihipertensive 5. Glicemia a jeun ≥ 100 mg/dl

Stadiul 3: BCV subclinică în cadrul sindromului CRM	BCV aterosclerotică subclinică sau IC subclinică în rândul indivizilor cu exces/adipozitate disfuncțională, alți factori de risc metabolici sau BCR. - BCV aterosclerotică subclinică diagnosticată prin calcifierea arterelor coronariene (ateroscleroza subclinică depistată prin cateterizare coronariană/ CT angiografie întrunește criteriile). - IC subclinică diagnosticată prin elevarea biomarkerilor cardiaci (NT-proBNP ≥ 125 pg/ml, hs-troponin T ≥ 14 ng/L pentru femei și ≥ 22 ng/L pentru bărbați, hs-troponin I ≥ 10 ng/L pentru femei și ≥ 12 ng/L pentru bărbați) sau prin parametri ecocardiografici, o combinație de doi parametri fiind sugestivă pentru cel mai înalt risc de IC. Echivalenți ai riscului BCV subclinice: - BCR risc foarte înalt (G4 sau G5 sau risc foarte înalt după clasificarea KDIGO) Risc cardiovascular înalt prezis pe zece ani
Stadiul 4: BCV clinică în sindromul CRM	BCV clinică (boală coronariană, IC, AVC, boală arterială periferică, fibrilație atrială) la indivizii cu exces/adipozitate disfuncțională, alți factori de risc CRM sau BCR Stadiul 4a: fără insuficiență renală Stadiul 4b: insuficiență renală prezentă

BCR este clasificată în baza: Cauzei (C) RFG (G) Albuminuriei (A)				Categorii de albuminurie persistentă		
				Descriere și interval		
				A1	A2	A3
				Normal până la ușor crescut <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderat crescut 30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	Foarte crescut ≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorii RFG (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²) Descriere și interval	G1	Normal sau crescut	≥ 90	Screen 1	Tratează 1	Tratează și referă 3
	G2	Ușor scăzut	60-89	Screen 1	Tratează 1	Tratează și referă 3
	G3a	Ușor până la moderat scăzut	45-59	Tratează 1	Tratează 2	Tratează și referă 3
	G3b	Moderat scăzut până la foarte scăzut	30-44	Tratează 2	Tratează și referă 3	Tratează și referă 3
	G4	Foarte scăzut	15-29	Tratează și referă 3	Tratează și referă 3	Tratează și referă 4+
	G5	Insuficiență renală	<15	Tratează și referă 4+	Tratează și referă 4+	Tratează și referă 4+

Risc scăzut
 Risc moderat crescut
 Risc înalt
 Risc foarte înalt

Figura 7.2. Stadializarea BCR conform KDIGO

Desemnarea riscului BCR moderat, înalt sau foarte înalt este definită de KDIGO, care formează categorii de risc, utilizând eRFG și albuminuria (*Figura 7.2*). Clasificarea KDIGO a riscului BCR ca fiind moderat, înalt sau foarte înalt reflectă sporirea riscului pentru insuficiență renală, BCV și mortalitate de orice cauză [28].

Este important să menționăm că sistemul de stadializare a sindromului CRM este unul bidirecțional și permite indivizilor să avanseze sau să regreseze de-a lungul stadiilor CRM. Regresarea este în special importantă și reflectă potențialul de remisie a patologiilor care constituie sindromul CRM (ex., restabilirea sensibilității la insulină, normalizarea statutului glicemic, normalizarea valorilor tensionale). Este posibilă chiar și revenirea la stadiul 0 prin aplicarea intervențiilor preventive [75].

Stadiul 0: lipsa factorilor de risc cardiorenometabolici

Stadiul 0 este definit ca absența factorilor de risc CRM, caracterizat prin un IMC și o circumferință a taliei normale, normoglicemie, normotensiune arterială, un profil lipidic normal și nici o dovadă de BCR sau de BCV subclinică sau clinică. Deoarece dezvoltarea factorilor de risc CRM este mai frecventă odată cu avansarea în vârstă, datele cercetărilor indică faptul că sindromul CRM, stadiul 0 este cel mai frecvent, dar nu exclusiv, întâlnit printre tineri și adulții tineri. Accentul stadiului 0 este prevenția, cu scopul de a preveni dezvoltarea factorilor de risc CRM prin obținerea și menținerea unei sănătăți CV ideale încă din tinerețe [75].

Stadiul 1: adipozitate excesivă sau disfuncțională

Stadiul 1 se caracterizează prin o masă corporală excesivă ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$), obezitate abdominală (circumferința taliei $\geq 88 \text{ cm}$ la femei și $\geq 102 \text{ cm}$ la bărbați) sau țesut adipos disfuncțional (manifestat clinic prin alterarea toleranței la glucoză sau prediabet) fără prezența altor factori de risc metabolici sau BCR. Valori antropometrice mai joase sunt recomandate pentru populația asiatică ($\text{IMC} \geq 23 \text{ kg/m}^2$ și o circumferință a taliei $\geq 80 \text{ cm}$ la femei și $\geq 90 \text{ cm}$ la bărbați), luând în considerare predispoziția acestora de a dezvolta tulburări metabolice la niveluri mai joase ale adipozității [82].

Patogenetic, majoritatea factorilor de risc ai sindromului CRM își au originea într-un țesut adipos excesiv sau disfuncțional, în special grăsimea viscerală și ectopică. Țesutul adipos visceral excesiv, care este frecvent asociat cu depozite de grăsime ectopică la nivelul ficatului, inimii, mușchilor scheletici, pancreasului și rinichilor, este asociat cu dezvoltarea rezistenței la insulină, inflamației sistemice și a stresului oxidativ, care contribuie la dezvoltarea factorilor de risc metabolici și ai BCR.

O consecință a țesutului adipos disfuncțional este alterarea toleranței la glucoză și hiperglicemia ulterioară, care sporește probabilitatea factorilor de risc

metabolici, putând surveni și la cei cu IMC normal. Un grup, care necesită atenție deosebită, sunt femeile cu un istoric de diabet gestațional, care au un risc crescut de a dezvolta diabet și al căror statut glicemic ar trebui monitorizat după sarcină [26]. Sporirea recunoașterii și managementul adipozității excesive și disfuncționale este vital pentru a preveni dezvoltarea factorilor de risc metabolici și ai BCR [25].

Stadiul 2: factorii de risc metabolici și boala renală

Stadiul 2 al sindromului CRM este definit prin prezența factorilor de risc metabolici (hipertrigliceridemie ≥ 135 mg/dl], hipertensiune, sindrom metabolic și diabet), BCR cu risc moderat-înalt sau ambele. Fiziopatologic, hipertrigliceridemia, sindromul metabolic și diabetul zaharat tip 2 sunt practic mereu consecințe ale țesutului adipos disfuncțional [47]. Deși hipertensiunea arterială este în mare parte interconectată cu adipozitatea și cu alți factori de risc metabolici, aceasta poate surveni și în lipsa lor, însă abordările terapeutice și țintele sunt similare [112].

În mod analog, BCR, definită prin scăderea RFG_e sau albuminurie persistentă mai mult de trei luni, cel mai frecvent survine secundar factorilor de risc metabolici, în special a hipertensiunii și a diabetului. Chiar și în cazurile în care BCR are alt substrat, în absența hipertensiunii și a diabetului, impactul asupra riscului CV și abordările terapeutice pentru a preveni declinul funcției renale sunt în mare parte similare. Există legături fiziopatologice multiple între componentele sindromului CRM, sindromul metabolic fiind factor predispozant pentru diabet, diabetul și hipertensiunea ducând la BCR și BCR rezultând în hipertensiune [33, 45, 125].

Prezența sindromului metabolic este asociată cu modificări fiziopatologice, inclusiv disfuncție endotelială, inflamație și schimbări protrombotice; accentuează interrelația dintre componentele stadiului 2 al sindromului CRM și subliniază importanța modificărilor stilului de viață. În stadiul 2 al sindromului CRM se pune accent atât pe măsurile non-farmacologice, cât și pe cele farmacologice pentru a preveni dezvoltarea BCV și a insuficienței renale.

Stadiul 3: boala cardiovasculară subclinică în cadrul sindromului cardiorenometabolic

Stadiul 3 al sindromului CRM se definește prin prezența bolii CV subclinice la indivizii cu adipozitate disfuncțională/excesivă, factori de risc metabolici sau cu BCR. Aceasta include dovezi imagistice ale bolii aterosclerotice CV subclinice (cel mai frecvent redate printr-un scor crescut de calciu al arterelor coronariene (CAC), evidențiat prin tomografie computerizată cardiacă, dar și prin boală nonobstructivă a arterelor coronariene sau prin boala arterelor periferice subclinică) sau IC subclinică, evidențiată prin elevarea biomarkerilor cardiaci (BNP [peptid natriuretic de tip-B], NT-proBNP [peptid natriuretic N-terminal

pro-tip-B], troponine cardiace înalt sensibile), structură sau funcție CV anormală demonstrată imagistic în absența manifestărilor clinice. Prezența bolii CV sub-clinice a fost asociată cu un risc absolut sporit de boală CV pe viitor și, în unele cazuri, cu un risc sporit de mortalitate [55, 85, 90, 106].

Luând în considerare atenția acordată riscului CV absolut, stadiul 3 al sindromului CRM include și indivizii cu risc prezis CV înalt prin algoritmi de risc CRM sau cu BCR cu risc foarte înalt conform KDIGO, ceea ce indică un risc sporit de boală CV, insuficiență renală și mortalitate.

Stadiul 3 al sindromului CRM este un fenotip cu risc înalt în care strategiile preventive pot întârzia sau stopa progresarea spre boala clinică, având cel mai mare beneficiu net clinic în condițiile în care riscul absolut este mai mare comparativ cu stadiile mai precoce ale sindromului CRM. Oferirea dovezilor obiective ale afectării organelor-țintă facilitează comunicarea medic-pacient privind strategiile terapeutice preventive.

Stadiul 4: boala cardiovasculară în cadrul sindromului cardiorenometabolic cu și fără insuficiență renală

Stadiul 4 al sindromului CRM este definit prin prezența bolii CV clinice la indivizii cu adipozitate excesivă/disfuncțională, alți factori de risc metabolici sau BCR. Există relații bidirecționale între factorii CRM și întregul spectru de boli CV, inclusiv boală CV ischemică, cerebrovasculară și boala arterelor periferice, aritmii (fibrilația atrială) și IC [20, 23, 132, 133].

Indivizii obezi cu un stil de viață sedentar au un risc neproportional sporit de IC cu fracție de ejeție păstrată (IC-FEP) comparativ cu IC cu fracție de ejeție redusă (IC-FER) [84]. În stadiul 4 al sindromului CRM accentul se pune pe managementul bolii CV în contextul patologiei conexe din cadrul sindromului. Stadiul 4 este divizat în 4a, în care se includ indivizii fără insuficiență renală, și 4b, care reunește pacienții cu insuficiență renală. Motivul pentru această divizare sunt diferențele în managementul IC, bolii coronariene ischemice și fibrilației atriale la pacienții cu insuficiență renală suprapusă peste patologia CV. Mai mult ca atât, indivizii cu BCR și cu mulți factori de risc CRM au un risc foarte înalt pentru evenimente CV recurente și mortalitate, pentru care o abordare interdisciplinară este absolut imperativă.

Sistemul de stadializare a sindromului CRM reflectă fiziopatologia progresivă și riscul absolut crescut de BCR de-a lungul spectrului sindromului CRM. HTA – hipertensiune arterială; Met-S – sindrom metabolic; Hiper-TG – hipertrigliceridemie; DZ 2 – diabet zaharat tip 2; BACV – boală aterosclerotică cardiovasculară; IC – insuficiență cardiacă; FiA – fibrilație atrială; AVC – accident vascular cerebral; BAF – boala arterelor periferice

Suplimentar factorilor enumerați în sistemul de stadializarea a sindromului CRM (*Figura 7.3*), câțiva alți factori sporesc probabilitatea de progresie a stadi-

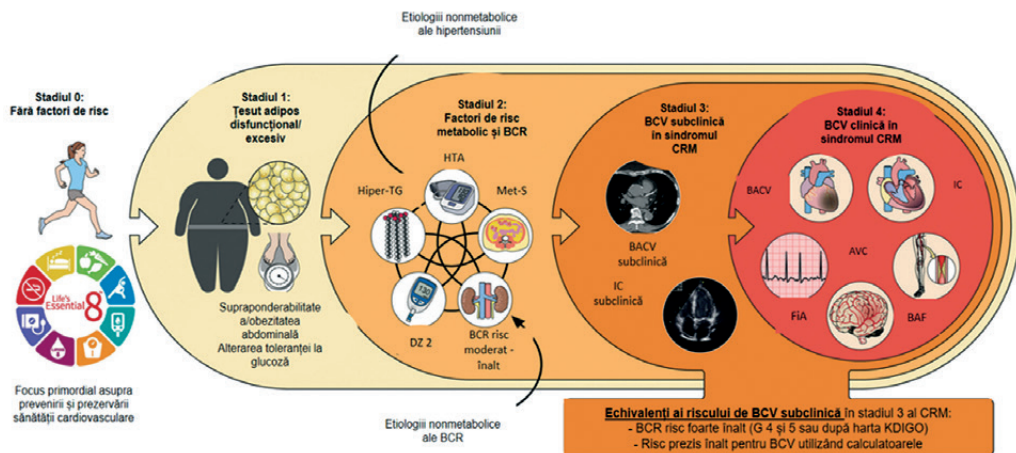


Figura 7.3. Stadiile sindromului CRM 1

ilor sindromului CRM, fiind asociați cu un risc sporit de BCV și cu insuficiență renală. Acești factori includ: apartenența la grupuri demografice cu risc înalt (descendență sud-asiatică sau pătri social vulnerabile), istoric familial de diabet sau de insuficiență renală, tulburări de somn (ex., sindromul de apnee obstructivă în somn), boli inflamatorii cronice (ex.: psoriazis, artrită reumatoidă, lupus eritematos, HIV/SIDA), factori de sporire a riscului dependenți de gen (ex., menopauza prematură, sindromul ovarelor polichistice, disfuncția erectilă, nașterea prematură, hipertensiunea în sarcină), tulburări anxios-depresive, valori constant elevate ale proteinei C reactive înalt sensibile [75].

7.4. Screeningul sindromului cardiorenometabolic

Sistemul de stadializare a sindromului CRM permite identificarea indivizilor cu diferit nivel de severitate a bolii, oferind ferestre pentru acțiuni preventive, astfel încetinind sau chiar stopând evoluția bolii. În acest sistem de stadializare, atenție deosebită se acordă identificării indivizilor în stadiul preclinic al bolii, cu scopul de a întârzia sau de a preveni instalarea bolii CV clinice și a insuficienței renale.

Pentru a clasifica corespunzător indivizii relativ asimptomatici în diferite stadii ale sindromului CRM există necesitatea de a realiza screeningul activ al populației. Testele de screening trebuie să aibă un nivel înalt de acuratețe, să fie reproductibile și accesibile populației generale. Este, de asemenea, vital ca rezultatele testelor de screening să influențeze direct abordările terapeutice, iar unele teste trebuie orientate spre populații speciale, cum ar fi evaluarea bolii CV subclinice în rândul populației vârstnice și în subgrupurile cu risc înalt.

Screeningul sindromului CRM vizează două mari categorii: screeningul pentru factori biologici și screeningul pentru determinanții sociali ai sănătății

(DSAS). Screeningul factorilor biologici include screeningul factorilor de risc metabolici, aprecierea funcției renale și teste diagnostice pentru boala aterosclerotică subclinică și disfuncția cardiacă în anumite contexte clinice. Screeningul DSAS se caracterizează prin evaluarea barierelor sociale și structurale, care stau în calea unui stil de viață sănătos, grijei de sine, accesului la servicii de sănătate, prevenție și management al bolilor. Integrarea DSAS în abordarea holistică a sindromului CRM va spori efectivitatea abordărilor terapeutice și va promova echitatea în sănătate [75].

Screeningul la copii și tineri

Boala CV se poate dezvolta pe parcursul întregii vieți, chiar de la concepție, iar expunerea la diferiți factori de risc, care pot influența apariția bolii, începe chiar până la concepție. În timpul perioadei intrauterine, expunerea la obezitatea maternă și la hipertensiune influențează fătul prin procesul de imprinting genomic [58, 81]. Consumul sporit de alimente și de băuturi cu conținut caloric înalt, nivelul redus de activitate fizică și comportamentul sedentar au contribuit la creșterea și prevalența istorică a obezității și a factorilor de risc cardiometabolici printre tineri [54].

BCR în rândul populației pediatrice este asociată cu dezvoltarea factorilor de risc CV și cu mortalitatea CV excesivă; modificarea factorilor de risc, în special controlul hipertensiunii, este asociat cu o progresie mai lentă a BCR [30, 72]. Factorii de risc la tineri sunt asociați cu anormalități cardiovasculare precoce, care frecvent persistă și la maturitate [57, 63]. Cu privire la utilitatea screeningului factorilor de risc la tineri există recomandări conflictuale

Conform recomandărilor ACC/AHA și a Academiei Americane de Pediatrie este recomandat screeningul anual în rândul populației pediatrice evaluând IMC-ul și tensiunea arterială în timpul fiecărei vizite începând cu vârsta de 3 ani, precum și evaluarea cel puțin anuală a sănătății mentale și comportamentale. Păroul lipidic trebuie evaluat între nouă și 11 ani, și ulterior repetat între 17 și 21 de ani, cu evaluări ale toleranței la glucoză (glicemia a jeun, testul oral de toleranță la glucoză, hemoglobina glicată), dar și alanin aminotransferaza (ALAT) la cei supraponderali sau cu obezitate, care au un risc sporit de diabet zaharat tip 2 sau disfuncție metabolică – steatoză hepatică asociată [49].

Screeningul la adulți

Promovarea screeningul în rândul populației adulte este necesară pentru a identifica indivizii asimptomatici cu factori de risc CRM, pentru a susține stadializarea sindromului CRM și a spori măsurile de prevenire. Calcularea anuală a IMC-ului și măsurarea circumferinței taliei este sugerată pentru a caracteriza riscul legat de adipozitate (*Tabelul 7.2*).

Pentru indivizii cu stadiul 2 al sindromului CRM, care au deja unii factori de risc metabolici, este recomandată evaluarea anuală a componentelor sindro-

mului metabolic: hipertensiunea arterială, hipertrigliceridemia, nivelul scăzut al HDL-colesterolului și hiperglicemia. Măsurarea profilului lipidic nu necesită post alimentar. Hipeglicemia poate fi evaluată prin verificarea glicemiei a jeun sau a HbA1c, ultima nu necesită post alimentar.

Pentru cei cu stadiul 1 al sindromului CRM, care au risc înalt de a dezvolta factori de risc metabolici, este recomandat screeningul componentelor sindromului metabolic la fiecare doi-trei ani. Pentru cei cu stadiul 0 al sindromului CRM, screeningul componentelor sindromului metabolic este recomandat să fie efectuat la fiecare trei-cinci ani. Indivizii cu factori de risc metabolic, de asemenea, ar trebui să efectueze screeningul steatozei hepatice la fiecare doi ani, conform recomandărilor actuale [99].

Tabelul 7.2. Abordări de screening ale sindromului CRM

Perioada	
Până la 21 de ani	Maturitatea ≥21
Abordarea de screening • Screeningul pentru obezitate și supraponderabilitate utilizând tabele centilice specifice pentru vârstă și gen: anual; • Evaluarea tensiunii arteriale: începând cu vârsta de trei ani, anual pentru copii fără factori de risc, la fiecare contact medical pentru copiii supraponderali/obezi, cu diabet, boli renale sau afecțiuni cardiace structurale; • Panoul lipidic recomandat: o dată între 9-11 ani și apoi între 17-21 de ani. Screeningul este încurajat începând cu 2 ani pentru copii din familii cu hipercolesterolemii primare sau istoric de BCV precoce. • Adicional se verifică glicemia a jeun, TTOG, HbA1c, ALT, începând cu 9-11 ani. Dacă valorile sunt normale: se pot repeta la fiecare doi-trei ani pentru toți copiii cu obezitate • Dacă valorile sunt normale: se pot repeta la fiecare doi-trei ani pentru copiii supraponderali cu factori de risc adiționali prezenți (istoric familial de obezitate, hipertensiune, dislipidemie sau tabagism.)	• Măsurarea IMC și a circumferinței taliei: anual • Screening pentru componentele sindromului metabolic (valori ridicate ale tensiunii arteriale, ale trigliceridelor, hiperglicemia, nivelul scăzut al HDL) Anual pentru cei cu stadiul 2 al sindromului CRM; la fiecare doi-trei ani pentru cei cu stadiul 1 al sindromului CRM sau cu istoric de hiperglicemie gestațională; la fiecare trei-cinci ani pentru cei cu stadiul 0 al sindromului CRM • Screeningul pentru fibroză hepatică avansată corelată cu BFGMA la fiecare doi ani pentru indivizii cu diabet, prediabet sau ≥2 factori de risc metabolici utilizând indexul FIB-4 • Evaluarea RACU, creatinina serică, cistatina C pentru stadializarea corectă după KDIGO Anual pentru cei cu stadiul 2 al sindromului CRM; mai frecvent pentru cei cu riscuri conform KDIGO • Screeningul calciului coronarian este rezonabil la cei cu risc intermediar de BCV aterosclerotică în zece ani pentru intensificarea terapiilor preventive • Screening-ul IC subclinice prin ecocardiografie și/sau biomarkeri cardiaci bazați pe vârstă/comorbidități/scoreuri de risc, dar încă nedefinit

Evaluarea anuală a raportului albumină-creatinină urinară (RACU) împreună cu RFGe, prin utilizarea creatininei serice sau cistatinei C, este recomandată pentru toți adulții cu stadiul 2 și mai mult al sindromului CRM. Cu ajutorul acestor valori este posibilă stadializarea corectă după KDIGO și evaluarea riscului legat de BCR.

Un screening mai frecvent este recomandat indivizilor cu un risc mai înalt conform ghidurilor actuale KDIGO. În ceea ce ține de boala aterosclerotică CV subclinică, evaluarea CAC este rezonabilă pentru cei cu risc de boală aterosclerotică CV la limită sau intermediară conform calculatoarelor de risc.

Conform recomandărilor recente ale Asociației Americane de Diabet, testarea diagnosticului de IC subclinică ar trebui să fie bazată pe vârsta și pe profilul de comorbidități ale pacientului, dar strategia optimă de identificare a IC subclinice în rândul populației, care să prezinte atât beneficiu clinic, cât și cost-eficientă, încă nu a fost definită [7, 29, 46].

7.5. Predicția riscului

Datele epidemiologice demonstrează un risc absolut de boală aterosclerotică CV și IC mai mare, pe măsură ce un individ progresează de la stadiul 0 al sindromului CRM la stadiul 3. În acest context a fost necesară rafinarea strategiilor de evaluare a riscului. Ecuatiile multivariabile au fost piatra de temelie în prevenția bolii aterosclerotice CV timp de mai bine de două decenii. Luând în considerare creșterea morbidității și a mortalității asociate cu BCR și cu IC, incorporarea acestora într-o abordare de prevenție bazată pe riscuri ar susține sănătatea CRM. Noua ecuație, PREVENT, propusă de AHA, permite evaluarea riscului CV compozit (boală aterosclerotică CV și IC) pentru următorii zece și, respectiv, 30 de ani.

Modelul PREVENT a fost validat în baza a 46 de studii observaționale de cohortă, care au inclus 6 612 004 adulți cu vârstele cuprinse între 30 și 79 de ani. Ecuția PREVENT prezice riscul CV total (un compozit dintre boala aterosclerotică CV și IC) în populația generală (indivizi fără boală CV stabilită), facilitând prevenția primară.

Modelul de bază PREVENT include factorii de risc CV tradiționali și funcția renală (RFGe) ca predictorii. Modele suplimentare au fost elaborate pentru subpopulațiile cu risc înalt. În cazul acestora ecuația va include și indici precum RACU și HbA1c. Aceasta este o ecuație dependentă de gender, independentă de rasă, care folosește vârsta pacientului drept o axă a timpului, reflectând algoritmul european de predicție a riscului SCORE. Ecuția include factorii CV de risc tradiționali (definiți ca: tensiunea arterială sistolică ≥ 140 mmHg, tensiune arterială diastolică ≥ 90 mmHg, colesterol total ≥ 6.22 mmol/l sau ≥ 240 mg/dl, fumat sau diabet).

Într-o analiză a trei studii mari prospective, aproape toți indivizii (92% din bărbați și 87% din femei) care au suportat un eveniment CV non-fatal aveau cel puțin un factor de risc până la eveniment. Acestea și alte studii analoge (INTER-HEART, VIRGO) relevă rolul factorilor de risc tradiționali în estimarea riscului CV. Acești factori de risc tradiționali, evaluați de rutină în practica medicală, sunt ținta terapiilor de prevenție. Deși genul și vârsta sunt factori nemodificabili, ei reprezintă componente-cheie ale riscului CV și sunt predictorii importanți în ecuațiile de evaluare a riscului [6, 43, 73, 87, 117, 137].

Există o tendință constantă de a rafina procesul de evaluare a riscului prin includerea unor noi markeri de risc. Datele epidemiologice susțin asocierea robustă între markerii de risc CRM și boala CV, inclusiv subtipurile ei: boala aterosclerotică CV și IC [48, 59, 113, 114, 115]. S-a constatat că indivizii cu BCR au o probabilitate mai mare de a deceda din cauza unui eveniment CV decât de a progresa spre insuficiență renală terminală [36, 110]. Factorii, care susțin includerea RFGe în predicția riscului CV, sunt măsurările de rutină ale acestuia și accesibilitatea prin calculare automatizată, disponibilă în majoritatea clinicilor.

În prezent, screeningul anual sau mai frecvent al albuminuriei, prin utilizarea RACU, este recomandat tuturor pacienților cu BCR sau cu diabet (în orice moment al zilei). Datele trialului *Heart Outcomes Prevention Evaluation* demonstrează că chiar și nivelurile joase de albuminurie (numite anterior microalbuminurie) la pacienții cu și fără diabet se asociază cu un risc sporit de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau moarte CV [40]. De asemenea, elevarea RACU se atestă frecvent la pacienții cu IC preclinică și cu IC-FEP [86].

Datele disponibile sugerează asocierea robustă dintre disglicemii și boala CV la indivizii cu și fără diabet [44, 107, 118]. Screeningul disglicemiilor poate fi realizat prin prisma HbA1c (sau glicemia a jeun), recomandat la fiecare doi-trei ani la indivizii cu sindrom CRM stadiul 1 și la fiecare trei-cinci ani la indivizii cu sindrom CRM stadiul 0. În modelul PREVENT, HbA1C este inclus în modelul adițional (nu cel de bază), deoarece evaluarea acesteia nu este efectuată de rutină la populația adultă.

Modelele PREVENT reflectă interdependența și impactul comorbidităților cardio-renometabolice asupra riscului de BCRV. Aceste ecuații de risc specifice genului includ RFGe drept predictor, IC drept consecință și elimină criteriul de rasă din estimările de predicție a riscului. În modelele opționale, incorporarea unor markeri suplimentari ai riscului renal, metabolic și social (RACU, HbA1c și DSAS) evidențiază oportunitățile de a personaliza în continuare evaluarea riscului și de a adapta recomandări bazate pe risc. PREVENT poate fi aplicat într-o gamă largă de setări clinice și comunitare, având în vedere utilizarea factorilor clinici pe larg disponibili.

În procesul de validare și de dezvoltare a ecuațiilor PREVENT, niveluri optime ale factorilor de risc au fost considerate următoarele valori: non-HDL:

3,5 mmol/L; 135 mg/dL; LDL: 1,5 mmol/L, 58 mg/dL; TAS: 120 mmHg; fără diabet; fără utilizare de statine, antihipertensive; eRFG – 90 mL/min per 1,73 m². Nivelurile elevate ale factorilor de risc au fost următoarele: non-HDL: 5,5 mmol/L; 213 mg/dL; TAS: 150 mmHg; prezența diabetului; utilizarea de statine și/sau antihipertensive; eRFG – 45 mL/min per 1,73 m². Valorile intermediare s-au calificat drept valori suboptimale [100].

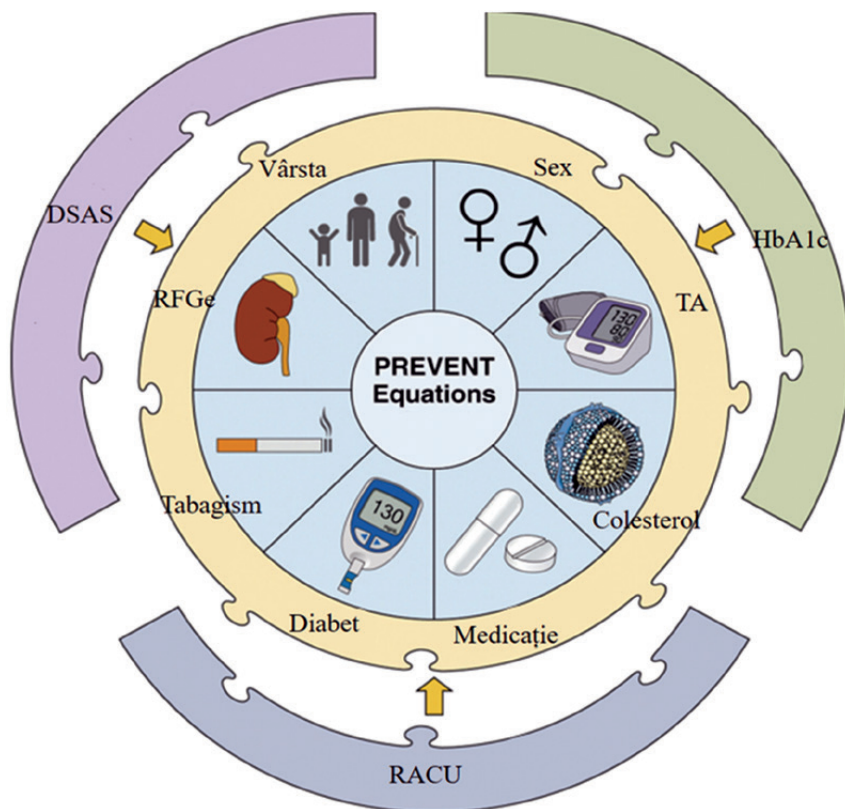


Figura 7.4. Ecuatia de bază PREVENT și cea adițională

Abordări de prevenție și management al sindromului cardiorenometabolic

Algoritmul de management al sindromului CRM variază în funcție de stadiul bolii, astfel în primele trei stadii scopul este cel de prevenție a evenimentelor CV, în timp ce în stadiul 4 algoritmul se focusează pe managementul bolii CV în contextul factorilor de risc metabolici. Pentru a reduce fragmentarea tratamentului pacienților cu sindrom CRM cu afectări multiple de organ și pentru a spori aderența la tratament au fost propuse modelele de îngrijire interdisciplinară bazate pe valoare și pe volum (Tabelul 7.3).

O echipă multidisciplinară este sugerată pentru a oferi îngrijirea potrivită pacienților cu sindrom CRM. Aceasta trebuie condusă de către un coordonator CRM și trebuie să includă reprezentanți din medicina primară, cardiologie, nefrologie, endocrinologie, farmacologie, nursing, precum și lucrători sociali, și lucrători medicali comunitari [75].

Tabelul 7.3. Modele de îngrijire interdisciplinară în sindromul CRM

Îngrijire bazată pe valoare	Îngrijire bazată pe volum
Implicarea echipelor interdisciplinare de îngrijire când sunt prezente oricare două: BCR, diabet, BCV subclinică/ clinică. Desemnarea unui coordonator CRM, susținând echipa interdisciplinară, care include reprezentanți din medicina primară și subspecialități (nefrologie, endocrinologie, cardiologie), dar și farmaciști, nurse și lucrători sociali. Echipa interdisciplinară trebuie să elaboreze protocoale clinice bazate pe ghidurile CRM și pe ghidurile conexe. Cazurile mai complexe, care nu pot fi rezolvate protocolar, să fie discutate în cadrul echipei interdisciplinare. Recomandările vor fi transmise pe cale electronică medicinei primare de către coordonatorul CRM pentru discuții.	Referirea țargetată a pacienților cu risc înalt la subspecialități. • Nefrologie pentru risc sporit după KDIGO: G3a (A3, mai ales dacă este neresponsiv la IECA/BRA, G3b (A2/A3), G4 și G5). • Endocrinologie pentru diabet necontrolat (HbA1C >9%) sau boală microvasculară sau/și afectare terminală de organ. • Cardiologie pentru BCV prevalentă, poate fi considerat pentru BCV subclinică cu risc înalt (scor CAC sporit (≥ 300 pentru bărbați <65 ani sau femei <75 ani și/sau cei cu multipli factori de risc CRM sau un scor CAC ≥ 1000) sau o combinație de biomarkeri cardiaci sporiți și tulburări ecocardiografice). Coordonatorul CRM oferă asistență în procesul de navigare al pacientului în diverse subspecialități. În centrele/regiunile cu o densitate mai redusă de subspecialități, trebuie să existe flexibilitate de a se baza pe telemedicină.

Considerații stadiu specifice: stadiul 0

Scopul principal în abordarea pacienților fără factori de risc CRM este cel de a menține valorile antropometrice normale, normoglicemia, normotensiunea și profilul lipidic normal, pentru a minimiza riscul de apariție a bolii CV sau a BCR. Prevenirea obezității este obiectivul principal, luând în considerare rolul ei cauzal în diabetul zaharat de tip 2, în hipertensiunea arterială și în hipertrigliceridemie. Promovarea unei diete sănătoase și a exercițiului fizic este fundamentală pentru a preveni creșterea ponderală excesivă în timpul copilăriei. La nivel de medicină primară este încurajată monitorizarea greutateii și recomandarea dietei sănătoase și a efortului fizic regulat, cu un accent deosebit asupra implicării familiei.

Este important de a optimiza sănătatea CRM maternă (chiar și până la momentul în care o femeie este însărcinată) pentru a reduce probabilitatea sin-

dromului CRM la făt; de a asigura o educație corespunzătoare a sănătății; de a implementa intervenții în stilul de viață și a aloca resurse pentru prevenirea dezvoltării factorilor de risc CRM în rândul populației tinere; de a țargheta mediile sociale ale indivizilor prin prisma DSAS [75].

Considerații stadiu specifice: stadiul 1

Scopul principal al managementului în stadiul 1 al sindromului CRM este de a adresa prezența adipozității excesive sau disfuncționale pentru a preveni dezvoltarea factorilor de risc metabolici. IMC și circumferința taliei ar trebui monitorizate permanent. Adipozitatea centrală și circumferința taliei oferă informație solidă cu privire la prognosticul riscului metabolic și necesitatea scăderii ponderale la cei cu obezitate de gradul I și supraponderabilitate. Suplimentar, indivizii cu alterarea toleranței la glucoză și prediabet, indiferent de IMC, ar trebui să fie orientați spre modificarea stilului de viață și scăderea ponderală.

Discuțiile cu privire la scăderea ponderală trebuie purtate conform algoritmului oferit de Alianța pentru Prevenirea și Depășirea Obezității [35, 39]. Indivizii cu obezitate și alterarea toleranței la glucoză necesită suportul unei echipe multidisciplinare în procesul de pierdere în greutate. O pierdere ponderală de cel puțin 5% este încurajată, beneficiile fiind proporționale cu pierderea ponderală. Farmacoterapiile și chirurgia bariatrică sunt opțiuni pentru cei cu IMC ≥ 30 și 40 kg/m², respectiv, care nu au reușit să atingă greutatea-țintă prin modificarea stilului de viață. Pentru indivizii cu alterarea toleranței la glucoză persistentă/progresivă, în pofida modificărilor stilului de viață, metformina poate fi considerată o opțiune pentru a evita evoluția spre diabet [75].

Considerații stadiu specifice: stadiul 2

Scopul managementului în stadiul 2 al sindromului CRM este de a adresa colectiv factorii de risc metabolici și BCR, prevenind evoluția spre boala CV subclinică și clinică.

Sindromul metabolic, hipertrigliceridemia și hipertensiunea

Prezența sindromului metabolic relevă tulburări metabolice sistemice determinate de adipozitatea abdominală/ectopică și de rezistența la insulină, care necesită modificări agresive ale stilului de viață pentru a anihila componentele diagnostice ale sindromului metabolic, dar și alte aspecte, cum ar fi inflamația, hipercoagulabilitatea și disfuncția endotelială. Majoritatea indivizilor cu diabet zaharat tip 2 au sindrom metabolic concomitent, care contribuie semnificativ la sporirea riscului CV [3]. Reducerea optimă a riscului CV în cazul sindromului metabolic include schimbarea stilului de viață, urmată de farmacoterapii direcționate spre hipertensiunea arterială, hiperlipidemia și hiperglicemia reziduală necontrolată. La indivizii cu risc intermediar de boală aterosclerotică CV, sindromul metabolic este un potențator de risc, ceea ce favorizează utilizarea statinelor pentru reducerea riscului [99].

Hipertrigliceridemia sporește riscul de boală aterosclerotică CV și este frecvent legată de sindromul metabolic și de rezistența la insulină. Astfel, după ce cauzele secundare sunt excluse, modificarea stilului de viață este terapia de primă linie. Utilizarea statinelor este încurajată la cei cu hipertrigliceridemie reziduală cu risc intermediar sau înalt de boală aterosclerotică CV pentru a reduce acest risc și valoarea trigliceridelor (10%-30%). Pentru indivizii cu trigliceridele ≥ 500 mg/dl, care au un risc sporit de pancreatită, utilizarea fibraților este încurajată, fenofibratul fiind asociat cu cele mai puține efecte adverse. Pentru indivizii cu trigliceridele între 135 și 499 mg/dl, în contextul diabetului și a altor factori de risc, icosapent etilul poate reduce riscul aterosclerotic CV [75].

Managementul hipertensiunii trebuie implementat conform recomandărilor în vigoare, cu modificarea stilului de viață, adaptarea unei diete cu conținut redus de sodiu și utilizarea farmacoterapiilor necesare [129]. Valori ale tensiunii arteriale $< 130/80$ mmHg sunt ținta terapeutică pentru cei cu și fără diabet. Utilizarea unui inhibitor al sistemului renină angiotensină aldosteron (RAAS) este încurajată la pacienții cu diabet cu albuminurie și pacienților cu BCR pentru o protecție adițională a funcției renale.

Diabetul zaharat

Abordările de prevenție a bolii CV la pacienții cu diabet zaharat tip 2 includ modificări ale stilului de viață, atingerea țăintelor de control a HbA1c, de tensiune arterială și de colesterol, și utilizarea medicației care reduce riscul CV, inclusiv antihiperglicemiente, antiplachetare și preparate pentru combaterea dislipidemiilor [29].

Modificările stilului de viață includ obținerea și menținerea unei greutate sănatoase prin schimbări de comportament, dietă sănătoasă, nivel recomandat de activitate fizică și măsuri farmacologice/chirurgicale, în caz de necesitate. Managementul stresului, somnul sănătos și sistarea fumatului sunt componente suplimentare în abordarea holistică a acestor pacienți. Pentru indivizii adulți, cu excepția femeilor însărcinate și a celor cu hipoglicemii semnificative, valoarea-țintă pentru HbA1c este $< 7\%$, iar pentru TA $< 130/80$ mmHg. Deoarece majoritatea indivizilor cu diabet au cel puțin un risc intermediar de boală aterosclerotică CV, terapii cu statine de intensitate moderată până la înaltă sunt recomandate, cu adăugarea ezetimibului la cei cu risc prezis înalt și cu scopul de a reduce valorile LDL cu $\geq 50\%$.

Utilizarea unui inhibitor SGLT2 sau a unui agonist GLP1-R este recomandată pentru reducerea riscului CV la cei cu risc CV prezis înalt sau cu comorbidități. Inhibitorii SGLT2 au prioritate în cazul pacienților cu BCR, luând în considerare impactul lor pozitiv asupra declinului funcției renale, spitalizărilor pentru IC și evenimentelor adverse CV majore [95].

Agoniștii GLP-1R au prioritate în cazul celor cu obezitate de gradul II sau mai mult ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), HbA1c $\geq 9\%$ sau în cazul celor ce necesită doze mari

de insulină, luând în considerare impactul lor asupra greutateii, rezistenței la insulină și reducerii de evenimente adverse CV.

Utilizarea metforminei concomitent cu un inhibitor SGLT2 sau cu un agonist GLP1-R este recomandată celor cu HbA1c $\geq 7,5\%$ pentru a atinge țintele glicemice cu efecte adverse minime și o accesibilitate sporită.

Boala cronică de rinichi

La pacienții cu BCR, anihilarea factorilor de risc CV rămâne a fi un element-cheie. Pentru hipertensiunea arterială, mai ales în contextul proteinuriei, care este un factor de risc independent CV (mai ales pentru IC), utilizarea IECA/BRA reprezintă tratamentul de primă linie. Utilizarea inhibitorilor SGLT2 ar trebui practică la toți pacienții cu BCR (cu risc moderat sau înalt conform clasificării KDIGO), indiferent de prezența diabetului, pentru a proteja funcția renală și a reduce rata de spitalizări pentru IC și mortalitatea CV [95].

Inhibitorii SGLT2 pot fi inițiați la toți pacienții cu RFG $\geq 20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$. La pacienții cu boală renală indusă de diabet și de proteinurie, care deja sunt tratați cu IECA/BRA, finerenona poate fi indicată pentru a reduce evenimentele CV și renale [2]. Finerenona poate fi inițiată la pacienții care deja administrează inhibitori SGLT2 și care au o RFG $\geq 25 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ și potasiul $< 5 \text{ mEq/L}$, deși date definitive cu privire la utilizarea concomitentă a acestor agenți încă lipsesc. Terapia cu statine și cu ezetimib poate reduce riscul de evenimente aterosclerotice majore la pacienții cu BCR, mai ales la cei nedializați [8, 105].

Considerații stadiu specifice: stadiul 3

Scopul managementului în stadiul 3 este de a intensifica intervențiile preventive la cei cu boală CV subclinică, BCR cu risc foarte înalt sau risc înalt prezis de boala CV pentru a preveni progresarea spre boală CV clinică și insuficiența renală.

Boala aterosclerotică cardiovasculară subclinică

Prezența aterosclerozei subclinice, evidențiată prin CAC, este asociată cu un risc crescut atât în rândul populației generale, cât și printre cei cu diverși factori de risc CR, inclusiv BCR și diabet [56, 68, 69, 90]. Povara înaltă a aterosclerozei subclinice trebuie să determine o inițiere mai promptă a terapiei cu statine, inclusiv de intensitate înaltă, din cauza riscului înalt de evenimente aterosclerotice CV. Pe lângă terapia cu statine, prezența și povara CAC (atât scor absolut ≥ 100 , cât și percentile elevate pentru indivizii tineri) pot susține identificarea candidaților pentru terapii suplimentare de reducere a riscului aterosclerotic CV, inclusiv terapia cu aspirină, cu inhibitori PCSK9, cu icosapent etil pentru hipertrigliceridemie, terapie antihipertensivă și agonști GLP-1R la diverse subgrupuri de pacienți cu sindrom CRM [15].

Deși absența CAC este, per general, asociată cu un risc mai scăzut de evenimente aterosclerotice CV, perioada „e garanție” (intervalul de timp preconizat

Algoritm de management al pacienților cu sindrom CRM stadiul 1-3



Stadiul 1-3:

Pacient cu sindrom CRM cu
risc de BCV

Promovarea sănătății cardiovasculare cu accent pe Cadrul celor 8 Esențiale Vitale: alimentație sănătoasă, activitatea fizică, sisterea fumatului, igiena somnului, controlul greutății, colesterolului, glicemiei, tensiunii arteriale.

Screening-ul sistematic al DSAS: utilizând instrumente validate, incorporând lucrătorii sociali în echipa de îngrijire, utilizând resursele comunitare existente și programele comunitare

îngrijire interdisciplinară – desemnarea coordonatorului CRM și echipei interdisciplinare; direcționarea țarghetată pacienților CRM cu risc înalt la subspecialiști

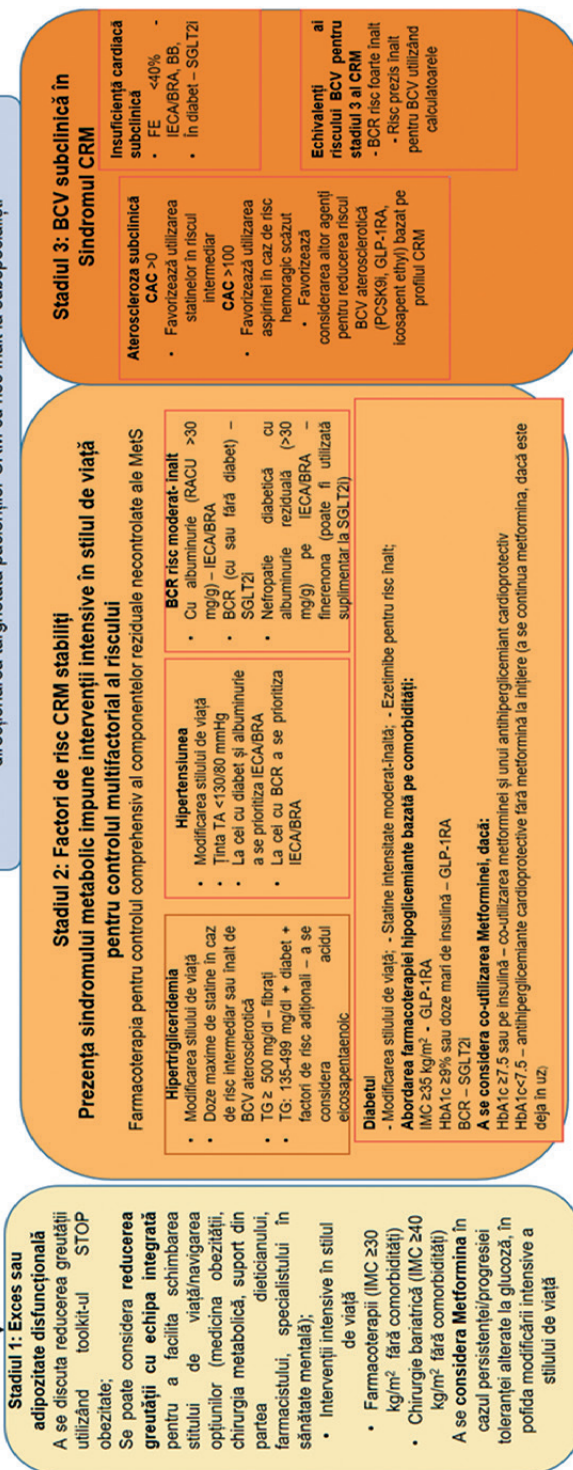


Figura 7.5. Algoritm de management al pacienților cu sindrom CRM stadiul 1-3

de conversie a scorului $CAC=0$ la $CAC >0$) a unui scor CAC egal cu zero este mai mică la indivizii cu sindrom CRM. Ghidurile americane publicate în 2018 recomandă terapia cu statine pentru toți indivizii cu diabet între 40 și 75 de ani, chiar și în prezența unui scor CAC egal cu zero [46].

Insuficiența cardiacă subclinică

Conform ghidurilor actuale, IC subclinică se definește prin prezența structurii sau funcției cardiace anormale determinate prin metode imagistice sau biomarkeri cardiaci măriți (NT-proBNP, troponinele cardiace înalt sensibile sau ambele). IC subclinică, în special redată prin combinația tulburărilor ecocardiografice și biomarkerii cardiaci, este asociată cu un risc sporit de evoluție spre IC clinică [55]. Pe lângă tratamentul factorilor de risc CV și al comorbidităților concomitente, pentru cei cu disfuncție sistolică asimptomatică de ventricul stâng, tratamentul cu inhibitori ECA/BRA și cu β -blocați este recomandat pentru a reduce mortalitatea. Utilizarea inhibitorilor SGLT2 la pacienții cu diabet zaharat tip 2 reduce probabilitatea spitalizărilor din cauza IC și mortalitatea CV [71]. Acești agenți trebuie să fie utilizați prioritar la indivizii cu diabet zaharat tip 2 și cu IC stadiul B ACC/AHA, luând în considerare riscul lor absolut de IC. Strategii biomarker ghidate pentru prevenția bolilor au fost studiate și ar putea preveni evoluția spre IC clinică la indivizii cu risc înalt, deși sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili beneficiul clinic, cost-eficiența și strategiile optime de screening pentru o asemenea abordare [64].

Considerații stadiu specifice: stadiul 4

Scopul managementului în stadiul 4 este de a optimiza tratamentul și prevenția secundară la pacienții cu boală CV și cu factori metabolici concomitenți, cu BCR sau cu ambele. La toți pacienții cu boală aterosclerotică CV este indicată utilizarea aspirinei sau a unui inhibitor P2Y₁₂ suplimentar unei terapii cu statine de intensitate înaltă, cu considerarea utilizării agenților suplimentari de reducere a LDL-colesterolului, cum ar fi ezetimibelul sau inhibitorii PCSK9.

Agenții de reducere a colesterolului de tip nonstatin, cum ar fi inhibitorii PCSK9, acidul bempedoic și inclisiranul, pot fi considerați la toți pacienții cu intoleranță la statine. Tratamentul bazat pe recomandările ghidurilor este indicat tuturor pacienților cu IC, cu o atenție sporită acordată celor patru piloni: β -blocați, inhibitorii receptorilor angiotensinei/neprilesinei, antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi și inhibitorilor SGLT2 pentru pacienții cu IC-FER. În stadiul 4, prezența diversilor factori de risc CRM dictează necesitatea unor considerații terapeutice suplimentare [75].

Obezitatea, sindromul metabolic și boala cardiovasculară

Printre indivizii cu stadiul 4 al sindromului CRM, la cei cu boală CV existentă, IMC și circumferința taliei ar trebui măsurate cel puțin anual; prezența obezității, inclusiv și a celei abdominale, este o necesitate deosebită de scădere

ponderală. Pierderea intenționată în greutate ar trebui să fie un scop terapeutic la indivizii cu obezitate și cu boală CV prevalentă. Scăderea ponderală moderată (5%-10%) ar trebui să fie țargetată pentru a ameliora controlul factorilor de risc metabolici printre pacienții cu boală CV și pentru a îmbunătăți statutul funcțional și calitatea vieții pacienților cu IC [70]. O scădere intenționată marcată în greutate (>10%) ar trebui să fie țargetată pentru a ameliora consecințele CV la indivizii cu boală CV prevalentă [27, 52].

Inițial, atenția va fi acordată modificării stilului de viață, cu schimbarea comportamentului, restricție calorică moderată și activitate fizică regulată. Scăderea ponderală trebuie să fie susținută de o echipă multidisciplinară pentru a facilita schimbarea stilului de viață, cu abordări suplimentare farmacoterapeutice (pentru un IMC ≥ 27 kg/m²) și abordări chirurgicale (pentru un IMC ≥ 35 kg/m²) disponibile pentru a reduce greutatea și riscul cardiometabolic. Printre opțiunile farmacoterapeutice, utilizarea analogilor incretinei (GLP-1RAs, GLP-1, GIP-RA, GLP-1/GIP/glucagon-RAs) ar trebui să aibă prioritate datorită scăderii ponderale marcate pe care o induc și îmbunătățirii controlului factorilor de risc metabolici. Mai mult ca atât, rapoartele inițiale ale trialului SELECT indică faptul că utilizarea GLP-1RA în doze mari reduce evenimentele CV la pacienții cu obezitate și cu boală CV.

Prezența sindromului metabolic și a hipertrigliceridemiei ar trebui să determine intensificarea ulterioară a modificărilor stilului de viață. Hipertrigliceridemia marcată (≥ 500 mg/dl) este indicație pentru terapia cu fibrati (fenofibrat în combinație cu statine), iar în cazul hipertrigliceridemiei moderate (135-499 mg/dl) ar putea fi utilizat icosapent etilul. În ceea ce ține de hipertensiunea arterială, ținta terapeutică este de $<130/80$ mmHg cu modificarea stilului de viață și farmacoterapie. La indivizii cu BCR sau diabet, considerațiile farmacologice speciale includ inhibitorii ECA/BRA și un antagonist steroidian al receptorilor mineralocorticoizi pentru cei cu hipertensiune arterială rezistentă. Pentru indivizii cu IC-FER utilizarea hidralazinei/isosorbid ar trebui combinată cu cei patru piloni pentru rezolvarea hipertensiunii persistente necontrolate [75].

Diabetul și boala cardiovasculară

La pacienții cu diabet și cu boală CV, modificarea stilului de viață, controlul factorilor de risc cu agenți farmacologici la necesitate și utilizarea terapiilor cardioprotective de reducere a lipidelor și a antihiperglicemicelor, sunt măsuri fundamentale de abordare terapeutică. Mulți indivizi cu diabet și cu boală aterosclerotică CV vor reprezenta subpopulația cu risc de boală aterosclerotică CV foarte înalt, la care se va opta pentru terapii intensificate de reducere a LDL-colesterolului cu ezetimib sau cu un inhibitor PCSK9 sau cu un alt agent, dacă LDL ≥ 70 mg/dl pe doze maximal tolerate de statine [127].

Pentru pacienții cu diabet și cu boală aterosclerotică CV, un inhibitor SGLT-2 sau un agonist GLP-1R este recomandat pentru a reduce riscul de evenimente

majore cardiovasculare și mortalitate cardiovasculară, inhibitorii SGLT-2 reducând suplimentar riscul de spitalizări cauzate de IC. Pentru a selecta agentul potrivit, este sugerată o abordare bazată pe comorbidități, inhibitorii SGLT2 fiind recomandați pentru cei cu BCR sau cu IC, agonștii GLP-1R fiind recomandați celor cu un IMC ≥ 35 kg/m², cu HbA1c $\geq 9\%$ sau pe doze mari de insulină [29]. Indicațiile pentru utilizarea concomitentă a inhibitorilor SGLT2 și a agonștilor GLP-1R nu sunt încă bine definite, dar ar putea fi considerate pentru cei cu boală aterosclerotică CV cu risc foarte înalt sau cu boală aterosclerotică CV și combinații ale comorbidităților anterior menționate.

Un inhibitor SGLT2 este indicat tuturor pacienților cu IC, indiferent de statutul de diabet pentru a reduce spitalizările cauzate de IC, mortalitatea CV și a ameliora calitatea vieții [50]. Conform recomandărilor curente, inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 și tiazolidindionele sunt contraindicate pacienților cu IC și ar trebui evitate maximal posibil. Adăugarea unui agonist GLP-1R la un inhibitor SGLT2 la pacienții cu diabet și IC poate fi considerată la cei cu IMC ≥ 35 kg/m², cu HbA1c $\geq 9\%$ sau pe doze mari de insulină.

Utilizarea metforminei în complex cu alte terapii cardioprotective și antihiperglicemice, în special cu inhibitorii SGLT2, permite atingerea țintelor glicemice cu efecte adverse minime și este recomandată pacienților cu HbA1c $\geq 7.5\%$ sau pe insulină, cu RFG ≥ 30 mL·min⁻¹·1.73 m⁻², fără IC instabilă sau decompensată [75].

Boala cronică renală și boala aterosclerotică cardiovasculară

La pacienții cu BCR și cu boală aterosclerotică CV, utilizarea statinelor de intensitate moderată până la înaltă este recomandată ca parte a terapiei medicale optime [28]. Medicația care reduce mortalitatea cardiovasculară și prezervează funcția renală, cum ar fi inhibitorii SGLT2, ar trebui să reprezinte o prioritate, indiferent de statutul de diabet [24]. Pentru cei care nu au atins țintele glicemice cu metformina și cu inhibitorii SGLT2, un agonist GLP-1R de lungă durată este recomandat [95]. Finerenona poate fi considerată pentru a reduce evenimentele renale și CV adverse la pacienții cu diabet și cu BCR aflați deja pe doze maximal tolerate de inhibitori ai sistemului renină-angiotensină cu sau fără un inhibitor SGLT2 [75].

Boala cronică renală și insuficiența cardiacă

Subutilizarea sistematică a terapiilor de înaltă calitate, bazate pe dovezi în tratamentul bolii CV la pacienții cu patologie renală, cunoscută istoric ca renalism, rămâne a fi o barieră semnificativă în implementarea tratamentului medical optim la pacienții cu IC și BCR [19]. Aceasta paradigmă se extinde asupra reprezentării pacienților cu BCR în trialurile cardiologice, cu o reducere considerabilă a înrolării în trialuri a pacienților cu RFG < 30 mL·min⁻¹·1.73 m⁻², cu insuficiență renală sau cu transplant renal.

Paradoxal, pacienții cu stadiul 4 și 5 de BCR cu insuficiență renală au cele mai înalte rate de evenimente cardiovasculare adverse, inclusiv mortalitate prematură. Astfel, ghidurile au recomandări insuficiente cu privire la tratamentul medicamentos optim (în special cu inhibitori RAAS) al IC la pacienții cu BCR stadiul 4 și 5, cu dializă și cu transplant.

Inhibitorii SGLT2 sunt recomandați tuturor pacienților cu BCR și IC, indiferent de fracția de ejeție, statutul de diabet sau RACU [53, 124]. Acești agenți pot fi inițiați până când RFG depășește $20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ și menținuți până la etapa de substituție a funcției renale. În cazul IC-FER se va prefera un inhibitor al receptorilor angiotensinei/neprilezinei versus un inhibitor ECA/BRA, cu reducerea dozei de sacubitril-valsartan ($24/26 \text{ mg} \times 2 \text{ ori/zi}$) la pacienții cu RFG $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ [79, 139].

Inhibitorii receptorilor angiotensinei/neprilezinei se asociază cu un declin mai lent al funcției renale și cu evenimente adverse renale, cu o valoare deosebită de control a tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA/BRA pot fi utilizați la pacienții cu RFG $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ și IC-FER cu monitorizarea frecventă a potasiului seric. Titarea dozelor inhibitorilor sistemului renină-angiotensină poate fi efectuată conform recomandărilor KDIGO în BCR cu o monitorizare atentă a simptomelor uremice și a necesității de substituție a funcției renale. Utilizarea componentelor tratamentului medicamentos optim cu inhibitori ai neprilezinei/receptorilor angiotensinei/ inhibitori ECA/BRA și antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi poate fi limitată de prezența BCR, inclusiv preocupări cu privire la degradarea funcției renale și a hiperkaliemiei [11]. Utilizarea lianților de potasiu și a unor agenți ca inhibitorii SGLT2 sau inhibitorii neprilezinei/receptorilor angiotensinei poate fi asociată cu rate mai mici de hiperkaliemie [139].

Fluctuații ale creatininei serice sunt posibile pe fundal de tratament medicamentos optim, fiind determinate de schimbări ale hemodinamicii glomerulare și nu ar trebui să determine sistarea tratamentului [65].

Managementul fibrilației atriale în stadiul 4 al sindromului cardioreno-metabolic

Unii factori de risc ai sindromului CRM sunt legați de o probabilitate mai mare și o povară mai mare a fibrilației atriale, inclusiv hipertensiunea arterială, obezitatea, BCR și dislipidemia [20]. Astfel, marile ghiduri recomandă controlul strict al factorilor de risc la pacienții cu fibrilație atrială [127]. Mai mult ca atât, factori de risc precum diabetul și hipertensiunea cresc riscul de accident vascular la pacienții cu fibrilație atrială, favorizând utilizarea anticoagulantelor pentru profilaxie. Când anticoagularea este indicată, ghidurile recente recomandă utilizarea sau a anticoagulantelor orale directe sau a warfarinei la pacienții cu sindrom CRM, inclusiv la cei cu obezitate severă sau cu BCR, deși ajustarea dozelor pentru anticoagulantele orale directe poate fi necesară la pacienții cu BCR

avansată [20]. Tratatamentul apneei obstructive în somn, care este interconectată cu obezitatea, ar putea la fel reduce povara fibrilației atriale.

Stadiul 4b al sindromului cardiorenometabolic: insuficiența renală

Riscul de boală CV este disproporțional crescut la pacienții cu insuficiență renală pe dializă de menținere, cu IC și cu boala aterosclerotică CV, reprezentând două fenotipuri majore în această populație [122]. Deși există dovezi limitate despre managementul acestor condiții în insuficiența renală, unele terapii au demonstrat beneficii. Se vor considera ședințele de dializă frecvente pentru a reduce hipertrofia ventriculară stângă/indexul de masă a ventriculului stâng și pentru a ameliora calitatea vieții [32, 88, 104]. Când sunt utilizate clase de medicamente, precum blocații receptorilor β -adrenergici sau inhibitorii ECA, dializabilitatea acestor agenți și înjumătățirea lor în funcție de ciclul de dializă trebuie să fie evaluate în planul de tratament [9]. Utilizarea de rutină a statinelor la pacienții aflați la dializă, care nu sunt cunoscuți cu boala aterosclerotică coronariană nu este recomandată, însă este rezonabilă utilizarea lor în cazul în care au fost inițiate anterior dializei [24].

Concluzii

Sănătatea CRM reflectă relațiile complexe între factorii de risc metabolici, BCR și sistemul CV. Alterarea sănătății CRM are implicații semnificative, mai ales prin morbiditatea CV și mortalitatea prematură. Cu toate acestea, există un spectru nou de terapii și de strategii de îngrijire care au un potențial remarcabil de a îmbunătăți prognosticul pacienților cu sindrom CRM. Elaborarea unei definiții clare și a unui nou sistem de stadializare a sindromului CRM, rafinarea algoritmului de predicție a riscului și clarificarea abordărilor de prevenție și de tratament al pacienților cu sindrom CRM oferă o bază semnificativă pentru ameliorarea sănătății CRM și reducerea evenimentelor adverse în această populație.

Algoritm de management al pacienților cu sindrom CRM stadiul 4



Stadiul 4: Pacient cu sindrom CRM cu BCV existentă

Promovarea sănătății cardiovasculare cu accent pe Cadrul celor 8 Esențiale Vitale: alimentație sănătoasă, activitatea fizică, sistarea fumatului, igiena somnului, controlul greutății, colesterolului, glicemiei, tensiunii arteriale.

Screening-ul sistematic al DSAS: utilizând instrumente validate, incorporând lucrătorii sociali în echipa de îngrijire, utilizând resursele comunitare existente și programele comunitare

Îngrijire Interdisciplinară: desemnarea coordonatorului CRM și echipei interdisciplinare; direcționarea țarhetată pacienților CRM cu risc înalt la subșpecialiști

IC: tratament bazat pe ghiduri pentru toți pacienții

BCV aterosclerotică: aspirină și statină de intensitate înaltă pentru toți pacienții, a se considera ezetimibe și PCSK9i în baza nivelului/țintei LDL sau BCV aterosclerotic cu risc înalt.

Managementul excesului sau adipozității disfuncționale

A se discuta reducerea greutății utilizând toolkit-ul STOP obezitate;

Se poate considera **reducerea greutății cu echipa integrată** pentru a facilita schimbarea stilului de viață/navigarea opțiunilor (medicină obezității, chirurgia metabolică, suport din partea medicului, farmacistului, specialistului în sănătate mentală, lucrătorului social);

Intervenții intensive în stilul de viață

Farmacoterapii (IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$)

Chirurgie bariatrică (IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$)

A se considera **Metformina** în cazul persistenței/progresiei toleranței alterate la glucoză, în pofida modificării intensive a stilului de viață

Managementul altor factori de risc CRM

Prezența sindromului metabolic impune intervenții intensive în stilul de viață pentru controlul multifactorial al riscului
Farmacoterapia pentru controlul comprehensiv al componentelor reziduale necontrolate ale MetS

Hipertensiunea	BCR
- Modificarea stilului de viață - A se urmări recomandările ghidurilor în vigoare pentru a atinge ținta TA <130/80 mmHg - La cel cu diabet sau BCR a se prioritiza IECABRA; a se considera ARM steroidian în caz de HTA rezistentă; - A se evita BCC în caz de IC-FER - La pacienții Afro-Americanii cu IC-FER – a se da prioritate hidralazinei + izosorbid dinitrat după cel 4 piloni de bază al tratamentului	- Cu albuminurie (RACU >30 mg/g) – IECABRA - ARNi de preferat în IC-FER - BCR (cu sau fără diabet) – SGLT2i - Netropate diabetică cu albuminurie reziduală (RACU >30 mg/g) pe IECABRA – finerenona (poate fi utilizată suplimentar la SGLT2i)
Diabetul	IC
- Modificarea stilului de viață; - Utilizarea concomitentă a metforminei cu antihiperglicemiantele cardioprotective dacă HbA1c $\geq 7.5\%$ - BCV aterosclerotică - Pentru reducerea MACE – SGLT2i sau GLP-1RA - Pentru reducerea spitalizărilor pentru IC – SGLT2i - GLP-1RA/SGLT2i bazat pe: - IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ – GLP-1RA - HbA1c $\geq 28\%$ sau doze înalte de insulină – GLP-1RA - BCR – SGLT2i - IC concomitentă – SGLT2i	- Pentru a reduce spitalizările pentru IC și mortalitatea CV – SGLT2i - De evitat – liazolidindonele, DPP4i - SGLT2i pentru toți pacienții cu IC + - IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ adaugă GLP-1RA - HbA1c $\geq 28\%$ sau doze înalte de insulină adaugă GLP-1RA - Diabet cu multiple comorbidități adaugă GLP-1RA - Albunurie – a se considera adăugarea finerenonei

În caz de multiple comorbidități în prezența diabetului și BCR – a se considera utilizarea concomitentă a SGLT2i și GLP-1RA

Figura 7.6. Algoritm de management al pacienților cu sindrom CRM stadiul 4

BIBLIOGRAFIE

1. Afkarian, M, Sachs, MC, Kestenbaum, B, Hirsch, IB, Tuttle, KR, Himmelfarb, J, de Boer, IH. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:302–308. doi: 10.1681/ASN.2012070718.
2. Agarwal, R, Filippatos, G, Pitt, B, Anker, SD, Rossing, P, Joseph, A, Kolkhof, P, Nowack, C, Gebel, M, Ruilope, LM, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43:474–484.
3. Alexander, CM, Landsman, PB, Teutsch, SM, Haffner, SM, Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210–1214.
4. Amdur, RL, Feldman, HI, Dominic, EA, Anderson, AH, Beddhu, S, Rahman, M, Wolf, M, Reilly, M, Ojo, A, Townsend, RR, et al. Use of measures of inflammation and kidney function for prediction of atherosclerotic vascular disease events and death in patients with CKD: findings from the CRIC study. *Am J Kidney Dis*. 2019;73:344–353.
5. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:3333–3341.
6. Anand, SS, Islam, S, Rosengren, A, Franzosi, MG, Steyn, K, Yusufali, AH, Keltai, M, Diaz, R, Rangarajan, S, Yusuf, S; INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008;29:932–940.
7. Arnett, DK, Blumenthal, RS, Albert, MA, Buroker, AB, Goldberger, ZD, Hahn, EJ, Himmelfarb, CD, Khera, A, Lloyd-Jones, D, McEvoy, JW, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published corrections appear in *Circulation*. 2019;140:e649–e650, *Circulation*. 2020;141:e60, and *Circulation*. 2020;141:e774]. *Circulation*. 2019;140:e596–e646.
8. Baigent, C, Landray, MJ, Reith, C, Emberson, J, Wheeler, DC, Tomson, C, Wanner, C, Krane, V, Cass, A, Craig, J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181–2192.
9. Bansal, N, Artinian, NT, Bakris, G, Chang, T, Cohen, J, Flythe, J, Lea, J, Vongpatanasin, W, Chertow, GM; on behalf of the American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. Hypertension in patients treated with in-center maintenance hemodialysis: current evidence and future opportunities: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2023;80:e112–e122.
10. Beckman, JA, Schneider, PA, Conte, MS. Advances in revascularization for peripheral artery disease: revascularization in PAD. *Circ Res*. 2021;128:1885–1912.
11. Beldhuis, IE, Lam, CSP, Testani, JM, Voors, AA, Van Spall, HGC, Ter Maaten, JM, Damman, K. Evidence-based medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction and chronic kidney disease. *Circulation*. 2022;145:693–712.
12. Ben Assayag, E, Eldor, R, Korczyn, AD, Kliper, E, Shenhar-Tsarfaty, S, Tene, O, Molad, J, Shapira, I, Berliner, S, Volfson, V, et al. Type 2 diabetes mellitus and impaired renal function

- are associated with brain alterations and poststroke cognitive decline. *Stroke*. 2017;48:2368–2374.
13. Benjamin, EJ, Blaha, MJ, Chiuve, SE, Cushman, M, Das, SR, Deo, R, de Ferranti, SD, Floyd, J, Fornage, M, Gillespie, C, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association [published corrections appear in *Circulation*. 2017;135:e646 and *Circulation*. 2017;136:e196]. *Circulation*. 2017;135:e146–e603.
 14. Burrows, NR, Koyama, A, Pavkov, ME. reported cases of end-stage kidney disease—United States, 2000–2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:412–415.
 15. Cainzos-Achirica, M, Miedema, MD, McEvoy, JW, Al Rifai, M, Greenland, P, Dardari, Z, Budoff, M, Blumenthal, RS, Yeboah, J, Duprez, DA, et al. Coronary artery calcium for personalized allocation of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease in 2019: the MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation*. 2020;141:1541–1553.
 16. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes report card: national and state diabetes trends. 2022. Accessed July 1, 2023.
 17. Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey 2017–March 2020 prepandemic data files development of files and prevalence estimates for selected health outcomes. Accessed July 1, 2023.
 18. Chen, J, Budoff, MJ, Reilly, MP, Yang, W, Rosas, SE, Rahman, M, Zhang, X, Roy, JA, Lustigova, E, Nessel, L, et al. Coronary artery calcification and risk of cardiovascular disease and death among patients with chronic kidney disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2:635–643.
 19. Chertow, GM, Normand, SL, McNeil, BJ. “Renalism”: inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2462–2468.
 20. Chung, MK, Eckhardt, LL, Chen, LY, Ahmed, HM, Gopinathannair, R, Joglar, JA, Noseworthy, PA, Pack, QR, Sanders, P, Trulock, KM, et al; on behalf of the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee and Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Lifestyle and risk factor modification for reduction of atrial fibrillation: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e750–e772.
 21. Coughlin, SR, Mawdsley, L, Mugarza, JA, Calverley, PM, Wilding, JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004;25:735–741.
 22. Covic, A, Vervloet, M, Massy, ZA, Torres, PU, Goldsmith, D, Brandenburg, V, Mazzaferro, S, Evenepoel, P, Bover, J, Apetrii, M, et al. Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:319–331.
 23. Criqui, MH, Matsushita, K, Aboyans, V, Hess, CN, Hicks, CW, Kwan, TW, McDermott, MM, Misra, S, Ujueta, F, et al; on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management gaps, and future directions: a scientific statement from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2021;144:e193]. *Circulation*. 2021;144:e171–e191.

24. de Boer, IH, Khunti, K, Sadusky, T, Tuttle, KR, Neumiller, JJ, Rhee, CM, Rosas, SE, Rossing, P, Bakris, G. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022;45:3075–3090.
25. Despres, JP, Carpentier, AC, Tchernof, A, Neeland, IJ, Poirier, P. Management of obesity in cardiovascular practice: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:513–531.
26. Diaz-Santana, MV, O'Brien, KM, Park, YM, Sandler, DP, Weinberg, CR. Persistence of risk for type 2 diabetes after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2022;45:864–870.
27. Doumouras, AG, Wong, JA, Paterson, JM, Lee, Y, Sivapathasundaram, B, Tarride, JE, Thabane, L, Hong, D, Yusuf, S, Anvari, M. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes in patients with obesity and cardiovascular disease: a population-based retrospective cohort study. *Circulation*. 2021;143:1468–1480.
28. Eknoyan, G, Lameire, N, Eckardt, K, Kasiske, B, Wheeler, D, Levin, A, Stevens, PE, Bilous, RW, Lamb, EJ, Coresh, J. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;3:5–14.
29. ElSayed, NA, Aleppo, G, Aroda, VR, Bannuru, RR, Brown, FM, Bruemmer, D, Collins, BS, Das, SR, Hilliard, ME, Isaacs, D, et al. 10: Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes–2023. *Diabetes Care*. 2023;46:S158–S190.
30. ESCAPE Trial Group, Wuhl, E, Trivelli, A, Picca, S, Litwin, M, Peco-Antic, A, Zurowska, A, Testa, S, Jankauskiene, A, Emre, S, Caldas-Afonso, A, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med*. 2009;361:1639–1650.
31. Esposito, K, Chiodini, P, Colao, A, Lenzi, A, Giugliano, D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35:2402–2411.
32. FHN Trial Group Chertow, GM, Levin, NW, Beck, GJ, Depner, TA, Eggers, PW, Gassman, JJ, Gorodetskaya, I, Greene, T, James, S, Larive, B, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med*. 2010;363:2287–2300. 133
33. Ford, ES, Li, C, Sattar, N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care*. 2008;31:1898–1904.
34. Friedman, AN, Schauer, PR, Beddhu, S, Kramer, H, le Roux, CW, Purnell, JQ, Sunwold, D, Tuttle, KR, Jastreboff, AM, Kaplan, LM. Obstacles and opportunities in managing coexisting obesity and CKD: report of a scientific workshop cosponsored by the National Kidney Foundation and The Obesity Society. *Am J Kidney Dis*. 2022;80:783–793.
35. Gallagher, C, Corl, A, Dietz, WH. Weight can't wait: a guide to discussing obesity and organizing treatment in the primary care setting. *Obesity (Silver Spring)*. 2021;29:821–824.
36. Gansevoort, RT, Correa-Rotter, R, Hemmelgarn, BR, Jafar, TH, Heerspink, HJL, Mann, JF, Matsushita, K, Wen, CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382:339–352.
37. Garg, PK, Biggs, ML, Carnethon, M, Ix, JH, Criqui, MH, Britton, KA, Djousse, L, Sutton-Tyrrell, K, Newman, AB, Cushman, M, et al. Metabolic syndrome and risk of incident peripheral artery disease: the Cardiovascular Health Study. *Hypertension*. 2014;63:413–419
38. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117–171.
39. George Washington University Milken Institute School of Public Health. Guideline for the Management of Obesity in the Primary Care Setting. Strategies to Overcome & Prevent (STOP) Obesity Alliance. 2020. Accessed June 1, 2023. 10001.

40. Gerstein, HC, Mann, JF, Yi, Q, Zinman, B, Dinneen, SF, Hoogwerf, B, Hallé, JP, Young, J, Rashkow, A, Joyce, C, et al; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421–426.
41. Giovannucci, E, Harlan, DM, Archer, MC, Bergenstal, RM, Gapstur, SM, Habel, LA, Pollak, M, Regensteiner, JG, Yee, D. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33:1674–1685.
42. Go, AS, Chertow, GM, Fan, D, McCulloch, CE, Hsu, CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296–1305.
43. Greenland, P, Knoll, MD, Stamler, J, Neaton, JD, Dyer, AR, Garside, DB, Wilson, PW. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290:891–897.
44. Gregg, EW, Sattar, N, Ali, MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:537–547.
45. Grundy, SM, Hansen, B, Smith, SC, Jr, Cleeman, JI, Kahn, RA, American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004;109:551–556.
46. Grundy, SM, Stone, NJ, Bailey, AL, Beam, C, Birtcher, KK, Blumenthal, RS, Braun, LT, de Ferranti, S, Faiella-Tommasino, J, Forman, DE, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published corrections appear in *Circulation*. 2019;139:e1182–e1186 and *Circulation*. 2023;148:e5]. *Circulation*. 2019;139:e1082–e1143.
47. Grundy, SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26:364–373. doi: 10.1016/j.tcm.2015.10.004.
48. Hamm, LL, McCullough, PA, Kasiske, BL, Kelepouris, E, Klag, MJ, Parfrey, P, Pfeffer, M, Rajj, L, Spinosa, DJ, Wilson, PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108:2154–2169.
49. Hampl, SE, Hassink, SG, Skinner, AC, Armstrong, SC, Barlow, SE, Bolling, CF, Avila Edwards, KC, Eneli, I, Hamre, R, Joseph, MM, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics*. 2023;151:
50. Heidenreich, PA, Bozkurt, B, Aguilar, D, Allen, LA, Byun, JJ, Colvin, MM, Deswal, A, Drazner, MH, Dunlay, SM, Evers, LR, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published corrections appear in *Circulation*. 2022;145:e1033, *Circulation*. 2022;146:e185, and *Circulation*. 2023;147:e674]. *Circulation*. 2022;145:e895–e1032.
51. Hicks, CW, Yang, C, Ndumele, CE, Folsom, AR, Heiss, G, Black, JH, 3rd, Selvin, E, Matsushita, K. Associations of obesity with incident hospitalization related to peripheral artery disease and critical limb ischemia in the ARIC study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008644.
52. Hoskuldsdottir, G, Sattar, N, Miftaraj, M, Naslund, I, Ottosson, J, Franzen, S, Svensson, AM, Eliasson, B. Potential effects of bariatric surgery on the incidence of heart failure and

- atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity and on mortality in patients with preexisting heart failure: a nationwide, matched, observational cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e019323.
53. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022;400:1788–1801.
 54. Jebeile, H, Kelly, AS, O'Malley, G, Baur, LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:351–365.
 55. Jia, X, Al Rifai, M, Ndumele, CE, Virani, SS, de Lemos, JA, Lee, E, Shah, AM, Echouffo-Tcheugui, JB, Bozkurt, B, Hoogetveen, R, et al. Reclassification of pre-heart failure stages using cardiac biomarkers: the ARIC study. *JACC Heart Fail.* 2023;11:440–450.
 56. Jung, CY, Yun, HR, Park, JT, Joo, YS, Kim, HW, Yoo, TH, Kang, SW, Lee, J, Chae, DW, Chung, W, et al. Association of coronary artery calcium with adverse cardiovascular outcomes and death in patients with chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38:712–721.
 57. Juonala, M, Magnussen, CG, Berenson, GS, Venn, A, Burns, TL, Sabin, MA, Srinivasan, SR, Daniels, SR, Davis, PH, Chen, W, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 2011;365:1876–1885.
 58. Kang, J, Lee, CN, Li, HY, Hsu, KH, Lin, SY. Genome-wide DNA methylation variation in maternal and cord blood of gestational diabetes population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;132:127–136.
 59. Kannel, WB, McGee, DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA.* 1979;241:2035–2038.
 60. Kato, M, Natarajan, R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:327–345.
 61. Khayyat-Kholghi, M, Oparil, S, Davis, BR, Tereshchenko, LG. Worsening kidney function is the major mechanism of heart failure in hypertension: the ALLHAT study. *JACC Heart Fail.* 2021;9:100–111.
 62. Koenen, M, Hill, MA, Cohen, P, Sowers, JR. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Circ Res.* 2021;128:951–968.
 63. Lai, CC, Sun, D, Cen, R, Wang, J, Li, S, Fernandez-Alonso, C, Chen, W, Srinivasan, SR, Berenson, GS. Impact of long-term burden of excessive adiposity and elevated blood pressure from childhood on adulthood left ventricular remodeling patterns: the Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1580–1587.
 64. Ledwidge, M, Gallagher, J, Conlon, C, Tallon, E, O'Connell, E, Dawkins, I, Watson, C, O'Hanlon, R, Bermingham, M, Patle, A, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA.* 2013;310:66–74.
 65. Lo, KB, Rangaswami, J. Mechanistic insights in cardiorenal syndrome. *NEJM Evidence.* 2022;1:EVIDra2200053.
 66. Longo, M, Zatterale, F, Naderi, J, Parrillo, L, Formisano, P, Raciti, GA, Beguinot, F, Miele, C. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2358.
 67. Malik, S, Wong, ND, Franklin, SS, Kamath, TV, L'Italien, GJ, Pio, JR, Williams, GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation.* 2004;110:1245–1250.

68. Malik, S, Zhao, Y, Budoff, M, Nasir, K, Blumenthal, RS, Bertoni, AG, Wong, ND. Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1332–1340.
69. Matsushita, K, Sang, Y, Ballew, SH, Shlipak, M, Katz, R, Rosas, SE, Peralta, CA, Woodward, M, Kramer, HJ, Jacobs, DR, et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:439–447.
70. McDowell, K, Petrie, MC, Raihan, NA, Logue, J. Effects of intentional weight loss in patients with obesity and heart failure: a systematic review. *Obes Rev.* 2018;19:1189–1204.
71. McGuire, DK, Shih, WJ, Cosentino, F, Charbonnel, B, Cherney, DZI, Dagogo-Jack, S, Pratley, R, Greenberg, M, Wang, S, Huyck, S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6:148–158. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4511.
72. Mitsnefes, MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:578–585.
73. Miura, K, Daviglus, ML, Dyer, AR, Liu, K, Garside, DB, Stamler, J, Greenland, P. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med.* 2001;161:1501–1508.
74. Ndumele C.E., MD, PhD, FAHA, Chair, Ian J. Neeland, MD, FAHA et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. Volume 148 • Number 20 • 14 November 2023. Pages: 1636–1664
75. Ndumele, C.E. et al., Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2023; 148:1606-1635.
76. Ndumele, CE, Matsushita, K, Lazo, M, Bello, N, Blumenthal, RS, Gerstenblith, G, Nambi, V, Ballantyne, CM, Solomon, SD, Selvin, E, et al. Obesity and subtypes of incident cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003921.
77. Neeland, IJ, Ross, R, Despres, JP, Matsuzawa, Y, Yamashita, S, Shai, I, Seidell, J, Magni, P, Santos, RD, Arsenaault, B, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:715–725.
78. Ng, TP, Feng, L, Nyunt, MS, Feng, L, Gao, Q, Lim, ML, Collinson, SL, Chong, MS, Lim, WS, Lee, TS, et al. Metabolic syndrome and the risk of mild cognitive impairment and progression to dementia: follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study cohort. *JAMA Neurol.* 2016;73:456–463.
79. Nielsen, EE, Feinberg, JB, Bu, FL, Hecht Olsen, M, Raymond, I, Steensgaard-Hansen, F, Jakobsen, JC. Beneficial and harmful effects of sacubitril/valsartan in patients with heart failure: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Open Heart.* 2020;7:e001294.
80. Packham, DK, Alves, TP, Dwyer, JP, Atkins, R, de Zeeuw, D, Cooper, M, Shahinfar, S, Lewis, JB, Lambers Heerspink, HJ. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) database. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:75–83.
81. Page, KA, Luo, S, Wang, X, Chow, T, Alves, J, Buchanan, TA, Xiang, AH. Children exposed to maternal obesity or gestational diabetes mellitus during early fetal development

- have hypothalamic alterations that predict future weight gain. *Diabetes Care*. 2019;42:1473–1480.
82. Palaniappan, LP, Wong, EC, Shin, JJ, Fortmann, SP, Lauderdale, DS. Asian Americans have greater prevalence of metabolic syndrome despite lower body mass index. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35:393–400.
83. Palsson, R, Patel, UD. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21:273–280.
84. Pandey, A, LaMonte, M, Klein, L, Ayers, C, Psaty, BM, Eaton, CB, Allen, NB, de Lemos, JA, Carnethon, M, Greenland, P, et al. Relationship between physical activity, body mass index, and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1129–1142.
85. Pandey, A, Vaduganathan, M, Patel, KV, Ayers, C, Ballantyne, CM, Kosiborod, MN, Carnethon, M, DeFilippi, C, McGuire, DK, Khan, SS, et al. Biomarker-based risk prediction of incident heart failure in pre-diabetes and diabetes. *JACC Heart Fail*. 2021;9:215–223.
86. Patel, RB, Colangelo, LA, Reis, JP, Lima, JA, Shah, SJ, Lloyd-Jones, DM. Association of longitudinal trajectory of albuminuria in young adulthood with myocardial structure and function in later life: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA Cardiol*. 2020;5:184–192.
87. Pencina, MJ, Navar, AM, Wojdyla, D, Sanchez, RJ, Khan, I, Elassal, J, D’Agostino, RB, Sr, Peterson, ED, Sniderman, AD. Quantifying importance of major risk factors for coronary heart disease. *Circulation*. 2019;139:1603–1611.
88. Perl, J, Brown, EA, Chan, CT, Couchoud, C, Davies, SJ, Kazancioğlu, R, Klarenbach, S, Liew, A, Weiner, DE, Cheung, M. Home dialysis: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*. 2023;103:842–858.
89. Pichler, R, Afkarian, M, Dieter, BP, Tuttle, KR. Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mechanisms to biomarkers and treatment targets. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;312:F716–F731.
90. Polonsky, TS, McClelland, RL, Jorgensen, NW, Bild, DE, Burke, GL, Guerci, AD, Greenland, P. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010;303:1610–1616.
91. Powell-Wiley, TM, Poirier, P, Burke, LE, Després, J-P, Gordon-Larsen, P, Lavie, CJ, Lear, SA, Ndumele, CE, Neeland, IJ, Sanders, P, et al; on behalf of the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e984–e1010.
92. Rana, MN, Neeland, IJ. Adipose tissue inflammation and cardiovascular disease: an update. *Curr Diab Rep*. 2022;22:27–37.
93. Rangaswami, J, Bhalla, V, Blair, JEA, Chang, TI, Costa, S, Lentine, KL, Lerma, EV, Mezzue, K, Molitch, M, Mullens, W, et al. on behalf of the American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e840–e878.
94. Rangaswami, J, Bhalla, V, Blair, JEA, Chang, TI, Costa, S, Lentine, KL, Lerma, EV, Mezzue, K, Molitch, M, Mullens, W, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e840–e878.

95. Rangaswami, J, Bhalla, V, de Boer, IH, Staruschenko, A, Sharp, JA, Singh, RR, Lo, KB, Tuttle, K, Vaduganathan, M, Ventura, H, et al; on behalf of the American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cardiorenal protection with the newer antidiabetic agents in patients with diabetes and chronic kidney disease: a scientific statement from the American Heart Association [published corrections appear in *Circulation*. 2020;142:e304 and *Circulation*. 2021;143:e1019–1020]. *Circulation*. 2020;142:e265–e286.
96. Ridker, PM, Luscher, TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35:1782–1791.
97. Ridker, PM, Tuttle, KR, Perkovic, V, Libby, P, MacFadyen, JG. Inflammation drives residual risk in chronic kidney disease: a CANTOS substudy. *Eur Heart J*. 2022;43:4832–4844.
98. Rinella, ME, Lazarus, JV, Ratzliff, V, Francque, SM, Sanyal, AJ, Kanwal, F, Romero, D, Abdelmalek, MF, Anstee, QM, Arab, JP, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature [published online June 24, 2023]. *Hepatology*.
99. Rinella, ME, Neuschwander-Tetri, BA, Siddiqui, MS, Abdelmalek, MF, Caldwell, S, Barb, D, Kleiner, DE, Loomba, R. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77:1797–1835.
100. Sadiya S. Khan, MD, MSc, Kunihiro Matsushita, MD, PhD et. al. Development and Validation of the American Heart Association’s PREVENT Equations. *Circulation*. Volume 149 • Number 6 • 6 February 2024. Pages: 430 – 449.
101. Safian, RD. Renal artery stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;65:60–70.
102. Sakai, N, Wada, T. Revisiting inflammation in diabetic nephropathy: the role of the Nlrp3 inflammasome in glomerular resident cells. *Kidney Int*. 2015;87:12–14.
103. Salehidoost, R, Mansouri, A, Amini, M, Aminorroaya Yamini, S, Aminorroaya, A. Diabetes and all-cause mortality, a 18-year follow-up study. *Sci Rep*. 2020;10:3183.
104. Sarnak, MJ, Auguste, BL, Brown, E, Chang, AR, Chertow, GM, Hannan, M, Herzog, CA, Nadeau-Fredette, A-C, Tang, WHW, Wang, AY-M, et al; on behalf of the American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cardiovascular effects of home dialysis therapies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146:e146–e164.
105. Sarnak, MJ, Bloom, R, Muntner, P, Rahman, M, Saland, JM, Wilson, PW, Fried, L. KDO-QI US commentary on the 2013 KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:354–366.
106. Saunders, JT, Nambi, V, de Lemos, JA, Chambless, LE, Virani, SS, Boerwinkle, E, Hogeveen, RC, Liu, X, Astor, BC, Mosley, TH, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation*. 2011;123:1367–1376.
107. Selvin, E, Steffes, MW, Zhu, H, Matsushita, K, Wagenknecht, L, Pankow, J, Coresh, J, Brancati, FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362:800–811.
108. Shah, AD, Langenberg, C, Rapsomaniki, E, Denaxas, S, Pujades-Rodriguez, M, Gale, CP, Deanfield, J, Smeeth, L, Timmis, A, Hemingway, H. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:105–113.

109. Shahzad, K, Bock, F, Dong, W, Wang, H, Kopf, S, Kohli, S, Al-Dabet, MM, Ranjan, S, Wolter, J, Wacker, C, et al. Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2015;87:74–84.
110. Shamseddin, MK, Parfrey, PS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:145–154.
111. Sheng, X, Qiu, C, Liu, H, Gluck, C, Hsu, JY, He, J, Hsu, CY, Sha, D, Weir, MR, Isakova, T, et al. Systematic integrated analysis of genetic and epigenetic variation in diabetic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117:29013–29024.
112. Shihab, HM, Meoni, LA, Chu, AY, Wang, NY, Ford, DE, Liang, KY, Gallo, JJ, Klag, MJ. Body mass index and risk of incident hypertension over the life course: the Johns Hopkins Precursors Study. *Circulation.* 2012;126:2983–2989.
113. Sinha, A, Ning, H, Ahmad, FS, Bancks, MP, Carnethon, MR, O'Brien, MJ, Allen, NB, Wilkins, JT, Lloyd-Jones, DM, Khan, SS. Association of fasting glucose with lifetime risk of incident heart failure: the Lifetime Risk Pooling Project. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;
114. Sinha, A, Ning, H, Cameron, N, Bancks, M, Carnethon, MR, Allen, NB, Wilkins, JT, Lloyd-Jones, DM, Khan, SS. Atherosclerotic cardiovascular disease or heart failure: first cardiovascular event in adults with prediabetes and diabetes. *J Card Fail.* 2023;29:246–254.
115. Sinha, A, Ning, H, Carnethon, MR, Allen, NB, Wilkins, JT, Lloyd-Jones, DM, Khan, SS. Race-and sex-specific population attributable fractions of incident heart failure: a population-based cohort study from the Lifetime Risk Pooling Project. *Circ Heart Fail.* 2021;14:e008113.
116. Speer, T, Dimmeler, S, Schunk, SJ, Fliser, D, Ridker, PM. Targeting innate immunity-driven inflammation in CKD and cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18:762–778.
117. Stamler, J, Daviglus, ML, Garside, DB, Dyer, AR, Greenland, P, Neaton, JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA.* 2000;284:311–318.
118. Tancredi, M, Rosengren, A, Svensson, A-M, Kosiborod, M, Pivodic, A, Gudbjörnsdottir, S, Wedel, H, Clements, M, Dahlqvist, S, Lind, M. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:1720–1732.
119. Thomas, G, Sehgal, AR, Kashyap, SR, Srinivas, TR, Kirwan, JP, Navaneethan, SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2364–2373.
120. Turin, TC, Tonelli, M, Manns, BJ, Ravani, P, Ahmed, SB, Hemmelgarn, BR. Chronic kidney disease and life expectancy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3182–3186.
121. Tuttle, KR, Agarwal, R, Alpers, CE, Bakris, GL, Brosius, FC, Kolkhof, P, Uribarri, J. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Kidney Int.* 2022;102:248–260.
122. US Renal Data System. 2022 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Accessed June 1, 2023.
123. USRD System. 2022 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Accessed June 1, 2023. <https://adr.usrds.org/2022>.
124. Vaduganathan, M, Docherty, KF, Claggett, BL, Jhund, PS, de Boer, RA, Hernandez, AF, Inzucchi, SE, Kosiborod, MN, Lam, CSP, Martinez, F, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet.* 2022;400:757–767.
125. Van Buren, PN, Toto, R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18:28–41.

126. Van der Velde, M, Matsushita, K, Coresh, J, Astor, BC, Woodward, M, Levey, A, de Jong, P, Gansevoort, RT; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79:1341–1352.
127. Visseren, FLJ, Mach, F, Smulders, YM, Carballo, D, Koskinas, KC, Back, M, Benetos, A, Biffi, A, Boavida, JM, Capodanno, D, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227–3337.
128. Watanabe, H, Tanabe, N, Watanabe, T, Darbar, D, Roden, DM, Sasaki, S, Aizawa, Y. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation.* 2008;117:1255–1260.
129. Whelton, PK, Carey, RM, Aronow, WS, Casey, DE, Jr, Collins, KJ, Dennison Himmelfarb, C, DePalma, SM, Gidding, S, Jamerson, KA, Jones, DW, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2018;138:e484–e594.
130. Whitlock, G, Lewington, S, Sherliker, P, Clarke, R, Emberson, J, Halsey, J, Qizilbash, N, Collins, R, Peto, R; Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373:1083–1096.
131. Wilson, PW, D’Agostino, RB, Parise, H, Sullivan, L, Meigs, JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2005;112:3066–3072.
132. Wilson, PW, Kannel, WB, Silbershatz, H, D’Agostino, RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 1999;159:1104–1109.
133. Wong, MG, Perkovic, V, Chalmers, J, Woodward, M, Li, Q, Cooper, ME, Hamet, P, Har-rap, S, Heller, S, MacMahon, S, et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care.* 2016;39:694–700.
134. Wong, RJ, Singal, AK. Trends in liver disease etiology among adults awaiting liver transplantation in the United States, 2014–2019. *JAMA Netw Open.* 2020; 3:e1920294.
135. Yano, Y, Vongpatanasin, W, Ayers, C, Turer, A, Chandra, A, Carnethon, MR, Greenland, P, de Lemos, JA, Neeland, IJ. Regional fat distribution and blood pressure level and variability: the Dallas Heart Study. *Hypertension.* 2016;68:576–583.
136. Yki-Jarvinen, H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:901–910.
137. Yusuf, S, Joseph, P, Rangarajan, S, Islam, S, Mente, A, Hystad, P, Brauer, M, Kuttly, VR, Gupta, R, Wielgosz, A, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:795–808.
138. Zalunardo, N, Tuttle, KR. Atherosclerotic renal artery stenosis: current status and future directions. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13:613–621.
139. Zhang, H, Huang, T, Shen, W, Xu, X, Yang, P, Zhu, D, Fang, H, Wan, H, Wu, T, Wu, Y, et al. Efficacy and safety of sacubitril-valsartan in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *ESC Heart Fail.* 2020;7:3841–3850.
140. Zhao, L, Zou, Y, Liu, F. Transforming growth factor-beta1 in diabetic kidney disease. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:187.

Capitolul 8. RECUPERAREA BOLILOR CARDIOVASCULARE

*Elena Samohvalov, Silvia Filimon, Alexandra Grejdieru,
Natalia Sumarga*

Noțiuni generale

Reabilitarea cardiovasculară (RCV) este definită de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) ca „ansamblul activităților necesare pentru influențarea procesului evolutiv al bolii și pentru a asigura bolnavilor cea mai bună condiție posibilă, fizică, mentală și socială, încât ei să poată, prin propriile eforturi, să-și mențină sau să-și reia un loc cât mai normal posibil în societate”.

La ora actuală, interesul pentru recuperarea bolnavilor cardiovasculari a crescut în toată lumea datorită mai multor factori:

- Ameliorarea certă a toleranței de efort a bolnavilor cu cardiopatie ischemică supuși recuperării;
- Diminuarea mortalității coronariene la bolnavii cu cardiopatie ischemică supuși recuperării (în special cu IMA);
- Încetinirea progresării sau chiar regresia aterosclerozei coronariene prin măsuri de profilaxie și de prevenție secundară, printre care și recuperarea fizică;
- Ameliorarea evoluției și a calității vieții bolnavilor cardiaci operați, al căror număr este în creștere continuă;
- Diminuarea pe termen lung a costului îngrijirilor medicale la bolnavii supuși recuperării.

Astfel, reabilitarea cardiacă, reprezintă un program educațional și de exerciții fizice care vine în completarea tratamentului medicamentos al diferitor patologiilor cardiovasculare. Scopul său principal fiind îmbunătățirea funcției inimii, ameliorarea capacității funcționale atât a organismului, cât și a confortului psihologic.

Eficiența programului de reabilitare cardiacă este ridicată în cazul pacienților care au suferit sau suferă de: angină pectorală, infarct miocardic, angioplastie cu sau fără stent, intervenții chirurgicale în sfera cardiacă, insuficiență cardiacă, boală arterială periferică, boală venoasă periferică, diabet zaharat, sindrom metabolic, obezitate, hipertensiune arterială.

Respectiv, reabilitarea cardiacă include: evaluarea medicală a pacientului, consilierea și educația acestuia, precum și structurarea unui program individualizat de exerciții fizice.

8.1. Indicațiile recuperării cardiovasculare

Deosebim trei clase de indicații ale recuperării cardiovasculare:

Clasa I: indicații certe care s-au confirmat prin dovezi și argumente științifice ca fiind eficiente.

Clasa II: indicații posibile, ale căror eficiență este probabilă, dar controversată.

Clasa III: contraindicații sau nonindicații ale recuperării.

- ✓ Cardiopatia ischemică este maladia în care recuperarea fizică a fost aplicată pentru prima dată, rămânând și în continuare indicația principală a reabilitării fizice. Rezultatele care se obțin sunt maxime în cazul acestei afecțiuni, eficiența recuperării fiind cert dovedită prin reducerea mortalității și îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Tabelul 8.1. Recomandări de recuperare a pacienților cu sindrom coronarian cronic

Clasa	Indicații
I	• Bolnavii post IMA. Toți bolnavii cu IMA necomplicat trebuie să fie incluși în programe de recuperare. La bolnavii cu IMA complicat, momentul începerii recuperării și indicațiile ulterioare vor fi făcute în dependență de situație. • Bolnavii postchirurgie coronariană. Recuperarea se va întârzia cu trei-șase săptămâni în vederea consolidării plăgii postoperatorii (sternale). • Bolnavii cu angină pectorală de efort. Recuperarea se indică la pacienții cu capacitate de efort redusă sau cu factori de risc asociați care pot fi modificați prin exerciții fizice. Indicația este opțională.
II	• Bolnavii cu ischemie silențioasă. • Bolnavii cu angină pectorală de efort stabilă cu prag anginos înalt. • Bolnavii cu angină pectorală vasospastică. Se indică doar în situația în care pacienții sunt deconționați fizic sau asociază și alți factori de risc pentru cardiopatia ischemică.

• Cardiopatiile valvulare

În ultimul timp, prevalența bolilor cardiace valvulare este în creștere, de aceea continuă să aibă o importanță în orice serviciu de cardiologie. Creșterea participării în programul de reabilitare cardiovasculară a pacienților cu boli cardiace valvulare este o provocare, deoarece frica este principala cauză a incidenței scăzute a activității fizice. Prin urmare, este importantă participarea unor cadre medicale calificate cu privire la siguranța acestor programe. Recomandările antrenamentului fizic la acest grup de pacienți sunt direcționate, în primul rând, către leziunile care au un grad moderat sau sever, deoarece pacienții cu leziuni ușoare și asimptomatice fără modificări hemodinamice nu au nici o restricție la practicarea activităților fizice.

Tabelul 8.2. Recomandări de recuperare a pacienților cu valvulopatii

Clasa	Indicații
I	Bolnavii postintervenție chirurgicală. De obicei, bolnavii deconționați sever prin inactivitate prelungită anterior intervenției chirurgicale. Se va ține cont neapărat de defectele valvulare restante și de prezența sau de absența hipertensiunii pulmonare.
II	Bolnavii cu valvulopatii neoperate, fără indicație chirurgicală, care doresc să-și crească capacitatea de efort. Bolnavii cu valvulopatii cu indicație chirurgicală, care refuză sau nu pot efectua intervenția chirurgicală. Se indică recuperarea în scopul menținerii unei capacități de efort convenabile. Bolnavii cu valvulopatii neoperate, anterior intervenției chirurgicale, în cazul în care prezintă factori de risc pentru intervenția chirurgicală: obezitate, insuficiență respiratorie, dislipidemii etc.

- **Cardiopatii congenitale**

Tabelul 8.3. Recomandări de recuperare a pacienților cu cardiopatii congenitale

Clasa	Indicații
II	Bolnavii cu cardiopatii congenitale simple (DSA; DSV; PCA) deconționați fizic, anterior intervenției chirurgicale. Programele de reabilitare vor fi de scurtă durată și intense. Bolnavii cu intervenții paliative. Vor urma un program de recuperare care va avea drept scop, în primul rând, evitarea deconționării fizice a bolnavilor.

- **Insuficiența cardiacă**

Insuficiența cardiacă este o problemă majoră, în special în cadrul populației în vârstă. Deși patologia primară IC rezultă din anomalii ale funcției CV, modificările fluxului sangvin periferic, metabolismului și morfologiei mușchilor scheletici, contribuie într-o măsură mare la simptomatologia bolnavului.

Exercițiile fizice regulate la persoanele cu IC sunt sigure și asociate cu o creștere a consumului de oxigen cu 16%. În ceea ce privește mecanismele hemodinamice centrale, pacienții care intră în programul de RCV prezintă o creștere a DC de vârf.

Antrenamentul fizic induce o serie de adaptări ale mușchilor scheletici, inclusiv creșterea masei musculare, creșterea conținutului de mitocondrii, activității enzimelor oxidative și schimbarea distribuției tipului de fibre.

În ciuda beneficiilor cunoscute ale programului de exerciții fizice, puțini pacienți cu IC intră în programul de RCV. Pacienții respectivi au o aderență slabă la aceste programe din cauza limitării fizice pe care o prezintă.

Pentru o evaluare mai favorabilă a prognosticului și pentru o prescripție optimă a antrenamentului fizic, este important să se efectueze un test cardiopulmonar. Testul de mers de 6 min. la fel poate contribui la evaluarea stării fizice și la prescripția programului corect.

La acești pacienți se recomandă exerciții predominant aerobice, efectuate continuu sau cu creșteri mici și treptate ale frecvenței și ale intensității. De asemenea, pot fi efectuate și exerciții de rezistență dinamică, cu un număr mare de repetări.

Tabelul 8.4. Recomandări de recuperare a pacienților cu insuficiență cardiacă

Clasa	Indicații
I	• Bolnavii cu IC în clasa II și III NYHA cu performanța ventriculului stâng scăzută. Antrenamentele fizice cresc cu 25-30% capacitatea de efort și contribuie la ameliorarea miopatiei periferice. • Recuperarea se începe în spital și continuă ambulator, instituționalizat sau neinstituționalizat. Este zilnică, de durată lungă și intensitate moderată (trei-patru luni).
II	• Bolnavii cu IC în clasa IV NYHA. Vor realiza exclusiv exerciții respiratorii și eventual de mers care împiedică sau întârzie invalidarea bolnavilor. • Bolnavii cu indicație de transplant cardiac. Recuperarea fizică poate întârzia necesitatea transplantului cardiac și scădea riscul acestuia.

• **Posttransplant cardiac**

În ciuda faptului că au primit o inimă cu funcție sistolică normală, pacienții transplantați au intoleranță la efort după operație. Aceasta este cauzată de absența inervației simpatice a miocardului, de anomalii ale mușchilor scheletici (care se dezvoltă înainte de transplant) și de scăderea forței musculare scheletice.

Pacienții supuși transplantului se caracterizează prin:

- Diferențe în răspunsurile cardiopulmonare și neuroendocrine;
- FCC >90 b/min;
- TA sistemică crescută.

Tabelul 8.5. Recomandări de recuperare a pacienților posttransplant cardiac

Clasa	Indicații
I	Obligator la toți bolnavii posttransplant cardiac, dacă este întârziată o perioadă de aproximativ trei luni de la intervenția chirurgicală, timp în care apar majoritatea complicațiilor infecțioase.

• **Hipertensiunea arterială**

Tabelul 8.6. Recomandări de recuperare a pacienților cu hipertensiune arterială

Clasa	Indicații
II	Exercițiile fizice reduc valorile TA, complicațiile și incidența cardiopatiei ischemice asociate. De regulă, se efectuează ambulator instituționalizat sau neinstituționalizat. Antrenamentul fizic instituționalizat se va efectua în servicii de recuperare doar în cazuri speciale. Indicația este opțională.

• **Boala arterială periferică**

Ateroscleroza membrelor inferioare sau boala vasculară periferică, are o incidență anuală de 20 : 1000 persoane > 65 de ani. Această maladie generează claudicația intermitentă (durere ischemică) care poate provoca limitări fizice la persoanele afectate.

Programul de reabilitare cardiovasculară face parte din tratamentul clinic. În momentul evaluării, membrii serviciului de reabilitare cardiovasculară trebuie:

- 1) Să evalueze istoricul medical al pacientului (factori de risc pentru BCV; existența bolii coronariene; medicație obișnuită etc.)
- 2) Să efectueze și/ sau să solicite un test de stres, pentru a identifica:
 - a) Pragul de debut al durerii ischemice la nivelul extremității;
 - b) Răspunsul hemodinamic la exerciții;
 - c) Coexistența bolii coronariene.

Tabelul 8.6. Recomandări de recuperare a pacienților cu grad avansat de arteriopatie periferică

Clasa	Indicații
I	• Bolnavii aflați în stadiul II și III de evoluție a bolii (clasificarea Leriche-Fontaine). Evaluarea cardiacă prealabilă este obligatorie. Se desfășoară ambulator instituționalizat. Programele de reabilitare se întocmesc particular (gimnastică vasculară, exerciții de mers etc.). Durata este, în mediu, de 6-12 săptămâni. • Bolnavii după chirurgia de revascularizare a arteriopatiilor.
II	• Bolnavii după angioplastie periferică.

• **Cazuri particulare**

✓ **Genul feminin** – majoritatea trialurilor clinice de reabilitare s-au făcut pe subiecți de gen masculin. Studiile din ultimii ani au elucidat utilitatea recuperării la femei, rezultatele obținute fiind atât creșterea capacității de efort, cât și influențarea bolii cardiace. Totodată, beneficiile psihologice ale reabilitării cardiovasculare sunt crescute față de cele obținute la bărbați, la fel ca și beneficiul în influențarea altor factori de risc ai bolii cardiace ischemice.

✓ **Bolnavii vârstnici** – studiile din ultimii ani au demonstrat că la acești bolnavi recuperarea este benefică. Chiar dacă beneficiul absolut este mic, beneficiul relativ este mare în ceea ce privește creșterea capacității de efort, dar și îmbunătățirea calității vieții. Un motiv în plus pentru recuperarea la acești pacienți este utilitatea combaterii factorilor de risc. De asemenea, numărul de intervenții chirurgicale pe cord la vârstnici este în continuă creștere și reprezintă o indicație în plus pentru reabilitarea cardiovasculară. Recuperarea va fi mai lentă (6-12 săptămâni) și se va recurge frecvent la efort fizic moderat. Se va ține cont neapărat de problemele particulare ale vârstei și, în primul rând, de afecțiunile osteoarticulare.

8.2. Contraindicațiile recuperării cardiovasculare

Se referă strict la măsurile de recuperare fizică, psihologică și de prevenție secundară necesare de a fi aplicate.

Tabelul 8.7. Contraindicațiile recuperării cardiovasculare

Contraindicații pentru teste de efort și antrenament	1. Faza precoce după sindrom coronarian acut (până la 2 zile). 2. Aritmii cardiace netratate ce pun viața în pericol. 3. Insuficiența cardiacă acută (în timpul perioadei inițiale de instabilitate hemodinamică). 4. Hipertensiune arterială necontrolată. 5. Bloc atrioventricular avansat. 6. Miocardita și pericardita acută. 7. Stenoză aortică simptomatică. 8. Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă severă. 9. Boală sistemică acută. 10. Tromb intracardiac.
Contraindicații pentru antrenament	1. Agravarea progresivă a toleranței la efort sau dispnee de repaus timp de trei-cinci zile anterioare. 2. Ischemie semnificativă în timpul exercițiilor de intensitate joasă (2 Mets, 50W). 3. Diabet zaharat necontrolat. 4. Embolie recentă. 5. Tromboflebită. 6. Fibrilație atrială cu debut nou / flutter atrial.
Risc crescut pentru antrenament fizic	1. Creștere cu >1,8 kg de masă corporală peste 1-3 zile anterioare. 2. Terapie cu dobutamină concomitent, continuu sau intermitent. 3. Scăderea tensiunii arteriale sistolice la exercițiu. 4. NYHA clasă funcțională IV. 5. Aritmii ventriculare complexe în repaus sau care apar la efort. 6. Repaus în decubit dorsal cu frecvența cardiacă >100b/min. 7. Comorbidități preexistente cu limitarea toleranței la efort.

8.3. Structura unităților de reabilitare cardiovasculară

Unitățile de recuperare cardiovasculară sunt organizate, de regulă, în patru niveluri: servicii de recuperare, compartimente de recuperare, secții de recuperare și centre de recuperare, unitatea de bază fiind serviciul de recuperare.

În toate situațiile, unitățile de recuperare trebuie să aibă disponibile locuri unde se pot acorda servicii în terapie intensivă sau în apropierea unei secții de terapie intensivă cu profil coronarian (preferabil) sau alt profil.

1. Serviciul de recuperare

• Laborator de evaluare-testare

- ✓ Bicicletă ergometrică (1)
- ✓ Covor rulant

- ✓ ECG
- ✓ Defibrilator
- ✓ Ergospirometru
- ✓ Trusă de urgență pentru reanimare
- **Sală de antrenament**
 - ✓ Biciclete ergometrice (2)
 - ✓ ECG monitor
 - ✓ Defibrilator
 - ✓ Trusă de urgență pentru reanimare
- **Sală de așteptare**
- **Secretariat**
- **Grup sanitar, vestiare**
- **Personal**
 - ✓ Medic cu competențe în testarea de stres
 - ✓ Profesor de cultură fizică medicală/kinetoterapeut (2)
 - ✓ Asistent medical (2) dintre care unul cu specializare în dietetică
 - ✓ Psiholog
- 2. **Compartimentul de recuperare**
 - Un serviciu de recuperare
 - ✓ Dotat cu ecograf (minim 1)
 - ✓ Psiholog
 - 10-25 de paturi dotate corespunzător cu medici și personal medical
- 3. **Secția de recuperare**
 - Organizarea este identică cu a compartimentului de recuperare, dar cu 25-50 de paturi
 - La laboratorul de testare, opțional:
 - ✓ Ecocardiografia Doppler (1)
 - ✓ Holter ECG (1)
- 4. **Centrul de recuperare**
 - Organizare identică cu a secției de recuperare, dar cu:
 - ✓ Mai multe secții de recuperare, opțional
 - ✓ Laborator de testare dotat cu:
 - Covor rulant
 - Holter ECG
 - Ergospirometru pentru respirație în circuit închis
 - Doppler color
 - Teste lipidice
 - 2 săli de antrenament
 - Recuperare fizică faza 1, 2, 3.
 - Atribuții didactice și metodologice.

Tabelul 8.8. Componentele reabilitării cardiovasculare

Componente	Intervenții
1. Evaluarea pacientului	• Istoric clinic • Examenul fizic • Examen de laborator: - hemoleucograma - lipidograma - creatinina - glucoza - testul de toleranță la glucoză - proteina C reactivă (PCR) • Teste complementare: - ECG (detectarea aritmiilor) - Testul de stres - Testul de mers pe jos 6 min - Imagistică exercițională sau farmacologică la cei cu ECG neinterpretabilă - Raport psihologic despre starea psihologică a pacientului
2. Urmărirea activității fizice	30-60 min, șapte zile/săptămână (minim cinci zile), de intensitate moderată - mobilizarea este asistată de către un kinetoterapeut, asistent medical sau medic - FCC de repaus nu trebuie să depășească 90/min. - TAs > 90 mmHg.
3. Antrenamentul	- Programe de antrenamente cu supraveghere, în cazul pacienților cu risc înalt (IC, IM, revascularizare) - Antrenarea rezistenței două zile/săptămână. Cu spitalizare în secții de recuperare pentru bolnavii cu complicații și cu capacitate de efort sub 5 METS sau la domiciliu (opțional) - La începutul antrenamentului poate fi luată nitroglicerina profilactic
4. Educație nutrițională	- Dieta mediteraneană pentru toți pacienții - Activitatea fizică zilnică - Încurajarea consumului de Omega-3 (pește sau capsule, câte una pe zi) - Urmarea fazei II
5. Masa corporală	- Indicele masei corporale (IMC): menținerea acestuia printr-un echilibru de activitate fizică, aport caloric și program de comportament formal ($IMC = 18,5 - 25,9 \text{ kg/m}^2$) Circumferința taliei: - Este necesară modificarea stilului de viață dacă circumferința taliei este > 89 cm la femei/ >103 cm la bărbați - Reducerea treptată a greutateii corpului cu 10% din greutatea inițială

6. Evaluarea profilului lipidic	- De preferat în termeni de 24 h după evenimentul acut - Tratamentul hipolipemiant: • Statine • Hiper-TG >150 mg/dl – accentuarea antrenamentului fizic, înlăturarea consumului de alcool, renunțarea la fumat • Hiper-TG 200-499 mg/dl – adăugarea fibratilor • Hiper-TG > 500 mg/dl – Omega3 + AG
7. Monitorizarea tensiunii arteriale	- TA <130/80 mmHg - Modificarea stilului de viață (reducerea greutateii, activitate fizică mai intensă, consum de fructe și de legume, reducerea consumului de sare, renunțarea la fumat etc.) - medicația necesară maladiei asociate pentru a atinge TA țintă.
8. Resurse umane	a) Cardiolog calificat (dirijează programul și prescrie limitele de siguranță ale exercițiilor) b) Asistent medical (îndeplinirea instrucțiunilor medicului la educarea pacientului referitor la maladia pe care o are) c) Kinetoterapeut – cu cunoștințe în resuscitare cardiopulmonară; educă pacienții în legătură cu exercițiile și obiceiurile sănătoase de viață; aplică exercițiile de aerobică, forță musculară și flexibilitate cu limitele de siguranță pentru pacient. d) Nutriționist – efectuează diete personalizate pentru a controla factorii de risc. e) Psiholog – asigură examinarea calității vieții și consiliere psihologică necesară. f) Asistent social – coordonează cu pacientul și cu familia cu privire la problemele legate de spitalizare/muncă.
9. Resurse materiale	Sală de sport pentru RCV: - bandă de alergat; - biciclete staționare; - greutate; - ergometru; - benzi elastice; - cronometru; - ECG etc.

8.4. Metodologia recuperării. Perioadele de reabilitare

Reabilitarea cardiacă se desfășoară în trei faze: intraspitalicească, recuperarea propriu-zisă și faza de menținere.

Faza 1 sau faza intraspitalicească se aplică la bolnavii post IMA sau post-chirurgie cardiacă și are ca scop asigurarea capacității de autoîngrijire și a independenței de deplasare. Faza intraspitalicească cuprinde de obicei trei etape, însă se mai poate include o etapă intermediară care durează de la externare până la includerea în programele de recuperare, având o durată de una-trei săptămâni (patru-șase săptămâni postchirurgie cardiacă).

Tabelul 8.9. Stadializarea recuperării cardiovasculare a bolnavilor post-IMA

Etapa	Activități
Etapa I	✓ ziua 1-4; ✓ începe la 24 h de la evenimentul acut dacă bolnavul este asimptomatic (durere absentă); ✓ mișcări libere în pat; ✓ exerciții de respirație, mișcări pasive și active ale membrelor (asistat); ✓ bolnavul șade în pat și se hrănește singur (din ziua a doua); ✓ șade în pat cu picioarele atârând la marginea patului 1-2h/zi (din ziua a doua); ✓ folosește o comodă așezată lângă pat (din ziua a doua sau a treia); ✓ toaletă parțială în pat (asistat) din ziua a doua sau a treia.
Etapa II	✓ ziua 5-14; ✓ șade nelimitat la marginea patului (sau în fotoliu lângă pat); ✓ se deplasează liber în salon (inițial asistat) și la baie (lângă salon); ✓ toaletă parțială la baie; ✓ în ultimile zile mers progresiv pe coridor 50-200 m de două-trei ori pe zi (asistat).

Faza II sau recuperarea propriu-zisă este perioada în care bolnavul obține capacitatea maximă de efort în raport cu afecțiunea pe care o prezintă.

Programul de reabilitare se poate desfășura în câteva moduri:

a) cu spitalizare temporară în secții sau în departamente de recuperare pentru bolnavii cu evoluție complicată a maladiei și cei cu capacitate de efort sub 5 METs, urmată de continuarea programului ambulatoriu în centre specializate sau la domiciliu;

b) ambulatoriu instituționalizat în instituții medicale ambulatorii sau în centre specializate pentru cazurile necomplicate cu risc redus sau moderat;

c) ambulatoriu neinstituționalizat și nesupravegheat la domiciliu sau supravegheat prin metode de telemonitoring pentru cazurile necomplicate.

Faza II are ca scop:

- să redea bolnavului maximum din capacitatea fizică compatibilă cu starea funcțională a cordului;
- să contribuie la creșterea capacității funcționale până la 7 METS (3-5 METS în ICC) și reducerea MVO₂ pentru un anumit nivel al VO₂.

De asemenea, poate ameliora circulația colaterală și performanța cardiacă (discutabil).

La final este binevenit, neobligatoriu, repetarea testului de efort fizic dozat limitat de simptome, îndeosebi pentru persoanele la care se decide angajarea în câmpul muncii.

Pentru a încadra pacienții într-o anumită clasă de risc evolutiv, inițial este obligatoriu de a efectua:

- examenul clinic obiectiv minuțios;
- electrocardiograma;
- ecocardiografia (dacă nu s-a efectuat înaintea externării);
- testul de efort maximal limitat de simptome sau ergospirometria (dacă nu s-a efectuat înaintea externării);
- monitoring Holter ECG.

Având o durată de trei-șase săptămâni, în anumite cazuri 6-12 săptămâni sau peste (IC), numărul de ședințe de antrenamente va fi de 20-40, frecvența antrenamentelor fiind de trei-cinci pe săptămână, iar în insuficiența cardiacă – obligatoriu zilnic.

Reabilitarea fizică/antrenamentul propriu-zis este constituit din trei grupe/ tipuri de exerciții fizice care trebuie să fie efectuate cu o intensitate și un impact redus în primele două săptămâni, pentru adaptarea inițială și prevenirea leziunilor musculoscheletice:

1. *Exerciții aerobice*: intensitatea lor trebuie să se potrivească tabloului clinic, nivelului de risc și obiectivelor pacientului. Inițial este necesar de a efectua un test de stres pentru a evalua răspunsul ECG, capacitatea fizică și TA la stres.

2. *Exerciții de rezistență*: de întărire a mușchilor trebuie începute treptat cu sarcini ușoare, mărindu-se pe parcurs intensitatea lor. Obiectivul în etapa dată este de a fi asigurați că bolnavul execută corect și cu progresie sarcinile. Se pot efectua de 2-3 ori pe săptămână, 6-15 repetări pe grupă musculară, la intervale de 1 min.

3. *Exerciții de flexibilitate*: trebuie efectuate corect și fără disconfort, respectând limitările musculoscheletice. Sunt eficiente atât la inițierea, cât și la sfârșitul ședințelor de reabilitare.

Tabelul 8.10. Caracteristicile efortului fizic admisibil post-IMA

Reabilitare fizică	Volumul efortului
Ședința de antrenament	✓ durata totală a unei ședințe trebuie să cuprindă 30-60 min.; ✓ se inițiază în primele 10 min. cu încălzire, următoarele 30-40 min. constituie antrenamentul propriu-zis, iar ultimele 10 min. revenirea; ✓ cicloergometru; ✓ înotul; ✓ mersul rapid; ✓ în ICC – exerciții fizice, mers rapid și cicloergometrie.

Supravegherea antrenamentului	Se monitorizează starea pacientului pe tot parcursul antrenamentului de reabilitare, și anume: ✓ FCC (determinată de către bolnavi în cazul recuperării neinstituționale); ✓ TA; ✓ rata de autoapreciere a efortului (scala Borg: 12-14 puncte – optim; sub 12 – inefficient; peste 16 puncte – periculos); ✓ ECG: - IC congestivă sau FE < 30%; - ST > 2 mm la Testul de efort; - angor < 5 METS; - disritmii cardiace maligne în antecedente (FiV resuscitată, TV, EV > 3 Lown sau TV nesuștinută); - TAs nu crește sau scade > 20 mm Hg la test de efort prererupere
Intensitatea efortului	Efort intens: - nu în ICC; - 60% din VO₂ max; - FCC: 70-75% din FCC max; - 10 bătăi/min sub pragul anginos; Efort moderat: - indicat în ICC; - 50% din VO₂ max; - fără risc aritmogen sau de scădere a activității VS; Scala Borg: - 12-14 p – optim; - sub 12 p – inefficient; - peste 16 p – periculos.

Măsurile de prevenție secundară și de recuperare psihologică vor fi aplicate pe parcursul întregii faze. La sfârșitul fazei II se va face evaluarea capacității de efort postantrenament printr-un nou test de efort maximal limitat de simptome, acesta fiind obligatoriu la bolnavii la care trebuie să se facă expertizarea capacității de muncă și care doresc să-și reia activitatea. La restul bolnavilor acest test este opțional.

Expertizarea capacității de muncă se va face prin colaborare cu medicul de expertiză a capacității de muncă, având în vedere că un bolnav poate presta o activitate de opt ore cu un consum de oxigen de maximum 40% din VO₂max realizat la testul de efort și o activitate de patru ore cu un consum de oxigen de maximum 60% din VO₂max realizat la testul de efort.

Faza III sau faza de menținere are durată indefinită, iar exercițiile fizice fac parte din viața de zi cu zi. Programul trebuie actualizat periodic și adaptat la profilul și la comorbiditățile fiecărui pacient. Bolnavii își ameliorează capa-

citarea de efort obținută în faza a II-a. Se poate desfășura ambulator neinstituționalizat, instituționalizat sau intraspitalicesc, în spitale de recuperare special destinate fazei a III-a.

- **Durata:** este nedeterminată, de obicei toată viața, dar sunt recomandate trei-cinci sesiuni săptămânale, în timp de cinci-șase luni (poate fi prelungit în unele cazuri);
- **Obiective:**
 - creșterea sau menținerea capacității funcționale din faza a II-a;
 - controlul TA, colesterolului și glicemiei;
 - controlul greutății și nutriției adecvate;
 - asigurarea unei susțineri psihologice echilibrate;
 - cost energetic > 7METs;
- **Metodologia:**
 - practicarea unor sporturi (mers, ciclism, vâsliț, natație, patinaj, golf);
 - se continuă activitățile inițiate în a II-a fază;
 - cure anuale de două săptămâni în stațiuni balneoclimaterice.

8.5. Măsurile de profilaxie secundară în reabilitarea cardiovasculară

Măsurile de profilaxie reprezintă o parte componentă a programelor de reabilitare cardiovasculară.

Acestea necesită abordarea atentă și sistematică a combaterii factorilor de risc precum:

✓ Fumatul – toți fumătorii trebuie încurajați să renunțe definitiv la toate tipurile de tutun, urmând programe speciale sau farmacoterapie.

✓ Obezitatea – se vor evalua inițial obiceiurile nutriționale, aportul de calorii și activitatea fizică a pacientului, urmărindu-se obținerea unui indice de masă corporală între 22-25. Trebuie de menționat că greutatea corporală se va reduce treptat, pentru a evita riscul trombotic.

✓ Consumul de alcool – se va reduce la sub 30 g/zi și sub 190g/săptămână.

✓ Factorii psihosociali – se vor evalua toți pacienții pentru a detecta prezența factorilor psihosociali de risc, precum depresia, anxietatea, izolarea socială, stresul la locul de muncă sau în familie, abuzul de alcool și de alte substanțe psihotrope, disfuncție sexuală, etc. Astfel, pe lângă programele de antrenament fizic, se vor asocia ședințe de relaxare, psihoterapie de grup și individuală. Recuperarea necesită colaborarea atât a pacientului, cât și a anturajului său.

✓ Hipertensiunea arterială – se va urmări scăderea TA $\leq$ 130/80 mmHg, dar și reducerile care nu ating valorile țintă pot fi benefice (TA < 140/90 mmHg sau < 130/80 la pacienții cu diabet zaharat, insuficiență renală sau cardiacă cronică, TA < 120/80 mmHg la pacienții cu disfuncție sistolică a VS). Se recomandă atât tratamentul nefarmacologic, cât și cel farmacologic.

✓ Diabetul zaharat – se va urmări echilibrarea valorilor glicemiei cât mai apropiate de cele normale, prin dietă și preparate hipoglicemiante.

✓ Dislipidemia – se va evalua profilul lipidic, dieta, activitatea fizică, tratamentul medicamentos, dacă este cazul, și se va urmări la pacienții cu risc cardiovascular foarte înalt nivelul LDL – colesterolului < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) sau o reducere cu cel puțin 50% dacă linia de bază se află între 1,8 și 3,5 mmol/l (70 și 135 mg /dl), la pacienții cu risc cardiovascular înalt scopul LDL-C, la pacienții supuși tratamentului medicamentos un obiectiv de LDL-C $< 3,0$ mmol/l (< 115 mg/dl) trebuie să fie luat în considerare.

*Anexa 1***Tabelul 8.11. Scala Borg pentru autoevaluarea intensității efortului**

Efort minim	7 8
Foarte ușor	9
Destul de ușor	10 11 12
Oarecum greu	13 14
Greu	15 16
Foarte greu	17 18
Epuizant	19 20

Tabelul 8.12. Clasificarea riscului evolutiv la pacienții cardiaci

NIVELUL RISCULUI	
1. Risc redus:	- Evoluție fără complicații în timpul spitalizării - Fără disfuncție ventriculară stângă semnificativă (FE > 50%) - Fără aritmii complexe, atât în repaus, cât și în timpul efortului. - Absența insuficienței cardiace congestive/simptome post-IM - Absența anginei de efort sau în perioada de recuperare. - Capacitatea funcțională >7 METS.
2. Risc moderat:	- Disfuncție moderată a ventriculului stâng (FE 40-49%); - Aritmie ventriculară clasa I / II Lown în repaus sau la efort; - Ischemie miocardică reziduală moderată și/sau subdenivelare de ST < 2mm la test de efort (TE); - Capacitatea funcțională 5-6,9 METS la distanță de la faza acută cu prag anginos crescut.
3. Risc ridicat:	- Insuficiență severă a funcției VS (FE < 40%); - Aritmii ventriculare severe în repaus sau la efort, clasa III, IV, V Lown. - Ischemie miocardică reziduală severă (prag anginos scăzut și/sau subdenivelare de ST > 2mm la testul de efort); - Infarct miocardic sau chirurgie cardiacă complicată cu șoc cardiogen, IC congestivă; - Capacitatea funcțională < 5 METS.

BIBLIOGRAFIE

1. Abreu A. et al. Standardization and quality improvement of secondary prevention through cardiovascular rehabilitation programmes in Europe: The avenue towards EAPC accreditation programme: A position statement of the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28: 496–509, doi:10.1177/2047487320924912
2. Abreu A., Schmid J-P, Piepoli M. The ESC Handbook of cardiovascular Rehabilitation. First edition published. 2020.
3. Ambrosetti M. et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28: 460–495, doi:10.1177/2047487320913379
4. Anderson L., Oldridge N., Thompson DR., Exercise based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis*. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67:(1).1-12
5. Cowie A, Buckley J, Doherty P, et al. Standards and core components for cardiovascular disease prevention and rehabilitation (review). *Heart*. 2019;105:510–515.
6. Giannuzzi P, Saner H, Björnstad H, Fioretti P, Mendes M, Cohen-Solal A, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: position paper of the working group on cardiac rehabilitation and exercise physiology of the European society of Cardiology *European Heart Journal* 2003; 24: 1273–1278.
7. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update. A scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2007; 115:2675–82.
8. Thomas RJ, King M, Lui K, Oldridge N, Pina IL, Spertus J. AACVPR/ACC/AHA 2007 Performance Measures on Cardiac Rehabilitation for Referral to and Delivery of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Services. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50:1400- 33
9. Moghei M., Oh P., Chessex C., Grace Sh. Cardiac Rehabilitation Quality Improvement A Narrative Review. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2019;39:226-234
10. Pelliccia Antonio et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *European Heart Journal*. 2021; 42:17-96. doi:10.1093/eurheartj/ehaa600
11. Piepoli M, Corra U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: From knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the 92 European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1–17.
12. Piepoli M., Corra U, Adamopoulos S. et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by

- the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:(6):664- 81. doi: 10.1177/2047487312449597.
13. Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S. et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery. *European Journal of Preventive Cardiology* published online 20 June 2012.
 14. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular prevention and Rehabilitation. *European Journal of Heart Failure*. 2011; 13:347-357.
 15. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*. 2012, 33, 1635–1701.
 16. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and 53 Rehabilitation. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2010,17:1–17
 17. Protocolul clinic național “Reabilitarea cardiovasculară”, 2023
 18. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al., Home-Based Cardiac Rehabilitation. A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR), the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2019;140: e69–e89. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000663



Valeriu REVENCO,
șef Disciplina de Cardiologie,
Departamentul Medicină internă,
dr. hab. șt. med., profesor universitar.



Livi GRIB,
șef subdiviziune clinică universitară
Disciplina de Cardiologie,
IMSP SCM „Sfânta Treime”,
dr. hab. șt. med., profesor universitar,
șef Departament Medicina Internă.